

# Полипозный риносинусит: взгляд на патогенез и современные технологии лечения. Обзор.

Ларин Р.А.

ГБУЗ Нижегородская областная клиническая больница им .Н.А Семашко

**Общие данные:** Хронический полипозный риносинусит (ПРС)- длительное, рецидивирующее воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух(ОНП) и полости носа с образованием полипов.



Поскольку данные структуры являются единым, в анатомо- физиологическом понимании, комплексом, то применение термина «риносинусит» абсолютно оправдано и позволяет более полно понять механизмы развития патологического процесса и обосновать грамотную, всестороннюю лечебную стратегию. ПРС является одной из форм хронического риносинусита. В Европейских и Американских протоколах принято деление на две формы – хронический синусит с полипами и без полипов. ПРС относится к числу распространенных заболеваний и нередко резистентных к лечению, что признается практически по всех научных работах последнего десятилетия и оправдывает появление термина «трудный

риносинусит»(Лопатин А.С.2012). По данным Международной консенсусной конференции по полипам носа(Москва 2006), в последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, чему способствуют ряд факторов: неблагоприятная экологическая обстановка, рост урбанизации; курение, профессиональные вредности. В настоящее время лечение риносинуситов является одной из самых актуальных проблем оториноларингологии, решение которой лежит как в плоскости управления здоровьем населения, так и экономики здравоохранения.(Пискунов Г.З 2002). От 2 до 4% жителей планеты страдают данным заболеванием, в России число больных ПРС достигает 5 миллионов человек (Пискунов Г.З., Лопатин А.С., 2008,2009) Частота рецидивов достигает 60%, особенно у пациентов с аспириновой триадой( Rhoda Wynn 2004 ,D.Kennedy 2011)..Явления ПРС у детей встречаются гораздо реже, тем не менее отмечается рост заболеваемости и в этой группе. (Богомильский М.Р. Гаращенко Т.И 2000, Jean-Michel Triglia ,2007) В клинической практике нередким является сочетание ПРС с бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом, аспириновой триадой(до 90%) .В данном случае это ассоциированные заболевания, поэтому важен мультидисциплинарный подход к лечению. ПРС встречается и при таких системных заболеваниях как Чардж- Стросс синдром, муковисцидоз, гранулематоз Вегенера, Samter's синдром ( Caversaccio M 2009 , Matthias F. Kramer 2008, Лопатин А.С. 2003)

**Международные протоколы лечения синусита .** На фоне возрастающей международной интеграции в вопросах разработки и внедрения эффективных схем лечения, в том числе в рамках стратегии непрерывного медицинского образования большое значение приобретают международные консенсуальные документы. В 2007 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейским ринологическим обществом (ERS) принят основополагающий документ, определяющий стандарты лечения риносинуситов и носовых полипов – EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis).Обновленная редакция документа датирована 2012 г. При составлении EPOS авторы избрали строгий подход с позиции доказательной медицины(ЕВМ), т.е на основе обширного материала (около 3 000 исследований) авторы рекомендуют те или иные методики к клиническому применению. Следует отметить, что рекомендации EPOS составлены с учетом специфики подхода к лечению

риносинусита в Европе, где лечением риносинусита в основном занимаются врачи общей практики и к оториноларингологу эти пациенты направляются при неэффективности терапии, для проведения оперативных вмешательств. В рекомендации EPOS не входят рентгенография пазух носа и пункция верхнечелюстной пазухи (не проводилось сравнительных исследований эффективности), т.е. методы являющиеся «золотым стандартом» диагностики и лечения синусита в России. Специалисту, занимающемуся лечением ХРС необходимо знать основные положения данного документа, в той части, которая соотносится с российскими традициями и стандартами лечения. Для этого существуют сокращенные адаптированные версии. (А.С Лопатин.2013)

**Этиология и патогенез.** На сегодняшний день не существует однозначного мнения об этиологических факторах и патогенетических механизмах лежащих в основе развития ПРС. Разные авторы среди причин выделяют бактериальную и грибковую инфекцию, формирование биопленок, суперантигенную стимуляцию иммунной системы (презентация суперантигенов *St. aureus* приводящей к дегрануляции тучных клеток и выработке поликлонального IgE); анатомические аномалии в области остиомеатального комплекса, цилиарную дисфункцию, аллергию, вторичный иммунодефицит. (Трофименко С.Л.2010). Есть данные о роли персистирующей вирусной инфекции в патогенезе развития ПРС (Bo Liao, 2014). В начале 90-х годов А. И. Муминов, М. С. Плужников и С. В. Рязанцев предложили многофакторную теорию этиопатогенеза полипозных риносинуситов. Согласно их теории, для возникновения полипозного процесса необходимы два условия: наличие врожденных или приобретенных биологических дефектов и воздействие факторов внешней среды. Взаимодействие двух этих условий приводит к нервно-трофическим изменениям, нарушениям иннервации кровеносных и лимфатических сосудов и к выбросу биологически активных веществ из эффекторных клеток. В результате этого повышается сосудистая проницаемость и возникает стойкий отек тканей, который и приводит к формированию полипов. (Овчинников А.Ю.2001)

