

Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., М.А. Эдже, к.м.н., И.Р. Израелян,
М.Н. Потемкин

Адрес для переписки: Майя Александровна Эдже, ayam75@mail.ru

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Израелян И.Р., Потемкин М.Н. Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (16): 20–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-16-20-27

В статье проанализированы современные методы диагностики и лечения больных полипозным риносинуситом. Несмотря на появление новых хирургических и терапевтических стратегий лечения, сохраняется высокий риск рецидива заболевания. В связи с этим необходимы разработка новых научно обоснованных подходов к ранней диагностике полипозного риносинусита и персонафицированное лечение, направленные на повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, полипоз, назальные полипы, биомаркеры, биологическая терапия, моноклональные антитела, ингаляционные глюкокортикостероиды, функциональная эндоскопическая синус-хирургия

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) является актуальной междисциплинарной проблемой в силу недостаточного понимания этиологии, распространенности и рецидивирующего характера.

Распространенность ПРС значительно варьируется, что, вероятно, связано с различной методологией статистического учета. Так, в США, согласно данным J.N. Palmer и соавт. (2019) [1], ПРС страдает 1–4,2% населения. В согласительном документе EPOS (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – Европейское руководство по риносинуситу и назальным полипам) 2020 г. сказано, что в странах Европы распространенность ПРС достигает 1,9–3,5% [2]. Согласно клиническим рекомендациям Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов 2016 г., в России насчитывается 1,5 млн пациентов с ПРС, что соответствует примерно 1% населения страны.

Симптомы заболевания, выраженность которых значительно варьируется, негативно влияют на качество жизни больных.

Актуальные данные о ПРС представлены в EPOS-2020. Заболевание является одним из подтипов хронического риносинусита (ХРС), классификация которого претерпела значительные изменения. В настоящее время ХРС подразделяют на эндотипы и фенотипы, на основании которых определяют дальнейшее этиопатогенетически направленное лечение в каждом конкретном случае [2].

В EPOS-2020 предусмотрены два эндотипа ХРС по преобладающему типу иммунного ответа: Т2 (увеличение количества Т-хелперов 2-го типа (Th2-клеток) и соответственно уровней интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13) и не-Т2 (увеличенные количества Т-хелперов 1-го и 17-го типов (Th1-/Th17-клеток) и соответственно уровней интерферона (ИФН) гамма, ИЛ-8 и ИЛ-17). По мне-

нию А.А. Maniу и соавт. (2020), классификация на Th1- и Th2-эндотипы имеет практическое значение, но упрощает разнообразие клеточного и молекулярного состава назальных полипов. В полипах полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) в 85% случаев определяется высокая концентрация ИЛ-5, но при этом наблюдается сопутствующее увеличение экспрессии ИЛ-17 и ИФН-гамма, что обычно в большей степени относится к иммунному ответу Th1 [3] и тем самым противоречит новой классификации EPOS-2020.

Помимо эндотипов ХРС в EPOS-2020 представлена доказательная база многочисленных биомаркеров, которые могут стать значимыми диагностическими критериями: белки гранул эозинофилов, периостин, цитокины (ИЛ-5, ИЛ-25 и ИЛ-33), эотаксин 3, оксид азота в выдыхаемом воздухе, матриксные металлопротеиназы (в частности, металлопротеиназа 9), Р-гликопротеин, глюкокортикоидный рецептор бета, муцины, вкусовые рецепторы (например, TAS2R38), микробиом носа и др. В соответствии с EPOS-2020, потенциальные биомаркеры ПРС могут быть выделены из периферической крови, выдыхаемых из носа газов, носового секрета, а также биоптатов синоназальной области. Однако к настоящему времени остается неясным, какие из потенциальных биомаркеров имеют достоверную прогностическую и клиническую значимость. В связи с этим в последние годы активно проводятся исследования в данной области.

Традиционно свидетельством иммунного ответа Th2-типа, который определяет этиопатогенез и прогноз заболевания, считается повышенный уровень эозинофилов, в том числе тканевых, – 10 и более в поле зрения. Но дальнейшие исследования показали значительное колебание количества эозинофилов в назальных полипах.

В EPOS-2020 под фенотипом понимается гистологическая классификация полипов – их деление на эозинофильные (европейский тип) и нейтрофильные (азиатский тип), а под эндотипированием – цитокиновый профиль назальных полипов. При этом, как показывают результаты недавних исследований, у 50% лиц с ПРС в Восточной Азии не обнаруживается эозинофильного воспаления [3].

