

СТУПЕНЧАТЫЙ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Алимова Д.Д.*

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, кафедра оториноларингологии, детской оториноларингологии, детской стоматологии, Ташкент, Узбекистан

В последние годы отмечается заметный рост удельного веса полипозного риносинусита в структуре заболеваний полости носа и околоносовых пазух, что обусловлено рядом факторов: изменениями экологической обстановки, увеличением количества бактериальных, вирусных и профессиональных патогенных агентов. Применение комбинированных схем лечения с использованием топических и системных кортикостероидов на сегодняшний день показывает обнадеживающие результаты, однако требует дальнейшей стандартизации в отношении выбора препаратов и их длительности назначения и контроля безопасности. Целью данного исследования было улучшение методов диагностики и лечения больных с полипозным риносинуситом.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, клинические методы обследования, функциональная эндоскопическая синус хирургия.

Полипозный риносинусит в своей основе представляет собой хронический воспалительный гиперпластический процесс околоносовых пазух (ОНП). Задачей лечащего врача при ведении детей с полипозным риносинуситом (ПРС) является достижение и поддержание клинического контроля, что подразумевает предупреждение рецидива роста полипов и увеличение интервала между оперативными вмешательствами [2, 7, 11]. В идеале необходимо добиться сохранения ремиссии полипозного риносинусита при минимальном использовании медикаментозных средств. В настоящий момент потребность в применении системных кортикостероидов или необходимость в оперативном лечении являются признаками неконтролируемого патологического процесса [3, 8, 9].

Разные фенотипы полипозного риносинусита имеют разный механизм воспалительного процесса и разное клиническое течение ПРС. Исходя из этого, логично предположить, что проводить лечебные мероприятия у этих детей необходимо с учетом сопутствующей ПРС коморбидной патологии, в виде респираторной аллергии и бронхиальной астмы. Для идентификации эндотипов ПРС определяют уровень различных групп цитокинов, гранулоцитарных лейкоцитов или специфических IgE в ткани полипов или в крови [4, 6]. Но эндотипирование или определение патофизиологического механизма течения патологического процесса необходимо в ограниченном количестве случаев. Концептуально структура эндотипирования соответ-

ствует интересам персонализированной медицины и применяется для разработки методов таргетной терапии, диагностических наборов прогностически валидных биомаркеров, или, как в нашей работе, для идентификации доминирующего механизма воспаления и доказательства взаимосвязи одновременно существующих заболеваний дыхательных путей при разных фенотипах ПРС [10]. Напротив, определение непосредственно фенотипа ПРС предполагает анализ только клинических характеристик без выделения патофизиологических механизмов заболевания.

В рутинной работе врача для ранжирования детей с ПРС необходимы доступные для проведения в реальных условиях диагностические маркеры [1]. Поэтому преимущество фенотипирования не вызывает сомнений, так как разделение гетерогенной группы детей по клиническому критерию наличия сопутствующей патологии в виде респираторной аллергии и БА возможно выполнить в большинстве медицинских учреждений, при условии совместной работы оториноларинголога, аллерголога и пульмонолога. На основе имеющихся рекомендательных документов по ПРС [5, 7] и результатов собственных исследований, мы составили собственный диагностический алгоритм определения фенотипов ПРС.

Цель исследования: разработать лечебно-диагностический алгоритм полипозного риносинусита с включением валидных методов диагностики и персонализированного подхода к

*e-mail: dr.alimova@mail.ru

лечению и изучить его клиническую эффективность при разных фенотипах.

Материал и методы исследования. Для выявления клинических и патоморфологических особенностей ПРС у детей, были собраны анкеты, с данными 60 детей с указанной патологией, направленных на хирургическое лечение в связи с неэффективностью консервативной терапии за период с 2015 по 2020 года.

На основании вышеизложенного, нами проведено обследование 60 детей в возрасте от 7 до 18 лет. Обследование проводилось на базе клиники ТашПМИ в отделении оториноларингологии при непосредственном участии проблемной лаборатории по микробиологии, иммунологии и микологии при кафедре микробиологии Ташкентской Медицинской Академии. Среди больных было 24 мальчика и 36 девочки, средний возраст пациентов составил $8,5 \pm 3,75$ лет.

