



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
РИНОЛОГОВ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J33, J33.0, J33.1, J33.8, J33.9

Год утверждения (частота пересмотра): 2022

Возрастная категория: Взрослые и дети

Год окончания действия: 2025

Разработчик – Российское общество ринологов

Коллектив авторов:



Пискунов Геннадий Захарович

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра оториноларингологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва



Арефьева Нина Алексеевна

д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа



Карпищенко Сергей Анатольевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург



Карпова Елена Петровна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва



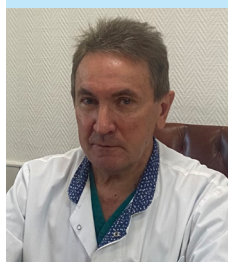
Лопатин Андрей Станиславович

*д.м.н., профессор,
ФГБУ Поликлиника №1 УД Президента РФ,
Президент Российского общества ринологов, Москва*



Моисеева Юлия Павловна

*к.м.н., кафедра оториноларингологии ФГБОУ ДПО
Российская медицинская академия непрерывного
последипломного образования, Москва*



Семенов Фёдор Вячеславович

*д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЛОР болезней,
ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар*



Шилenkova Виктория Викторовна

*д.м.н., профессор, кафедра оториноларингологии ФГБОУ ВО
Ярославский государственный медицинский университет,
Генеральный секретарь Российского общества ринологов,
Ярославль*

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ	7
1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ	7
1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ	8
1.2.1. Многофакторная теория	10
1.2.2. Аэродинамика полости носа	10
1.2.3. Аллергические факторы	12
1.2.4. Астма и аспирин индуцированное респираторное заболевание	13
1.2.5. Инфекционные факторы	16
1.2.6. Эндокринологический фактор	17
1.2.7. Генетические факторы	18
1.2.8. Патогенез полипозного риносинусита	20
1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	21
1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ	21
МКБ-10	21
МКБ-11	21
1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ	21
1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ	22
1.6.1. Клинические фенотипы [1]	23
Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП	23
Полипоз в результате хронического гнойного воспаления пазух	24
Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП	24
Полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты	25
Полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера	26
1.7. ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ У ДЕТЕЙ	26
1.7.1. Эпидемиология	26
1.7.2. Этиология и патогенез назальных полипов у детей	26
1.7.3. Клинические проявления ПРС у детей	28
1.7.4. Диагностика ПРС у детей	29
1.7.5. Лечение ПРС у детей	30
2. ДИАГНОСТИКА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА. МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ ИЛИ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ	32
2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ	32
2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	32
2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
Гистологическое исследование ткани полипа	33

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	33
3. ЛЕЧЕНИЕ	34
3.1. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	34
Топические глюкокортикостероиды	34
Имплантаты с кортикостероидным покрытием	34
Короткие курсы системных глюкокортикостероидов	34
Ирригационная терапия	35
Лечение аспирином после десенсибилизации пероральным аспирином (при непереносимости НПВС)	35
Короткие курсы системной антибиотикотерапии	36
Длительные курсы системной антибиотикотерапии	36
Топические антибиотики	36
Антигистаминные препараты	37
Антилейкотриеновые препараты	37
Деконгестанты	37
Диета с низким содержанием салицилатов	37
Биологическая терапия	37
3.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	39
3.3. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПРС С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ	40
Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП	40
Полипоз в результате хронического гнойного воспаления пазух	41
Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП	42
Полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты	43
Полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера	44
4. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РОСТА НАЗАЛЬНЫХ ПОЛИПОВ	44
ЛИТЕРАТУРА	46
ПРИЛОЖЕНИЯ	54

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИРЗ – аспирин-индуцированное респираторное заболевание (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

МВ – муковисцидоз

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОНП – околоносовые пазухи

ПРС – полипозный риносинусит

SNPs – однонуклеотидные полиморфизмы

ХРС – хронический риносинусит

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Фенотип – совокупность характеристик организма, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды

Эндотип – субтип болезни, определяемый отличительным патобиологическим механизмом

Генотип – наследственная основа организма, совокупность всех его генов, всех наследственных факторов организма

Генотип мультифакториальной болезни – это различия между генотипами людей, обусловленные в основном мутациями (генетическими полиморфизмами) и увеличивающие риск развития определенного заболевания

Однонуклеотидный полиморфизм – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом

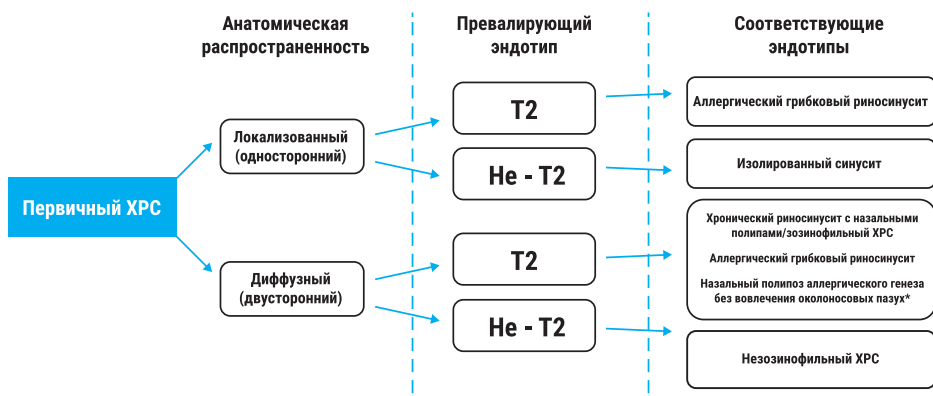
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС, хронический риносинусит (ХРС) с назальными полипами) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желёз, образованием и рецидивирующим ростом назальных полипов, образующихся преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами, нейтрофилами и участием в процессе других клеток лимфаденоидной ткани [1].

Руководящая группа EPOS2020 [2] решила рассматривать ХРС с точки зрения первичного (схема 1) и вторичного (схема 2) и разделить каждое заболевание на локализованное и диффузное на основе анатомического распределения.

Схема 1. Классификация первичного ХРС, согласно EPOS2020 [2]. *В английском языке назальный полипоз аллергического генеза без вовлечения ОНП именуется как central compartment allergic disease.



При первичном ХРС заболевание рассматривается по доминированию эндотипа, либо типа 2, либо не типа 2. Клинически локализованный первичный ХРС затем подразделяется на два фенотипа: аллергический грибковый риносинусит (AFRS) или изолированный синусит. Для диффузного ХРС клиническими фенотипами являются преимущественно эозинофильный ХРС и не-эозинофильный ХРС, определяемые гистологически по количеству эозинофилов.

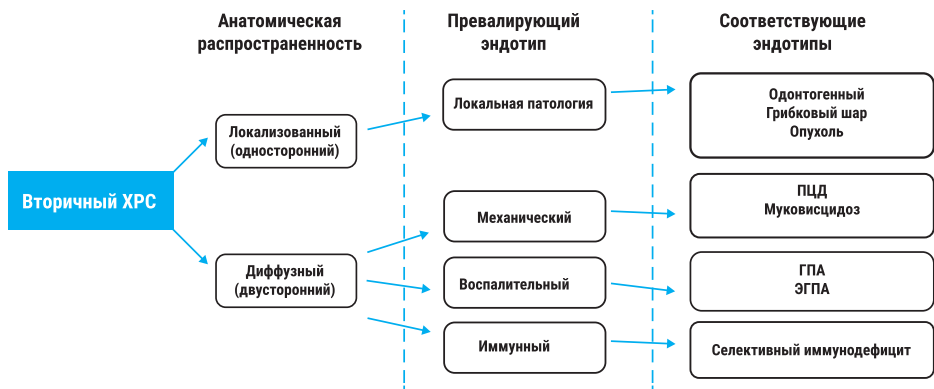


Схема 2. Классификация первичного ХРС, согласно EPOS2020 [2].

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ГПА – гранулематоз с полиангиитом (болезнь Вегенера); ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс).

Вторичный ХРС также подразделяется на локализованный и диффузный, а затем рассматривается по четырем категориям в зависимости от локальной патологии, механических, воспалительных и иммунологических факторов. В EPOS2020 обсуждался термин «эозинофильный грибковый риносинусит», но было решено, что «аллергический» грибковый риносинусит следует сохранить в качестве основного термина из-за его общего использования, признавая, что не во всех случаях имеются признаки аллергической реакции на грибы. ХРС традиционно подразделяют на ХРС с полипами носа и без полипов носа. При ХРС с полипами определяются двусторонние эндоскопически визуализируемые полипы в среднем носовом ходе в отличие от ХРС без полипов.

Фенотипы не дают полного представления обо всех лежащих в основе клеточных и молекулярных патофизиологических механизмах ХРС, что становится все более актуальным из-за варибельной связи с сопутствующими заболеваниями, такими как астма, и реакцией на различные виды лечения, включая кортикостероиды, хирургическое вмешательство и биологические агенты. Более точная идентификация эндотипов может позволить персонализировать терапию, которая направлена на патофизиологические процессы эндотипа пациента, с потенциалом для более эффективного лечения и лучших результатов для пациентов.

Описанные принципы классификации ХРС носят научный характер. В клинической практике такую классификацию сложно применить, но о ней необходимо знать. В практической работе врачу легче ориентироваться на фенотипирование заболевания, что является клиническим диагнозом и определяет при его установке деятельность врача.

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПРС является полиэтиологическим заболеванием.

Факторы, влияющие на развитие воспаления слизистой оболочки и проявления ПРС, приведены в таблице 1.

Факторы	Описание
Внутренние факторы, способствующие воспалению слизистой оболочки	<p>Биологические дефекты и сопутствующие состояния:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Генетическая предрасположенность - Пол и возраст (чаще развивается у мужчин среднего возраста) - Наличие астмы - Наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), нарушение метаболизма арахидоновой кислоты - Иммунодефицит (общий переменный иммунодефицит, дефицит селективного иммуноглобулина А) - Низкий уровень витамина D (связан с повышенной степенью воспаления, так как витамин D является иммуномодулятором адаптивного и врожденного иммунитета респираторного эпителия) - Метаболический синдром и ожирение - Синдром обструктивного апноэ сна - Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь <p>Анатомические дефекты, нарушающие аэродинамику полости носа:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Искривление перегородки носа, <i>concha bullosa</i>.
Факторы окружающей среды	<ul style="list-style-type: none"> - Инфекционные агенты: <ul style="list-style-type: none"> • бактерии (в частности носительство <i>Staphylococcus aureus</i>) • вирусы (коронавирусы – наиболее распространенные вирусы у пациентов с ПРС; транзиторная вирусная инфекция является начальным воспалительным стимулом в патогенезе обострений ХРС) • грибы • неинфекционные аллергены – пыльцевые, лекарственные, производственные и т.д. - Нарушение аэродинамики при наличии анатомических дефектов в строении внутриносовых структур - профессиональные факторы (воздействие бумажной пыли, чистящих средств, металлической пыли, животных, влаги / плесени/, ржавчины, ядовитых газов).

Таблица 1. Факторы, способствующие развитию воспаления слизистой оболочки и влияющие на развитие и проявления ПРС.

До сих пор нет единодушного мнения в вопросе о том, являются ли носовые полипы самостоятельной нозологической формой (т.е. состоянием, характерным лишь для слизистой оболочки носа и ОНП) или одним из проявлений системных заболеваний: бронхиальной астмы (БА), аспирин-индуцированного респираторного заболевания (АИРЗ) и др.

Можно с большой долей вероятности утверждать, что крупные солитарные (например, антрохоанальные) полипы являются самостоятельным заболеванием, развивающимся в результате патологических изменений в самих ОНП. Такие изменения могут возникнуть при наличии большого дополнительного соустья и гипервентиляции верхнечелюстной пазухи (ВЧП), что способствует развитию в пазухе особой формы воспаления. Возникает мукоидная дегенерация подслизистого слоя с образованием псевдокист. В результате образуется крупный полип, состоящий из двух частей: кистозной, и солидной, расположенной частично в пазухе, частично в полости носа и носоглотке. В отличие от этого, при диффузном двустороннем полипозном процессе ОНП заполнены утолщенной полипозно измененной слизистой оболочкой и очень вязкой слизью («аллергическим муцином»). Безусловно, это является проявлением не локальной, а системной патологии в организме, связанной с изменениями в иммунной системе и общей реактивности организма.

1.2.1. Многофакторная теория

С.В. Рязанцев предложил многофакторную теорию ПРС [3]. В основе теории лежит принцип взаимодействия биологических дефектов и факторов внешней среды. Биологические дефекты могут быть врожденными (генетически детерминированными) или приобретаться в течение жизни под влиянием различных факторов. Биологические дефекты могут существовать на разных уровнях – организменном, органном, клеточном и субклеточном.

