



# Полипозный риносинусит: не только оперировать, но и лечить

*Полипозный риносинусит (ПРС) полностью не поддается медикаментозному контролю и относится к сложно прогнозируемым заболеваниям в отношении развития патологического процесса. В связи с этим постоянно ведется поиск новых схем лечения. Обсуждению выбора оптимальной тактики диагностики и лечения больных ПРС с учетом фенотипа заболевания, в том числе у пациентов с бронхиальной астмой и аспиринотриадой, было посвящено секционное заседание, состоявшееся в рамках XIII Конгресса Российского общества ринологов.*



К.м.н. Е.Л. Савлевич

**П**олипозный риносинусит (ПРС) считается гетерогенным воспалительным заболеванием, объединяющим целую группу патологических состояний, характеризующихся наличием полипов в полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Как отметила доцент кафедры оториноларингологии Центральной государственной медицинской академии Управделами Президента РФ, к.м.н. Елена Леонидовна САВЛЕВИЧ, несмотря на огромные успехи, достигнутые в последние десятилетия в разных областях медицины, причины развития ПРС до сих пор не установлены. При ПРС используется консервативная, хирургическая и комбинированная

## Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с разными фенотипами полипозного риносинусита

(хирургическая + консервативная) терапия. Как правило, оториноларингологи отдают предпочтение консервативным методам. К тому же после хирургического лечения рецидив полипозного процесса отмечается в 60–70% случаев<sup>1</sup>. Наивысший уровень доказательности имеет терапия топическими и системными глюкокортикостероидами (ГКС).

В зависимости от формы воспалительного процесса в полипозной ткани доминируют эозинофилы или нейтрофилы. Эозинофильный ПРС характеризуется слизистыми вязкими выделениями, заложенностью носа, сочетанием с бронхиальной астмой (БА), чувствительностью к ГКС-терапии и частыми рецидивами. Гнойные выделения из носа, ринорея и редкое сочетание с БА в большей степени присущи нейтрофильному ПРС, который характеризуется нечастыми рецидивами после проведенного лечения. На территории Российской Федерации доминирует эозинофильный ПРС, который в 20–60% случаев сопровождается БА. Установлено, что ПРС является фактором риска формирования тяжелой, плохо контролируемой

астмы с частой потребностью в госпитализации и длительным периодом лечения и способствует формированию стероидозависимого фенотипа заболевания.

Респираторная аллергия, хотя и не является этиологической причиной ПРС, существенно отягощает течение ПРС. Например, во время сезонного цветения нередко возникает обострение ПРС. У пациентов определяется более низкий уровень качества жизни по сравнению с больными ПРС без атопии<sup>2</sup>.

Ученые провели исследование с целью разработки алгоритмов диагностики и лечения пациентов с разными фенотипами ПРС на основании клинических и лабораторных показателей<sup>2</sup>. 293 пациента были разделены на три группы: первая – ПРС без аллергии и БА, вторая – ПРС в сочетании с аллергическим ринитом (АР) и/или аллергической БА, третья – ПРС в сочетании с неаллергической БА.

Среди участников первой группы преобладали лица мужского пола (56,25%), среди участников двух других групп – женщины. Наследственный фактор в большей степени присутствовал при аллер-

<sup>1</sup> DeConde A.S., Mace J.C., Levy J.M. et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // Laryngoscope. 2017. Vol. 127. № 3. P. 550–555.

<sup>2</sup> Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 2. С. 50–60.



гическом процессе ПРС (45,16%), непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – при сочетании ПРС с неаллергической БА (47,06%). Пациенты с ПРС в сочетании с АР и/или аллергической БА в подавляющем большинстве (90,32%) получали терапию интраназальными ГКС (ИнГКС) и демонстрировали приверженность лечению.

Согласно полученным результатам, фенотипы ПРС достоверно отличаются выраженностью клинических симптомов риносинусита, уровнем эозинофилов крови и степенью лейкоцитарной инфильтрации стромы полипов.