В ряде исследований установлена связь эозинофильного статуса ткани полипа с повышенным риском повторной операции. В этом случае гистопатологическое исследование биоптатов полипов может быть объективным методом, позволяющим принимать адекватные клинические решения и оценивать прогноз заболевания [3].

М. Chen и соавт. (2023) отмечают, что в отличие от патогистологических характеристик или фенотипирования с помощью эндотипирования на основе цитокинов можно точно установить преобладающий иммунный статус слизистой оболочки ПН [4]. Но его практическое применение ограничено высокой стоимостью.

По данным К. Seresirikachorn (2019), у пациентов, у которых отсутствует иммунный ответ типа Th2, отмечается положительный клинический эффект на фоне классического лечения, включая низкие дозы макролидов и функциональную эндоскопическую синус-хирургию (ФЭСХ) [5].

Лечение полипозного риносинусита

Хирургическое лечение

Наиболее распространенным методом лечения больных ПРС остается полипотомия носа, или полипотомия ПН, которая ранее проводилась с помощью разных приспособлений – шнурков, ножниц, щипцов, серебряных петель [6]. Сегодня некоторые оториноларингологи сохраняют приверженность удалению полипов ПН с помощью петли из медицинской стали. Между тем благодаря научно-техническим достижениям в данном направлении концепция ФЭСХ была внедрена в практику и признана золотым стандартом хирургического лечения ПРС. Концепция ФЭСХ, представленная в середине 1980-х гг., способствовала полному пересмотру показаний к традиционным в то время открытым вмешательствам, таким как радикальная операция на верхнечелюстной пазухе (ВЧП) по Колдуэллу – Люку. Как показал практический опыт, ФЭСХ ассоциируется с меньшим количеством послеоперационных осложнений, отсутствием наружных разрезов и онемения кожи лица, быстрой реабилитацией [7].

Концепция ФЭСХ заключается в минимальном вмешательстве в нормальные костные структуры при максимальном сохранении слизистой оболочки. В ходе операции устраняются блоки в области соустьев ОНП и восстанавливается дренаж [8].

Говоря об истории развития эндоскопической синус-хирургии, обычно упоминают имена основателей двух направлений (хотя в практической деятельности различия в техниках операций могут быть незначительными): непосредственно ФЭСХ, предложенная W. Messerklinger (затем ее пропагандировал Н. Stammberger), и более радикальная техника, внедренная W. Draf (1983) и М.Е. Wigand (1981, 1990).

Метод ФЭСХ основан на опубликованных в 1978 г. результатах исследований, проведенных австрийским оториноларингологом W. Messerklinger [9, 10], а также S. Govindaraj и соавт. [11]. Нарушение мукоцилиарного клиренса и узкие участки остиомеатального комплекса (ОМК) были названы причиной рецидивирующего и хронического риносинусита. Определение «функциональная» (D. Kennedy и соавт., 1985) в термине ФЭСХ отражает принцип хирургического вмешательства – восстановление нормальных физиологических процессов в пределах ОМК (D.A. Hilding и A.W. Proetz, 1941) [12].

Немецкие оториноларингологи W. Draf (1983) и М.Е. Wigand (1981, 1990) предложили более радикальное удаление пораженной слизистой оболочки, преимущественно при выполнении ревизионных операций при ПРС. При этом удаление патологи-

ческих тканей начиналось в области клиновидной пазухи и продолжалось по направлению кпереди, что считалось более безопасным в ситуациях, когда после предыдущих операций на ОНП нарушалась анатомия внутриносковых структур и соответственно привычные анатомические ориентиры.

В 1994 г. была представлена минимальная инвазивная техника синусотомии (Minimally Invasive Sinus Technique – MIST). В отличие от ФЭСХ, при которой объем вмешательства у каждого пациента зависит от распространенности воспалительного процесса, при использовании техники MIST хирург осуществляет минимальное первоначальное вмешательство без риноантростомии. Сторонники техники MIST считают достаточным вскрытие клеток решетчатого лабиринта, объем которых сужен воспалительным процессом [13–15], даже в случае распространения воспаления за их пределы. В качестве аргумента в пользу MIST выдвигалась идея стандартизировать протокол оперативного вмешательства, что упростило бы взаимодействие между пациентом и хирургом и разработку в отношении него грамотной хирургической тактики при последующих вмешательствах. Важной частью концепции MIST является использование шейвера. Он позволяет более деликатно удалять пораженные патологическим процессом ткани и сохранять нормальную слизистую оболочку, что способствует восстановлению адекватной мукоцилиарной функции. Однако в литературе нет достоверных доказательств преимуществ MIST перед другими хирургическими техниками ФЭСХ.