Применительно к ПРС организменные биологические дефекты могут существовать в виде дисбаланса вегетативной нервной системы (врожденного или приобретенного), включая гиперреактивность ее парасимпатического отдела. К числу биологических дефектов на организменном уровне могут быть также отнесены изменения иммунной системы. Примером биологического дефекта на органном уровне (слизистая оболочка полости носа и ОНП) является гиперчувствительность слизистой оболочки и нарушения мукоцилиарного клиренса.

1.2.2. Аэродинамика полости носа

При определении основных этиологических и патогенетических факторов формирования риносинусита, на которые направлены все рекомендуемые методы лечения этого заболевания, недостаточно внимания уделяется важнейшему фактору – влиянию аэродинамики воздушной струи в полости носа на состояние слизистой оболочки. В процессе дыхания через полость носа в течение суток до 25-30 тысяч раз проходит струя воздуха. Направление основного потока регулируют анатомические внутриносые структуры – перегородка, носовые раковины. При нарушении строения внутриносвых структур основная струя воздуха своим воздействием вызывает иммунологическую перестройку структуры слизистой оболочки [4]. Как их описывает J.M. Bernstein (1997), в связи с изменением аэродинамики воздушного потока меняется и эпителий

латеральной стенки полости носа. Происходит осаждение на нем загрязняющих агентов. Дополнительно, вирусы, бактерии, аллергены вызывают изменение иммунологической реактивности латеральной стенки полости носа. На эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки происходит скопление макрофагов. Они изменяют эпителий, потенцируют рибонуклеиновую кислоту к синтезу грануло-моноцито-колониестимулирующего фактора и грануло-цито-колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ, ГКСФ). Эти факторы увеличивают приток эозинофилов. Происходит постепенная перестройка структуры слизистой оболочки. Меняется кровоснабжение, увеличивается количество желез, число тучных клеток, постепенно формируется гипертрофия. Увеличивается отек ткани. Все вместе может привести к блоку остиомеатального комплекса, нарушению аэродинамики в околоносовых пазухах, формированию патологических процессов.

Разницу в гистологическом строении различных участков слизистой оболочки остиомеатального комплекса обнаружили А.С. Лопатин с соавт. [5] при электронной микроскопии. В основном это касалось различия клеточной инфильтрации и количества желез.

Пискунов В.С. с соавторами провели целенаправленное изучение структур слизистой оболочки у пациентов с нарушением аэродинамики в полости носа при искривлении перегородки носа. В латеральной стенке полости носа была обнаружена картина хронического продуктивного воспаления, проявляющегося скоплением лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов, гистиоцитов, диффузным разрастанием соединительной ткани, ведущим к увеличению объема этого участка слизистой оболочки.

Отмечено угнетение двигательной активности мерцательного эпителия, усиление всасывательной способности слизистой оболочки, что способствует длительному контакту оседающих на ее поверхности веществ, способных оказать на нее неблагоприятное воздействие. Снижается выработка секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима в секрете слизистой оболочки. Отмечается мозаичность изменений как по количеству, так и по степени выраженности различных сочетаний воспалительных, склеротических изменений, перестройки железистого аппарата, кровеносных сосудов [6, 7, 8].

Нейродистрофические изменения слизистой оболочки под воздействием внешних факторов являются одним из эндогенных факторов развития ПРС и вазомоторного ринита. Представляя собой одно из звеньев патогенеза, они усугубляют течение этих заболеваний, препятствуют восстановительным процессам в послеоперационном периоде и создают возможность рецидива [7].

Циклическое изменение кровенаполнения слизистой оболочки полости носа называется носовой цикл. Носовой цикл регулируется вегетативной нервной системой. Искривление перегородки носа не дает возможность полноценно проявиться носовому циклу и создает функциональную перегрузку одной из половин носа. После септопластики носовой цикл меняет свою характеристику. Оставаясь классическим нерегулярным, амплитуда его уменьшается. Роль воздушного потока модулирующая, а не иницилирующая явление носового цикла. Морфологические изменения в слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин при искривлении перегородки носа является реакцией на длительное раздражение ее поверхности воздушной струей вследствие нарушения аэродинамики в полости носа [10].

На раздражающие факторы внешней среды происходит индивидуальный ответ слизистой оболочки конкретного человека. Этот ответ формируется в течение длительного времени и реализуется в конкретную клиническую форму заболевания в основном у взрослых людей. В течение этого времени постепенно перестраивается морфологическая структура слизистой оболочки. Изменение аэродинамики в полости носа (наиболее частая причина – искривление перегородки носа) в течение длительного времени формирует участки гипертрофии слизистой оболочки или полипозный процесс. Формирование того или иного процесса – гипертрофического или полипозного – зависит от особенности организма конкретного человека, что реализуется в конкретной форме воспалительного процесса [11].

Рисунок 1 демонстрирует особенность ответа слизистой оболочки на раздражающие факторы у различных людей с искривлением перегородки носа. На рисунке (А) визуализируется гипертрофия слизистой оболочки переднего конца средней носовой раковины. Предрасположенности к формированию полипов нет. Полипозный процесс не формируется. При острой респираторной инфекции у такого пациента может возникнуть блок остиомеатального комплекса и острый риносинусит, который при повторении острого воспаления обретет хроническую форму. На рисунке (Б) полипозное изменение элементов остиомеатального комплекса. Формируется ПРС. Предполагаемыми факторами может быть аллергия, несостоятельность иммунитета и другие факторы, которые способствуют формированию ПРС, ведущим из них явилось нарушение аэродинамики в полости носа.

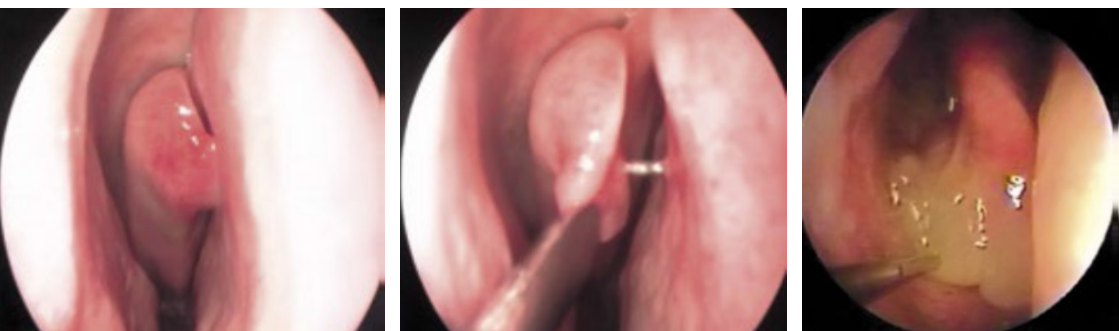


Рис 1. А. Гипертрофия слизистой оболочки переднего конца средней раковины и блок остиомеатального комплекса

Б. Формирование полипозного риносинусита при нарушении аэродинамики в полости носа при анатомическом дефекте.

1.2.3. Аллергические факторы

В течение длительного времени наличие атопии считалось если не главным этиологическим фактором ПРС, то, по крайней мере, фактором, существенно повышающим риск развития этого заболевания. Рассматривалась связь между ПРС и различными типами аллергических реакций, в частности с реакцией гиперчувствительности на бактериальные антигены. Действительно, кажется очевидным, что аллергическая реакция, вызывая выраженный и достаточно продолжительный отек в полости носа,

может приводить к формированию полипов в узких полостях решетчатого лабиринта. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при аллергическом рините (АР) сходны: для обоих заболеваний характерны тканевый отек, клеточная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами. В этой связи различные методы лечения аллергических заболеваний, такие как специфическая иммунотерапия и антигистаминные препараты, применялись с целью уменьшения и предупреждения роста полипов.

Однако этиологическую роль IgE-зависимой аллергии в развитии назальных полипов до сих пор не удалось достоверно доказать [12]. Напротив, многочисленные эпидемиологические и клинические наблюдения продемонстрировали обратное. Так, распространенность аллергии к пыльце растений в общей популяции и у больных с ПРС одинакова и составляет примерно 10%. Некоторые исследования показали, что у больных с поллинозом и ПРС полипы не растут быстрее во время сезона пыления растений.

1.2.4. Астма и аспирин индуцированное респираторное заболевание

Аспириновая триада (АИРЗ) представляет собой сочетание БА, назальных полипов и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и/или других НПВС. Термин «аспириновая триада» введен F. Widal и J. Lermayez в 1922 году, но признан только в 1968 году благодаря работам M. Samter и R.F. Beers. В литературе заболевание известно и под другими названиями: синдром (болезнь) Самтера, аспириновая астма, аспирин-индуцированная астма, анальгетика-астма-синдром, аспириновая идиосинкразия [13].

Клиницисты редко ставят этот диагноз, поэтому считается у пациентов с БА АИРЗ имеет место только в 2,5% случаев. На самом деле аспирин-ассоциированными заболеваниями страдают 14,9% больных с тяжелой БА и от 8,7% до 26% пациентов с ПРС [14, 15]. В отличие от других аллергических заболеваний АИРЗ развивается на третьем или четвертом десятилетии жизни больного. У мужчин встречается чаще, чем у женщин в соотношении 2,3:1, но у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин. Симптомы хронического ринита обычно предшествуют БА на 1-5 лет, однако развитие астмы необязательно [16, 17].

Патогенез АИРЗ стал понятен благодаря открытию медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А), которая относится к лейкотриенам и синтезируется из арахидоновой кислоты. В ходе каскада арахидоновой кислоты синтезируется лейкотриен А4 (ЛТА4), который превращается либо в лейкотриен В4 (ЛТВ4), либо, соединяясь с глутатионом, — в цистеиновый лейкотриен С4 (ЛТС4). Далее запускается синтез лейкотриенов D4 и E4 (ЛТD4, ЛТЕ4), которые, подвергаясь дальнейшему метаболизму, выводятся с мочой. Провокация аспирином резко повышает количество ЛТЕ4 и ЛТС4 в моче, назальном и бронхиальном секрете [18, 19].

В целом, изменения в метаболизме арахидоновой кислоты вызывают дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными веществами, что выражается в перепроизводстве цистеиновых лейкотриенов и недостаточной выработке простагландина E2. Простагландин E2 (PGE2) оказывает различные противовоспалительные эффекты, он ингибирует дегрануляцию тучных клеток, 5-липоксигеназу, активацию эозинофилов, модулирует агрегацию тромбоцитов.

PGE2 предотвращает сокращение гладких мышц, расширение сосудов и повышение проницаемости сосудов. У пациентов с АИРЗ снижены уровни рецепторов PGE2, COX2 и EP2 в фибробластах и синоназальной ткани; низкие уровни рецепторов EP2 в нейтрофилах, тучных клетках, эозинофилах и Т-клетках по сравнению с пациентами, толерантными к аспирину.

Цистеинил-лейкотриены оказывают существенное воздействие на дыхательные пути. Они индуцируют бронхоконстрикцию, секрецию слизи, эозинофильное воспаление и повышают сосудистую проницаемость. И хотя эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе полипов, недавние исследования показали важность в развитии заболевания и других клеток, таких как тучные клетки, базофилы, лимфоциты, тромбоциты, нейтрофилы, макрофаги, эпителиальные респираторные клетки, IL-33, тимусный стромальный лимфопоэтин [20].

Существует еще одна теория развития АИРЗ – тромбоцитарная. Считается, что у больных АИРЗ в отличие от здоровых людей тромбоциты активируются под действием НПВС, причем важную роль в этом играет снижение уровня простагландина H2. Следует отметить, что в подавляющем большинстве литературных источников не выявлено связи АИРЗ с обнаружением специфических IgE к дериватам аспирина. Поэтому данное заболевание не следует рассматривать как один из вариантов лекарственной аллергии [18]. Для АИРЗ характерно тяжелое и упорное течение БА, которая дебютирует после длительного ринита, постепенно переходящего в ПРС примерно у 20-25% больных. Полипозный процесс имеет прогрессирующее течение с заполнением полипами всех ОНП полностью, протекает тяжело и плохо поддается терапии, в том числе системными ГКС [18]. Хирургическое лечение приносит временное облегчение, рецидивы полипов наступают быстро, причем в 66-90% случаев [20,21,22]. Полипозом могут поражаться и другие слизистые – желудка, мочеполовой системы [18].