В основе патогенеза хронического РС лежит постоянное привлечение нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток в слизистую оболочку ОНП, а иммунный ответ реализуется благодаря синтезу провоспалительных цитокинов, от уровня продукции которых напрямую зависит активность воспалительного процесса. Воспалительный клеточный инфильтрат при банальных формах хронического РС, как и при остром процессе, преимущественно представлен нейтрофилами. При полипозном РС количество эозинофилов достигает 50% и более, а при хроническом РС, не сопровождающемся образованием полипов, составляет порядка 2%. (Лопатин А.С.2005) В последние годы особое место уделяется теории влияния суперантигенов *Staphylococcus aureus* на регуляцию поведения субпопуляций лимфоцитов и локальную выработку IgE, следствием чего является воспалительный процесс приводящий к развитию полипоза. (Joel M. Bernstein 2011). Согласно другой теории наличие колоний микроорганизмов в виде биопленок на поверхности слизистой приводит к сенсibilизации к TNF- $\alpha$  (рецепторы фактора некроза опухоли) и деструкции эпителия, перестройке его морфологической структуры и образованию полипов. (Amás Karosi 2012). При полипозном синусите отмечается изменение микроциркуляции в зоне среднего носового хода в виде вазомоторных реакций, сужений артериол и уменьшение числа функционирующих капилляров, что приводит к накоплению продуктов метаболизма, задержке в указанной области тканевой жидкости и развитию отека. (Коркмазов М.Ю.2010). При полипозном риносинусите воспаление носит Th2-поляризованный характер с доминированием IL-5, IL-13 и IgE. Тканевая эозинофилия при полипозном процессе опосредована в первую очередь IL-5, ЕСР (эозинофильный катионный белок) в то же время наличие sICAM-1 (молекула межклеточной адгезии) приводит к развитию нейтрофильного компонента. (Matthias F. Kramer 2000). Грибки рода *Aspergillus* также приводят к сенсibilизации и гиперпродукции IgE с развитием так называемого аллергического грибкового полипозного синусита (M. Weschta .2003, J.Ponikau, 2005). Основным симптомом приводящим к нарушению качества жизни у пациентов с ПРС - выраженное нарушение функции носового дыхания. У пациентов с хронической назальной обструкцией имеются проявления нарушения дневной активности

вследствие нарушения соотношения фаз сна. В основе патогенетического механизма этого процесса лежит нарушение регуляции выработки трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  и интерлейкинов 4, 13 (IL -4, 13) (Jeremiah A. A. 2014). Есть данные о генетической детерминированности в развитии полипоза. В частности -ассоциация аллельных генов HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 и развития ПРС.

**Диагностика лечение:** Диагностика ПРС включает в себя: рентгенография(устаревший метод), компьютерная томография, эндоскопическая риноскопия, магнитно-резонансная томография(только с целью уточняющей диагностики!) .Как правило при осмотре полости носа выявляются характерные образования. Немаловажным моментом является дифференциальная диагностика ПРС(особенно при рецидивах) и опухолевых заболеваний ОНП (инвертированная папиллома ,ольфакторная нейробластома). Выделяют две морфологические формы : мягкие эозинофильные и плотные( фиброзные ,нейтрофильные) полипы. При втором варианте полипозный процесс более агрессивен ,склонен к рецидивированию, хирургическое лечение представляет трудности. Полипозное поражение ОНП может развиваться на фоне микотической и одонтогенной форм синусита. Одонтогенный верхнечелюстной синусит может протекать в виде открытой (наличие oro-антрального соустья) и закрытой форм. Лечение зубов и повреждение дна верхнечелюстной пазухи с имплантацией пломбирочного материала либо фрагментов корня зуба в просвет синуса — причины одонтогенного синусита. Наличие инородного стоматогенного фрагмента в просвете пазухи приводит к формированию мицетомы –грибкового тела. Микотические поражения ОНП(грибковый синусит) могут протекать в двух формах: инвазивная и неинвазивная (грибковое тело, аллергический грибковый синусит).Хроническая форма чаще вызывается грибами рода *Aspergillus* с формированием в пазухе так называемой аспергилломы. (Козлов В.С 2001, Н.Stammberg 1998).

