

Будковая Марина Александровна

**Обоснование безопасности и эффективности
системной кортикостероидной терапии
полипозного риносинусита**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России).

Научные руководители:

Сергей Валентинович Рязанцев - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Петр Васильевич Начаров - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Карпищенко Сергей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Артюшкин Сергей Анатольевич - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Ведущая организация:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится 07.12.2017 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.091.01 в ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России по адресу: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России.

Автореферат размещён на сайте: <http://vac.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан _____ 2017 г.

Учёный секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук Дроздова Марина Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность 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 соответствии с зарубежным консенсуальным соглашением «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Poliposis 2012» полипозный риносинусит выявляется у 2 – 4,3 % населения Европы, однако частота встречаемости субклинических форм ХПРС значительно выше (Рязанцев С.В., 1991; Larsen P.L., Tos M., 2004)

По данным ряда авторов, доля ближайших рецидивов после хирургического лечения полипозного риносинусита составляет от 19% до 60% случаев, значительно увеличиваясь при сочетании ХПРС с бронхиальной астмой и у больных с астматической триадой (Карпищенко С.А. и соавт., 2016; Овчинников А.Ю., Колбанова И.Г., 2012; Bassiouni A. et al., 2013; Fokkens W.J. et al., 2012; Lamblin C. et al., 1997).

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 (Пухлик С.М., 2010; Рязанцев С.В., Марьяновский А.А., 2006; Трофименко С.Л., 2010).

Степень разработанности темы исследования

В соответствии с утвержденными рекомендациями и стандартами в России и за рубежом основу терапии ХПРС составляют интраназальные глюкокортикостероиды, системная кортикостероидная терапия (СКТ) применяется очень ограниченно, что обусловлено высоким риском развития ряда побочных эффектов (Крюков А.И. и соавт., 2016; Лупырь А.В., 2010; Рязанцев С.В., 2007; Fokkens W.J. et al., 2012). Вместе с тем в последние годы рядом зарубежных авторов сообщается об успешном применении коротких курсов СКТ при лечении и профилактики рецидивов ХПРС (Alobid I. et al., 2006; Hissaria P. et al., 2006; Zele V. et al., 2010). Однако данные исследования разнообразны по

методическим подходам и зачастую не имеют достаточной доказательной базы, что создает необходимость в более детальном изучении эффективности применения СКТ у больных полипозным риносинуситом (Martinez-Devesa P., Patiar S., 2011).

В ограниченном количестве работ, посвященных использованию 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, однако на сегодняшний день не существует единого алгоритма проведения ранней лабораторной диагностики побочных эффектов коротких курсов СКТ и способа контроля по обеспечению безопасности применения данной группы препаратов (Задаева Л. Ф., 2010; Ahmet A. et al., 2011; Huppertz H.I., Pfüller H., 1997; Kiris M. et al., 2016).

Практически не изучены вопросы, касающиеся влияния коротких курсов СКТ на состояние гуморального иммунитета и функциональное состояние механизмов неспецифической резистентности у пациентов с ХПРС при назначении данной терапии.

Таким образом, разработка рациональных, патогенетически обоснованных и безопасных схем консервативного лечения и профилактики рецидивов ХПРС, включающих короткие курсы системных кортикостероидов, а также поиск оптимальных лабораторных методов контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем у больных полипозным риносинуситом при назначении СКТ является актуальным, 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 подверженных 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 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 у пациентов на фоне приема системных кортикостероидов, основанный на динамическом наблюдении за концентрациями общего кортизола в крови и свободной формой кортизола в слюне (патент РФ № 2578972).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного исследований. Применялись общие клинические методы, инструментальные: метод комплексной оценки носового дыхания, эндоскопический, лучевой, лабораторные методы: гематологические, бактериологические, эндокринологические, иммунологические и гистологические, включающие телевизионную микроскопию препаратов переживающих тканей слизистой оболочки носа и статистические методы.

Основные 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 фуората 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.

Личный вклад автора в результаты исследования

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%.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России.

Публикации

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

Степень достоверности и апробация работы

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, 2014, 2015, 2016), 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.).

Апробация диссертации была проведена на заседании Учёного совета ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России 24 августа 2017 г. Протокол заседания № 7.

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.

Внедрение результатов исследования

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 подготовки аспирантов, клинических ординаторов и на циклах усовершенствования по оториноларингологии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России (СПб НИИ ЛОР).

Исследование состояло из двух основных клинических этапов: ретроспективного, выполненного в рамках для изучения структуры больных ХПРС и возможных факторов, имеющих определяющее значение в развитии и рецидивировании полипозного процесса, и проспективного этапа, направленного на изучение эндокринологических, иммунологических, структурных и функциональных показателей у больных хроническим

полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом (ХПРС) вне обострения воспалительного процесса, а также на разработку безопасных и эффективных схем лечения данных больных.