Следует отметить, что термин ФЭСХ применим только к хирургическим вмешательствам, направленным на сохранение нормальной анатомии внутриносковых структур, и не относится к другим операциям, для которых в настоящее время используется трансназальный эндоскопический доступ, например декомпрессия орбиты [12].

Современный взгляд на классическую ФЭСХ предполагает ее выполнение не стандартно, а в зависимости от объема поражения ОНП.

D. Martin-Jimenez и соавт. (2024) провели нерандомизированное ретроспективное сравнение методик ФЭСХ – расширенной (Expanded-Functional Endoscopic Sinus Surgeries – E-FESS) и ограниченной (Limited-Functional Endoscopic Sinus Surgeries – L-FESS). Единственным критерием в исследовании было наличие не менее двух полипов в ПН. Принципиальная разница в технике операций заключается в том, что при расширенной ФЭСХ выполняется полная резекция передней и задней групп решетчатых клеток. Это приводит к широкому обнажению передней части основания черепа, задней стенки лобной пазухи и бумажной пластинки решетчатой кости. Далее выполняется риноантростомия в области среднего носового хода. Лобная пазуха вскрывается и модифицируется для улучшения проходности соустья (фронтотомия по Draf IIА или

Draf III). Соустье клиновидной пазухи вскрывается и расширяется до полного обнажения клиновидной площадки. В свою очередь ограниченная ФЭСХ предполагает проведение частичной резекции костных ламелей, но без полного обнажения переднего отдела основания черепа (то есть последовательно вскрываются костные перегородки до получения доступа к соустью клиновидной пазухи трансэтноидально). Соустье ВЧП вскрывают при необходимости наиболее щадящим способом. Лобная пазуха вскрывается традиционным способом, но без расширения соустья пазухи в отличие от соустья клиновидной пазухи, которое расширяется.

Двухлетние наблюдения пациентов после проведенных операций позволили исследователям сделать вывод, что расширенная ФЭСХ характеризуется лучшими клиническими результатами и меньшей частотой повторных операций по сравнению с ограниченной ФЭСХ у пациентов с ПРС независимо от наличия коморбидных заболеваний [16]. Однако неясная исходная распространенность и эндотип ПРС по данным дополнительных исследований, а также отсутствие рандомизации на группы не позволяют сформулировать однозначных выводов.

Новым подходом, дополняющим расширенную версию ФЭСХ, является операция Reboot (перезагрузка), направленная на максимальное удаление всей патологически измененной слизистой оболочки ОНП и позволяющая сохранившейся здоровой ткани реэпителизировать ее.

В ретроспективном исследовании S. Alsharif и соавт. (2019) участвовали 50 пациентов с ПРС, прошедших ФЭСХ. Согласно результатам, количество рецидивов ПРС в течение двух лет наблюдения составило 17% по сравнению с контрольной группой [17]. При этом неясно, учитывались ли в исследовании эндотипы ПРС, влияющие на скорость рецидива. Более того, опубликованы данные о модификации указанного метода с одномоментной мукопластикой в области крыши решетчатого лабиринта аутотрансплантатом слизистой оболочки дна ПН. Суть вмешательства заключается в перемещении на место обнаженной поверхности ОНП фрагмента слизистой оболочки ПН, который имеет другую гистологическую структуру и не вовлечен в патогенез ПРС [18–21]. При одностороннем использовании трансплантатов слизистой оболочки реэпителизация была более выраженной, чем в контралатеральной половине носа, в течение шести месяцев наблюдения [20, 21].

Тем не менее ряд исследователей сохраняют приверженность классическим принципам выполнения ФЭСХ с бережным отношением к слизистой оболочке, поскольку ее удаление приводит к фиброзу и остеонегенезу в области ОНП [22–25]. В то же время рекомендуется полное удаление полипов [26], поскольку доказано скопление эозинофилов и CD8⁺-клеток памяти у их основания [27, 28].

Таким образом, единого мнения об оптимальной хирургической стратегии, четких показаний к оперативному лечению при ПРС нет, а рецидивы ПРС существенно ограничивают применение изолированного хирургического метода.