Проведенное исследование подтвердило необходимость фенотипирования ПРС в зависимости от сопутствующей патологии, что является решающим моментом в выборе терапии. На основании результатов фенотипирования был разработан алгоритм ведения и лечения пациентов.

В другом исследовании был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и анкетных данных 1059 пациентов с ПРС, проходивших амбулаторное и стационарное лечение с февраля 2016 г. по сентябрь 2018 г. в Москве, Московской области и 26 регионах России<sup>3</sup>.

Как показали данные, при амбулаторном лечении базовая терапия ИнГКС проводилась в 92,4% слу-

чаев, ирригационная терапия – в 82,2%, антигистаминные препараты, которые имело смысл применять только при наличии АР, – в 79,4%, антибиотики – в 28,2% случаев.

В Москве выявлено большое разнообразие назначаемых ГКС, среди которых лидировал флутиказона фуруат (Авамис) (18,4%). При направлении на оперативное лечение 16,6% больных в целом по России и 24% больных по Московской области не получали никакой терапии в течение шести месяцев до госпитализации.

Докладчик также поделилась результатами оценки эффективности и безопасности применения отечественного назального спрея Нозефрин (мометазона фуруат) при ПРС. Исходя из полученных данных был сделан вывод о целесообразности включения препарата Нозефрин в схему консервативной терапии пациентов с ПРС ввиду его эффективности и безопасности.

Кратко охарактеризовав лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с разными фенотипами ПРС, Е.Л. Савлевич констатировала, что диагностика основана на данных анамнеза с последующим эндоскопическим осмотром полости носа, компьютерной томографии (КТ) ОНП, гистологическом исследовании ткани полипа. Установленный ПРС требует также проведения аллергологического

обследования, диагностики БА, выявления гиперчувствительности к НПВП.

Лечебный алгоритм разработан для трех фенотипов ПРС: ПРС без коморбидной патологии (первый фенотип), ПРС + АР/аллергическая БА (второй фенотип), ПРС + неаллергическая БА (третий фенотип). Многоступенчатый лечебный алгоритм предусматривает:

- ✓ при первом фенотипе на первой степени назначение ирригационной терапии, на второй – ИнГКС с последующим увеличением дозы;
- ✓ втором фенотипе на первой степени применение ирригационной терапии + лечение АР + аллерген-специфическая иммунотерапия с добавлением ИнГКС на второй степени и монтелукаста с антигистаминным препаратом второго поколения на третьей степени;
- ✓ третьем фенотипе на первой степени использование ирригационной терапии + лечение БА с добавлением ИнГКС на второй степени и монтелукаста на третьей степени.

Для всех фенотипов ПРС терапия четвертой степени представлена добавлением короткого курса системных ГКС и/или оперативного лечения в объеме FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery – функциональная эндоскопическая хирургия).

### Длительная терапия макролидами при полипозном риносинусите

Как известно, макролиды активны в отношении грамположительных кокков, а также внутриклеточных возбудителей. Между тем, по словам врача-оториноларинголога клиники «Первая хирургия», к.м.н. Анастасии Владимировны ВАРВЯНСКОЙ, уже в 1980-х гг. ученые обратили внимание на их дополнительные фармакологические эффекты – выраженное противовоспалительное, непрямое антибактериальное,

иммуномодулирующее действие и усиление защитных свойств слизистой оболочки респираторного тракта. Противовоспалительные свойства макролидов, их способность угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, эозинофильное воспаление, активировать апоптоз нейтрофилов имеет большую доказательную базу. Сказанное прежде всего относится к макролидам, имеющим 14- и 15-членное лактонное



К.м.н.  
А.В. Варвянская

<sup>3</sup> Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации // Российская оториноларингология. 2019. Т. 18. № 1 (98). С. 124–134.



кольцо (кларитромицин, эритромицин и азитромицин).