В ходе ретроспективного этапа исследования выполнен анализ медицинских карт 359 пациентов, проходивших плановое оперативное лечение по поводу полипозного риносинусита в двух медицинских учреждениях: БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» (ВКОБ №1) в период с 2010 по 2012 гг. (группа 1 – 152 больных) и в СПб НИИ ЛОР в период с 2012 по 2016 гг. (группа 2 – 207 пациентов), а также изучены результаты 60 гистологических исследований препаратов ткани интраоперационно удаленных носовых полипов, 30 из которых были выполнены в БУЗ Воронежской области "Воронежское областное патологоанатомическое бюро", а другие 30 гистологических исследований были проведены в ООО «Независимые лаборатории» (Санкт-Петербург).

В проспективной части диссертационного исследования обследовано 300 пациентов с ХПРС, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение СПб НИИ ЛОР за медицинской помощью. Из этого числа 39 человек не были включены в основную программу исследования в связи с несоответствием критериям включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие двустороннего полипозного процесса в полости носа и/или околоносовых пазух, отсутствие непереносимости кортикостероидов, беременности, обострения гнойного процесса, установленных психических расстройств, наркотической зависимости, муковисцедоза, отсутствие в анамнезе заболеваний не контролируемых стандартной терапией и являющихся противопоказанием к назначению системных стероидов, отсутствие в анамнезе приема системных кортикостероидов по поводу ХПРС или за последние 3 месяца по поводу бронхиальной астмы (астматической триады).

Из 300 обследованных пациентов 245 больным было проведено консервативное лечение в соответствии с разработанными в ходе диссертационного исследования схемами комбинированной кортикостероидной терапии. В их число вошли 188 пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления (группа 3), разделенные на 2 подгруппы: 3а – 125 пациентов без сопутствующей патологии бронхолегочной системы, 3б – 63 пациента с бронхиальной астмой или астматической триадой. Группу 4 составили 57 больных с гнойно-полипозным риносинуситом вне обострения воспалительного процесса, разделенные на подгруппы: 4а. – 30 пациентов без сопутствующей патологии бронхолегочной системы, 4б. – 27 больных с астматической триадой или сопутствующей бронхиальной астмой. В 5 группу вошли 16 пациентов с ХПРС, из общего числа обследованных больных, которым в плановом порядке была

проведена видеоэндоскопическая полисинусотомия и назначена в послеоперационном периоде стандартная противорецидивная терапия интраназальными кортикостероидами.

Обследование пациентов включало в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания. При этом особое внимание уделялась наличию сопутствующей соматической патологии. Оценку степени выраженности затруднения носового дыхания, нарушения обоняния и выделений из носа проводили по принятой шкале от 0 до 4 баллов.

Видеоэндоскопическое исследование полости носа проводилось в соответствии с общепринятой методикой ригидными торцевыми эндоскопами системы Hopkins. 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. Оценка функции носового дыхания выполнялась с использованием комплекса «RHINO-SYS» фирмы Happersberger Otopront GmbH (ФРГ) и определением показателей передней активной риноманометрии, акустической риноманометрии и ринорезистометрии (Clement P.A., Gordts F., 2005). КТ околоносовых пазух проводилось на многослойном спиральном компьютерном томографе «СОМАТОМ Emotion 16» фирмы Siemens (ФРГ) Степень распространенности полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах оценивали согласно классификации Г.З. Пискунова и С.З. Пискунова (2002).

Лабораторные исследования проводились в лабораторно-диагностическом отделе СПб НИИ ЛОР. Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора ABX Micros-60 OT8 (Hologic, Франция). Определение иммуноглобулинов классов А, М, G и E проводилось методом турбидиметрии с использованием полуавтоматического анализатора BTS-350 и наборов реагентов фирмы Biosystems (Испания). Фагоцитоз нейтрофилов крови анализировали методом, основанным на определении их поглотительной способности (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990). Микробиологическое исследование отделяемого из полости носа включало видовую идентификацию микроорганизмов согласно приказу МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» с использованием 5% кровяного агара и дополнительных питательных сред (Лабинская А.С., 1978), а также применением коагуляционных экспресс-диагностикумов (НПО «АКВАПАСТ», Санкт-Петербург). Содержание кортизола в сыворотке крови и в слюне определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» с использованием автоматического анализатора Элексис 2010 и реагентов фирмы Hoffmann-La Roche (Швейцария). Исследование двигательной

активности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа выполнялось с использованием метода телевизионной прижизненной микроскопии препаратов в переживающих тканях под световым микроскопом «Olympus» (Япония) (Самойлов В.О. и соавт., 2004; Захарова Г.П., Шабалин В.В., 2008) и с помощью компьютерной программы ММС MultiMeter.