Консервативная терапия

Элиминационно-ирригационная терапия. Данная стратегия известна и широко применяется с давних времен. Назальное орошение обеспечивает прямое очищение слизистой оболочки, что предотвращает рост бактерий. Кроме того, солевой раствор разжижает назальную слизь, способствуя удалению антигенов и бактериальных биопленок, а также выработке медиаторов воспаления, что в целом положительно влияет на иммунный ответ и мукоцилиарную функцию.

Применение элиминационно-ирригационной терапии у пациентов с ХРС независимо от способа лечения рекомендовано в Кокрейновском обзоре 2016 г. [29], EPOS-2020 и Консенсусном заявлении Международного форума аллергологии и ринологии 2021 г. [30].

Необходимо отметить, что ранее ирригационная терапия солевыми растворами при ПРС считалась менее значимой. Так, в EPOS-2007 были представлены данные исследований исключительно с участием пациентов с ХРС без назальных полипов. При этом уровень убедительности исследований составил Ib (-), уровень доказательности принятых рекомендаций – А (высокий) [31]. В EPOS-2012 были приведены результаты исследований консервативной терапии с участием больных ПРС и вывод об уменьшении выраженности симптомов при использовании солевых растворов (правда, с оговоркой об отсутствии исследований, в которых назальная ирригация применялась бы в качестве монотерапии). Уровень убедительности исследований – Ib, а уровень доказательности рекомендаций – D (очень низкий). Необходимость использования солевых растворов в послеоперационном периоде у пациентов с ПРС оставалась неясной (уровень доказательности рекомендаций – D) [32].

Несмотря на множество проведенных исследований, большинство из них характеризуется низкой доказательной базой, в связи с чем остаются неясными оптимальный способ орошения ОНП, используемое оборудование, вид, количество и температура раствора, а также частота и продолжительность орошения ПН в сочетании с положением головы во время манипуляции.

Эксперты Корейского общества оториноларингологии – хирургии головы и шеи (The Korean Society of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery – KORL-HNS) и Корейского ринологического общества (Korean Rhinologic Society) в 2022 г. разработали руководство по назальному орошению у взрослых пациентов с ХРС [33]. Один из рассмотренных вопросов касался тоничности солевого раствора.

При изучении данной литературы сделан вывод, что с точки зрения безопасности для пациентов (в частности, раздражение слизистой оболочки ПН, усиление выделений из носа, болевой синдром) изотонические растворы предпочтительнее гипертонических [33, 34].

Эксперты изучали разные температурные режимы жидкости для промывания ПН. Рекомендованы растворы комнатной температуры (около 20 °С). Однако в зависимости от предпочтений пациента допустимо использовать солевой раствор, нагретый до 40 °С, поскольку в ряде исследований *in vitro* доказано снижение частоты биения ресничек при температуре ниже 20 °С или выше 40 °С. При достижении температуры 5 °С или 50 °С движение ресничек полностью прекращается [33, 35, 36].

Технику доставки раствора для назальной ирригации можно разделить на четыре группы в зависимости от объема и прикладного давления:

- 1) с низким объемом и низким давлением (назальные капли и спреи);
- 2) низким объемом и высоким давлением (спрей под давлением и назальные орошения с помощью шприца);
- 3) высоким объемом и низким давлением (орошения с помощью лейки и небулайзера);
- 4) большим объемом и высоким давлением (орошение носа с помощью пластиковой сжимающейся емкости, спринцовки и электрического ирригатора).

Низкое давление потока жидкости характерно для устройств, в которых ирригация создается пассивно. Высокое давление обусловлено участием дополнительной внешней силы, создаваемой аппаратом или вручную. Если в отношении давления потока однозначное мнение отсутствует, то в зависимости от объема рекомендуется использование большого объема раствора [33]. При этом объем более 200 мл считается большим.

В метаанализе С. Calvo-Henriquez и соавт. (2023) сообщается, что использование флакона для назального орошения объемом 240 мл является наиболее эффективным (при сравнении используемого объема жидкости в пределах 120–240 мл) для доставки лекарственных средств в послеоперационную полость ОНП [37].