Кроме того, макролиды ингибируют формирование биопленок. При этом длительные курсы терапии макролидами переключают взаимоотношения «микроорганизм – хозяин» с активного инфицирования на относительно безвредную колонизацию<sup>4</sup>. Важно и то, что макролиды ускоряют мукоцилиарный транспорт, нормализуют реологические свойства назального секрета и угнетают гиперсекрецию. Эффективность длительной терапии макролидами доказана при диффузном панбронхиолите, муковисцидозе и хронической обструктивной болезни легких. Проводятся многочисленные исследования эффективности макролидов при хроническом риносинусите. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) служат основанием для включения этого метода лечения в такие руководства, как согласительный документ EPOS (2007 г.), рекомендации Российского общества ринологов по хроническому риносинуситу (2010 г.) и Международный консенсус по хроническому риносинуситу ICOS (2016 г.).

В одном из первых крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности макролидов у пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) без полипов (2006 г.) препараты продемонстрировали положительный эффект, особенно у пациентов с нормальным уровнем общего иммуноглобулина (Ig) E<sup>5</sup>.

Однако последующие исследования не выявили статистически достоверного эффекта на фоне их применения<sup>6</sup>. Позже в исследовании В. Naxel и соавт. (2015 г.) был продемонстрирован значимый эффект терапии эритромицином, наиболее выраженный у пациентов с ХРС без полипов<sup>7</sup>.

В обновленном консенсусе экспертов ICOS (2016 г.) рекомендовано использовать длительную терапию макролидами при ХРС без полипов в качестве опции (уровень доказательности В). Целью собственного исследования докладчика, проведенного в 2014 г., была оценка эффективности длительного курса лечения низкими дозами кларитромицина при ПРС<sup>8</sup>. Включенные в исследование пациенты с ПРС получали терапию кларитромицином 250 мг/сут в течение 12 недель и 24 недель плюс мометазона фуолат 400 мкг/сут.

Значимый положительный эффект терапии был подтвержден оценкой по многим критериям (опросник SNOT-20, эндоскопия полости носа, время транспорта сахараина, передняя активная риноманометрия, КТ околоносовых пазух). Кроме того, у пациентов, получавших кларитромицин в дополнение к топическим ГКС, отмечалось снижение уровня эозинофильного катионного протеина в назальном секрете, а также значимое сокращение частоты рецидивов полипоза. Был сделан вывод, что кларитромицин предотвращает рецидив полипоза после FESS и подавляет эозинофильное воспаление. Данное исследование наряду с дру-

гими исследованиями вошло в руководство ICOS 2016 г., в котором рекомендовано длительную терапию макролидами применять как опцию для лечения ХРС с полипами, в частности для предотвращения рецидива назального полипоза после FESS (уровень доказательности В).

Согласно метаанализу (2019 г.) 17 РКИ с участием 1738 взрослых пациентов с ХРС, терапия макролидами одинаково эффективна и у пациентов с полипозным риносинуситом, и у пациентов с ХРС без полипов. При этом риск побочных эффектов не увеличивается<sup>9</sup>.

В другом метаанализе (2019 г.) тайландские специалисты пришли к выводу, что длительная терапия половинными дозами макролидов в течение 24 недель дает положительный результат у пациентов с ХРС без полипов<sup>10</sup>.

Австралийские ученые исследовали эффективность терапии макролидами у пациентов с резистентным синуситом после проведенного оперативного лечения. Полученные данные позволили сделать вывод, что эффективность длительной терапии макролидами обусловлена фенотипом ХРС: низкая эозинофилия слизистой оболочки и сыворотки, отсутствие плоскоклеточной метаплазии эпителия являются подходящим фенотипом ХРС для использования макролидов при неэффективности хирургии и местного лечения<sup>11</sup>.

В то же время М. Zeng и соавт. (2019 г.) на основании результатов РКИ по оценке терапии флутиказо-

<sup>4</sup> Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications // Clin. Microbiol. Rev. 2010. Vol. 23. № 3. P. 590–615.

<sup>5</sup> Wallwork B., Coman W., Mackay-Sim A. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis // Laryngoscope. 2006. Vol. 116. № 2. P. 189–193.

<sup>6</sup> Videler W.J., Badia L., Harvey R.J. et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial // Allergy. 2011. Vol. 66. № 11. P. 1457–1468.