Гистологические препараты готовились из фрагментов тканей носовых полипов с окраской срезов гематоксилин-эозином по Ван – Гизону (Теодор И.Л. и соавт., 1995).

Для определения соответствия выборки распределению использовалась оценка критериев согласия с помощью критерия Хи-квадрат. Значимость изменений в одной выборке или различий результатов для разных выборок оценивалась по Т-критерию Стьюдента или критерию Уилкоксона. Для оценки границ разброса параметров использовалась оценка доверительного интервала. Аналитический и статистический компоненты работы, построение таблиц и графиков осуществлялись с помощью 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного этапа исследования. В 1-й группе соотношение мужчин и женщин составило 1,7:1. Средний возраст мужчин – $58,07 \pm 6$ года, женщин – $55,03 \pm 4$ года. Во 2-й группе соотношение мужчин и женщин составило 2,5:1. Средний возраст мужчин был $42,53 \pm 11$ года, а средний возраст женщин – $44,03 \pm 7$ года.

В 1-й группе у 98 (64,5%) пациентов и во 2-й группе у 97 (47,8%) длительность заболевания от момента появления первых симптомов заболевания до проведения оперативного вмешательства составила более 10 лет, что, по нашему мнению, обусловлено несвоевременным обращением за медицинской помощью.

Значительное сокращение средней продолжительности ремиссии до $1,7 \pm 0,2$ года между полипотомиями носа установлено при сочетании полипозного риносинусита с бронхиальной астмой у 19 (26,8%) больных 1-й группы и у 21 (30,4%) пациента 2-й группы, а также при полипозно-гнойном характере течения риносинусита до $2,4 \pm 0,6$ года у 15% больных по сравнению с межрецидивным периодом у больных ХПРС без бронхиальной астмы и гнойно-полипозного процесса, составившим у пациентов СПб НИИ ЛОР $6,7 \pm 0,3$ года, против $4,6 \pm 0,4$ года у больных ВКОБ №1. Соотношение ранее перенесенных пациентами 2-й группы функциональных эндоскопических хирургических вмешательствам в полости носа по поводу полипозного процесса, по отношению к

петлевым полипотомия составило 3,7:1, против 2,3: 1 - у больных 1-й группы, что следует расценивать как дополнительный фактор, влияющий на продолжительность межрецидивного периода ХПРС.

Ретроспективное изучение результатов гистологических исследований тканей интраоперационно удаленных носовых полипов и сопоставление полученных результатов с данными анамнеза пациентов позволило выделить 3 типа гистологической картины. Это выявлено впервые. I тип выявлен в 48,3% всех образцов, характеризовался преобладанием лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы и присутствовал у 45,0% пациентов без сопутствующей патологии бронхолегочной системы и признаков гнойного воспаления, II тип выявлен в 28,3% гистологических исследований, отличался выраженной эозинофильной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки носовых полипов и выявлялся преимущественно у больных с астматической триадой или бронхиальной астмой (76,5%). III тип присутствовал в 23,4% гистологических заключений, характеризовался преобладанием воспалительной инфильтрации стромы полиморфноядерными лейкоцитами и выявлялся в основном у больных с ХПРС (71,4%).

Перспективный этап исследования. До лечения у пациентов 3-й группы нарушение обоняния соответствовало $3,62 \pm 0,11$ балла, затруднение носового дыхания - $2,56 \pm 0,96$ балла и наличие выделений из носа - $2,09 \pm 0,74$ балла. У обследуемых 4-й группы среди клинических симптомов преобладали выделения из носа - $3,41 \pm 0,79$ балла, отсутствие обоняния оценивалось пациентами в среднем в $3,11 \pm 0,19$ балла, а нарушение носового дыхания в $2,23 \pm 0,67$ балла.

В клиническом анализе крови у больных полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом отсутствовали признаки острого воспаления, однако у 69% пациентов 4-й группы зарегистрирована нейтропения, что может являться предрасполагающим фактором для развития транзиторного иммунодефицита и оказывать влияние на реализацию механизмов неспецифической резистентности.

Определение показателей неспецифической резистентности выявило статистически значимое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по отношению к референтным значениям (65 – 95%) ($p < 0,05$) у пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления до $42,3 \pm 4,7\%$ и у больных с ХПРС до $40,3 \pm 6,9\%$, что является объективным доказательством нарушений в системе неспецифического клеточного иммунитета, происходящих на фоне хронического воспалительного процесса, в большей степени при гнойно-полипозной форме риносинусита.