Параллельно с патологией ПРС у 45 (75,0%) детей выявлены следующие сопутствующие патологии ЛОР-органов: аденоидные вегетации 2-3 степени у 16 (25%), искривление носовой перегородки 12 (18,8%), гипертрофия небных миндалин у 11 (17,2%), вазомоторный ринит у 5 (7,8%), хронический тонзиллит токсико-аллергическая форма у 5 (7,8%), аллергический ринит у 4 (6,2%), кондуктивная тугоухость на одно ухо в 8 (12,5%), на оба уха у 3 (4,7%) детей. Наряду с этими, полипозный синусит выявлен у 13 (15,1%) пациентов.

При исследовании мазков из носового хода у больных с ПРС был получен рост различной микрофлоры, причем в 86% случаев она была представлена аэробами и только в 8–10% – анаэробами. Среди аэробных микроорганизмов преобладали *S. aureus* (36%), коагулазонегативные стафилококки (19,8%) и *S. pneumoniae* (17,4%).

В анкетах были указаны следующие данные пациента: возраст, пол, национальность, наследственность, степень распространённости полипов, наличие непереносимости НПВП, бронхиальной астмы и подтвержденной респираторной аллергии, год постановки диагноза ПРС, количество операций по этому поводу, интервал между ними, эффективность консервативной терапии ПРС с подробным указанием использованных лекарственных препаратов.

Для диагностики ПРС и оценки состояния полости носа в динамике при всех повторных обращениях после анемизации слизистой оболочки 0,05% раствором ксилометазолина, и в случае необходимости, под аппликационной анестезией 10% Sol. Lidocaini, в положении сидя проводилось эндоскопическое обследование полости носа ригидными эндоскопами диаметром 4,0 мм с углом оптики 0° фирмы «Karl Storz» и «Азимут» при помощи эндовидеоскопического комплекса «Atmos» с визуализацией изображения на экран монитора через видеокамеру, подсоединенную к окуляру эндоскопа. Первым этапом эндоскоп проводили вдоль дна полости носа по направлению к хоане, с визуализацией состояния носоглотки. Вторым этапом исследовали средний носовой ход, состояние переднего конца средней носовой раковины, степень распространенности полипозных вегетаций по рекомендациям EPOS:

I степень – полипы находятся в пределах среднего носового хода;

II степень – полипы выходят за пределы среднего носового хода, занимают общий носовой ход до 2/3 его объема, но без его обтурации;

III степень – полипы выходят за пределы среднего носового хода и полностью обтурируют общий носовой ход.

Для уточнения выраженности патологического процесса, степени вовлечения ОНП, диагностики состояния остиомеатального комплекса и других внутриносовых структур, наличия анатомических аномалий.

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) ОНП в коронарной проекции с последующей реконструкцией в коронарной и сагиттальной проекциях с толщиной среза от 0,5 мм до 0,1 мм. Оценка проводилась по бальной лучевой системе Lund-Mackay.

С целью подтверждения клинического диагноза ПРС и взятия операционного материала для дальнейшего исследования всем больным под местной анестезией Sol. Lidocaine 10% была произведена эндовидеоскопическая полипотомия носа. В момент взятия биоматериала все пациенты с ПРС были вне стадии обострения хронического риносинусита и всех коморбидных заболеваний.

Результаты исследования. Цель медицинского контроля ПРС – уменьшить выраженность клинических проявлений хронического риносинусита, замедлить рост полипов и увеличить временной интервал между операциями. Интеграция имеющихся рекомендаций для лечения рассматриваемых нами патологических состояний позволила составить лечебный алгоритм ступенчатой терапии ПРС при разных фенотипах, согласно которому лечение начинается с базовых препаратов, а при отсутствии контроля над клиническими симптомами производится переход к следующей ступени терапии или оперативному лечению. Продолжительность лечения на каждой ступени составляет 3 месяца. При достижении ремиссии, когда при осмотре отмечается уменьшение степени распространённости полипов в полости носа с одновременным регрессом выраженности жалоб, связанных с ПРС, переходят на ступень ниже, снижая объем терапии или дозы рекомендуемых лекарственных веществ.

I ступень лечения заболевания не является стартовой терапией. Показана пациентам при любом фенотипе ПРС в стадии ремиссии при отсутствии характерных для ПРС жалоб, отсутствии или наличии полипов только в пределах среднего носового хода без отрицательной динамики в течение 3-х месяцев нахождения пациента на второй ступени лечения. По существу, это состояние ремиссии, когда отсутствует рост полипозной ткани без использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Вместе с тем, необходимо учитывать, что даже при прекращении роста полипов у детей могут сохраняться выделения из носа. Слизь образуется в результате патологического процесса в слизистой оболочке ОНП, как проявление хронического риносинусита, и является триггером обострения хронического воспаления. Исходя из этого, на данной ступени рекомендована ирригационная терапия изотоническим раствором. При этом, при нарушении архитектоники полости носа, связанной с частыми оперативными вмешательствами, для удаления слизи рекомендовано использование устройств объемом более 200 мл. В случае рецидива роста полипов, даже при длительности нахождения пациентом

на I ступени меньше 3 месяцев, его сразу переводят на II ступень и назначают ИГКС.