Около половины больных со временем начинают реагировать удушьем на прием НПВС. Иногда первому приступу предшествуют годы непрерывно рецидивирующего или хронического ринита, при котором не удается обнаружить причинно-значимых аллергенов. К препаратам с высокой циклооксигеназной активностью, провоцирующим и усугубляющим течение АИРЗ, относятся: салицилаты (аспирин, салициловая кислота), полициклические кислоты (индометацин, толметин), ненасыщенные жирные кислоты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота), эноловые кислоты (пироксикам). Но не парацетамол. Поэтому тщательный расспрос пациентов крайне важен в диагностике заболевания. При сборе анамнеза следует обращать внимание на указания о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов (приступ удушья). Необходимо учитывать, что у ряда пациентов аллергическая реакция на прием НПВС может носить характер замедленной. Приступы удушья могут быть связаны с употреблением в пищу природных салицилатов, содержащихся, например, в консервированных продуктах. Отмечено, что 70% больных сообщают об аллергической реакции на красное вино и другие алкогольные напитки [18,23].

Диагностика АИРЗ, как правило, не представляет трудностей при наличии характерного анамнеза и клинической картины (ХРС с полипами, БА, типичные респираторные реакции в анамнезе на прием НПВС). ПРС может быть идентифицирован с помощью стандартной передней риноскопии, эндоскопии, компьютерной томографии (тотальное поражение полости

носа и ОНП). Однако достоверно подтвердить диагноз возможно только при положительном провокационном тесте, который во всем мире считается золотым стандартом.

Существует четыре типа провокационных тестов в зависимости от способа введения НПВС: пероральный, бронхиальное вдыхание, назальное вдыхание и внутривенное введение. Чаще используются прием аспирина внутрь или ингаляции НПВС в нарастающих концентрациях с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости. Тесты могут проводиться в амбулаторных или стационарных условиях, но специально подготовленным квалифицированным персоналом при условии наличия оборудования и лекарственных препаратов для экстренной реанимации [20]. К провокационному тесту допускаются пациенты в стабильном клиническом состоянии, у которых показатели ОФВ1 не менее 65-70% от должных величин [18,20,23]. Поскольку провокационный тест недоступен для большинства медицинских учреждений, анамнестические данные о предшествующих реакциях пациента на НПВС в сочетании с тщательным осмотром ЛОР органов могут стать основой для постановки правильного диагноза.

Поскольку АИРЗ не является IgE-опосредованной реакцией, применение кожных тестов с использованием НПВС нецелесообразно. Лабораторными биомаркерами АИРЗ являются: 1) уровень LTE4 в суточной моче (один из перспективных методов, специфичность его составляет 89%); 2) уровень LTC4 в назальном лаваже; 3) тест на определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и его снижение при использовании аспирина (90-100% специфичности) [18,23,24].

Существуют и другие тесты с биологическими материалами (кровь, моча, мокрота, выдыхаемый воздух), которые могут служить инструментами для выявления нарушений в дыхательных путях при АИРЗ. Например, тест на активацию базофилов (по некоторым данным его специфичность достигает 100%). Предлагается тест на высвобождение цистеинил-лейкотриена из лейкоцитов периферической крови (Cysteinyl-leukotriene Release Test, CAST), обнаружение в мокроте после приема аспирина повышенных уровней PGD2, LTD4, LTE4 и снижения уровней PGE2 и LTB4, повышенные уровни IL-16 и периостина в назальном лаваже, выявление генов, связанных с наличием или развитием аспириноассоциированных респираторных заболеваний (rs3128965, CNKSR3, SPTBN2). Однако эти критерии обладают меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с провокационным тестом и требуют дальнейшего изучения [25].

Терапия АИРЗ требует кооперации оториноларинголога и пульмонолога. Лечение направлено на контроль воспалительного процесса как в верхних, так и в нижних дыхательных путях и состоит в предотвращении обострения БА, восстановлении носового дыхания и улучшении качества жизни пациента. Одним из непереносимых условий является предупреждение пациента о необходимости избегать применения аспирина и других НПВС, а также пищевых продуктов, содержащих салицилаты.

Со стороны оториноларинголога требуется проведение мероприятий, направленных на снижение выраженности воспаления со стороны полости носа и ОНП и уменьшения размеров полипов [26,27,28]. С этой целью приоритетным считается медикаментозное лечение, включающее назначение системных и топических стероидов, антилейкотриеновых препаратов, моноклональных антител. При этом биологическая

терапия представляет собой одно из самых потенциальных и многообещающих направлений при АИРЗ триаде. В настоящее время при ПРС исследованы:

- 1) Омализумаб. Доказано, что он снижает уровень биомаркеров активности АИРЗ, улучшает качество жизни пациентов, снижает выраженность симптомов. Однако эффективность его при этом заболевании невысока – 52-56% [29].
- 2) Другие моноклональные антитела (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) могут быть эффективны у пациентов с ПРС. Однако специальных клинических исследований в отношении АИРЗ не проводилось [30].

В настоящее время хирургическое лечение не считается обязательным этапом терапии при непереносимости аспирина, поскольку имеет спорный эффект, и его следует рассматривать больше как симптоматическое, чем как радикальное [27]. Операция должна быть рассмотрена в тех ситуациях, когда медикаментозное лечение не эффективно. Целью операции является восстановление носового дыхания, уменьшение ринореи и постназальных выделений, достижение стабильного и устойчивого улучшения обоняния, улучшение контроля БА и создание условий в полости носа для использования ИнГКС [29,30].

Поскольку у пациентов с АИРЗ ХРС в 10 раз чаще проявляет тенденцию к рецидиву полипов после операции, чему пациентов с ХРС, важным является проведение медикаментозного лечения в послеоперационном периоде. Именно по этой причине рекомендуется десенсибилизация аспирином, поскольку она снижает вероятность того, что пациентам с АИРЗ потребуется дополнительное хирургическое вмешательство в течение следующих 2 лет [31].

1.2.5. Инфекционные факторы

Одна из популярных теорий патогенеза ПРС предполагает, что на ранней стадии образования полипа в результате повторных инфекций развивается хронический отек собственного слоя слизистой оболочки, вызванный нарушением внутриклеточного транспорта жидкости. На определенной стадии это приводит к разрыву базальной мембраны эпителия, пролапсу собственного слоя и образованию грануляционной ткани [4, 32].

Можно предположить, что клетки воспаления мигрируют в слизистую оболочку, чтобы фагоцитировать патогенные бактерии. Основными клетками воспаления являются нейтрофилы и эозинофилы. Вырабатываемые ими и другими клетками основной пластинки слизистой оболочки цитокины формируют особенность воспалительного процесса. Исследования, проведенные в клинике Мауо (США) и позднее повторенные в Граце (Австрия), показали, что элементы мицелия грибов выявляются у подавляющего большинства больных с ХРС и практически у всех здоровых лиц в контрольной группе. У 96% больных с ХРС в содержимом ОНП были выявлены эозинофилы, мигрирующие сюда из слизистой оболочки и образующие кластеры вокруг грибковых элементов. Иммунологические исследования подтвердили, что Т-лимфоциты больных с ХРС в случае презентации грибковых аллергенов могут выделять определенные цитокины, которые способны рекрутировать (IL-13) и активировать (IL-5) эозинофилы [33,34]. Грибковое воспаление слизистой оболочки ОНП может способствовать образованию полипов в полости носа.

Бактериальное воспаление больше не рассматривается как один из основных патогенетических механизмов ПРС. Так, сторонники грибковой теории считают, что бактерии могут проникать в поврежденную токсичными белками эозинофилов и утратившую свою интегральную целостность слизистую оболочку и вносить свой вклад в развитие рецидивов воспаления.

Энтеротоксин золотистого стафилококка играет роль суперантигена, который вызывает бурный рост полипов и способствует, как один из вариантов, развитию сопутствующей БА. Этиологическую роль бактерий подтверждает и существование так называемых нейтрофильных полипов. Бактериальное воспаление может развиваться не только в слизистой оболочке, но и вовлекать подлежащие надкостницу (периост) и кость, что становится еще одним фактором, способствующим персистенции заболевания и пролиферативных изменений. Обсуждается роль вирусов в патогенезе ПРС, но, скорее, не как одного из исходных этиологических факторов, а как триггерного механизма, способствующего обострениям и рецидивам заболевания. Риновирус инициирует первичное повреждение эпителия, за которым следует вторичное повреждение в результате противовирусной воспалительной реакции, развивающейся в слизистой оболочке. Воспалительный ответ начинается с активации Toll-подобных рецепторов (TLR 3,7 и 9), которые инициируют клеточный ответ, с последующей экспрессией интерферонов и цитокинов, что, в свою очередь, приводит к привлечению макрофагов и нейтрофилов. Совсем недавно появились доказательства того, что эозинофилы рекрутируются в очаг риновирусной инфекции, что, среди прочего, объясняет обострения астмы и ускорение роста полипов, наблюдаемые при вирусных инфекциях дыхательных путей [35].

1.2.6. Эндокринологический фактор

Известно, что заболевание, как правило, дебютирует в зрелом возрасте, чаще диагностируется в 40-60 лет [36,37]. Кроме того, назальные полипы чаще возникают у мужчин, чем у женщин [38], но тяжелым формам подвержены в большей степени женщины (выраженные рентгенологические признаки заболевания, выше потребность в применении коротких курсов системных кортикостероидов и проведении повторных операций на пазухах) [39,40,37]. В связи с наличием гендерных особенностей, возник интерес к эндокринологическому профилю. У мужчин среднего и пожилого возраста может происходить снижение уровня тестостерона и увеличение уровня эстрогена, особенно при наличии сопутствующего ожирения и метаболического синдрома [41].

Кроме того, известно, что эстрогены могут оказывать потенциальное влияние на этапы T2-воспаления: представление антигена, поляризацию T-хелперов 2 типа (Th2), переключение изотипа В-клеток для выработки иммуноглобулина E (IgE) и дегрануляцию тучных клеток через классические рецепторы эстрогена [42]. Под действием эстрогенов изменяются биоэлектрические свойства мембран, что приводит к отеку слизистой оболочки [41,43]. Было показано, что системная или местная гиперэстрогения способна вызывать увеличение экспрессии рецепторов эстрогена α , β (ER α , ER β) и рецептора, связанного с G-белком 30 (GPR 30) на тучных клетках, активация которых приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, вследствие чего развивается метаплазия эпителия. Тучные клетки способны дегранулировать в ответ на стимулы, отличные от Fc ϵ RI-опосредованных путей. Так при воздействии физиологических доз эстрадиола [44] и группы эстрогенов окружающей среды [45] индуцируется

высвобождение β -гексозаминидазы, а также синтез и высвобождение лейкотриена C₄, усиливается IgE-зависимое высвобождение этих медиаторов [42,46]. Гистамин, цистеин и лейкотриены, освобождающиеся при дегрануляции тучных клеток, повреждают элементы экстрацеллюлярного матрикса, вследствие чего происходит пролапс Lamina propria и возникает предпосылка к развитию ПРС [43].

1.2.7. Генетические факторы

Человек рождается с уникальным генотипом, содержащим около 20 тыс. генов, кодирующих белки. Тем не менее, не все эти гены являются активными. Взаимодействие организма с внешней средой запускает определенные эпигенетические механизмы, способные активировать или инактивировать работу генов, впоследствии играющих роль в формировании патологических состояний [47]. Контакт с вирусами, грибами и бактериями способствует формированию адаптивного иммунитета. Этот процесс происходит как в форме острого воспаления слизистой оболочки с развитием клинических симптомов острого ринита или риносинусита, так и через систему Toll-подобных рецепторов без развития клинических проявлений заболевания. В слизистой оболочке конкретного человека заложены свойства отвечать разнообразным типом воспалительного процесса в зависимости от генотипа человека.

Пациенты с ПРС в 15-50% случаев отмечают семейный анамнез [9, 49,50]. Это позволило предположить роль генетических факторов в развитии этого заболевания. В связи с этим, американские ученые провели исследование, по результатам которого обнаружили, что у пробандов с ПРС родственники первой степени предрасположены к развитию этого заболевания в 4,1 раз выше по сравнению с контрольной группой, а родственники второй степени - в 3,3 раза [51]. Эта работа закрепила понятия о наследственном характере патогенеза ПРС, и тем не менее, в ходе другого исследования, изучающего монозиготных близнецов, выяснилось, что не всегда у каждого из каждого из них формируются назальные полипы, то есть в реализацию генетического материала важный вклад вносят факторы внешней среды [52]. С развитием интереса к персонализированной медицине, возросло количество научных работ, посвященных генотипированию ПРС. Как правило, предикторами в этом случае рассматриваются однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) генов-кандидатов, представляющие собой гомологичные участки ДНК, последовательность которых отличается одним нуклеотидом. Выделяют дикий и мутантный типы, первый преобладает в популяции, а второй может свидетельствовать о предрасположенности к формированию определенной патологии. ПРС – мультифакторное заболевание, т.е. к его развитию может приводить целый комплекс мутаций в различных генах, поэтому составление универсальной генетической панели - весьма трудоемкая задача.