Концентрации иммуноглобулинов А, М и G в крови у пациентов 3-й и 4-й групп не имели статистически значимых отклонений от физиологической нормы ($p > 0,05$) (таблица

1), что не согласуется с данными ряда авторов (Еременко Ю. Е., 2015; Русанова Е.В. и соавт., 2008; Vanlerberghe L. м., 2006; Vanlerberghe L. et al., 2014).

Таблица 1 - Содержание иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови у пациентов в группах исследования до лечения

Иммуноглобулины, г/л	3 группа		4 группа	
	3а.	3б.	4а.	4б.
Ig A (норма 0,7 – 4,0)	2,20±1,02	2,24±0,81	2,17±1,15	1,90±1,06
Ig M (норма 0,4 – 2,3)	1,24±0,69	1,33±0,60	1,09±0,37	1,16±0,79
Ig G (норма 7 – 16)	10,90±3,69	11,48±4,59	9,50±3,04	8,48±3,45

В подгруппе 3б. у 56 (88,9%) больных концентрация общего Ig E в крови до лечения составила 356,7±98,60 МЕ/мл, у обследуемых 4-й б. подгруппы у 21(77,8%) больных – 254,60 ±135,31 МЕ/мл.

Отсутствие повышения уровня общего Ig E у 9 (14,3%) пациентов 3б. группы (76,49±18,61 МЕ/мл) и 6 (22,2%) больных 4б. подгруппы (53,20±24,31 МЕ/мл) с бронхиальной астмой не является признаком отсутствия сенсibilизации, т.к. концентрация специфических антител IgE значительно ниже по сравнению с пулом общих иммуноглобулинов E.

При телевизионной прижизненной микроскопии (n=60) препаратов слизистой оболочки полости носа у 30 больных 3-й группы и 30 пациентов 4-й группы до лечения не получено статистически значимых различий ($p>0,05$) между значениями частоты биения ресничек (ЧБР) в области нижней носовой раковины и в области носового полипа. Средние значения ЧБР у здоровых добровольцев в области нижней носовой раковины составили 13,9±3,9 Гц. У пациентов с полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления выявлено преимущественное преобладание зон с низкой величиной ЧБР (4-6 Гц), присутствующих на 33,8% - 47,9% общей площади изучаемых препаратов полипов, среднее значение ЧБР в области нижней носовой раковины составило 9,8±4,5 Гц (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика частоты биения ресничек мерцательного эпителия в области носового полипа до и 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	-	-	-

У пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом преобладали зоны со слабой ЧБР (1-4 Гц) на 38,8% - 41,5% площади и низкой ЧБР (4-6 Гц) на 25%-33,5% площади, а в отдельных участках препаратов наблюдалось полное отсутствие двигательной активности ресничек. Среднее значение ЧБР в области нижней носовой раковины составило $5,2 \pm 4,5$ Гц. При экспериментально выполненной перфузии исследуемых микропрепаратов физиологическим раствором наблюдалось появление двигательной активности ресничек в тех участках препаратов, где она прежде отсутствовала, а также отмечалось статистически значимое увеличение зон со средней ЧБР до 48,4% против 11,2% ($p < 0,05$) за счет эвакуации вязкого слизистого отделяемого с поверхности ресничек.

При изучении цитологических и гистологических препаратов слизистой оболочки полости носа и тканей носовых полипов у пациентов 3-й и 4-й групп было обнаружено преимущественное присутствие цилиндрического многорядного реснитчатого эпителия с полностью сохранными цилиндрическими клетками (рисунок 1). Количество зон с метаплазией и переходом эпителия в однорядный кубический, а также участки с отсутствием реснитчатых клеток и видоизмененными реснитчатыми клетками были единичными.



Рисунок 1 - Результаты цитологического и гистологического исследования слизистой оболочки полости носа пациента 3-й группы: А – сохранные реснитчатые клетки слизистой оболочки полости носа (Об. 40 х, Ок. 10х); Б – срез биоптата носового полипа. Окраска гематоксилином и эозином (Об. 90 х, Ок. 15 х).

Результаты микробиологических исследований отделяемого из полости носа показали скудный рост *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* более чем у 35% больных 3-й группы и у 40,4% пациентов 4-й группы. Обильное бактериальное обсеменение *Staphylococcus epidermidis* в 11% случаев и *Staphylococcus aureus* в 13% случаев обнаружено у больных с астматической триадой, что указывает на наличие дисбиоза в

слизистой оболочке полости носа и во многом согласуются с данными О.А. Коленчуковой и соавт. (2011).

Совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и в соответствии с клиническими рекомендациями по назначению системных кортикостероидов под редакцией А.Л. Верткина и соавт. (1998) была разработана комбинированная схема кортикостероидной терапии и способ контроля безопасности системной кортикостероидной терапии (Патент РФ № 2578972) (рисунок 2).