<sup>7</sup> Haxel B.R., Clemens M., Karaiskaki N. et al. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis // Laryngoscope. 2015. Vol. 125. № 5. P. 1048–1055.

<sup>8</sup> Varyanskaya A., Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery // Int. Forum Allergy Rhinol. 2014. Vol. 4. № 7. P. 533–541.

<sup>9</sup> Huang Z., Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis // Int. Forum Allergy Rhinol. 2019. Vol. 9. № 5. P. 545–555.

<sup>10</sup> 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. Vol. 999. P. 1–10.

<sup>11</sup> Oakley G.M., Christensen J.M., Sacks R. et al. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis // Rhinology. 2018. Vol. 56. № 2. P. 111–117.





на пропионатом и кларитромицином у пациентов с различными фенотипами ХРС сделали заключение об отсутствии достоверной разницы в эффективности флутиказона пропионата и кларитромицина в послеоперационном периоде у пациентов с ХРС без полипов и с ПРС (эозинофильным и неэозинофильным)<sup>12</sup>. В настоящее время проводятся исследования макролидов, лишенных антибактериальной активности и оказывающих только противовосо-

спалительное действие. В частности, ряд экспериментальных работ, выполненных японскими исследователями, продемонстрировал способность эритромицина снижать уровень провоспалительных цитокинов, подавлять нейтрофильное воспаление при ХРС.

Каким пациентам показана терапия макролидами? По мнению А.В. Варвянской, оптимальными больными ХРС для длительной терапии макролидами считаются пациенты:

- ✓ без нарушений сердечного ритма, не принимающие варфарин, статины, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов и любые препараты, пролонгирующие интервал QT;
- ✓ без атопии (сывороточный IgE < 100 нг/л);
- ✓ с ХРС без полипов, в том числе исходно одонтогенной этиологии;
- ✓ с ПРС в послеоперационном периоде при неэффективности ГКС и хирургического лечения, частых ранних рецидивах.

### Аспириновая триада: критерии диагностики и профилактика рецидивирования

По оценкам, аспириновая триада встречается у 30–40% больных полипозным риносинуситом и у 21% пациентов с БА<sup>13</sup>. Начальник научно-исследовательского отдела Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) оториноларингологии (Минск), д.м.н. Юлия Евгеньевна ЕРЕМЕНКО начала свое выступление с краткого экскурса в историю вопроса.

Впервые ларингоспазм и шок на фоне приема аспирина были описаны в 1903 г. Позже, в 1922 г., была установлена взаимосвязь всех симптомов триады. Подробное клиническое описание этих симптомов и формулировка синдрома (аспириновая триада) появились в 1967 г. В 1971 г. было доказано, что патогенетическую основу аспириновой триады составляет генетически детерминированное нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, обусловленное воздействием салицилатов.

Салицилаты содержатся в большом перечне продуктов. Употребление салицилатов вместе с пищей в конечном итоге может приводить к развитию эозинофильного воспаления и росту полипов. Считается,

что около 15% пациентов с БА не знают о своей чувствительности к аспирину до проведения провокационной пробы<sup>13</sup>.

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что аспириновая триада не относится к аллергической патологии. Исследования показывают, что у пациентов с аспириновой триадой в сыворотке крови и отделяемом из полости носа отсутствуют маркеры аллергической реакции, в частности аллергенспецифические IgE и IgG, которые в большинстве случаев присутствуют при АР.

В ряде исследований установлены отличия между аспирином-индуцированной астмой и атопической БА. Показано, что полипы – главный симптом аспирином-индуцированной БА, дебют которой в 90% случаев начинается именно с образования полипов. При аспирином-индуцированной астме более чем в 80% случаев имеет место тотальное поражение ОНП. В то же время при атопической БА полипы в ОНП выявляются в 14% случаев и располагаются по ходу воздушной струи<sup>14</sup>.

В настоящее время не существует эффективных методов лечения ПРС, ассоциированного с аспири-



Д.м.н. Ю.Е. Еременко

новой триадой. По данным многих авторов, рецидивирование отмечается в 100% случаев.