Муковисцидоз (МВ) считается одним из наиболее распространенных генетических заболеваний. Из 2500–3500 живорождений в популяциях европейских народов одно приходится именно на эту патологию [53]. Её связывают с мутациями в гене CFTR, кодирующем трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза. На сегодняшний день таких мутаций зарегистрировано более 1500 [54]. Позднее выяснилось, что мутации в этом гене встречаются у 38% пациентов с ХРС без каких-либо проявлений МВ, причем распространенность CFTR-мутаций увеличивалась при сопутствующей БА.

Большой вклад в развитие генотипирования ПРС внесли полногеномные поиски ассоциаций (GWAS) AIP3 с определенными SNPs [60]. Известно, что некоторые

патогенетические механизмы развития этих заболеваний сходны и могут сочетаться, поэтому совпал и ряд генов-кандидатов. Группы генов, SNPs которых могут быть связаны с ПРС, включают: ген CFTR, участвующий в развитии МВ; гены, вовлеченные в метаболизм арахидоновой кислоты; гены, способствующие развитию Т2-воспаления; гены главного комплекса гистосовместимости; гены врожденного иммунитета; гены, отвечающие за ремоделирование тканей ОНП; гены трансформации ксенобиотиков, а также другие [55, 56]. Изначально большее внимание уделялось генам, субстраты которых связаны с Т2-воспалением. Интересное наблюдение сделали Buyschaert с соавт., сообщив, что из 10 SNPs, связанных с эозинофилией, ассоциация с ПРС была получена в большей мере с rs3939286 гена ИЛ-33, который относится к цитокинам врожденного иммунитета [61].

Данная работа подтверждает теорию, что не каждый ген, субстраты которого участвуют в развитии эозинофильного воспаления, может быть расценен как предиктор ПРС и может являться полезным в дифференциации формирования его клинических фенотипов. В EPOS2020 среди пациентов с ПРС отдельно была выделена группа больных, имеющих в своем генотипе гены, ассоциированные с носительством *S. aureus*. Носители *S. aureus*, страдающие ПРС, могли быть чрезвычайно чувствительны к низкой концентрации этих бактерий в связи с генетически детерминированными дефектами факторов врожденного иммунитета. И в таком случае рассматривается концепция множественных генов, которые при своём взаимодействии реализуют аддитивный эффект, что способствует формированию общего конечного фенотипа [2].

В российском исследовании были определены SNPs, позволяющие на ранних этапах болезни прогнозировать некоторые варианты её течения. Помимо того, что мутантный А-аллель rs3939286 гена ИЛ-33 увеличивает риск развития ПРС у здоровых лиц, он также предрасполагает к формированию хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП при гетерозиготном варианте AG. В то время, как гомозиготный мутантный вариант AA этого полиморфизма характеризуется крайне неблагоприятным вариантом течения с развитием неаллергической БА и агрессивным рецидивирующим ростом назальных полипов. Наличие мутантного G-аллеля rs1342326 гена ИЛ-33 ассоциировано с ПРС, сочетающимся с БА [1].

SNPs можно использовать не только как предикторы развития и течения заболевания, но и как маркеры ответа на медикаментозную терапию. Например, в пульмонологических исследованиях группой китайских ученых была установлена взаимосвязь rs730012 (-444A/C), расположенного в области промотора гена лейкотриен С4 синтазы (LTC4S), с АИРЗ, причём оказалось, что наличие мутации в этом полиморфизме способствует более выраженному ответу на лечение монтелукастом [58,59,60]. Эти данные говорят о том, что изучение SNPs не только открывает возможность в прогнозировании развития патологии, но и может помочь в выборе медикаментозного лечения, что особенно актуально при развитии биологической терапии.

Таким образом, ПРС является полиэтиологическим заболеванием, в формировании которого играет роль взаимодействие анатомических и биологических дефектов (генетически детерминированных) с факторами внешней среды. Многие факторы, такие как аллергия [62], нарушение метаболизма эйкозаноидов [63], анатомические дефекты полости носа и ОНП [8], иммунодефицитные состояния [64], нарушение мукоцилиарного клиренса, состав микробиома полости носа и ОНП, в частности экзотоксин *Staphylococcus*

augus [65] или грибковая контаминация [66], вирусные и респираторные инфекции, а также курение, прием алкоголя, низкий уровень витамина D3, неблагоприятная экологическая обстановка [2] вносят вклад в этот процесс.

1.2.8. Патогенез полипозного риносинусита

В ходе острого воспаления в слизистой оболочке происходит накопление иммунокомпетентных клеток. Межклеточное взаимодействие, передача цитокинами информации от клетки к клетке приводит или к продолжению воспалительного процесса, или к его завершению. Повторяющиеся эпизоды воспаления слизистой оболочки в условиях нарушенной аэродинамики приводят к существенной перестройке структуры слизистой оболочки. Межклеточное взаимодействие все более активизируется. Слизистая оболочка заселяется клетками, которые вырабатывают цитокины, способствующие продлению жизни провоспалительных клеток (эозинофилов, моноцитов) и формированию полипов. Особенности ответа слизистой оболочки конкретного человека на раздражающие факторы, основанные на генетических или приобретенных свойствах, формируют фенотип риносинусита – риносинусит с полипами или без полипов. В случае предрасположенности к формированию полипозного риносинусита начинает формироваться локальный или распространенный полипоз. Наличие генетической предрасположенности формирует более тяжелую форму ПРС, наличие анатомического дефекта – более легкую. Этот процесс может продолжаться десятилетиями, поэтому ХРС с полипами или без них формируется только в возрасте 30–40 лет и старше.

Наличие анатомического дефекта приводит к нарушению аэродинамики в полости носа, и в местах наибольшего воздействия воздушной струи формируются участки гипертрофии слизистой оболочки. Эта гипертрофия постепенно приводит к формированию блока остиемеатального комплекса, что способствует нарушению аэрации ОНП. Вирусная или бактериальная инфекция вызывает острое воспаление, и в условиях блока остиемеатального комплекса формируется острый, а затем ХРС. Если у человека отсутствует генетическая предрасположенность, то перечисленные выше факторы активируют типичные патогенетические механизмы, что приводит к хроническому гнойному воспалению слизистой без полипов [1].

Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ПРС. Результаты исследований Lou H и соавт. пролили свет на отдельные моменты формирования полипов. Они показали, что в ткани полипа повышено содержание интерлейкина-5 (IL-5), эотаксина, эозинофильного катионного белка и альбумина [67]. Гистоморфологический анализ ранней стадии формирования полипа показал, что на этой стадии эозинофилы образуют купол над областью слизистой оболочки, в которой затем формируется псевдокиста, заполненная жидкостью, богатой белками плазмы, в частности альбумином. Предполагают, что процесс рекрутирования эозинофилов может регулироваться цитокинами и хемокинами. Цитокины, продуцируемые тучными клетками и Th2-лимфоцитами, в том числе IL-3, IL-5 и колониестимулирующий фактор (GM-CSF), могут вызывать эозинофилию путем стимуляции пролиферации эозинофилов в костном мозге и их выхода в кровеносное русло, а также путем ингибирования апоптоза эозинофилов. Недавние исследования дают основания предположить, что IL-5 и эотаксин являются ключевыми факторами в патогенезе ПРС, которые индуцируют процессы хоуминга эозинофилов, их миграции в ткани и дегрануляции. Эозинофильное воспаление должно разрешаться после

элиминации этих клеток из ткани путем их апоптоза – запрограммированной смерти. В этой ситуации IL-5 также играет важнейшую роль, регулируя процессы созревания, дифференцировки, активации и дегрануляции эозинофилов. Известно, что действие IL-5 на эозинофилы зависит от экспрессии трансмембранного рецептора IL-5. Исследования Lou H, Bachert C. и соавт [67] показали, что именно в ткани полипа, а не в слизистой оболочке носа здоровых лиц и больных с АР, повышена экспрессия изомера трансмембранного рецептора IL-5, причем его активность, в отличие от секретированной формы, не подавляется воздействием кортикостероидов. Фенотип ПРС с нейтрофильной инфильтрацией характерен для бактериального или грибково-бактериального воспалительного процесса, что клинически требует специального подхода к его лечению.

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ПРС составляет около 5% взрослого населения в мире. В России обращаемость по поводу ПРС зависит от региона. В Санкт-Петербурге составляет 5,1 на 10000 человек, в Ставропольском крае – 5,8, в Карачаево-Черкесской республике – 3,7, в среднем же по стране этот показатель равен 4,9 на 10000 населения [3,68]. При диспансерном обследовании 50 000 жителей Москвы было выявлено, что 1,02% имеют назальные полипы [3, 69]. Однако это старые статистические данные. В последние годы эпидемиологических исследований, связанных с ПРС у взрослых, в России не проводилось.

1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

МКБ-10

J33Полип носа

J33.0 Полип полости носа

J33.1 Полипозная дегенерация синуса

J33.8 Другие полипы синуса

J33.9 Полип носа неуточненный

МКБ-11

CA0A Хронический риносинусит

CA0A.0 Синдром Самтера

CA0A.Y Другие уточненные хронические риносинуситы

CA0A.Z Хронический риносинусит, неуточненный

CA0B Синдром молчащего синуса

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ

На сегодняшний день принято выделять фенотипы, эндотипы и генотипы болезни. Фенотип представляет собой совокупность всех признаков и свойств организма, проявляющихся в процессе индивидуального развития в данных условиях и являющихся результатом взаимодействия генотипа с комплексом факторов внутренней и внешней среды. Под фенотипами ПРС подразумеваются варианты его клинического течения.

В России Г.З. Пискуновым предложена классификация фенотипов ПРС, основанная на этиопатогенетических признаках: [71,72]:

1. Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП
2. Полипоз в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП
3. Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП
4. Полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты
5. Полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера

Эндотип болезни представляет собой определение молекулярных взаимодействий, а также выявление патобиологических маркеров (белков иммунной системы), определяющий характер течения болезни.

В EPOS 2012 года предлагалось идентифицировать назальные полипы по гистологической картине на эозинофильные (Caucasians тип) и нейтрофильный (азиатский тип) [73,74], причем нейтрофильное воспаление в большей степени присуще для ХРС без назальных полипов и характеризуется повышенным уровнем цитокинов Т1 и Т3 – типов иммунного ответа. При ПРС, напротив, преобладает эозинофильное воспаление с повышенными уровнями цитокинов Т2-типа [75]. С развитием представлений об иммунологических процессах воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП эту классификацию стали относить к клеточному фенотипированию [76], а под эндотипированием подразумевать цитокиновый профиль назальных полипов.

Генотип мультифакториальной болезни - это различия между генотипами людей, обусловленные в основном мутациями (генетическими полиморфизмами) и увеличивающие риск развития определенного заболевания. Генотипирование ПРС представляет собой сложную задачу, так как эта болезнь является мультифакториальной, то есть множество генетических точек могут повышать риск развития назальных полипов у здорового человека, а также определять вариант клинического течения у пациента, который страдает этой патологией. На сегодняшний день генотипирование ПРС только развивается, нет единой генетической скрининговой панели.

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ

ХРС (с полипами носа или без них) у взрослых определяется как наличие двух и более симптомов, одним из которых должны быть либо заложенность носа/обструкция носа, либо выделения из носа/стекание слизи по задней стенке глотки:
± лицевая боль/давление в проекции пазух; ± снижение или потеря обоняния;
продолжительностью ≥ 12 недель [2].

Однако эти субъективные данные не обладают чувствительностью и специфичностью, используются также для характеристики пациентов с ХРС без назальных полипов. В связи с этим, диагноз ПРС устанавливается на основании компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП) и / или назальной эндоскопии.

1.6.1. Клинические фенотипы [1]

Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП

Больные с ПРС, ведущей причиной возникновения которого является нарушение аэродинамики, обращаются за помощью с основной жалобой на затрудненное носовое дыхание. При осмотре врач обнаруживает или хоанальный полип, закрывающий одну из половин полости носа, или деформацию перегородки носа, сочетающиеся с нарушением строения носовых раковин. Выделений из носа может не быть, или они незначительные. Хоанальный полип хорошо виден при обычном осмотре.

При изменении направления основной струи воздуха в сторону среднего носового хода полипы начинают формироваться на средней раковине или элементах остиомаеатального комплекса. Они небольшие, и иногда обнаруживаются только при эндоскопическом исследовании [4, 6].