Схема лечения включала:

1. Пероральный прием системного кортикостероида метилпреднизолон (0,04 г) в течение 14 дней. Для выбора наиболее эффективной и безопасной схемы СКТ нами были использованы 2 режима дозирования метилпреднизолона: непрерывный и альтернирующий (Верткин А.Л. и соавт., 1998) (таблица 3).

2. Одновременно назначался интраназальный кортикостероид мометазона фуруат 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 метилпреднизолона всем больным.

4. Ирригационная терапия изотоническими солевыми растворами полости носа 2 – 3 раза в день в течение 6 месяцев.

5. Диета: низкокалорийное питание, богатое белком, калием, кальцием, и бедное натрием.

Для выбора наиболее эффективного и безопасного режима дозирования системного кортикостероида по разработанной непрерывной схеме №1 было проведено лечение 10 больных, 5 из которых были пациентами 3-й группы и 5 человек – больными 4-й группы. Аналогичному числу пациентов (10 чел.) была применена альтернирующая схема №2. В ходе промежуточного контроля установлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение основных назальных симптомов уже на 8-ой день лечения у пациентов, получавших непрерывную схему СКТ, при одинаковом уровне воздействия на секрецию кортизола обеих разработанных схем.

В связи с обострением гнойно-полипозного процесса у 8 пациентов с ХПГРС через 10 дней после курса метилпреднизолона дополнительно к основной комбинированной схеме лечения, начиная с 8-го дня СКТ, добавлен антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов в сочетании с ингибитором бета-лактамаз в целях предотвращения обострения гнойных процессов на фоне системной кортикостероидной терапии.

Таблица 3 - 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	1таб.(0,04)	Нет приема

Разработанный способ контроля безопасности системной кортикостероидной терапии заключался в проведении комплексной оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем. Для этого до лечения, на 8-й день приема метилпреднизолона, через 2 дня после отмены СКТ (на 16-й день от начала лечения), затем спустя 1, 3 и 6 месяцев после отмены метилпреднизолона выполнялось определение кортизола в крови и слюне, а также проводилась регистрация уровней иммуноглобулинов А, М и G и показателей неспецифической резистентности до лечения, на 8-ой день приема метилпреднизолона и через 2 недели после его отмены (рисунок 2).



Рисунок 2 - Алгоритм повышения контроля безопасности системной кортикостероидной терапии при лечении пациентов с полипозным риносинуситом

На фоне проводимого курса лечения у пациентов 3-й и 4-й групп отмечалась выраженная положительная динамика в отношении уменьшения основных клинических симптомов уже на 8-й день лечения у 166 (88,3%) пациентов с полипозным риносинуситом, а у больных гнойно-полипозным риносинуситом статистически значимое улучшение носового дыхания и обоняния отмечено через 16 дней от начала лечения у 49 пациентов (86,0%).

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 потребовало проведения дальнейшего хирургического лечения.

При передней активной риноманометрии, резистометрии и акустической риноманометрии через 3 месяца от начала лечения в 3-й группе установлено увеличение на 34,3% числа пациентов с отсутствием нарушения носового дыхания, сокращение на 11,4% числа больных с умеренной степенью обструкции и значительное снижение на 55,8% числа пациентов, имеющих выраженную степень нарушения носового дыхания. В 4-й 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 4).

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

Степень обструкции	3-я группа		4-я группа	
	До лечения	Через 3 мес. от	До лечения	Через 3 мес. от

		начала лечения		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%)
Число обследованных	158 (100%)		43 (100%)	

Анализ результатов компьютерной томографии околоносовых пазух и видеоэндоскопии 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 (рисунки 3, 4).

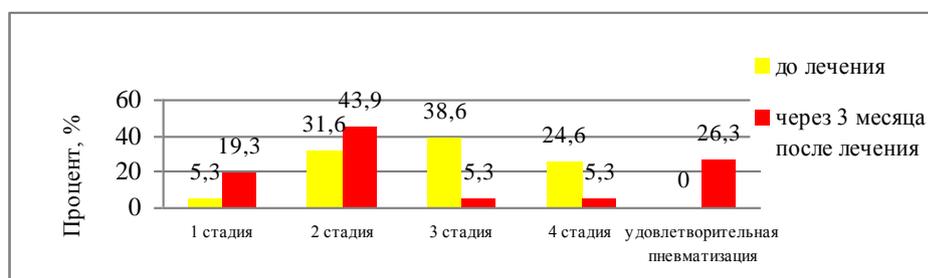


Рисунок 3 – Динамика изменений данных КТ околоносовых пазух через 3 месяца после лечения у пациентов 3 группы

