



<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины

# Консервативное лечение при полипозном риносинусите

С.А. Карпищенко<sup>1</sup>, М.А. Рябова<sup>1</sup>, Н.А. Шумилова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Карпищенко, karpischenkos@mail.ru

*Показано, что высокий уровень эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух до терапии и его увеличение на фоне терапии требуют назначения длительного курса назальных глюкокортикостероидов. Подобное лечение способствует снижению как системной, так и местной эозинофилии.*

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, консервативное лечение, эозинофилия, глюкокортикостероиды

## Введение

Несмотря на совершенствование хирургической техники, а также внедрение эндоскопических и лазерных методик оперативного вмешательства, процент рецидивирования полипозного риносинусита остается высоким – от 20 до 60. При сопутствующей бронхиальной астме (БА) этот показатель выше в 1,5 раза, а при аспириновой триаде – в 2,5 раза [1–4]. Наличие сопутствующей БА усугубляет течение хронического полипозного риносинусита. Как следствие – частые рецидивы заболевания и неоднократные хирургические вмешательства [5]. В связи с этим необходим поиск диагностических критериев оценки прогноза и эффективности лечения полипозного риносинусита, которые позволили бы корректировать противорецидивную терапию.

Интраназальные и системные глюкокортикостероиды (ГКС) характеризуются наибольшей эффективностью при полипозном риносинусите [6] и имеют, согласно результатам метаанализа рандомизированных исследований, самую высокую категорию доказательности.

Основной составляющей противорецидивной терапии полипозного риносинусита признаны интраназальные топические ГКС. Однако продолжительность их использования различна и в большинстве случаев составляет один месяц. По некоторым данным, после полипотомии носа лечение более продолжительное – от шести до 12 месяцев [3, 4, 6, 7]. При наличии БА может быть рекомендован постоянный прием препаратов [8].

Длительные курсы системной терапии ГКС, так называемой медикаментозной полипотомии носа, широко пропагандируемой рядом зарубежных авторов [9–12], на практике используются редко из-за риска побочных эффектов и множества противопоказаний (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.). Четких показаний к назначению длительных курсов топических ГКС и курсов системных ГКС не установлено.

Целью исследования стало выявление показаний к усилению противорецидивной терапии у больных полипозным риносинуситом, в том числе при сопутствующей БА.

## Материал и методы исследования

В основную группу вошли 69 пациентов (средний возраст 57 лет) с хроническим полипозным риносинуситом и сопутствующей БА средней и тяжелой степени. Контрольную группу составили 74 больных (средний возраст 53 года) хроническим полипозным риносинуситом без БА. Всем пациентам ранее выполнялась полипотомидотомия.

Обследование включало:

- ✓ оценку выраженности полипозных разрастаний в полости носа [3] в баллах;
- ✓ общеклиническое обследование (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму);
- ✓ общепринятый осмотр ЛОР-органов;
- ✓ цитологическое исследование отделяемого из верхнечелюстных пазух и полости носа;
- ✓ микробиологическое исследование отделяемого из верхнечелюстных пазух;
- ✓ компьютерную томографию околоносовых пазух.

Отделяемое из верхнечелюстных пазух получали путем его аспирации через иглу Куликовского при выполнении пункции пазухи или через канюлю, введенную в пазуху через послеоперационное соустье. На основании результатов промывания верхнечелюстных пазух пациенты основной и контрольной групп были разделены на подгруппы – с полипозной формой заболевания при слизистом характере секрета и полипозно-гнойной формой при гнойном отделяемом.



Забор материала для цитологического исследования со слизистой оболочки полости носа осуществляли методом мазков-отпечатков (прижатие стерильного ватного тампона к слизистой оболочке полости носа в области среднего носового хода с последующим нанесением материала на стекло) [13]. Оценивалось процентное соотношение отдельных видов клеточных элементов из расчета 200 клеток в окрашенном по Гротту мазке.

### Результаты и их обсуждение

Среди больных полипозным риносинуситом как с БА, так и без БА преобладали лица в возрасте от 50 лет (72,4 и 64,8% соответственно). Ухудшение течения БА отмечалось у 49,3% (34/69) больных, в том числе у 51% (30/59) пациентов с полипозно-гношной и у 30% (3/10) с полипозной формой заболевания. В пяти случаях из 69 дебют БА был спровоцирован септум-операцией, в восьми – петлевой полипотомией носа.

Статистически значимых различий по степени распространенности полипозных разрастаний у пациентов основной и контрольной групп при полипозной и полипозно-гношной формах заболевания не выявлено.