*Лекарственная терапия* ПРС как формы хронического воспаления должна воздействовать на все основные этапы патогенеза и значимые этиологические факторы и включает в себя: антибактериальную терапию, топические глюкокортикостероиды, деконгестанты , другие группы препаратов (муколитики ,назальный душ ,системная ГКС терапия ,антигистаминные препараты).В зарубежной литературе терапия полипозного синусита носит название maximum medical therapy, т.е применение максимально возможного(в рамках безопасности) арсенала средств для купирования процесса. Также лечение полипов с помощью лекарственных средств обозначают как «медикаментозная полипотомия» в тех случаях ,когда удается устранить полипоз без операции.

*Антибактериальная терапия* является базисом в лечении обострения хронического синусита. Целью назначение антибиотиков является эрадикация возбудителя заболеваний. При хроническом синусите ,в отличие от острого, наиболее часто встречаются микробные ассоциации,в т.ч в виде биопленок. Часть этих микроорганизмов выработала механизмы резистентности ,что определяет неэффективность некоторых групп препаратов.Препараты первой линии при лечении ХРС в стадии обострения : Бета-лактамы антибиотики , защищенные и незащищенные пенициллины ,цефалоспорины 2-3 поколения. Препараты выбора/альтернативные препараты: респираторные фторхинолоны ,макролиды.

В последние годы появился ряд исследований ,посвященных длительному( до 6 месяцев) применению низких доз макролидов в лечении ПРС. Эффективность метода основана на иммуномодулирующих свойствах препаратов этой группы. (Cervin A.2014,Ноza J. 2013) Использование данной схемы ограничено в связи с отсутствием зарегистрированных на территории РФ показаний,off-label. (Варвянская А.В, Лопатин А.С.2011)

На сегодняшний день *интразальные глюкокортикостероиды* (ИНГКС) нашли широкое применение в лечении хронического риносинусита и лежат в основе всех стандартизированных схем лечения как в Российских (Федеральные стандарты) так и зарубежных протоколах.

Данные препараты уменьшают эозинофильную инфильтрацию и секреторную активность желез слизистой оболочки, снижают степень сосудистой проницаемости, тормозят синтез проаллергических посредников (лейкотриенов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др.), контролируют экспрессию клеточных рецепторов и молекул клеточной адгезии. Механизм действия топических глюкокортикостероидов заключается в подавлении продукции цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13), что уменьшает приток эозинофилов и других клеток в очаг воспаления, как следствие уменьшается эозинофильное воспаление. (Klimek L.2006) В результате их применения уменьшается отек слизистой оболочки полости носа, объем полипов, снижается назальная резистентность. (Феденко Е.С.2010) ИНГКС обладают низкой системной биодоступностью, высокой эффективностью, малым количеством зарегистрированных побочных эффектов. Профили безопасности ИНГКС хорошо изучены в исследованиях. (Рязанцев С.В.2002). При назначении глюкокортикостероидов следует учитывать данные о биодоступности, которая варьирует от 0,01% (у современных ингаляционных форм) до 90% (внутриносые инъекции дексаметазона) (Окапо М.2009, Лопатин А.С.2011). Клиническая эффективность топических глюкокортикостероидов доказана в многочисленных исследованиях, в настоящее время некоторые из них официально зарегистрированы как препараты для лечения ХРС. Исследования показывают высокий уровень эффективности ИНГКС в терапии ПРС. (Rodney J. Schlosser 2012). Системная ГКС терапия также имеет высокий уровень эффективности, но применяется редко ввиду высокого риска развития побочных эффектов обусловленных супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

*Сосудосуживающие препараты* (деконгестанты) активируют  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов слизистой носа, что приводит к назальной вазоконстрикции и устранению заложенности-основного симптома ПРС. При длительном приеме или превышении дозировки возможно развитие синдром "рикошета" (rebound-syndrome); нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа с развитием медикаментозного ринита, зависимости, крайне резистентной к лечению. В целом, применение деконгестантов при обострении ХРС патогенетически оправдано, но должно быть строго ограничено во времени (С.В Морозова 2010).

Среди относительно новых методик следует отметить применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Известно 2 типа рецепторов CysLT1 и CysLT2. Лейкотриены лежат в основе каскадов аллергического воспаления, способствуют выработке других провоспалительных агентов. В клинической практике применяются блокаторы рецепторов этих молекул.