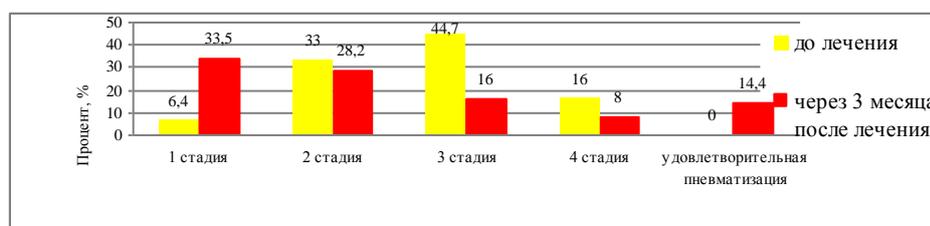


Рисунок 4 – Динамика изменений данных КТ околоносовых пазух через 3 месяца после лечения у пациентов 4-й группы

При телевизионной микроскопии обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение средней ЧБР у пациентов с полипозным риносинуситом ($12,8 \pm 0,4$ Гц) и у больных ХПГРС ($10,7 \pm 0,5$ Гц), что свидетельствует как об ограниченности и функциональном характере выявленных нарушений двигательной активности мерцательного эпителия, так и об эффективности и адекватности выбранного нами способа лечения.

У пациентов 3-й и 4-й групп не зарегистрировано статистически значимых изменений концентраций в периферической крови иммуноглобулинов А, G, М и показателей фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с исходными значениями до лечения, на 8-й день приема метилпреднизолона и спустя 2 недели после отмены системного кортикостероида ($p>0,05$), что исключает иммуносупрессивное воздействие проводимой СКТ на состояние гуморального и клеточного иммунитета.

Определение концентрации кортизола на 8-й день приема системного кортикостероида позволило выявить медикаментозное подавление секреции данного гормона в крови до уровня $65,7\pm 29,6$ нмоль/л и в слюне – до $8,98 \pm 4,74$ нмоль/л. Выявленное статистически значимое снижение кортизола и в крови и в слюне ($p<0,05$) требовало снижения дозы метилпреднизолона и проведения дальнейшего контроля, что и было предусмотрено разработанной нами схемой системной кортикостероидной терапии и алгоритмом обеспечения ее безопасности. В результате на 16-й день применения комбинированной кортикостероидной схемы лечения регистрировалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение концентрации общего кортизола в крови до $311,5\pm 121,4$ нмоль/л и свободного кортизола в слюне до $18,90\pm 7,96$ нмоль/л. При сравнении данных показателей с исходными концентрациями кортизола и его референтными значениями в крови и слюне на 16-й день лечения, через 1, 3 и 6 месяцев от начала курса СКТ нарушений секреции свободной и связанной форм кортизола не выявлено ($p>0,05$). Зарегистрированное снижение кортизола в крови, а также свободного кортизола в слюне с последующим восстановлением данных показателей до физиологических норм указывает на рациональный режим дозирования системного глюкокортикостероида, который, благодаря постепенному уменьшению суточной дозы препарата к концу курса, не оказывает угнетающее действие на антителогенез и секрецию кортизола надпочечниками (рисунки 5, 6).

Основными субъективно определяемыми симптомами побочного действия СКТ были общая слабость (188 чел., 76,7%) и колебания артериального давления (168 чел., 68,6%), которые носили легкий и умеренный характер и своевременно корректировались назначением «терапии прикрытия».

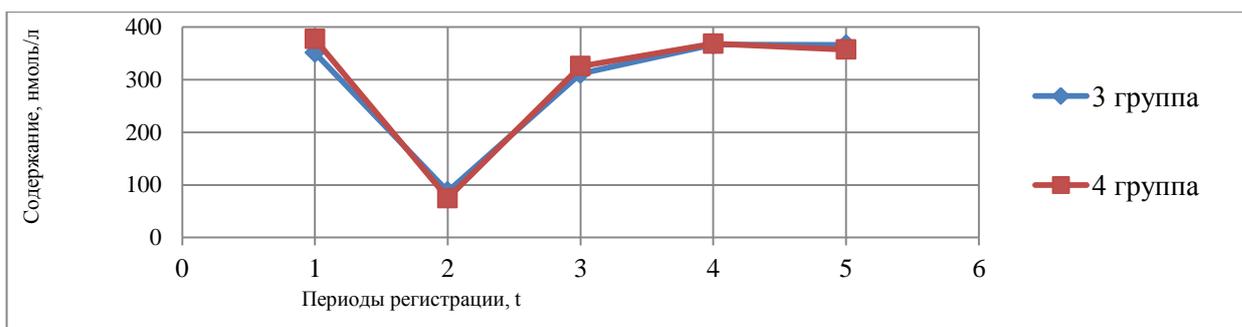


Рисунок 5 – Динамика изменения уровня кортизола в крови у пациентов 3-й и 4-й групп исследования. Периоды наблюдения: t_0 – до лечения, t_1 – на 8-й день лечения, t_2 – на 16-й день лечения, t_3 – 1 месяц лечения, t_4 – 3 месяц лечения, t_5 – 6 месяцев после лечения.