В связи с нарастающей гиперплазией слизистой оболочки в области средней носовой раковины и остиомаеатального комплекса блокируются соустья передней, реже – задней групп клеток решетчатого лабиринта, что наиболее часто провоцируется острой вирусной инфекцией. В воспаленных полостях решетчатого лабиринта отечная слизистая оболочка начинает пролабировать в просвет среднего, верхнего, общего носовых ходов, формируя ограниченный или диффузный полипоз. Будет ли развиваться ограниченный или диффузный полипоз, зависит от особенностей организма конкретного человека. Этими особенностями может быть генетическая предрасположенность или другие факторы, которые следует уточнять. Вслед за этим блокируются соустья больших ОНП, поэтому изолированные поражения отдельных пазух носа весьма редки, однако в различных вариантах риносинусита практически во всех случаях принимают участие полости решетчатого лабиринта [7, 8]. У подавляющего большинства больных носовые полипы обусловлены воспалительным процессом в пазухах решетчатой кости. Пролабирование полипов в полость носа из больших ОНП – редкое явление. Исключением являются антрохоанальные полипы, проникающие из ВЧП в полость носа через большое дополнительное соустье в задней, реже – передней фонтанеллах.

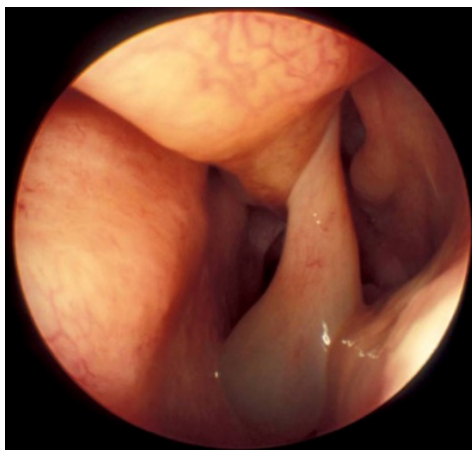


Рис. 2. Антрохоанальный полип.

Полипоз в результате хронического гнойного воспаления пазух

В основе этого вида полипоза лежат риногенные синуситы, как следствие острой респираторной инфекции. В этом случае ведущей причиной является бактериальная микрофлора. После вирусной фазы воспаления присоединяется бактериальная флора и процесс может перейти в хроническую форму. Нередко имеются анатомические изменения, предрасполагающие к хронизации процесса – искривление перегородки носа, гипертрофия крючковидного отростка, большая решетчатая булла и другие изменения, т.е. все, что меняет направление основной воздушной струи в полости носа и аэродинамику в ОНП.

Измененные анатомические структуры и несостоятельность защитных сил слизистой оболочки приводят к формированию бактериального воспаления, отсюда и в полипах преобладает нейтрофильная инфильтрация.

Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП



Рис. 3. Гнойное отделяемое в среднем носовом ходе и полипы.

Основной жалобой таких больных является головная боль. Может быть одностороннее поражение пазух. Полипы небольшие, могут напоминать грануляционную ткань, так же, как и при бактериальном поражении. Лабораторные исследования часто дают отрицательный результат, но это связано с погрешностью исследования. Наличие в пазухах мицетомы и инородного тела, безусловно, является основой для постановки диагноза и основной причиной воспаления. Нередко при этом фенотипе определяется периостит.



Рис. 4. Полипы в среднем носовом ходе при мицетоме в ВЧП.

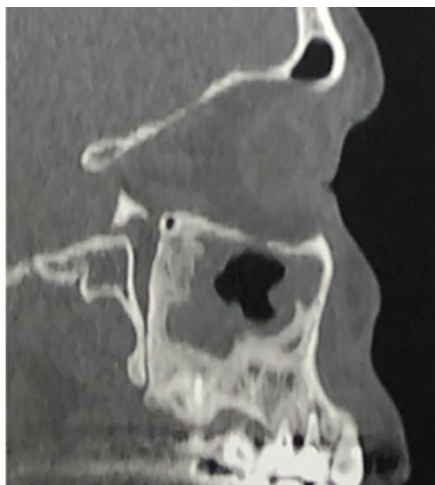


Рис. 5. Остеит, развившийся при мицеме правой ВЧП. Состояние после операции, мицетом удалена.

Полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты

АИРЗ представляет собой сочетание ПРС с БА и непереносимостью больным НПВС. В основе этого заболевания лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Возможно сочетание БА и ПРС при отсутствии непереносимости НПВС и наоборот, сочетание ПРС с нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты (в том числе и субклиническими формами непереносимости НПВС) без БА.

Внешне назальные полипы при нарушении метаболизма арахидоновой кислоты имеют отличие. Они составляют сплошную полипозную слизеподобную массу, в отличие от полипов при гнойном процессе, которые имеют более плотную структуру. При АИРЗ ОНП заполнены вязким, тягучим секретом, который трудно отделить от стенок пазухи даже при помощи электроотсоса. Нередко в этом отделяемом имеются беловатые или коричневые включения мицелия гриба.



Рис. 6. Полипоз при АИРЗ.

Полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера

Этот вариант полипоза относится к типичным случаям наличия генетического дефекта. МВ характеризуется кистозным фиброзом поджелудочной железы, поражением секреторных клеток желез, повышенной вязкостью секрета. Синдром Картагенера – генетическое заболевание (аутосомно-рецессивный тип наследования), сопровождается бронхоэктазами, ПРС в сочетании с обратным расположением внутренних органов. Для синдрома Картагенера характерно нарушение функции всех реснитчатых образований организма, что сопровождается несостоятельностью мукоцилиарного клиренса и мужским бесплодием.

Предлагаемое фенотипирование ПРС основано на ведущем факторе, вызывающим и поддерживающим воспалительный процесс. В каждом фенотипе в той или иной мере присутствуют и другие факторы – нарушение аэродинамики, сочетание бактериального и грибкового поражения, иммунологические изменения. Подобная классификация дает возможность практическому врачу правильно выбрать метод лечения и прогнозировать его результат.

1.7. ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ У ДЕТЕЙ

Как и у взрослых, у детей ПРС определяется как хроническое заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов [77].

1.7.1. Эпидемиология

Данных по эпидемиологии ПРС у детей крайне мало. Точно можно лишь утверждать, что у детей младше 10 лет ПРС встречается значительно реже, чем у взрослых пациентов и подростков. Согласно зарубежным источникам, назальные полипы встречаются у детей не чаще 0,1% от всей детской популяции [78, 79]. Проведенное в Санкт-Петербурге выборочное исследование, основанное на обращаемости, показало, что дети и подростки составляют не более 2% от всех зарегистрированных эпизодов ПРС [68]. Аналогичное исследование, проведенное в Москве, показало, что доля детей с назальными полипами, направленных на осмотр в консультативное отделение многопрофильного стационара, составляет в разные годы от 0,5% до 1,2% от всех консультированных пациентов, что, к сожалению, не может отражать истинную распространенность ПРС в общей детской популяции [80].

1.7.2. Этиология и патогенез назальных полипов у детей

Этиология и патогенез назальных полипов у детей мало изучены, относительно пациентов взрослого возраста [2, 79, 80]. Предполагается, что вероятные механизмы формирования назальных полипов на фоне хронических воспалительных процессов слизистой полости носа и околоносовых пазух у детей мало отличаются от таковых у взрослых пациентов. Однако значимость и частота выявления у конкретных пациентов отдельных предрасполагающих/этиологических факторов ПРС в педиатрической популяции, скорее всего, имеет отличие от пациентов взрослого возраста [79, 80].

Бесспорно значимую роль в развитии ПРС у детей играют генетически обусловленные заболевания, сопровождающиеся поражением слизистой оболочки респираторного тракта. В данном случае ПРС не является самостоятельным заболеванием, а рассматривается как одно из проявлений системного процесса. МВ (кистозный фиброз) – наиболее часто встречаемое заболевание, значение которого, как фактора, приводящего к росту назальных полипов в детском возрасте, не оспаривается специалистами. Среди всех детей с ПРС пациенты с МВ составляют 15-21% [2, 79-83]. По данным Регистра больных МВ в России, на 2018 год средняя распространенность ПРС среди детей с данной патологией составила 27,03 % со значительно более частой встречаемостью у детей подросткового возраста, по сравнению с детьми младших возрастных групп [84]. При этом, по данным отдельных наблюдений, небольшие полипы и полипозно изменённые участки слизистой оболочки, не имеющие выраженной симптоматики, у данной категории пациентов отмечаются значительно чаще [81]. В основном, ПРС развивается у детей с МВ на фоне мутации в гене CFTR F508del в гомозиготном состоянии [2, 80-84]. МВ является главной причиной развития диффузного двустороннего ПРС у детей в возрасте младше 10-12 лет [80, 81]. В свою очередь, ПРС рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор в отношении течения МВ по нескольким причинам. Во-первых, встречаемость наиболее частого генетического варианта гена CFTR F508del в гомозиготном состоянии, относящегося к «тяжелым» мутациям, среди пациентов детского возраста с назальным полипозом выше. Во-вторых, микробиологический статус дыхательного тракта пациентов с ПРС представляется достоверно худшим за счет более частого инфицирования основными бактериальными патогенами, которыми обусловлено прогрессирование бронхолегочного процесса при МВ, – *P. aeruginosa*, *S. aureus* (часто метициллин-резистентными). В-третьих, доказана более высокая потребность в системной антибактериальной терапии у данных пациентов свидетельствует о более тяжелом поражении нижних отделов респираторного тракта и соотносится с более высокой средней длительностью пребывания в стационаре у больных этой группы [84].

Синдромы первичной цилиарной дискинезии, как и МВ, являются системным наследственным заболеванием (по аутосомно-рецессивному типу), одним из проявлений которого является хроническая бактериальная воспалительная патология респираторного тракта с высоким риском формирования назальных полипов. Синдромы первичной цилиарной дискинезии встречаются реже МВ с частотой 1 на 15000-20000 новорожденных, из которых наиболее часто диагностируется синдром Картагенера. Как и при МВ при синдромах первичной цилиарной дискинезии назальные полипы образуются вследствие хронического гнойно-воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и имеют выраженную нейтрофильную инфильтрацию при гистологическом исследовании [2, 79]. Точно неизвестна вероятность формирования назальных полипов у детей с синдромом первичной цилиарной дискинезии. По данным наблюдения отдельных многопрофильных детских стационаров, имеющих в своём составе отделения для лечения больных с хронической бронхолегочной патологией, доля детей с синдромами первичной цилиарной дискинезии не превышает 4% от всех детей с ПРС [80]. ПРС у детей с развитием назальных полипов с нейтрофильной инфильтрацией может быть и проявлением первичных иммунодефицитов. Наиболее часто в клинической картине ХРС с и без назальных полипов диагностируют общий переменный иммунодефицит (10% случаев) и дефицит селективного иммуноглобулина А, которые, по некоторым данным, выявлены у 10 и 6% детей с ПРС соответственно [85].

Тесная взаимосвязь ПРС у детей и аллергических заболеваний, в первую очередь с АР, считавшаяся очевидной для многих оториноларингологов, на сегодняшний день считается спорной, особенно в группе детей младше 12 лет [2, 79]. Согласно единичным данным в зарубежной литературе, у детей с ПРС аллергические заболевания были выявлены в 32% случаев, что укладывается в диапазон средней частоты встречаемости аллергических заболеваний в общей популяции [86]. При этом, по данным отдельных российских исследований, у детей с ПРС частота выявления сенсибилизации к одному и более респираторным аллергенам достигает 78,3%, из которых в 73,5% случаев – это сенсибилизация к клещам бытовой пыли [80]. А использование длительных курсов современных интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) в качестве средства терапии АР у данной группы пациентов приводит к значительному уменьшению размера назальных полипов и улучшению функции носового дыхания в большинстве случаев [87]. На сегодняшний день роль аллергии, как этиопатогенетического фактора ПРС у детей, не оспаривается только в случае таких редких для педиатрической практики специфических фенотипов назального полипоза, как аллергический грибковый риносинусит и тяжёлый эозинофильный ПРС при наличии густого эозинофильного муцина и определении при микробиологическом исследовании гифов грибов рода *Bipolaris*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia*, and *Drechslera* в пазухах носа с последующим подтверждением наличия гиперчувствительности к ним [79].

Согласно отдельным зарубежным данным, ПРС, связанный с развитием нарушения метаболизма арахидоновой кислоты (болезнь Самтера), являющаяся одним из частых фенотипов ПРС у взрослых, теоретически может быть диагностирован и в детском возрасте. Однако редкое выявление данного заболевания у детей связано с запретом использования препаратов ацетилсалициловой кислоты в педиатрической практике [79]. Как и для взрослых пациентов, для детей имеет актуальность многофакторная теория развития ПРС, когда у одного пациента может иметь место одномоментное наличие нескольких вероятных причин развития ПРС, что существенно затрудняет диагностику и выбор оптимальной тактики лечения [77].