II ступень лечения ПРС является первой лечебной ступенью. При всех фенотипах ПРС здесь назначаются ИГКС, имеющие в инструкции показания к лечению, в качестве базовой терапии в стандартных дозировках при рецидиве роста полипов. На II ступени при обострении аллергического ринита дополнительно назначаются антигистаминные препараты 2 поколения по стандартным для этого заболевания схемам лечения. Это особенно актуально при наличии гиперчувствительности к сезонным ингаляционным аллергенам в сезон цветения значимых для пациента с ПРС, в сочетании с респираторной аллергией (РА) растений. Интраназальный ГК метазона фураат на этой ступени пациенты принимают в дозе по 100 мг в каждую половину носа 2 раза в сутки (суточная доза 400 мкг).

Оценку эффективности лечения следует проводить 1 раз в 3 месяца. Учитывая, что согласно полученными в результате нашего исследования данными, механизм воспаления ПРС при сочетании с РА или бронхиальной астмой (БА) отличается от других фенотипов, начиная с I ступени при 2 и 3 фенотипе параллельно рекомендована дополнительная терапия. При сочетании ПРС+РА (фенотип II) дополнительно, начиная с I ступени лечения, необходимо рассмотреть вопрос о проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Подтвержденная высокая эффективность этого метода реализуется угнетением активности эффекторных клеток за счет ограничения миграции эозинофильных гранулоцитов в слизистую оболочку всех отделов дыхательных путей и торможения дегрануляции базофилов и тучных клеток. В результате перестройки ответа Т-клеток на аллергены происходит переключение иммунного ответа с Th2 на Th1, что проявляется уменьшением пролиферативного ответа Т-клеток и релиза IL-4 при одновременном увеличении синтеза IL-10 и TGF- β [78]. Соответственно, при комбинации ПРС с АР или аллергическая БА (аБА) АСИТ будет способствовать замедлению прогресса и ПРС, и непосредственно аллергических заболеваний. При наличии аБА, также, как и при III фенотипе, где ПРС сопровождается неаллергической БА

(нБА), главным моментом является параллельное совместное ведение таких детей и оториноларингологом, и аллергологом-иммунологом или пульмонологом, задачей которого в этом случае является регулярный медикаментозный контроль БА. При неэффективности терапии, при условии полного выполнения назначений пациентом, его переводят на более высокую ступень.

III ступень. При отсутствии эффекта от лечения рекомендовано увеличение суточной дозы иГКС в 2 раза. При 2 и 3 фенотипе ПРС добавляется блокатор лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (10 мг 1 раз в день).

IV ступень. При неэффективности терапии

при всех фенотипах ПРС проводится лечение системными ГКС коротким курсом или решается вопрос о хирургическом вмешательстве. Также на 4 ступени лечения ПРС при 2 и 3 фенотипах при наличии БА любого генеза существует альтернатива хирургическому лечению в виде биологической терапии. Этот вид терапии назначается только аллергологом-иммунологом в связи с тем, что основным показанием для лечения таких детей моноклональными антителами является только БА, а для лечения полипозного риносинусита эти препараты находятся только на различных стадиях клинических испытаний или в процессе регистрации на территории Узбекистана (рис. 1).