Точные рекомендации по лечению аспириновой триады в большинстве руководств отсутствуют, за исключением международного консенсуса по риносинуситу ICAR (2016 г.). В нем сказано, что десенсицизация аспирином является достаточно значимым способом лечения и профилактики рецидивов при аспириновой триаде. Не стоит забывать и о диете с ограничением продуктов, содержащих салицилаты. В ряде исследований десенсицизация высокими дозами перорального аспирина (325–650 мг/сут) продемонстрировала эффективность и способствовала сокращению использования системных и топиче-

<sup>12</sup> Zeng M., Wang H., Liao B. et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial // *Rhinology*. 2019. Vol. 57. № 2. P. 101–109.

<sup>13</sup> Liang Z., Yang T., Xu W. et al. The role of dendritic cells in immune regulation of nasal polyps // *Histol. Histopathol.* 2017. Vol. 32. № 1. P. 87–97.

<sup>14</sup> Chen Y.T., Chien C.Y., Tai S.Y. et al. Asthma associated with chronic rhinosinusitis: a population-based study // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016. Vol. 6. № 12. P. 1284–1293.



ческих ГКС при БА, сокращению частоты госпитализаций и необходимости хирургического лечения. Между тем метод десенситизации с постепенным повышением дозы аспирина сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта.

Специалисты РНПЦ оториноларингологии провели сравнительный анализ течения и эффективности лечения ПРС с аспириновой триадой и без нее. 146 участников исследования были разделены на две группы поровну. Основную группу составили 73 пациента с ПРС в сочетании с аспириновой триадой, полной и неполной, группу контроля – 73 пациента с ПРС.

Пациенты основной группы были достаточно молодого возраста – до 44 лет (72,6%), в основном женского пола (69,9%). У 75% больных основной группы первой из триады заболеваний развилась БА, более чем у 71% из них были получены отрицательные кожные тесты на аллергию. Оценка распространенности полипозного процесса с помощью КТ ОНП и эндоскопии полости носа показала преобладание стадии IV у 75,6% пациентов с ПРС в сочетании с аспириновой триадой. С помощью передней активной риноманометрии у 72,5% пациентов основной группы была определена выраженная назальная обструкция. Подавляющее большинство пациентов основной группы (80%) в отличие от группы контроля (16,4%) имели рецидив ПРС после хирургического лечения. В основной группе рецидив возникал через 12 месяцев после хирургического лечения, в контрольной – через 66 месяцев после него.

Анализ влияния фармакотерапии на риск развития рецидива продемонстрировал низкую эффективность как ИнГКС, так и антилейкотриеновых препаратов у больных ПРС с аспириновой триадой и без нее. В то же время хороший эффект в плане предупреждения развития рецидива заболевания показал такой метод, как диета с ограни-

чением продуктов, содержащих природные салицилаты. Выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,02$ ) между пациентами, соблюдавшими диету, и пациентами, которые ее не придерживались.

Кроме того, получены интересные данные в отношении вариантов иммуноглобулинового профиля. Так, у подавляющего большинства пациентов основной группы (79–84%) отмечались повышенные уровни IgA ( $\geq 3,29$  г/л) и IgM ( $\geq 2,42$  г/л) на фоне нормальных значений IgE, что могло свидетельствовать об отсутствии аллергического происхождения заболевания.

На основании результатов исследования была сформирована небольшая выборка патогномичных признаков, характерных для больных ПРС с аспириновой триадой:

- возраст до 44 лет;
- женский пол;
- наличие БА;
- отрицательные кожные пробы на аллергию;
- стадия IV полипозного процесса;
- частый рецидив после хирургического лечения (более двух раз);
- низкая эффективность консервативного лечения в послеоперационном периоде;
- $\geq 47,5$  балла по анкете SNOT-22 при оценке качества жизни;
- различные варианты уровней иммуноглобулинов.

Пациентам с наличием таких патогномичных признаков рекомендуется проводить пробы с НПВП. Остальных больных следует наблюдать в динамике.