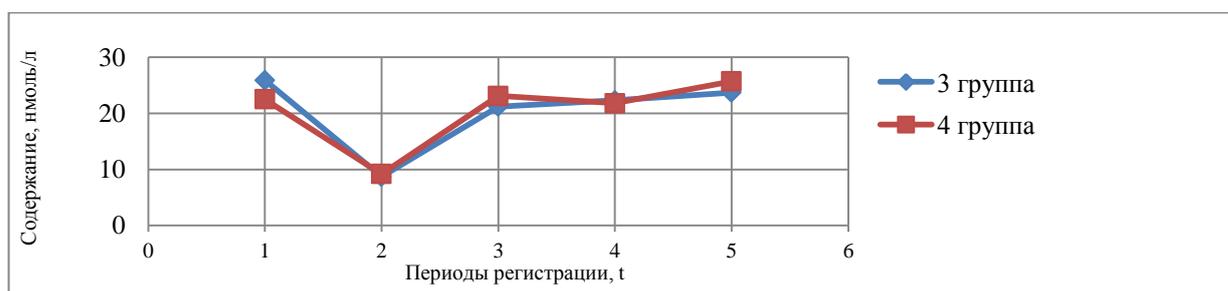


Рисунок 6 – Динамика изменения уровня кортизола в слюне у пациентов 3-й и 4-й групп исследования. Периоды наблюдения: t_0 – до лечения, t_1 – на 8-й день лечения, t_2 – на 16-й день лечения, t_3 – 1 месяц лечения, t_4 – 3 месяц лечения, t_5 – 6 месяцев после лечения

Срок наблюдения за больными 3-й и 4-й групп исследования составил от 3 месяцев до 4 лет, средний срок наблюдения 2,7 года. Комбинированная схема кортикостероидной терапии позволила у 76,1% пациентов с полипозным и у 57,9% больных с полипозно-гноинным риносинуситом избежать оперативного лечения при проведении однократного курса лечения. Положительное влияние короткого курса метилпреднизолона на течение бронхиальной астмы отмечено у 54 (85,7%) пациентов 3-й б. подгруппы и у 22 (81,48%) больных 4-й б. подгруппы.

Применение у больных с IV стадией распространения полипозного процесса разработанной комбинированной схемы кортикостероидной терапии в качестве предоперационной подготовки в предоперационном периоде и проведение спустя 1,5 месяца после полисинусотомии сокращенного курса СКТ в сочетании с интраназальной кортикостероидной терапией в течение 3 месяцев способствовало созданию ремиссии в течение 2 лет после оперативного лечения у 90,5% (19 чел.) против 37,5% (6 чел.) пациентов 5-й группы (контроля).

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 40мг/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 A, G и M 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 и 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-месячным курсом мометазона фуората по 400 мкг/сутки интраназально, ирригационную терапию изотоническими солевыми растворами, проведение «терапии перекрытия» в группах риска в отношении соматической патологии и соблюдение диеты, направленной на поддержание обмена кальция.

4. Для предотвращения развития побочных эффектов назначение метилпреднизолона должно осуществляться с учетом физиологических пиков секреции кортизола в организме из расчета 2/3 дозы препарата принимается утром (с 8.00 до 10.00) и 1/3 дозы – в обед в первые 10 дней лечения с последующим переходом на прием только системного кортикостероида в утренние часы.