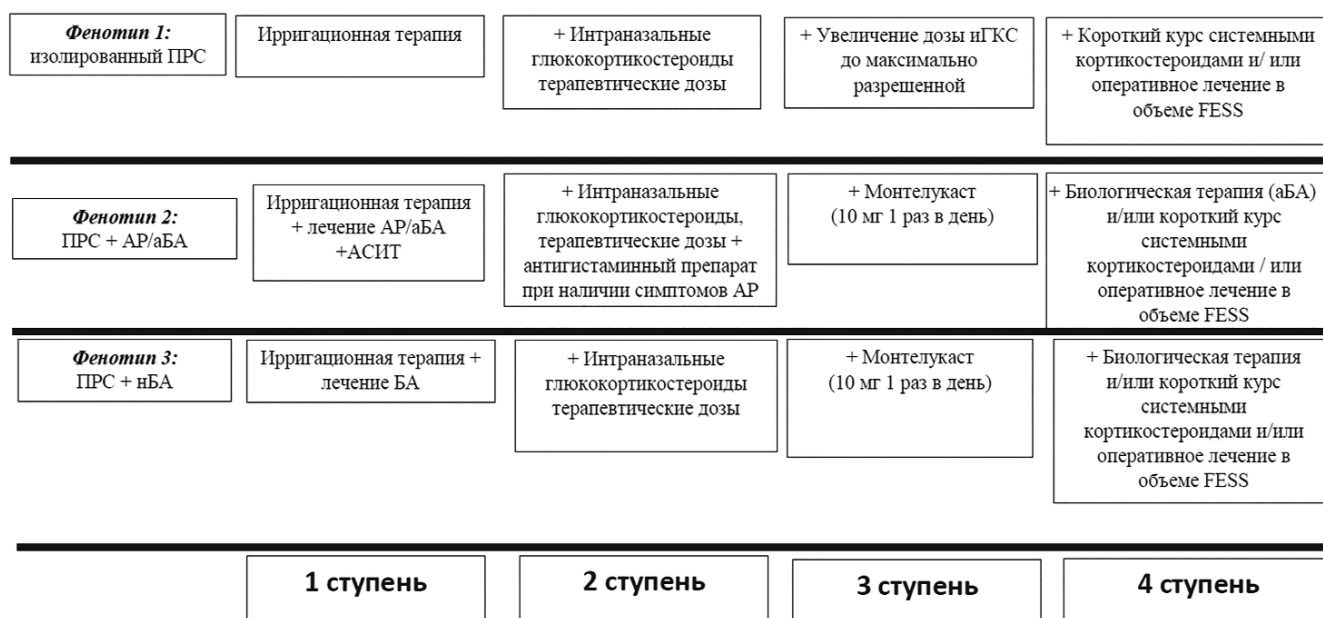


Рис. 1. Ступенчатая терапия разных фенотипов ПРС

В случае развития риногенных внутричерепных или орбитальных осложнений на любой ступени лечения пациент в срочном порядке госпитализируется в оториноларингологическое отделение для проведения оперативного лечения и всех необходимых лечебных мероприятий по всем правилам неотложной оториноларингологии.

Для подтверждения эффективности предложенной ступенчатой терапии ПРС в зависимости от его фенотипа проведена оценка собственных результатов лечения детей за 2 года.

Характеристика детей, принявших участие в исследовании представлена в таблице.

После оперативного лечения все пациенты,

согласно 2 ступени нашего алгоритма, получали иГКС мометазона фураат в общей суточной дозе 400 мкг. Затем каждые 3 месяца при повторном эндоскопическом осмотре проводили коррекцию терапии. При неэффективности стандартных доз иГКС было рекомендовано увеличение дозы мометазона фураата по 4 ингаляции (по 200 мкг) в каждую половину носа 2 раза в день (общая суточная доза 800 мкг), согласно 3 ступени предложенного нами алгоритма. Через 6 месяцев у 3 детей (15%) в связи с отсутствием признаков рецидива топические кортикостероиды были отменены, у 2-х детей на фоне стандартных доз иГКС наблюдался рост полипов, в связи с чем им была увеличена доза мометазона

Характеристика детей с ПРС при разных фенотипах

	1 группа (ПРС, n=20)	2 группа (ПРС+РА, n=20)	2 группа (ПРС+БА, n=20)
Возраст, лет	14,4±1,3	15,2±2,28	16,8±2,7
Мальчики/девочки, %	65%/35%	55,0%/45,0%	30%/70%
Продолжительность ПРС, лет	4 [1 ; 6,5]	5 [1,5; 10]	6 [3; 12]
КТ ОНП (шкала Lund-Mackay), баллы	20,47±1,5	20,84±1,89	20,92±1,41
Степень размеров полипов, баллы	5 [4;6]	5 [4;5]	5 [4;6]

фууроата до 800 мкг в сутки.

Через 1 год с момента начала наблюдения отсутствие рецидива ПРС без применения иГКС наблюдалось у 4 детей (20,0%), на 2 ступени базовую терапию стандартными дозами иГКС получали 14 детей (70%), лечение 3 ступени получали 3 ребенка, а 2 детям, в связи с агрессивным ростом полипов и неэффективностью иГКС в дозе 800 мкг в сутки было проведено оперативное лечение в объеме FESS.