Специалистами РНПЦ оториноларингологии была предпринята попытка разработать метод профилактики рецидивов аспириновой триады. С этой целью был выбран метод десенситизации раствором кеторолака. «К сожалению, в нашей стране отсутствует жидкая форма аспирина для введения в полость носа. Безопасность недорогого по цене раствора кеторолака экспериментально доказана в течение года использования (в отличие от аспирина). Кроме того, он не вызывает лекарственной зависимости», – пояснила Ю.Е. Еременко.

На начальном этапе осуществлялся подбор оптимальных сроков начала лечения. Для этого была отобрана группа пациентов в возрасте 18 лет с ПРС и аспириновой триадой спустя сутки после хирургического лечения. Результаты оценки отека и наличия геморрагических корок показали значимое улучшение состояния у всех пациентов через месяц после операции. Это и стало отправной точкой для проведения десенситизации раствором кеторолака.

Основываясь на данных литературы, была определена начальная доза кеторолака – 1,26 мг (одна доза 0,1 мл). С этой целью 2 мл раствора кеторолака (60 мг) разводили в 2,75 мл физраствора.

В исследование были включены 35 пациентов с ПРС и аспириновой триадой, которых разделили на две группы. Пациенты основной группы ( $n = 20$ ) получали лечение с помощью разработанного метода, пациенты контрольной группы ( $n = 15$ ) – стандартное лечение.

Подбор индивидуальной дозы включал на начальном этапе введение одной дозы NaCl 0,9% с 30-минутным наблюдением и последующим введением одной дозы кеторолака. Каждые 30 минут дозу кеторолака увеличивали до появления нежелательных реакций. На следующий день пациентам вводили именно ту дозу кеторолака, которая накануне вызвала нежелательные реакции. Подбор индивидуальной дозы (по одной, две или три инстилляции в каждый носовой ход) осуществлялся в течение трех дней.

В целом пациенты основной группы в течение первого месяца получали лечение с помощью функциональной эндоскопической ринохирургии и топических ГКС (мометазона фууроат) по две дозы два раза в сутки. Через месяц им назначали эндоназальную десенситизацию раствором кеторолака в подобранной дозе один раз в сутки в течение года. Каждый месяц участникам исследования проводили эндоскопию полости носа с оценкой по шкале Лунд – Кеннеди (Lund – Kennedy) –



при оценке 4 балла пациентам основной группы назначали топические ГКС по две дозы два раза в сутки. Нежелательные реакции на введение кеторолака чаще проявлялись в виде отека и зуда в носу и полностью купировались различными лекарственными средствами в течение первого часа.

Результаты исследования продемонстрировали хорошую эффективность разработанного метода лечения. Оценка состояния полости носа по шкале Лунд – Кеннеди через 12 месяцев показала его преимущество перед стандартным лечением: рецидив заболевания имел место у 15,8% пациентов ос-

новной группы и 66,7% пациентов контрольной.

В заключение Ю.Е. Еременко отметила, что инструкция по применению метода комбинированного лечения пациентов с аспириновой триадой утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь и представлена на сайте lor.by.

### Причины формирования назальных полипов у детей

По словам доцента кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н. Дениса Андреевича ТУЛУПОВА, основным источником информации о распространенности ПРС в России являются национальные клинические рекомендации. В них сказано, что распространенность клинически манифестированных форм заболевания среди различных групп населения составляет 1–5%. В ходе отечественных эпидемиологических исследований полипозный риносинусит выявлен у 1–1,3% обследованных, то есть этим заболеванием могут страдать до 1,5 млн человек. К сожалению, в современной редакции (2016 г.) рекомендаций ничего не говорится об эпидемиологии ПРС в детской популяции. Иностранная работа, посвященная проблеме ПРС в педиатрической практике, также крайне мало. Согласно результатам одного из исследований конца 1990-х гг., доля пациентов детского возраста среди всех больных ПРС составляла лишь 0,1%<sup>15</sup>.