Согласно результатам цитологического исследования отделяемого

из верхнечелюстных пазух до лечения, содержание эозинофилов у пациентов с БА оказалось выше, чем у пациентов без БА ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу). Во всех случаях уровень эозинофилов секрета из верхнечелюстных пазух превышал таковой в мазках-отпечатках со слизистой оболочки полости носа. Существенной взаимосвязи между содержанием эозинофилов периферической крови и уровнем эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух у пациентов с БА и без БА при полипозной и полипозно-гношной формах заболевания не зафиксировано.

В соответствии с результатами исследования бактериологического отделяемого из верхнечелюстных пазух, микрофлора выделена у 50% пациентов с полипозным риносинуситом и БА и 80% – без БА, у 68% больных полипозно-гношным риносинуситом с БА и 73% – без БА. Выделены главным образом условно патогенные микроорганизмы. Чаще в составе микрофлоры встречался *Staphylococcus aureus* (29% пациентов с полипозно-гношным риносинуситом и БА, 31% – без БА). Различий в уровне эозинофилов отделяемого при наличии *S. aureus* и в его отсутствие не зарегистрировано.

Консервативное лечение включало промывание верхнечелюстных

пазух, системную антибактериальную терапию препаратами из группы макролидов у 80% (55/69) больных основной группы и 72% (53/74) контрольной группы в течение семи дней, системную терапию ГКС при ухудшении течения БА. Системная антибактериальная терапия назначалась при гножно-полипозной форме синусита и ухудшении течения БА смешанного, в том числе инфекционного, генеза. Полипотомия полости носа выполнена всем больным с 3-й степенью распространенности полипозного процесса в полости носа. При 1–2-й степени полипозных разрастаний 39% пациентов с БА и 28% пациентов без БА отказались от хирургического лечения в силу хороших результатов консервативной терапии, купирования воспалительного процесса в околоносовых пазухах и восстановления носового дыхания. Подготовка больных к оперативному вмешательству включала системную терапию ГКС (8 мг дексаметазона накануне и за 30 минут до операции, 4 мг – в 1-е и 2-е сутки после операции) и премедикацию: Промедол (20 мг/мл – 1,0 мл), атропина сульфат (0,1% – 1,0 мл), диазепам (10 мг – 2,0 мл) – за 10–15 минут до операции.

Операция проводилась в условиях местной аппликационной анесте-

Таблица. Результаты лабораторных исследований больных основной и контрольной групп ( $M \pm \sigma$ )

Эозинофилы, %	До лечения/вид лечения	Количество пациентов			
		с бронхиальной астмой		без бронхиальной астмы	
		полипозная форма (группа 1) n = 10	полипозно-гношная форма (группа 2) n = 59	полипозная форма (группа 3) n = 29	полипозно-гношная форма (группа 4) n = 45
Мазок-отпечаток	до	21,3 ± 14,1	26,3 ± 25,4 <sup>1</sup>	19,0 ± 14,62	6,0 ± 5,31 <sup>1,2</sup>
Отделяемое из верхнечелюстных пазух	до	41,9 ± 18,62	37,7 ± 24,2 <sup>1,2</sup>	32,3 ± 22,6	30,3 ± 22,0 <sup>1</sup>
	до консервативного	41,8 ± 9,3	31,6 ± 21,5	36,3 ± 8,3	29,3 ± 18,1
	до оперативного	43,0 ± 25,4	43,0 ± 25,4	30,9 ± 4,7	31,4 ± 18,1
	консервативное	–	20,0 ± 12,0 <sup>3</sup>	–	14,3 ± 13,6 <sup>3</sup>
Периферическая кровь	до	6,8 ± 3,7	6,2 ± 5,1	4,3 ± 3,7	6,0 ± 3,9
	консервативное	3,2 ± 0,9	5,6 (1,3; 6,7)	3,4 ± 1,7	4,3 ± 3,0
	оперативное	3,2 ± 2,1	3,0 ± 2,5	3,7 ± 2,7	4,3 ± 3,0

<sup>1</sup> Различия значимы (критерий Манна – Уитни) между группами 1 и 3, 2 и 4.

<sup>2</sup> Различия значимы между группами 1 и 2, 3 и 4.

<sup>3</sup> Различия значимы (по критерию Вилкоксона) по сравнению с уровнем до лечения ( $p < 0,05$ ).

Примечание. При  $M < \sigma$  данные представлены в виде  $M (P_{25} \text{ и } P_{75})$  – нижний и верхний квартили).