С помощью трехмерного моделирования, а также с учетом результатов кадаверных исследований ОНП было установлено, что ирригационная жидкость при наклоне головы вниз и набок вначале проходит через решетчатый лабиринт и носоглотку, затем поступает в ипсилатеральную верхнечелюстную, клиновидную пазухи, далее в лобную пазуху, а потом движется через контрлатеральную ВЧП [38–41]. С учетом этого рекомендуется положение головы «вниз-вперед» как более подходящее для орошения носа высокообъемными растворами. В то же время положение «нос к потолку» эффективнее для орошения носа малым объемом жидкости (назальные капли и спреи) [33].

Кроме того, обсуждается целесообразность введения в солевые растворы дополнительных лекарственных препаратов. Результаты исследований позволили сделать вывод о возможном использовании у пациентов с ХРС после ФЭСХ орошения носа растворами, содержащими глюкокортикостероиды (ГКС). Заключение основано на доказанном в ряде исследований улучшении субъективной и объективной симптоматики у пациентов при использовании растворов ГКС для ирригации (будесонид 1 мг или беклометазон 1 мг на 240 мл солевого раствора) по сравнению с ГКС в виде назального спрея [23, 29, 33, 42–45].

F. Mozzanica и соавт. (2018) в исследовании использовали 250 мл солевого раствора с добавлением 9 мг гиалуроната натрия у пациентов с ХРС без полипов, прошедших ФЭСХ. Уже через три недели после операции наблюдалось значительное улучшение симптомов (в частности, уменьшение выраженности головной боли, улучшение обоняния) по сравнению с пациентами, которые использовали орошение носа только морской водой [46].

L. Lin и соавт. (2017) [47], а также D.H. Kim и соавт. (2019) [48] оценивали значимость изменения клинических симптомов при использовании ксилитола. В исследовании пациенты в течение месяца орошали ПН раствором ксилитола 4 мг и натрия хлорида 2 мг, которые растворяли в 240 мл дистиллированной воды. Авторы отметили улучшение симптомов по визуальной аналоговой шкале и опроснику качества жизни SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test), а также увеличение уровня назального NO и мРНК индуцируемой NO-синтазы (iNOS) в ВЧП. Орошение ПН с добавлением антибиотиков, например мупироцина, эффективно у пациентов с ХРС после многократных ФЭСХ, что может рассматриваться как альтернативный вариант терапии в отсутствие ответа на другие методы лечения [33].

Интраназальные ГКС (инГКС). Роль базовой терапии ПРС отводится инГКС в связи с неспецифическим противовоспалительным эффектом.

Первые исследования, посвященные местному применению (в том числе интраназальному) ГКС, датируются серединой прошлого века. Использование инГКС началось с 1970-х гг. Первым используемым препаратом был беклометазона дипропионат [49, 50]. Интраназальные ГКС характеризуются различиями в сродстве (аффинность) к глюкокортикоидным рецепторам (ГР), местной активности, системной биодоступности, скорости печеночного клиренса и системной элиминации. Действующие вещества инГКС различаются по этим фармакокинетическим характеристикам, в основном из-за их абсорбционных свойств, включая растворимость в липидах. Повышенная липофильность коррелирует с более высоким и быстрым поглощением действующего вещества слизистой оболочкой носа, что приводит к большему времени связывания с ГР в тканях и, следовательно, меньшему количеству несвязанной

фракции, которая потенциально взаимодействует с системными ГР и приводит к нежелательным явлениям [51–54].

В порядке убывания липидной растворимости действующие вещества в инГКС располагаются следующим образом: флутиказона фуруат, мометазона фуруат, флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, циклесонид (не зарегистрирован в РФ), будесонид, триамцинолона ацетонид (регистрация в РФ аннулирована) и флунизолид (не зарегистрирован в РФ) [53, 55].

В лечении ПРС, согласно национальному руководству по оториноларингологии, совокупные лучшие результаты продемонстрировали мометазона фуруат, флутиказона пропионат и флутиказона фуруат [56]. Остается неясным, каким образом различия в растворимости липидов влияют на динамику клинических симптомов. Между тем показано, что степень растворимости в липидах сильно коррелирует с аффинностью к ГР и терапевтической дозой [54, 55]. Новые молекулы инГКС (флутиказона фуруат, флутиказона пропионат и мометазона фуруат) имеют более высокую аффинность к связыванию с ГР по сравнению со старыми молекулами инГКС (беклометазона дипропионат, будесонид и дексаметазон), поэтому их терапевтическая суточная доза ниже [54]. Однако аффинность связывания вещества с ГР не является ключевым фактором, определяющим местную эффективность препарата; она также зависит от паттерна, в котором вещество депонируется, степени поглощения и удержания в тканях ПН. Существует взаимосвязь между фармакокинетическими свойствами и клинической эффективностью. Более высокая аффинность связывания с ГР и местная активность вещества потенциально способны улучшить терапевтический индекс (то есть измеряемую системную активность, деленную на терапевтическую дозу) инГКС [54].