Доступная информация о роли генетики в развитии ПРС у детей очень ограничена, а имеющиеся исследования вызывают вопросы. Однако полученные результаты показывают некоторые интересные тенденции, которые заслуживают дальнейшего изучения [2]. Например, с учётом первичных данных по определению аллелей однонуклеотидных полиморфизмов отдельных генов с целью прогнозирования течения ПРС у взрослых, большой интерес представляют подобные исследования в педиатрической практике [88].

1.7.3. Клинические проявления ПРС у детей

Клинические проявления ПРС у детей в принципе не отличаются от взрослых пациентов, однако, большинство экспертов отмечает, что в педиатрической практике наличие назальных полипов приводит к более выраженному снижению качества жизни и ухудшает прогноз течения сопутствующих заболеваний [2, 79, 84, 86]. Доминирующий симптом ПРС у детей – это стойкая (обычно прогрессирующая) назальная обструкция, что требует дифференциальной диагностики с иными причинами данного симптома с учётом возраста пациента (см. таблица)

Дети дошкольного возраста		Дети старше 7 лет	
Частые причины хронической назальной обструкции	Редкие причины хронической назальной обструкции	Частые причины хронической назальной обструкции	Редкие причины хронической назальной обструкции
Гипертрофия аденоидов; Круглогодичный АР	ХРС без полипов; искривление носовой перегородки; синехии полости носа и носоглотки; односторонняя врождённая атрезия хоан; доброкачественные и злокачественные образования полости носа и носоглотки; длительно стоящие инородные тела полости носа и носоглотки	Круглогодичный АР; неаллергические хронические риниты; искривление носовой перегородки; ХРС без полипов	Гипертрофия аденоидов; синехии полости носа и носоглотки; доброкачественные и злокачественные образования полости носа и носоглотки

Используя классификацию по Stammberger [89], можно сказать, что у детей преобладают антрохоанальные полипы, которые по данным отдельных отечественных наблюдений выявляют более, чем в 70% случаев ПРС у детей. Крупные солитарные полипы, исходящие из решётчатого лабиринта и клиновидной пазухи у детей, встречаются значительно реже. Диффузный двусторонний ПРС в педиатрической практике встречается приблизительно в 25% случаев и чаще всего выявляется у пациентов с МВ, существенно реже на фоне иных системных заболеваний, аллергии и ХРС с незозинофильным воспалением [80].

Небольшие полипы, не выходящие в просвет общего носового хода и носоглотки, либо обтурирующие незначительную часть просвета общего носового хода могут протекать бессимптомно и являться случайной находкой при риноэндоскопическом исследовании.

1.7.4. Диагностика ПРС у детей

Основой диагностики ПРС у детей, как и у взрослых, является визуализация тела полипа в полости носа при проведении риноскопии, в идеале с использованием эндоскопической оптики. С целью дифференциальной диагностики в сложных клинических случаях и/или на этапе подготовки к хирургическому этапу лечения необходимо проведение компьютерной томографии [2, 79]. Проведение эндоскопической диагностики и компьютерной томографии может быть сопряжено с некоторыми сложностями при обследовании детей раннего возраста и эмоционально лабильных пациентов, что может потребовать плановой госпитализации в стационар для проведения обследования в условиях общего обезболивания. С целью выявления/исключения коморбидных состояний в плановом

порядке пациент должен быть проконсультирован профильными специалистами: аллергологом-иммунологом, при подозрении на тяжёлые наследственные заболевания – генетиком. Объем и методы аллергологического, иммунологического и генетического обследования должны определяться профильным специалистом.

1.7.5. Лечение ПРС у детей

Лечение ПРС у детей является комплексным, что подразумевает рациональное использование методов лекарственной терапии, а при наличии показаний, своевременное рассмотрение вопроса о хирургическом лечении (полипотомии согласно принципам функциональной эндоскопической ринохирургии у детей) с последующим продолжением консервативного лечения в случае признаков диффузного ПРС. Выбор терапии и время принятия решения о необходимости плановой полипотомии зависит от фенотипа заболевания. Крупные солитарные полипы, сопровождающиеся стойкой дисфункцией носового дыхания, являются показанием к проведению планового хирургического лечения при выявлении проблемы. Использование терапии в виде ИнГКС на время подготовки пациента к плановой операции и в послеоперационном периоде целесообразно лишь при выявлении АР в качестве сопутствующего заболевания [87].

У детей с МВ и иными системными заболеваниями полипотомия нередко носит паллиативный характер.

У пациентов с МВ необходимость хирургического лечения рассматривается в случае:

- при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа;
- не купируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы;
- развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений;
- необходимости санации полости носа и ОНП перед трансплантацией лёгкого [90].

Ринохирургические вмешательства при ПРС у детей с МВ и синдромами первичной цилиарной дискинезии имеют свои особенности. Так ряд отечественных и зарубежных экспертов пришли к выводу о необходимости более расширенных эндоскопических операций, а именно – максимального дренирования ВЧП. В силу известных анатомических особенностей – расположения естественного соустья в верхних отделах синуса – неизбежным становится повторное скопление густого секрета в прооперированных в меньшем объеме ВЧП в силу отсутствия мукоцилиарного клиренса. Соустье ВЧП с полостью носа создается максимально широким. Поэтому главной целью операции в данном случае становится не вентиляция пазухи, а объединение ее с полостью носа для пассивного дренирования и создания наиболее благоприятных анатомических условий для инструментальной санации в амбулаторных условиях и, как было отмечено выше, доступа лекарственных веществ. Ряд авторов предлагают т.н. модифицированную медиальную максиллэктомию с удалением практически всей медиальной стенки и последующим удалением слизистой оболочки ВЧП (ее марсупиализацию), однако с сохранением головки нижней носовой раковины и слезных путей. Подобное выделение и удаление слизистой оболочки единым блоком становится возможным, по-видимому, в силу выраженного

ее утолщения и фиброза и позволяет избежать более травматичных доступов, таких как премаксиллярный или комбинированный (эндоскопический и сублабиальный). Такой подход противоречит принципам функциональности эндоскопической синус-хирургии, однако сохранение слизистой оболочки представляется нецелесообразным в связи с имеющейся при МВ вторичной цилиарной дискинезией, а формирование новой эпителиальной выстилки, наиболее вероятно, сопряжено с меньшей представленностью слизистых желез, что требует, однако, дальнейших гистологических исследований. К сожалению, зачастую независимо от радикальности проведенного хирургического лечения, частота рецидивирования и потребность в повторном хирургическом лечении в течение 4 лет после первичной операции составляют 46–100% [91].

Терапия у пациентов с МВ и ПРС проводится на постоянной основе независимо от необходимости хирургического лечения и факта его проведения. В отечественных клинических исследованиях было доказано, что регулярная ингаляционная терапия комбинацией ферментных муколитиков (дорназа альфа) и топических антибиотиков при первых признаках обострения респираторной патологии и современных ИнГКС (мометазона фуоат) позволяет уменьшить выраженность назальных симптомов, сократить тяжесть и продолжительность обострения и уменьшить частоту необходимых saniрующих ринохирургических вмешательств [81].

У детей с ПРС и АР патогенетически обосновано использование глюкокортикостероидных препаратов. Может использоваться как системная терапия глюкокортикостероидными препаратами, так и топическая терапия ИнГКС. Короткий курс системной терапии стероидами, называемый «медикаментозной полипотомией», широко применяется в лечении ПРС у взрослых людей при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, принципиальном несогласии пациента на операцию или в случае, если полипы рецидивируют в очень короткие сроки, когда и пациент, и врач разочарованы результатами повторных операций. Эффективность «медикаментозной полипотомии» во многих случаях не уступает эффективности инструментальной полипотомии, выполненной при помощи петли. В качестве препарата выбора для данного способа лечения используют обычно преднизолон в дозировке 0,5–1 мг на 1 кг массы тела. Курс терапии, обычно, составляет 10 дней, с последующей постепенной отменой препарата на протяжении 5-6 дней [101]. Однако по причине высокого риска развития нежелательных эффектов данный курс лечения не проводят чаще 2 раз в год у пациентов взрослого возраста и нет никаких данных о возможности подобной терапии у детей. Основным способом снизить риски развития нежелательных побочных эффектов при необходимости применения глюкокортикостероидных препаратов – это использование топических препаратов. Накопленный опыт применения ИнГКС в ринологии демонстрирует убедительную доказательную базу, что их применение у пациентов с ПРС 18 лет и старше замедляет рост назальных полипов и удлиняет периоды ремиссии заболевания [2, 77, 101]. Однако существуют лишь единичные клинические исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность применения современных ИнГКС в лечении ПРС у детей [87, 102]. Также необходимо отметить существующие возрастные ограничения в инструкциях касательно возможности использования отдельных ИнГКС в лечении ПРС. Из зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ИнГКС только назальный спрей будесонида в качестве зарегистрированного показания имеет ПРС для детей 6 лет и старше.

Ирригационная терапия, как изолированный метод лечения ПРС, имеет крайне ограниченную эффективность и рассматривается, скорее, в качестве средства для

оптимизации туалета полости носа перед использованием ИнГКС [2, 79].

Нет данных по эффективности и безопасности терапии ПРС у детей путем применения общей и местной противогрибковой терапии, различных методов десенситизации аспирином, длительных курсы половинных доз 14-ти и 15-ти членных макролидных антибиотиков, антилейкотриеновых препаратов, ингаляций фуросемидом [2,79].

В последние годы с учётом значительного прогресса в накоплении знаний по эндотипам ПРС большую перспективу представляют средства таргетной биологической терапии. Первичные данные, накопленные по применению омализумаба и дупилумаба в лечении отдельных пациентов БА и ПРС, продемонстрировали перспективы данного направления терапии у детей с определёнными фенотипами ПРС. Однако ограниченность данных по использованию биологической терапии у детей с ПРС и, как следствие, отсутствие зарегистрированного показания к применению, делают данное направление лечения недоступным для рутинной оториноларингологической практики в ближайшей перспективе.

2. ДИАГНОСТИКА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА. МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ ИЛИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Сбор жалоб, анамнестических данных и объективный осмотр являются первоначальными звеньями в дифференциальной диагностике ПРС и выборе метода лечения пациентов с этой патологией. Полученные данные закладывают основу для определения клинического фенотипа каждого больного.

Для оценки наличия и степени выраженности симптомов заболевания существует целый ряд опросников (SNOT-22, ВАШ и др.)

Уточняют, когда появились первые типичные симптомы – затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, головная боль, снижение или потеря обоняния и был ли ранее установлен диагноз ПРС; были ли операции по поводу этого заболевания (год и объем оперативного вмешательства, их общее количество); получал ли пациент медикаментозное лечение. Выясняют наличие либо отсутствие семейного анамнеза; генетических заболеваний; болезней легких, в частности БА и её характер; атопии, включая АР, как сезонный, так и круглогодичный; эндокринологических болезней; курения.

2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Проводят переднюю и заднюю риноскопию и эндоскопическое исследование полости носа, в ходе которого обращают внимание на анатомические особенности строения полости носа, состояние остиомеатального комплекса и слизистой оболочки полости носа. Патогномичным признаком ПРС являются полипы, ограничивающиеся средним носовым ходом или выходящие за его пределы, в том числе тотально или субтотально занимающие полость носа и носоглотку. Важное значение имеет степень отека слизистой оболочки полости носа, а также наличие и характер отделяемого, обнаруженного в носовых ходах. Для объективной оценки этих показателей используется шкала Lund-Kennedy (1995) [94], в которой критерии описываются от 0 до 2, где степень распространённости полипозного процесса следующая: 0 – полипы не видны, 1 –

ограничены средним носовым ходом, 2 – выходят за пределы нижнего края средней носовой раковины в полость носа; отёк слизистой оболочки: 0 – отсутствует, 1 – незначительный либо умеренный, 2 – полипозные изменения; отделяемое: 0 – отсутствует; 1 – слизистое, 2 – густое/плотное и/или гнойное.

2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологическое исследование ткани полипа

С гистологической точки зрения типичный носовой полип состоит из поврежденного, нередко метаплазированного эпителия, расположенного на утолщенной базальной мембране, и отечной стромы, содержащей небольшое количество желез и сосудов и практически лишенной нервных окончаний. Строма типичного полипа содержит фибробласты, формирующие опорный каркас, псевдокисты и клеточные элементы, основными из которых являются эозинофилы, нейтрофилы, расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием [1].