5. Во время проведения курса системной кортикостероидной терапии снижение суточной дозировки метилпреднизолона 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 амоксицилина 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 фууроатом 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-месячный курс мометазона фууроата 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 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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клищенко, Е.В. Структурная характеристика больных хроническим полипозным риносинуситом / Е.В. Клищенко, М.А. Лаптиева, А.И. Неровный // Молодежный инновационный вестник - 2012. - Т.1. - № 1. - С. 22-23.
2. Лаптиева, М.А. Структурная дифференциация больных, страдающих хроническим полипозным риносинуситом / М.А. Лаптиева, Е.В. Клищенко // Российская оториноларингология. - 2013. - № 1 (62). - С. 134-137.
3. Современные аспекты системной кортикостероидной терапии у больных хроническим полипозным риносинуситом (Обзор литературы) / С.В. Рязанцев, В.К. Артюшкина, П.В. Начаров, М.А. Лаптиева / Российская оториноларингология. - 2013. - № 2 (63). - С. 114-121.
4. Структура больных полипозным синуситом / Т.А. Машкова, А.И. Неровный, В.С. Шагова, А.Б. Мальцев, М.А. Лаптиева, И.Н. Бердникова // Российская ринология. - 2013. - Т. 21. - № 2. - С. 68.
5. Рязанцев, С.В. Исторические и современные аспекты лечения хронического полипозного риносинусита / С.В. Рязанцев, В.К. Артюшкина, М.А. Будковская // Доктор. Ру. - 2013. - № 8 (86). - С. 9-13.
6. Будковская, М.А. Использование системной кортикостероидной терапии у пациентов с впервые выявленным полипозным риносинуситом / М.А. Будковская // Российская оториноларингология. - 2014. - № 1 (68). - С. 15-23.
7. Будковская, М.А. Использование системной кортикостероидной терапии у пациентов с полипозным риносинуситом/М.А. Будковская, В.К. Артюшкина // Мат. III Петербургского форума оториноларингологов России (23-25 апреля): тез. докл. – СПб., 2014. – С. 233–235.
8. Будковская, М.А. Комплексная оценка иммунологических и физиологических аспектов при лечении полипозного риносинусита / М.А. Будковская // Российская оториноларингология. - 2015. - № S1. - С. 34-41.
9. Будковская, М.А. Комплексный подход при лечении впервые выявленных и рецидивирующих полипозных риносинуситов / М.А. Будковская // Российская оториноларингология. - 2015. - № 1 (74). - С. 18-25.
10. Будковская, М.А. Изучение безопасности и эффективности применения системных кортикостероидов при лечении полипозного риносинусита / М.А. Будковская, П.В. Начаров, Л.Л. Клячко // Мат. IV Петербургского форума оториноларингологов России: тез. докл. – СПб., 2015. – С. 264–266.

11. **Будковая, М.А.** Консервативное лечение полипозного риносинусита с учетом комплексной оценки функционального состояния слизистой оболочки полости носа и гуморального иммунитета / **М.А. Будковая** // Мат. XIX Съезда оториноларингологов России: тез. докл. – СПб., 2016. – С.412-413.

12. Двигательная активность реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / Г.П. Захарова, С.В. Рязанцев, В.В. Шабалин, **М.А. Будковая** // Мат. XIX Съезда оториноларингологов России: тез. докл. – СПб., 2016. – С.449-450

13. **Будковая, М.А.** Патогенетически обоснованный и безопасный метод лечения хронического полипозного риносинусита / **М.А. Будковая**, Г.П. Захарова, В.В. Шабалин // Мат. V Петербургского форума оториноларингологов России: тез. докл. – СПб., 2016. – С.254-255.

14. Захарова, Г.П. Телевизионная микроскопия реснитчатого эпителия полости носа при заболеваниях верхних дыхательных путей / Г.П. Захарова, В.В. Шабалин, **М.А. Будковая** // Мат. V Петербургского форума оториноларингологов России: тез. докл. – СПб., 2016. – С. 274–275.

15. **Будковая, М.А.** Консервативное лечение полипозного риносинусита с учетом комплексной оценки функционального состояния слизистой оболочки полости носа и гуморального иммунитета / **М.А. Будковая** // Материалы XIX съезда оториноларингологов России 2016. - С. 412-413.

16. Двигательная активность реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / Г.П. Захарова, С.В. Рязанцев, В.В. Шабалин, **М.А. Будковая** // Материалы XIX съезда оториноларингологов России 2016. - С. 449-450.

17. **Будковая, М.А.** Патогенетическое обоснование лечения полипозного риносинусита / **М.А. Будковая**, Г.П. Захарова // Рос. оториолар. - 2016. - № 2 (81). - С. 13-20.

18. **Рязанцев, С.В.** Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита / **С.В. Рязанцев**, **М.А. Будковая** // Рос. риол.- 2017. - Т. 25. - № 1. - С. 54-59.

19. **Янов, Ю.К.** Импортзамещающие фармакологические технологии в оториноларингологии / **Ю.К. Янов**, **С.В. Рязанцев**, **М.А. Будковая** // Российская оториноларингология. - 2017. - № 2 (87). - С. 170-176.

20. **Будковая, М.А.** Противорецидивная терапия полипозного риносинусита у пациентов с патологией бронхолегочной системы /**М.А. Будковая**, Г.П. Захарова, В.В.

Шабалин // Мат. VI Петербургского форума оториноларингологов России: тез. докл. – СПб., 2017. – С.190-191.

21.Рязанцев, С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита / С.В. Рязанцев, М.А. Будковая // Российская оториноларингология. - 2017. - № 2 (87). - С. 162-169.