В Санкт-Петербургском выборочном исследовании было показано, что доля эпизодов ПРС у детей и подростков не превышает 2% всех зарегистрированных эпизодов ПРС<sup>16</sup>.

Среди причин формирования назальных полипов у детей рассматривается муковисцидоз. У пациентов с муковисцидозом часто развиваются хронический риносинусит и/или полипы носа, что ухудшает течение и без того тяжелого заболевания. Так, анализ историй болезни 23 пациентов с муковисцидозом показал, что назальные полипы были выявлены в 30,43% случаев<sup>17</sup>. По другим данным, 84,6% детей со смешанной или респираторной формой муковисцидоза имеют назальные полипы<sup>18</sup>.

Ряд авторов приходят к выводу, что среди всех детей с ПРС пациенты с муковисцидозом составляют 15–20%<sup>19</sup>.

Среди потенциальных причин развития полипов у детей с риносинуситом называют аллергию. По данным исследования, у 32% детей (средний возраст 11,8 года) выявлен положительный результат прик-теста на основные респираторные и пищевые аллергены. Правда, из результатов



К.м.н. Д.А. Тулунов

этого исследования прямо не следует, что аллергия является причиной роста назальных полипов<sup>20</sup>.

В одном из последних согласительных документов по вопросам аллергического ринита высказывается предположение, что скорее всего АР и ПРС взаимосвязаны и имеют сходный механизм патогенеза<sup>21</sup>. В свою очередь китайские коллеги пришли к выводу, что аллергия не играет значительной роли в формировании ПРС у детей<sup>22</sup>.

В российском исследовании, целью которого было изучение эпидемиологии и причин развития ПРС у детей, у 78,3% пациентов с ПРС диагностирован АР, у 20,8% – муко-

<sup>15</sup> Settiane G.A. Epidemiology of nasal polyps // Allergy Asthma Proc. 1996. Vol. 17. № 5. P. 231–236.

<sup>16</sup> Ланцов А.А., Рязанцев С.В., Цецарский Б.М. и др. Эпидемиология полипозных риносинуситов. СПб.: РИА-АМИ, 1999.

<sup>17</sup> Weber S.A., Iyotasa R.M., Corrêa C.C. et al. Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2017. Vol. 83. № 6. P. 677–682.

<sup>18</sup> Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Особенности поражения ЛОР-органов у детей с муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 5. С. 49–53.

<sup>19</sup> Chmielik L.P., Raczkowska-Labuda K., Zawadzka-Glos L. Macroscopic findings during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in children // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2015. Vol. 79. № 9. P. 1561–1565.

<sup>20</sup> Caimmi D., Matti E., Pelizzo G. et al. Nasal polyposis in children // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. S77–S83.

<sup>21</sup> Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis // Int. Forum Allergy Rhinol. 2018. Vol. 8. № 2. P. 108–352.

<sup>22</sup> Zheng H., Tang L., Song B. et al. Inflammatory patterns of antrochoanal polyps in the pediatric age group // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2019. Vol. 15. ID 39.





висцидоз, у 3,8% – синдром цилиарной дискинезии. У 6,6% пациентов с солитарными полипами системных заболеваний не выявлено<sup>23</sup>. Ученые сделали вывод о необходимости дальнейших исследований для поиска наиболее вероятных причин развития ПРС у детей.

В рекомендациях EPOS (2012 г.) предложены алгоритмы лечения хронического риносинусита с полипами у взрослых. В качестве стартовой терапии рекомендованы ИнГКС. Отдельной позиции, касающейся лечения ПРС у детей, авторы согласительного документа не предложили. В то же время в главе, посвященной оперативному лечению ХРС, указано, что дети с муковисцидозом, назальными полипами и грибковым риносинуситом имеют расширенные показания к хирургии.

В российских рекомендациях по лечению назальных полипов для стартовой терапии обозначены ИнГКС, в случае недостаточной эффективности – системные ГКС. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы в качестве дополнения к терапии ИнГКС при наличии сопутствующей БА или триады Видала. Поскольку рекомендации относятся и к взрослой, и к детской популяции, следует учитывать, что применение системных ГКС у детей ограничено. В нашей практике системные ГКС используются в качестве предоперационной подготовки ребенка.