Системная биодоступность инГКС определяется минимальной фракцией, которая всасывается в слизистой оболочке ПН. Наибольшее количество инГКС проглатывается, всасывается в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется [55]. Часто используемые инГКС (мометазона фуруат, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат и циклесонид) обладают фармакокинетическими свойствами, которые сводят к минимуму системную биодоступность (< 1%) по сравнению с другими инГКС (триамцинолона ацетонид, флунизолид, беклометазон и дексаметазон) и пероральными ГКС.

Руководящая группа EPOS-2020 пришла к выводу, что длительное использование инГКС эффективно и безопасно для лечения пациентов с ХРС. Эти препараты влияют на местные симптомы (в том числе уменьшают размер носовых полипов) и улучшают качество жизни. При этом уменьшение выраженности симптомов больше отмечают пациенты с ПРС, чем больные ХРС без полипов. Различий между действующими веществами инГКС (беклометазона дипро-

пионат, будесонид, флутиказона фураат, мометазона фураат, флутиказона пропионат, триамцинолона ацетонид) не выявлено. В то же время в исследовании W. Wen и соавт. (2012) установлено, что эозинофильные полипы более чувствительны к инГКС, чем неэозинофильные [57]. В других исследованиях отмечалось, что неэозинофильные или нейтрофильные полипы невосприимчивы к стероидной терапии [58, 59].

Биологическая терапия

Биологическая терапия – метод, при котором применяются иммуноглобулины с высокой степенью специфичности в отношении антигена или эпитопа.

В EPOS-2020 биологическую терапию рекомендуют проводить пациентам, у которых сохраняются стойкие симптомы риносинусита, несмотря на соответствующее лечение (адекватное хирургическое вмешательство, применение инГКС, двух коротких курсов антибиотиков или системных ГКС в течение последнего года).

Согласно EPOS-2020, дупилумаб – единственное моноклональное антитело, которое на сегодняшний день одобрено для лечения ПРС. В последнем обновлении документа EPOS-2020/EUFOREA-2023 (Европейский форум по исследованиям в области аллергии и заболеваний дыхательных путей) сказано, что омализумаб – единственный на сегодняшний день биопрепарат, который не показал увеличения числа врожденных аномалий или неблагоприятных исходов среди беременных с бронхиальной астмой. Хотя нет никаких указаний на тератогенность других биологических препаратов, малый размер выборки и ограниченное число исследований не позволяют сделать однозначных выводов [60].

Есть опасения, что лечение дорогостоящими биологическими препаратами не получит широкого

распространения на практике. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о долгосрочных результатах после их использования. При изучении клинических рекомендаций EPOS-2020 и EUFOREA, в которых перечислены критерии отбора пациентов для применения биологической терапии, возникают некоторые неясности и разногласия. Например, для применения омализумаба не требуются предшествующая операция или предшествующее лечение ГКС, в то время как для дупилумаба и меполизумаба это обязательное условие. Сказанное означает, что названные критерии остаются предметом научных дискуссий, а клинические доказательства пока ограничены.

Выводы

Перечисленные современные исследования свидетельствуют об актуальности проблемы диагностики и лечения пациентов с ПРС. Среди современных методов диагностики интерес вызывают потенциально новые маркеры заболевания, призванные определить эндотип ПРС при первом же посещении врача для подбора оптимальной тактики лечения. Бытует мнение о безальтернативности топической терапии ГКС в сочетании с ФЭСХ или без ФЭСХ. Что касается последней, появились результаты исследований, указывающие на необходимость полного удаления слизистой оболочки ОНП в ходе операции с пересадкой лоскута со дна ПН с целью замещения эпителия принципиально другим видом. Однако долгосрочные перспективы такой стратегии неясны. Биологическая терапия также считается перспективным методом лечения больных с рецидивирующей формой ПРС, однако метод дорогостоящий и малодоступный в клинической практике. Кроме того, отсутствуют данные о долгосрочных результатах биологической терапии. ☺