T2-тип ПРС определяется количеством эозинофилов, превышающим 10 клеток в поле зрения при увеличении (400x) либо при эозинофилии крови ≥ 250 клеток/мкл [2].

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При планировании хирургического лечения выполняется КТ околоносовых пазух. Это исследование дает возможность определить степень выраженности патологического процесса и выявить особенности анатомического строения пациента. При хирургическом лечении важно знать состояние опасных зон, что дает возможность избежать нежелательных осложнений в ходе операции. Для оценки патологического процесса используется шкала Lund-Mackay (1993 г) [95], в которой по отдельности рассматривают состояние верхнечелюстных, лобных, клиновидных, пазух, раздельно передних и задних отделов решетчатого лабиринта с каждой стороны по следующей схеме: 0 баллов – пазуха пневматизирована; 1 балл – частичное снижение пневматизации; 2 балла – тотальное снижение пневматизации. В дополнение оценивают состояние остиомаатального комплекса с каждой стороны, где возможны только два варианта: 0 – нет патологических изменений, 2 – остиомаатальный комплекс не определяется. Таким образом, максимальная сумма баллов при тотальном диффузном полипозе составляет 24 балла.

2.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обнаружение назальных полипов у пациентов моложе 20 лет или старше 80 лет, требует исключения других патологических состояний: у детей - МВ при двустороннем поражении и энцефалоцеле при одностороннем; у взрослых дифференциальная диагностика проводится с новообразованиями, особенно когда речь идет об одностороннем процессе или нетипичной локализации [30,39].

3. ЛЕЧЕНИЕ

С позиций современных взглядов на патогенез ПРС оптимальной лечебной тактикой при этом заболевании является рациональное сочетание щадящих хирургических вмешательств с длительными курсами лечения ИНГКС и короткими курсами системной кортикостероидной терапии. При некоторых формах полипоза – с противогрибковой и антибактериальной терапией.

3.1. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Топические глюкокортикостероиды

Уровень доказательности 1а.

Имеются доказательства высокого уровня, что длительное использование назальных кортикостероидов эффективно и безопасно для лечения пациентов с ХРС [2, 96]. При ПРС ИНГКС уменьшают размер назальных полипов [2, 97]. При назначении этих препаратов после эндоскопической операции на ОНП они предотвращают развитие раннего рецидива [2, 97]. В целом ИНГКС хорошо переносятся. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений имеют легкую или умеренную степень тяжести, описаны незначительные местные побочные эффекты, такие как носовое кровотечение и сухость в носу [60]. ИНГКС не влияют на внутриглазное давление или хрусталик [2].

ИНГКС можно разделить на современные (мометазон, флутиказон и циклесонид) и первого поколения (будесонид, беклометазон, бетаметазон, триамцинолон и дексаметазон). Стандартная доза современных ИНГКС варьируется от 200 до 800 мкг [97].

Имплантаты с кортикостероидным покрытием

Уровень доказательности 1а.

Размещение имплантатов с кортикостероидным покрытием в решетчатом лабиринте у пациентов с рецидивирующим полипозом после хирургического вмешательства на ОНП оказывает влияние на назальную обструкцию и снижает потребность в последующем хирургическом вмешательстве [2].

Возможно использование биорассасывающегося имплантата, выделяющего кортикостероиды (Propel®, мометазона фураат 370 мкг) [98]. Метаанализ Han et al. [99] показал, что данный имплантат может значительно снизить потребность в дополнительных вмешательствах после функциональной эндоскопической риносинусхирургии, включая хирургические процедуры и использование пероральных кортикостероидов, за счет локализованной контролируемой доставки мометазона фураата в течение 30 дней. Кроме того, поддерживается проходимость вскрытого решетчатого лабиринта и осуществляется введение кортикостероидов без участия пациента, что улучшает соблюдение режима лечения.

Короткие курсы системных глюкокортикостероидов

Уровень доказательности 1а.

Короткие курсы системных кортикостероидов (7-21 день), обычно в сочетании с ИНГКС, широко используются для лечения ПРС. Системные кортикостероиды уменьшают воспалительную реакцию и могут уменьшить размер назальных полипов [2]. Согласно Кокрейновским обзорам, в которых рассматриваются основные варианты

лечения пациентов с ПРС, пероральный прием метилпреднизолона в дозировке 1 мг/кг с постепенным снижением в течение 15 или 21-дневного курса лечения приводит к уменьшению тяжести симптомов, размеров полипов и улучшению состояния ОНП при оценке с помощью КТ. При этом пациенты принимали короткий курс системных кортикостероидов в качестве дополнительной терапии к антибиотикам или ИнГКС [100, 101].

В отечественной литературе используется схема лечения: преднизолон, внутрь из расчета 0,5-1 мг/кг в сутки. Курс составляет 10-15 дней с постепенным снижением дозы, начиная с 8 дня (на 5 мг ежедневно) до полной отмены [102].

В нескольких исследованиях, упомянутых в EPOS, наблюдались большие различия в дозировке пероральных кортикостероидов: от 25 мг в день в течение 2 недель до 50 мг в день в течение 6 недель [66]. В связи с тем, что разница в дозировании системных кортикостероидов в разных исследованиях и метаанализах достаточно высока, необходимо дополнительно изучать этот вопрос, чтобы свести к минимуму неблагоприятные побочные эффекты, оптимизировать терапию и избежать применения потенциально неэффективного лечения [103].

Один-два курса системных кортикостероидов в течение года могут быть полезным дополнением к лечению ИнГКС пациентов с частично контролируемым или неконтролируемым течением заболевания. Короткий курс системных кортикостероидов после операции, согласно EPOS 2020, не улучшает качество жизни. Системные кортикостероиды могут иметь серьезные побочные эффекты [2].

Ирригационная терапия

Уровень доказательности 1а.

Существует большое количество исследований, оценивающих эффективность промывания носа. Однако качество этих работ не всегда находится на высоком уровне, что затрудняет установление четких рекомендаций [2].

Промывание носа изотоническим солевым раствором или лактатом Рингера эффективно у пациентов с ХРС. Данных, о том, что большой объем раствора более эффективен, чем назальный спрей недостаточно. [2].

Добавление ксилита, гиалуроната натрия и ксилоглюкана к промыванию носа физиологическим раствором может иметь положительный эффект. Добавление детского шампуня, меда или декспантенола, а также более высокая температура и более высокая концентрация соли не дают дополнительных преимуществ [2].

Лечение аспирином после десенсибилизации пероральным аспирином (при непереносимости НПВС)

Уровень доказательности 1а.

Этот метод лечения используется только у пациентов с четвертым фенотипом ПРС в случае, когда больной страдает АИРЗ. При АИРЗ десенсибилизация к ацетилсалициловой кислоте и НПВС в большинстве случаев проводится при необходимости применения их с целью терапии сопутствующих заболеваний [104]. В некоторых исследованиях было показано, что проведение десенсибилизации и затем постоянный прием поддерживающей

дозы аспирина в целом улучшают контроль симптомов БА и ПРС [104]. Более того, у некоторых больных ПРС, рефрактерным к фармакотерапии, десенситизация приводит к замедлению или даже прекращению роста полипов, уменьшению частоты рецидивов полипоза после оперативного лечения [104]. Принципиально важно, чтобы десенситизация к аспирину и НПВС выполнялась аллергологом-иммунологом исключительно в стационаре, с наличием отделения интенсивной терапии в случае возникновения необходимости оказания пациенту неотложной медицинской помощи. В связи с рисками осложнений и необходимостью строго соблюдать режим приема препарата, использование этого метода лечения ограничено [2].

Короткие курсы системной антибиотикотерапии

Уровень доказательности 1b (-).

Согласно EPOS2020, использование короткого курса антибиотиков достоверно не влияет на исходы у взрослых с обострениями ХРС по сравнению с плацебо. Часто сообщают о нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и анорексии) [2].

Длительные курсы системной антибиотикотерапии

Уровень доказательности 1a (-).

Долгосрочное лечение антибиотиками подразумевает лечение более трех месяцев. Считается, что макролидные антибиотики в низких дозах проявляют иммуномодулирующий эффект, обеспечивая более стойкий послеоперационный контроль роста полипов у пациентов, получавших предоперационную длительную антибиотикотерапию [97, 105, 107]. Есть указания на то, что макролиды могут быть более эффективными у пациентов с низким уровнем IgE. Было показано, что макролиды имеют некоторые потенциально серьезные побочные эффекты при нормальной полной дозировке, и при рассмотрении вопроса о назначении этих препаратов следует учитывать риск этих побочных эффектов и, в частности, кардиотоксичность [2].

Топические антибиотики

Уровень доказательности 1b (-).

Согласно проспективному двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию, проведенному Jervis-Bardy J с соавторами [107], промывание полости носа дважды в день большим объемом раствора мупироцина (125 мг (2 см) мази добавляются в раствор, в состав которого входят ½ чайные ложки соли + ¼ пищевой соды, растворенные в 240 мл дистиллированной воды), способно добиться эрадикации *S. aureus* эффективнее, чем курс системной терапии амоксициллином/клавуланатом. Данный метод показал свою эффективность против золотистого стафилококка в краткосрочной перспективе у пациентов с резистентным к хирургическому вмешательству ХРС, о чем свидетельствуют микробиологические результаты, тем не менее достигнутый результат является непродолжительным [107].

Местное распыление антибиотиков, с учетом микрофлоры, оказалось более эффективным, чем пероральное лечение [108].

Тем не менее, согласно EPOS2020, использование местной антибактериальной терапии достоверно не влияет на исходы у взрослых с ХРС по сравнению с плацебо [2].

Антигистаминные препараты

Уровень доказательности 1b.

В одном исследовании сообщается об эффективности антигистаминных препаратов у пациентов с ПРС при наличии сопутствующей аллергии. Так как качество доказательств, сравнивающих антигистаминные препараты с плацебо, было очень низким, на сегодняшний день недостаточно доказательств, чтобы судить о влиянии регулярного применения антигистаминных препаратов на течение ПРС [2].

Антилейкотриеновые препараты

Уровень доказательности 1b (-).

Основываясь на очень низком качестве имеющихся данных, руководящая группа EPOS2020 не рекомендует применение монтелукаста при лечении ПРС, за исключением ситуаций, когда пациенты не переносят назальные кортикостероиды [2].

Тем не менее, антилейкотриеновые препараты входят в схемы лечения БА [109] и АР [110], которые могут быть сопутствующими заболеваниями при ПРС с преобладающим Т2-типом воспаления.

Деконгестанты

Уровень доказательности 1b.

Добавление назального деконгестанта к ИнГКС не улучшает симптоматику при ПРС. В ситуациях, когда нос сильно заложен, можно рассмотреть возможность временного добавления деконгестанта к лечению ИнГКС [2].

Диета с низким содержанием салицилатов

Уровень доказательности 1b.

Диета с низким содержанием салицилатов, улучшает эндоскопические показатели и может уменьшать выраженность симптоматики по сравнению с обычной диетой у пациентов с непереносимостью НПВС. Однако качество доказательств на данный момент недостаточно, чтобы делать дальнейшие выводы [2].

Биологическая терапия

Уровень доказательности 1a, 1b (в зависимости от конкретного препарата).

При неконтролируемом течении ПРС в качестве дополнения к базовой терапии целесообразно рассмотреть назначение биологической терапии моноклональными антителами. При наличии двустороннего назального полипоза у пациента, который уже перенес эндоскопическое хирургическое вмешательство на ОНП, достаточно 3х критериев для назначения этой терапии. У пациентов, не имевших полипотомии и других хирургических вмешательств по поводу ПРС в анамнезе, или при невозможности проведения хирургического лечения, необходимо наличие 4х критериев [2]:

Критерии для биологической терапии:	Значения для критериев:
Признаки T2-воспаления	Эозинофилы в тканях ≥ 10 /поле зрения большого увеличения (x400) или эозинофилы в крови ≥ 250 клеток/мкл ИЛИ общий IgE ≥ 100 МЕ/мл
Потребность в системных кортикостероидах или противопоказания для их назначения	≥ 2 курсов в год ИЛИ долгосрочное лечение (>3 месяцев) в низких дозах
Значительное нарушение качества жизни	SNOT-22 ≥ 40 баллов
Существенное ослабление обоняния	Аносмия при оценке обоняния (балл зависит от метода оценки)
Сопутствующая бронхиальная астма	Бронхиальная астма, требующая регулярной базисной терапии ИГКС

Ответ на терапию оценивают через 16 недель и через 1 год. Если нет ответа ни по одному из критериев рекомендовано прекратить терапию.