Согласно российским рекомендациям, среди ИнГКС для лечения назальных полипов препаратом выбора является мометазона фураат с доказанной эффективностью. Однако в инструкции по его применению сказано, что мометазона фураат при полипозе противопоказан до 18 лет из-за отсутствия соответствующих

данных. При этом препарат разрешен детям с сезонным и круглогодичным ринитом с двух лет.

В отечественном исследовании получены данные о безопасности мометазона фураата у детей с назальными полипами. Негативного воздействия препарата на работу надпочечников не зарегистрировано. Тем не менее пока вопрос о разрешении применения мометазона фураата у детей с ПРС остается открытым. Как же быть в такой ситуации? Можно использовать альтернативные ИнГКС – с шести лет разрешен препарат будесонид. Но будесонид имеет достаточно высокую системную доступность и не подходит для длительной терапии в педиатрической практике.

Не менее важный вопрос – лечение больных муковисцидозом. Как известно, ИнГКС плохо работают у пациентов с муковисцидозом и ПРС. По данным Кохрейновского обзора, ИнГКС не снижают выраженность назальных симптомов. На фоне приема ИнГКС размер полипов несколько уменьшается, но качество жизни больных муковисцидозом не улучшается<sup>24</sup>.

Вопрос лечения полипов у больных муковисцидозом особенно актуален в педиатрической практике, поскольку полипоз встречается практически у 1/5 детей с муковисцидозом. Российские ученые также провели серию работ и установили, что использование в качестве базисной терапии ингаляций препаратом дорназы альфа и комбинаций антибиотиков (тобрамицина и полимиксина Е) приводит к положительному клиническому эффекту у детей с муковисцидозом и назальными полипами. В ходе наблюдения оценивали размер полипов, частоту отказов от хирургического лечения и снижение эпизодов обострений<sup>25</sup>.

На сегодняшний день описан опыт применения омализумаба и мепализумаба в лечении назальных полипов у детей с БА. Исследователи оценивали эффективность лечения мальчика восьми лет с тяжелой БА и эозинофильным хроническим риносинуситом с назальными полипами. Омализумаб 150 мг раз в четыре недели не дал эффекта в купировании симптомов риносинусита. При увеличении дозы до 300 мг отмечался слабый эффект. Замена омализумаба мепализумабом позволила немного уменьшить выраженность назальных симптомов, но не повысила качество жизни больного<sup>26</sup>.

В заключение Д.А. Тулупов затронул несколько злободневных вопросов, касающихся педиатрической отоларингологии в контексте полипозного риносинусита. Прежде всего необходимо накапливать доказательную базу мометазона фураата для регистрации показаний к применению при назальных полипах у детей, хотя бы с шести лет. Второй вопрос касается послеоперационного ведения детей после удаления антрохоанальных полипов. На сегодняшний день соответствующей информации нет. Необходимо изучать и предлагать конкретные схемы лечения в определенных ситуациях. Кроме того, дальнейшего изучения требуют схемы предоперационного ведения детей с полипозом, в том числе опыт использования системных ГКС перед проведением полипотомии. Перспективным направлением исследований в этой области является изучение возможностей терапии низкими дозами макролидов у пациентов с муковисцидозом и синдромом цилиарной дискинезии.

Таким образом, исследования и поиск новых комбинаций препаратов для терапии назальных полипов у детей должны быть продолжены. ☺

<sup>23</sup> Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Эпидемиология и вероятные причины полипозного риносинусита у детей // Российская ринология. 2016. Т. 24. № 2. С. 61–63.

<sup>24</sup> Beer H., Southern K.W., Swift A.C. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 6. CD008253.

<sup>25</sup> Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 5. С. 96–101.

<sup>26</sup> Shoda Y., Watanabe M., Wada K. et al. Successful management of severe asthma in a young boy with eosinophilic chronic rhinosinusitis who received omalizumab: a case report // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2019. Vol. 15. ID 55.