Литература

1. Palmer J.N., Messina J.C., Biletch R., et al. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (1): 48–56.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
3. Maniu A.A., Perde-Schrepler M.I., Tatomir C.B., et al. Latest advances in chronic rhinosinusitis with nasal polyps endotyping and biomarkers, and their significance for daily practice. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020; 61 (2): 309–320.
4. Chen M., Xu Z., Fu Y., et al. A novel inflammatory endotype diagnostic model based on cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ. J.* 2023; 16 (7): 100796
5. Seresirikachorn K., Suwanparin N., Srisunthornphanich C., et al. Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019; 129 (7): 1510–1519.
6. Mudry A. An octopus in the nostrils. *Eur. Ann. Otorhinol. Head Neck Dis.* 2020; 137 (3): 211–212.
7. Levine H.L. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope.* 1990; 100 (1): 79–84.
8. Виганд М.Э., Иро Х. Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и переднего отдела основания черепа. М.: Медицинская литература, 2014.
9. Messerklinger W. Background and evolution of endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J.* 1994; 73 (7): 449–450.

10. Messerklinger W. The importance of the lateral nasal wall for pathogenesis, diagnosis and therapy of recurring and chronic rhinosinusitis. *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg.)* 1987; 66 (6): 293–299.
11. Govindaraj S., Adappa N.D., Kennedy D.W. Endoscopic sinus surgery: evolution and technical innovations. *J. Laryngol. Otol.* 2010; 124 (3): 242–250.
12. Lund V.J. Endoscopic sinus surgery the past, present and future. *Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology)*. 1999; 38 (1): 1–14.
13. Setliff R.C. Minimally invasive sinus surgery: the rationale and the technique. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1996; 29 (1): 115–124.
14. Catalano P., Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am. J. Rhinol.* 2003; 17 (1): 17–22.
15. Salama N., Oakley R.J., Skilbeck C.J., et al. Benefit from the minimally invasive sinus technique. *J. Laryngol. Otol.* 2009; 123 (2): 186–190.
16. Martin-Jimenez D., Moreno-Luna R., Callejon-Leblic A., et al. Long-term clinical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with expanded types of endoscopic sinus surgery. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (3): 866.
17. Alsharif S., Jonstam K., van Zele T., et al. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRS wNP: an endotype-based retrospective study. *Laryngoscope.* 2019; 129 (6): 1286–1292.
18. Moreno-Luna R., Martin-Jimenez D.I., Callejon-Leblic M.A., et al. Usefulness of bilateral mucoplasty plus reboot surgery in severe type-2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2022; 60 (5): 368–376.
19. Pirola F., Pace G.M., Giombi F., et al. Outcomes of non-mucosa sparing endoscopic sinus surgery (partial reboot) in refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: an academic hospital experience. *Laryngoscope.* 2023; 133 (7): 1584–1589.
20. Moreno-Luna R., Gonzalez-Garcia J., Maza-Solano J.M., et al. Free nasal floor mucosal grafting after endoscopic total ethmoidectomy for severe nasal polyposis: a pilot study. *Rhinology.* 2019; 57 (3): 219–224.
21. Palacios-García J., Porrás-González C., Moreno-Luna R., et al. Role of fibroblasts in chronic inflammatory signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (9): 3280.
22. Salama N., Oakley R.J., Skilbeck C.J., et al. Benefit from the minimally invasive sinus technique. *J. Laryngol. Otol.* 2009; 123 (2): 186–190.
23. Snidvongs K., Pratt E., Chin D., et al. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2012; 2 (5): 415–421.
24. Schlosser R.J. Surgical salvage for the non-functioning sinus. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2010; 43 (3): 591–604.
25. Kennedy D.W., Adappa N.D. Endoscopic maxillary antrostomy: not just a simple procedure. *Laryngoscope.* 2011; 121 (10): 2142–2145.
26. Bassiouni A., Naidoo Y., Wormald P.J. When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012; 122 (2): 460–466.
27. Min Y.G., Kim Y.J., Yun Y.S. Distribution of eosinophil granule proteins in nasal mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1996; 58 (2): 82–86.
28. Bernstein J.M., Ballou M., Rich G., et al. Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 130 (5): 526–535.
29. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4 (4): CD011995.
30. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021; 11 (3): 213–739.
31. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2007. *Rhinology.* 2007; 20: 1–139.
32. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology.* 2012; 23: 1–298.
33. Park D.Y., Choi J.H., Kim D.K., et al. Clinical practice guideline: nasal irrigation for chronic rhinosinusitis in adults. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2022; 15 (1): 5–23.
34. Nikakhlagh S., Abshirini H., Lotfi M., et al. A comparison between the effects of nasal lavage with hypertonic, isotonic and hypotonic saline solutions for the treatment of chronic sinusitis. *J. Glob. Pharma Technol.* 2016; 8 (12): 68–73.
35. Sauvalle M., Alvo A. Effect of the temperature of nasal lavages on mucociliary clearance: a randomised controlled trial. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018; 275 (9): 2403–2406.
36. Nimsakul S., Ruxruntham S., Chusakul S., et al. Does heating up saline for nasal irrigation improve mucociliary function in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2018; 32 (2): 106–111.
37. Calvo-Henriquez C., Viera-Artiles J., Rodriguez-Iglesias M., et al. The role of corticosteroid nasal irrigations in the management of chronic rhinosinusitis: a state-of-the-art systematic review. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (10): 3605.
38. Craig J.R., Zhao K., Doan N., et al. Cadaveric validation study of computational fluid dynamics model of sinus irrigations before and after sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (4): 423–428.