Через 1,5 года наблюдения FESS была проведена еще у 1-го ребенка (5,0%), у которого процесс роста полипозной ткани также не контролировался иГКС. На 2 ступени контроля было 13 детей (65,0%), на 1 ступени – 4 детей (20%).

Через 2 года у двух пациентов, несмотря на успешно проведенное оперативное лечение (FESS), через 6 месяцев после операции наблюдался агрессивный рост полипов, который уменьшился после курса системного введения ГКС (4 ступень). На 2 ступени лечения находилось 13 детей, на 1 ступени – 4 детей (20,0%).

Таким образом, из 20 детей 1 группы неэффективность медикаментозного контроля иГКС наблюдалась у 4 человек (20%). У 3 из них проведено очередное оперативное лечение в объеме FESS, из них у 2-х в связи с агрессивным ростом полипов через полгода после операции был проведен курс системной ГКС терапии. В общей сложности системное введение ГКС было выполнено у 2 детей (10,0%).

У детей 2 группы (2 фенотип) с респираторной аллергией, в течение 2-х лет наблюдения у 4 человек из этой группы были проведены курсы АСИТ аллергенами пыльцы деревьев, домашней пыли, пыльцы злаковых и сложноцветных трав. При наличии у пациентов гиперчувствительно-

сти к сезонным ингаляционным аллергенам в сезон цветения значимых растений дополнительно к базовой терапии ПРС всем пациентам назначали дезлоратадин по 5 мг 1 раз в сутки перорально. При гиперчувствительности к круглогодичным аллергенам дезлоратадин назначался по показаниям по стандартным схемам лечения АР.

Через 6 месяцев от начала наблюдения 16 пациентов (80,0%) находились на 2 ступени, 2 человека (10,0%) на 3 ступени терапии. Через 1 год у 2 (10,0%) детей наблюдалась ремиссия ПРС, позволившая перейти им на 1 ступень, 16 детей были на 2 ступени (80,0%), 2 ребенка – на 3 ступени (10,0%).

Через 2 года стабилизация патологического процесса позволило 3 детям (15,0%) оставаться на 1 ступени без базовой терапии иГКС, 8 пациентов (40,0%) получали иГКС в стандартных дозах, 2 ребенка (10,0%) в дополнение к иГКС принимали монтелукаст по 10 мг в сутки с основным показанием для лечения – АР.

Группа с 3 фенотипом ПРС отличалась более сложным контролем течения заболевания по сравнению с группой ПРС+РА и более частыми эпизодами острых респираторных инфекций. Через 6 месяцев после эндоскопической полипотомии 8 человек (40%) находились на 3 ступени, где к стандартным дозам иГКС был добавлен блокатор лейкотриеновых рецепторов монтелукаст по 10 мг в сутки по основному показанию – БА, 11 детей (55,0%) проходили лечение на второй ступени. Один пациент в связи с отсутствием медикаментозного контроля и агрессивным ростом полипов был реоперирован в объеме FESS.

Весь период наблюдения лечение пациентов

при фенотипе ПРС+нБА проводилось совместно с аллергологом-иммунологом, который проводил коррекцию лечения БА.

Таким образом, разделение пациентов ПРС на фенотипы, их постоянное динамическое наблюдение у оториноларинголога с коррекцией схем лечения 1 раз в 3 месяца и одновременное параллельное лечение коморбидной патологии в виде респираторной аллергии и БА аллергологом-иммунологом позволило стабилизировать течение патологического процесса со стороны верхних и нижних дыхательных путей, улучшить медикаментозный контроль рецидива роста полипов и снизить количество оперативных вмешательств на ОНП.

Выводы. Разработанный алгоритм диагностики и лечения, сформированный с учетом

фенотипов полипозного риносинусита, основывается на мультидисциплинарном и персонифицированном подходе к ведению пациентов и обеспечивает улучшение медицинского контроля при лечении всех фенотипов полипозного риносинусита. Применение алгоритма позволило уменьшить число пациентов на 3 и 4 ступени с 70% до 36,8% при сочетании полипозного риносинусита с аллергической бронхиальной астмой и избежать 4 ступени при сочетании с аллергическим ринитом.