зии 10%-ным раствором лидокаина под контролем эндоскопа 0° с помощью радиочастотной петли и лазерного излучения. Все пациенты через сутки после оперативного лечения принимали назальные топические ГКС не менее месяца.

Результаты цитологического исследования после лечения показали достоверное уменьшение содержания эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух как у пациентов с БА, так и у пациентов без БА. Более выраженное снижение эозинофилии отделяемого из верхнечелюстных пазух у больных полипозно-гнойным риносинуситом с сопутствующей БА после оперативного лечения (на 18,5%) по сравнению с консервативным (на 13,6%) может быть обусловлено курсом системной терапии ГКС всем лицам, перенесшим хирургическое лечение.

Таким образом, системная терапия ГКС способствует снижению уровня эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух. Эозинофилия считается ключевым моментом в развитии полипозного процесса в силу повреждающих воздействий на слизистую оболочку.

У больных БА, которым проводилась системная терапия ГКС, снижение эозинофилии периферической крови было более значимым, чем у пациентов без БА, в схему лечения которых инфузионная терапия ГКС не входила.

Рецидив полипозного риносинусита выявлен у 30% больных основной группы и 14% контрольной группы в период наблюдения от трех до 66 месяцев ( $14,6 \pm 2,1$  и  $13,3 \pm 2,8$  месяца соответственно). При ретроспективном анализе результатов цитологического исследования у 38% пациентов с БА и 60% пациентов без БА с рецидивами отмечалась исходно высокая степень эозинофилии в отделяемом из верхнечелюстных пазух до лечения ( $70,4 \pm 3,7$  и  $66,8 \pm 4,1\%$  соответственно). У 43% больных БА и 40% пациентов без БА с рецидивом заболевания эозинофилия отделяемого из верхнечелюстных пазух была невысокой, однако имела место тенденция к ее росту

на фоне лечения (с  $22,8 \pm 5,0$  до  $31,4 \pm 6,8\%$  и с  $14,5 \pm 1,5$  до  $19,7 \pm 3,0\%$  соответственно). У семи больных БА и трех пациентов без БА за период наблюдения отмечался неоднократный рецидив полипозного процесса.

При оценке метода прогнозирования рецидива заболевания на основании исходно высокого содержания эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух (более 50%) и его увеличения на фоне лечения чувствительность метода составила 64% у больных БА и 89% у пациентов без БА, специфичность – 74 и 81% соответственно. Следовательно, эозинофилия отделяемого из верхнечелюстных пазух может служить дополнительным критерием оценки динамики лечения больных полипозно-гнойным риносинуситом. Снижение уровня эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух отражает благоприятное течение воспалительного процесса. Высокая эозинофилия (более 50%) и ее рост на фоне лечения свидетельствуют о риске раннего рецидива заболевания.

В настоящее время основанием для назначения короткого курса системной терапии ГКС при полипозном риносинусите служат ухудшение течения сопутствующей БА и предоперационная подготовка больных БА. Высокий уровень эозинофилов отделяемого из верхнечелюстных пазух, по результатам нашего исследования, является предпосылкой раннего рецидивирования полипозного процесса. Системная терапия ГКС способствует снижению эозинофилии. В связи с этим назначение парентеральной терапии ГКС показано всем больным полипозным риносинуситом с высокой эозинофилией отделяемого из верхнечелюстных пазух (более 50%) как с БА, так и без нее.

Кроме того, у пациентов с высоким риском рецидива полипозного процесса, согласно результатам цитологического исследования (высокая эозинофилия до лечения и ее увеличение на фоне терапии), оправдано назначение длительных курсов терапии интраназальными

ГКС. Их отмена должна проводиться под наблюдением врачоториноларинголога.

В нашем исследовании в качестве antimикробной терапии использовались антибиотики группы макролидов, являющиеся препаратами выбора при полипозном риносинусите [14]. Только в двух случаях потребовался повторный курс антибиотикотерапии. В остальных случаях для купирования острого воспалительного процесса было достаточно семидневного терапевтического курса макролидами.

Целесообразность широко пропагандируемого курса лечения низкими дозами макролидов до 12 недель [15–17] и даже шести месяцев [18], основанная на иммуномодулирующем эффекте препаратов данной группы, в настоящее время ставится под сомнение [19, 20], особенно у пациентов с сопутствующей БА [21].