39. Govindaraju R., Cherian L., Macias-Valle L., et al. Extent of maxillary sinus surgery and its effect on instrument access, irrigation penetration, and disease clearance. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (10): 1097–1104.
40. Grayson J.W., Cavada M., Wong E., et al. Effects of sphenoid surgery on nasal irrigation delivery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (9): 971–976.
41. Inthavong K., Shang Y., Wong E., Singh N. Characterization of nasal irrigation flow from a squeeze bottle using computational fluid dynamics. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (1): 29–40.
42. Yoon H.Y., Lee H.S., Kim I.H., Hwang S.H. Post-operative corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 2018; 43 (2): 525–532.
43. Harvey R.J., Snidvongs K., Kalish L.H., et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (4): 461–470.
44. Grayson J.W., Harvey R.J. Topical corticosteroid irrigations in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9 (1): 9–15.
45. Tan N.C., Psaltis A.J. Latest developments on topical therapies in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 28 (1): 25–30.
46. Mozzanica F., Preti A., Gera R., et al. Double-blind, randomised controlled trial on the efficacy of saline nasal irrigation with sodium hyaluronate after endoscopic sinus surgery. *J. Laryngol. Otol.* 2019; 133 (4): 300–308.
47. Lin L., Tang X., Wei J., et al. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2017; 38 (4): 383–389.
48. Kim D.H., Kim Y., Lim I.G., et al. Effect of postoperative xylitol nasal irrigation on patients with sinonasal diseases. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 160 (3): 550–555.
49. Meltzer E.O., Bensch G.W., Storms W.W. New intranasal formulations for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (Suppl 1): 11–19.
50. McDonnell J., Weller K., Pien L.C. Safety of intranasal steroids: an updated perspective. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (11): 69.
51. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22 (1): 1–12.
52. Blaiss M.S., Benninger M.S., Fromer L., et al. Expanding choices in intranasal steroid therapy: summary of a roundtable meeting. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27 (3): 254–264.
53. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (4 Pt 1): 144–149.
54. Daley-Yates P.T., Larenas-Linnemann D., Bhargave C., Verma M. Intranasal corticosteroids: topical potency, systemic activity and therapeutic index. *J. Asthma Allergy.* 2021; 14: 1093–1104.
55. Benninger M.S., Ahmad N., Marple B.F. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129 (6): 739–750.
56. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2022.
57. Wen W., Liu W., Zhang L., et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1522–1528.
58. Ishitoya J., Sakuma Y., Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol. Int.* 2010; 59 (3): 239–245.
59. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (6): 1431–1440.
60. Fokkens W.J., Viskens A.S., Backer V., et al. EPOS/EUFORA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023; 61 (3): 194–202.

Current View on the Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

A.Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., M.A. Edzhe, PhD, I.R. Israelyan, M.N. Potemkin

Russian University of Medicine

Contact person: Maya A. Edzhe, ayam75@mail.ru

The article analyzes modern methods of diagnostics and treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Despite the emergence of new surgical and therapeutic treatment strategies, there is still a high risk of recurrence of the disease, and therefore there is a need to create new evidence-based approaches to early diagnosis and personalized treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, which is likely to improve the quality of life of this category of patients.

Keywords: rhinosinusitis with nasal polyps, polyposis, nasal polyps, biomarkers, biologic therapy, monoclonal antibodies, inhaled corticosteroids, functional endoscopic sinus surgery