При комбинации с неаллергической бронхиальной астмой наблюдалась медленная, но прогрессивная положительная динамика течения полипозного риносинусита с нахождением 45,0% детей на 1 и 2 ступенях лечения к концу 2 года.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Абдуллаев Б.А. Некоторые особенности лечения впервые диагностированного полипозного риносинусита // Российская ринология. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 12-15.
2. Акимов А.В., Шульга И.А. Влияние экологических факторов на заболеваемость полипозным риносинуситом в Оренбургской области // Российская ринология. – 2017. – Т. 25, №4. – С. 18-23.
3. Аллахверанов Д.А., Юнусов А.С., Рябинин А.Г. Отдаленные результаты эндоскопических методов лечения хронического полипозного риносинусита // Российская оториноларингология. – 2015. – Т. 76, №3 – С. 158-160.
4. Безрукова Е.В., Хмельницкая Н.М., Афлитонов М.А. Современные аспекты иммунопатогенеза хронического полипозного риносинусита // Российская оториноларингология. – 2017. – Т. 49, №6 – С. 3-9.
5. Будковая М.А. Комплексный подход при лечении впервые выявленных и рецидивирующих полипозных риносинуситов // Российская оториноларингология. – 2015. – Т. 74, №1 – С. 18-25.
6. Добрецов К.Г., Макаревич С.В. Морфологическая оцен-

- ка слизистой оболочки полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом // Российская ринология. – 2016. – Т. 24, №3. – С. 13-16.
7. Клинические рекомендации Национальной ассоциации оториноларингологов «Полипозный риносинусит». Москва: 2016. – 28 с. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinicaecomendations>
8. Султанова Д.Д., Амонов Ш.Э. Иммунопатогенетические механизмы хронических риносинуситов у детей // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – №. 4. – С. 82-87.
9. Bohman A.A., Juodakis J., Oscarsson M., et al. family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №12. – E. 0185244.
10. Dilmuratovna D.S. The role of immunologic values in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis in children // European Science Review. – 2014. – №. 2.
11. Sultanova D. D. The role of immunologic values in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis in children // European Science Review. – 2014. – №. 3-4. – С. 64-66.

XÜLASƏ

POLİPOZ RİNOSİNUSİTİN MÜXTƏLİF FENOTİPLƏRİNİN PİLLƏLİ MÜALİCƏ-DİAQNOSTİK ALQORİTMİ

Alimova D.D.

Daşkənd Pediatrik Tibb İnstitutu, Otorinolarinqologiya, uşaq otorinolarinqologiyası, uşaq stomatologiyası kafedrası, Daşkənd, Özbəkistan

Son illərdə burun boşluğunun və paranasal sinusların xəstəliklərinin strukturunda polipoz rinosinusitin xüsusi çəkisində nəzərəçarparsaq dərəcədə artım müşahidə edilmişdir ki, bu da bir sıra amillərlə bağlıdır: ekoloji vəziyyətin dəyişməsi, bakterial, viral və peşə patogen agentlərin sayının artması. Müasir zamanda yerli və sistem kortikos-

teroidlərdən istifadə edərək kombinasiyalı müalicə sxemlərinin istifadəsi ümidverici nəticələr göstərir, lakin dərmanların seçimi və onların qəbul müddəti və təhlükəsizliyinin monitorinqi ilə bağlı əlavə standartlaşdırma tələb edir. Bu tədqiqatın məqsədi polipoz rinosinitli xəstələrin diaqnostikası və müalicəsi üsullarını təkmilləşdirmək olmuşdur. **Açar sözlər:** polipoz rinosinit, klinik müayinə üsulları, funksional endoskopik sinus cərrahiyyəsi.

SUMMARY

STEP-BASED TREATMENT AND DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR DIFFERENT PHENOTYPES OF POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Alimova D.D.

*Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Otorhinolaryngology,
Pediatric Otorhinolaryngology, Pediatric Dentistry, Tashkent, Uzbekistan*

In recent years, there has been a noticeable increase in the proportion of polypous rhinosinusitis in the structure of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, which is due to a number of factors: changes in the environmental situation, an increase in the number of bacterial, viral and occupational pathogenic agents. The use of combination treatment regimens using topical and systemic corticosteroids to date shows encouraging results, but requires further standardization regarding the choice of drugs and their duration of administration, and safety monitoring. The purpose of this study was to improve methods of diagnosis and treatment of patients with polyposis rhinosinusitis.

Keywords: polypous rhinosinusitis, clinical research methods, functional endoscopic sinus surgery.

Redaksiyaya daxil olub: 24.07.2023

Çapa tövsiyə olunub: 14.08.2023

Rəyçi: dosent A.Z.Əfəndiyev