Из-за увеличения количества штаммов, резистентных к имеющимся antimикробным препаратам, медицинской общественностью широко обсуждается проблема поиска новых антибиотиков. В ближайшей перспективе появление новых классов антибиотиков не ожидается [22]. Назначение антибактериальных препаратов при полипозном риносинусите должно быть направлено против конкретного микробного агента. Длительные курсы antimикробной терапии с целью реализации иммуномодулирующих свойств препаратов, с нашей точки зрения, неприемлемы.

## Выводы

Выявление высокой эозинофилии отделяемого из верхнечелюстных пазух (более 50%) служит показанием к назначению системной терапии ГКС, способствующей снижению как системной, так и местной эозинофилии. Высокая эозинофилия отделяемого из верхнечелюстных пазух до лечения и ее увеличение на фоне терапии требуют длительного курса терапии назальными ГКС. Их отмена должна проводиться под наблюдением врачоториноларинголога.



## Литература

1. Блоцкий А.А., Шмелева Н.В. Оценка эффективности внутриполостной лазерной интерстициальной термотерапии // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2009. Т. 15. № 1. Р. 23–29.
2. Вохидов У.Н. Данные сравнения ретроспективных и проспективных групп больных с хроническим полипозным риносинуситом // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2014. Т. 20. № 3. С. 10–16.
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: руководство для врачей. М.: МИА, 2006.
4. Ширинова А.А. Хирургическое и экстракорпоральное лечение больных полипозным полисинуситом в сочетании с легочной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Рябова М.А. Комбинированное лечение гнойно-полипозных риносинуситов у больных аспириновой триадой // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2009. Т. 15. № 1. С. 18–22.
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology*. 2012. Vol. 50. № 1. Р. 1–12.
7. Крюков А.И., Туровский А.Б., Сединкин А.А. Диагностика и лечение полипозного риносинусита // *Русский медицинский журнал*. 2011. Т. 19. № 6. С. 377–380.
8. Миракян Р.Г. Клиническая дифференциация полипозного риносинусита и его лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
9. Alobid I., Benítez P., Cardelús S. et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis // *Laryngoscope*. 2014. Vol. 124. № 1. Р. 50–56.
10. Rupa V., Jacob M., Mathews M.S., Seshadri M.S. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010. Vol. 267. № 2. Р. 233–238.
11. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 5. Р. 293–302.
12. Van Zele T., Gevaert P., Holtappels G. et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 5. Р. 1069–1076.
13. Колесникова О.М. Роль вазомоторной формы дисфункции эндотелия в патогенезе вазомоторного и аллергического ринитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
14. Винникова Н.В., Трофименко С.Л. Опыт применения макролидов при обострении хронических полипозных риносинуситов // *Материалы X Всероссийского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии»*. М., 2011. С. 138–139.
15. Aboud S.K., Husain S., Gendeh B.S. Comparison between endonasal endoscopic polyp size scores and quality of life outcome after optimal medical treatment // *Rhinology*. 2014. Vol. 52. № 4. Р. 334–340.
16. Pawankar R. Low dose long term macrolide therapy in chronic sinusitis with nasal polyps // *Российская ринология*. 2006. № 2. С. 40с–40.
17. Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial // *Laryngoscope*. 2004. Vol. 114. № 5. Р. 923–930.
18. Варьянская А.В., Лопатин А.С. Эффективность длительной терапии низкими дозами макролидов при полипозном риносинусите // *Вестник оториноларингологии*. 2013. № 5. С. 22–27.
19. Мокроносорова М.А., Куян Ю.С. Долгосрочная терапия кларитромицином больных с хроническим полипозным риносинуситом // *Вестник оториноларингологии*. 2011. № 4. С. 61–65.
20. Fan Y., Xu R., Hong H. et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis // *J. Laryngol. Otol.* 2014. Vol. 128. № 3. Р. 236–241.
21. Haruna S., Shimada C., Ozawa M. et al. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis // *Rhinology*. 2009. Vol. 47. № 1. Р. 66–71.
22. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011. Т. 13. № 4. С. 332–334.

## Conservative Treatment for Rhinosinusitis Polypous

S.A. Karpishchenko<sup>1</sup>, M.A. Ryabova<sup>1</sup>, N.A. Shumilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

<sup>2</sup> Research Institute of Surgery and Emergency Medicine

Contact person: Sergey Anatolyevich Karpishchenko, karpishchenkos@mail.ru

*It is shown that the high eosinophilia separated from the maxillary sinus before treatment and its increase during therapy require a long course of the appointment of nasal corticosteroids. Such treatment reduces both systemic and local eosinophilia.*

**Key words:** rhinosinusitis polypous, conservative treatment, eosinophilia, glucocorticosteroids