Наиболее эффективным в повседневной практике является комбинация вышеуказанных средств.

**Хирургические методы.** Эндоскопическая функциональная риносинусохирургия (FESS-Functional Endoscopic Sinus Surgery) - широко применяемый в настоящее время метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух. (Пискунов Г.З., Козлов Б.С., Лопатин А.С.2003) Является наиболее щадящим, с точки зрения физиологии носа и околоносовых пазух, методом хирургического лечения. Термин «функциональная синусохирургия» был предложен в 1985 году D. Kennedy (США) и означал эндоскопическое оперативное вмешательство в зоне латеральной стенки полости носа, включая резекцию крючковидного отростка, удаления решетчатой буллы и клеток, окружающих лобный карман. Т.е. вмешательство проводится в узкой анатомической зоне, в которой открываются выводные соустья ОНП. В России теоретические и практические основы для развития FESS заложены в работах Г.З Пискунова, С.З Пискунова, В.С Козлова, А.С Лопатина и др. Основателями и популяризаторами методик хирургического эндоскопического лечения назального полипоза в мире являются D.Kennedy., H Stammberger, P. Wormald, R. Mladina, P. Gastelnuovo и др. W.Messerklinger (1970) впервые разработал теоретическое обоснование и дал характеристику физиологических основ функциональной ринохирургии, основанных на теории мукоцилиарного транспорта и функционирования слизистой оболочки полости носа и ОНП. Именно его работы и заложили основу для дальнейшего развития метода эндоскопической

риносинусохирургии. Внедрение жестких оптических систем Хопкинса предопределило вектор развития функциональной риносинусохирургии. Преимущества эндоскопического доступа - отсутствие наружных разрезов, прецизионное удаление патологических тканей, ревизия естественных соустьев пазух, что в принципе невозможно при классических доступах с применением налобного рефлектора; эстетика эндохирургии, когда хирург видит перед собой не узкие носовые ходы через отверстие налобного рефлектора, а полноцветное увеличенное изображение на мониторе., в т.ч и методика 3D визуализации(Лопатин А.С.2009,Kennedy D 2012, Felisati G ,2013).

P.J. Wormald (Австралия,2012 ) предложил гипотезу воспалительного тканевого депозита («inflammatory load hypothesis» ) согласно которой необходимо наиболее полно и радикально удалять пораженную слизистую оболочку ОНП, в т.ч с применением комбинированных доступов .Оперативные пособия по классическим методикам(радикальная гайморотомия, фронтотомия, наружная этмоидотомия) постепенно отходят на второй план, поскольку, в большинстве своем ,весьма травматичны и не отвечают основному принципу хирургии носа и пазух- функциональности. При назальном полипозе возможны два подхода в хирургии: full house FESS-максимально широкое вскрытие всех пораженных полипозом пазух и обнажением основания черепа и minimal invasive sinus technique (MIST) –когда удаляются только свободно расположенные полипы в полости носа. Здесь имеет значение технический арсенал оперирующего хирурга. (P.J.Wormald. 2014, D.Kennedy 2014)

В случаях, когда показано открытое радикальное вмешательство на пазухах(осложненный синусит ,отсутствие эффекта от эндохирургических вмешательств , внутричерепные и орбитальные осложнения, техническая недоступность оперируемой зоны) необходимо придерживаться классических доступов ( Кадвелл-Люк, Киллиан и т.д.), не расширяя искусственно спектр показаний к эндоскопическим методикам.

**Заключение.** Медицинская и социальная значимость проблемы хронического полипозного риносинусита обусловлена высокой распространенностью данной патологии, выраженным снижением качества жизни пациентов, наличием резистентных и рецидивирующих форм , зачастую требующих повторных(ревизионных) оперативных вмешательств. Задачей специалиста, занимающегося лечением данной патологии, является глубокое знание механизмов этиопатогенеза , владение современными методами диагностики и хирургического лечения , применение комплекса медикаментозных средств с доказанной эффективностью. Сочетание современных методов эндоскопической риносинусохирургии (FESS) с применением схем медикаментозной терапии позволяет в значительной степени улучшить как непосредственные так и отдаленные результаты лечения пациентов с данной патологией. Немаловажным является повышение уровня квалификации и обучение специалистов ,занимающихся эндоскопической хирургией в рамках системы непрерывного медицинского образования. Вмешательства на ОНП и основании черепа сложны и в анатомическом(трехмерная структура взаимоотношений пазух, близость жизненно важных структур) и техническом плане ,и требуют от врача высокого уровня теоретической и практической подготовки.