Критерии оценки ответа на терапию биологическими препаратами:

- Уменьшение размеров полипов носа
- Уменьшение потребности в системных кортикостероидах
- Улучшение качества жизни
- Улучшение обоняния
- Уменьшение влияния сопутствующих заболеваний

Отличным ответ на биологическую терапию считается при положительной динамике по всем 5 критериям, умеренный – по 3-4 критериям, слабый ответ - по 1-2 критериям, отсутствие ответа - если динамики нет ни по одному из критериев.

В настоящее время для лечения ПРС могут использоваться разные моноклональные тела (таблица 2): анти-ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб), анти-IgE (омализумаб), анти-ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб).

Таблица 2. Характеристики биологических препаратов, одобренных для лечения ПРС [2, 111, 112, 113].

Препарат	Состав МК	Механизм действия	Клинические исследования	Уровень доказательности*	Дозировка
Дупилумаб	полностью человеческое	IL-4Ra - общая субъединица гетеродимерных рецепторов IL-4 и IL-13	SINUS-24 SINUS-52	1a	300 мг п/к 1 раз каждые 2 недели, через год возможен переход на 300 мг п/к 1 раз в месяц
Омализумаб	гуманизированное	Анти-IgE	POLYP 1 POLYP 2	1b	дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения и массы тела пациента в кг (от 75 до 600 мг п/к 1 раз в 2 или 4 недели)
Меполизумаб	гуманизированное	Анти-IL-5	SYNAPSE	1b	100 мг п/к 1 раз каждые 4 недели

МК-ноноклональное антитело, п/к – подкожно, * - согласно EPOS 2020. Все приведенные препараты при ПРС используются у пациентов старше 18 лет.

3.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение заключается в малоинвазивной эндоскопической ринохирургии (выполняемый объем вмешательства производится с учетом индивидуальных особенностей пациента и его клинического фенотипа).

3.3. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПРС С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП

Лечение ПРС, ведущей причиной которого является нарушение аэродинамики, следует начинать с хирургического вмешательства. Оно направлено на восстановление правильной аэродинамики в полости носа – прохождение основной струи воздуха при вдохе по общему носовому ходу на уровне средней носовой раковины от ноздрей к хоане по дуге. Удаление полипов необходимо выполнять по принципу малоинвазивной хирургии с минимальной травматизацией слизистой оболочки. Перегородку носа следует оперировать с сохранением ее опорных структур. Не следует применять «классическую» конхотомию. При наличии дополнительного соустья ВЧП необходимо объединить его с основным. При антрохоанальном полипе, если не удастся хорошо проконтролировать полноту удаления полипа из ВЧП через созданное соустье в среднем носовом ходе, следует провести троакар через переднюю стенку и осмотреть пазуху эндоскопом и полностью убрать антральную часть полипа.

При впервые обнаруженном полипозе в остиомаатальном комплексе и наличии деформаций перегородки носа следует стремиться сохранить крючковидный отросток. При выраженной гипертрофии необходима его коррекция, а также коррекция средней раковины. Открыть соустье в ВЧП можно после частичной резекции крючковидного отростка в нижней его трети. Следует стремиться создавать соустье минимального размера, но достаточное для промывания пазухи в послеоперационном периоде. Можно восстановить функцию соустья и без резекции, крючковидного отростка. Для этого изогнутой ложкой соустье с пазухой расширяют до нужного размера. Эта манипуляция аналогична баллонной дилатации.

Послеоперационный период в таких случаях ведут стандартно. На второй день удаляются тампоны. При малоинвазивном хирургическом вмешательстве полость носа можно не тампонировать. Дважды в день обрабатывают полость носа, удаляют избыток фибрина, слизь, корочки, что облегчает состояние пациента и способствует заживлению. На четвертый день промывают оперированные пазухи. Срок пребывания в стационаре определяется условиями организации работы стационара и доступностью оториноларингологической помощи. Чаще всего при первом промывании из пазух вымывается слизистый кровяной сгусток. Повторное промывание можно повторить через несколько дней в амбулаторных условиях. Если отделяемого в пазухах нет – промывание можно не повторять. Следует следить за сохранностью соустья, предупреждать образование синехий в среднем носовом ходе. Возможен перевод на амбулаторное наблюдение и в более ранние сроки.

Всем больным выдают инструкцию по уходу за полостью носа и необходимом режиме (промывание полости носа физиологическим раствором в послеоперационном периоде утром и вечером, использование мазей, увлажняющих слизистую оболочку и стимулирующих регенерацию. Наблюдать за больным следует не менее 3 месяцев, периодически осматривая его эндоскопом и продолжая проводить топическую кортикостероидную терапию, хотя длительность ее решается индивидуально и может быть сокращена. Трехмесячный срок наблюдения обусловлен тем, что примерно за такой срок восстанавливаются функции слизистой оболочки.

Хирургическое лечение такого больного одновременно носит и профилактический характер, так как предупреждает переход полипоза в гнойную или грибковую формы, а также уменьшает риск развития заболеваний нижних дыхательных путей, что формирует уже более сложные для лечения формы полипоза. Полипоз, ведущей причиной которого является нарушение аэродинамики, как правило, хорошо поддается хирургическому лечению, и рецидив не наступает.

Полипоз в результате хронического гнойного воспаления пазух

В соответствии с концепцией современной эндоскопической риносинусхирургии, больному с полипозно-гнойным синуситом показано хирургическое вмешательство на пораженных пазухах с устранением анатомических аномалий строения полости носа и структур остиомеатального комплекса. Необходимо восстановить сообщение с полостью носа, создать условия адекватной аэрации пазух, удалить полипы, гной, но не удалять слизистую оболочку пазух, даже отечную. Такой больной, безусловно, нуждается в медикаментозной терапии как местной, так и общей. Перед операцией следует выяснить микробиологическую причину воспаления – ведущий вид микроорганизма и его чувствительность к антибиотикам. Это дает основание для проведения целенаправленной антибиотикотерапии, которую следует начать интраоперационно [94] и продолжить на срок выздоровления, соблюдая все требования к рациональной антибактериальной терапии. В период до готовности результатов микробиологического исследования в послеоперационном периоде может назначаться эмпирическая антибиотикотерапия как продолжение интраоперационного введения антибиотика. Один из вариантов: интраоперационное введение цефтраксона 1.0 с последующим продолжением введения его в течение последующих семи дней.

Первым этапом выполняется операция на перегородке при ее деформации. Операция на перегородке делает доступным подход ко всем внутриносовым структурам. При необходимости мобилизованную перегородку можно смещать в сторону для лучшего обзора операционного поля. Полипы удаляют шейвером до получения хорошего обзора внутриносовых структур. Тщательно и полностью вскрывают полости решетчатого лабиринта. При локализации процесса в переднем отделе решетчатого лабиринта следует ограничиться только их вскрытием, не перфорировать основную пластинку средней носовой раковины и стараться сохранить крючковидный отросток и среднюю раковину. Соустье с верхнечелюстной и лобной пазухой создают шире, чем при первом типе полипоза. Оно должно быть достаточным для свободного промывания пазухи в послеоперационном периоде. Следует иметь в виду, что по мере заживления размеры соустья могут уменьшиться. Необходимо следить, чтобы средняя раковина не соприкасалась с перегородкой и с латеральной стенкой среднего носового хода, но средний носовой ход должен быть уже общего носового хода. Основная воздушная струя должна проходить по общему носовому ходу. На завершающем этапе выполняется операция на носовых раковинах, если есть к этому показания. После чего проводится тампонада носа эластичными тампонами, или тампонада не производится. Важно оценить состояние кровотоков тканей.

Послеоперационный период в стационаре ведут аналогично оперированным больным с первым фенотипом полипоза. Промывание ОНП на амбулаторном этапе осуществляют

до чистых вод. Антибиотикотерапия продолжают в соответствии с рекомендациями по лечению выбранным антибиотиком. Макролиды назначают на срок от 3 до 6 месяцев. Основной акцент в послеоперационном периоде делают на местную терапию – промывание околоносовых пазух через соустья и ИНГКС. Промываются все оперированные пазухи до отсутствия в них отделяемого. Длительность терапии ИНГКС не менее 3 месяцев, чаще всего срок применения кортикостероидов более длительный. Важно использовать их в период угрозы возникновения острой респираторной инфекции. Результат лечения такого больного зависит от характера микрофлоры. Наиболее устойчивая микрофлора: золотистый стафилококк и синегнойная палочка. Больной должен поддерживать постоянный контакт с лечащим доктором, находясь на динамическом наблюдении.

Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП

Техника выполнения операции такая же, как и при бактериальном воспалении. Для полного удаления грибковых масс из ВЧП иногда приходится выполнять микрогайморотомию через переднюю стенку, или подходом через нижний носовой ход. Это дает возможность не увеличивать соустье в среднем носовом ходе и хорошо проконтролировать состояние пазухи. Хорошо себя зарекомендовало удаление мицетомы через нижний носовой ход, как это делают при удалении кисты ВЧП. При этом подходе удастся хорошо осмотреть и провести ревизию пазухи. В этом случае не повреждается передняя стенка пазухи, что часто сопряжено с травмой ветвей тройничного нерва. Важно помнить о ходе носослезного канала и оставлять эту зону интактной.

Главным условием, необходимым для ликвидации грибкового поражения синусов, является восстановление носового дыхания и адекватной аэрации околоносовых пазух. Соустье по величине создают такое же, как и при ведущем бактериальном воспалении. Длительность пребывания в стационаре определяется индивидуально. Пазухи промывают на четвертый день после операции. Последующий контроль состояния процесса проводится в амбулаторных условиях. Местное противогрибковое лечение в послеоперационном периоде дает хороший результат. Промывание пазух в послеоперационном периоде антисептическими растворами (например, октенисепт в разведении 1:6 – 1:8). В послеоперационном периоде также назначаем Мометазона фураат, несмотря на то, что есть мнение, что кортикостероиды способствуют грибковой инвазии. Подобного нам наблюдать не приходилось. Срок применения кортикостероидов – от 1 до 3 месяцев, но длительность приема устанавливается индивидуально и может быть укорочен в зависимости от процесса заживления. Больной должен находиться на динамическом наблюдении.

Лечение полипоза, у которого ведущей причиной является бактериальное воспаление, отличается от лечения полипоза, у которого ведущей причиной является грибковая микрофлора. В первом случае назначают антибиотики, а во втором – противогрибковые средства. Результат лечения больных с ПРС зависит от ведения послеоперационного периода. Нужно проследить за сохранением соустьев, не допустить формирования синехий, добиться чистоты пазух при их контрольном промывании. Восстановление аэродинамики и работы мукоцилиарного транспорта способствует выздоровлению. Больной должен выполнять рекомендации врача, находится на динамическом наблюдении.

Полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты

АИРЗ относится к вторичным ХРС [2], то есть причиной образования назальных полипов является заболевание организма, поэтому лечить пациента следует с участием пульмонологов, аллергологов-иммунологов.

Только хирургическое лечение больных с АИРЗ не дает положительного результата и быстро наступает рецидив. Выполнение операции у таких больных требует особого подхода. Поскольку сочетание ПРС с БА (при любой ситуации – при непереносимости НПВП или только при сочетании с БА) может привести к обострению БА в послеоперационном периоде, такого больного необходимо тщательно готовить к операции. Операция необходима и является первым этапом лечения. Перед хирургическим вмешательством обязательна консультация пульмонолога. Кроме того, больному рекомендуется проводить короткий курс системной кортикостероидной терапии: капельно ежедневно по 30 мг преднизолона или 6 мг дексаметазона в течение 3 дней. Операция начинается с исправления перегородки носа, если есть ее деформация. Особенностью эндоскопической операции у таких пациентов является то, что соустье создается максимально широким за счет задней фонтанеллы. Практически задняя фонтанелла полностью удаляется и ВЧП в задних ее отделах переходит в средний носовой ход. Большое соустье необходимо не только для последующего промывания пазух. Оно облегчает естественную эвакуацию из пазухи. При рецидиве полипоза соустье долго остается открытым. Создаются лучшие условия воздействия на слизистую оболочку пазух местными лекарственными средствами, в том числе и кортикостероидами. Слизистую оболочку пазух не удаляют, даже если она сильно отечна, только кисты и явно сформированные полипы. Тщательно удаляют «аллергический» муцин. Соустье лобной пазухи открывают путем удаления стенок клеток решетчатого лабиринта, окружающих соустье. Из лобно-носового канала слизистую оболочку не выскабливают до кости. Все полости решетчатого лабиринта тщательно вскрываются, и при этом не должно оставаться невскрытых клеток. Соустье с клиновидной пазухой создается максимально широким за счет расширения его в сторону перегородки и книзу. Средняя раковина сохраняется. Полипы с поверхности средней раковины если она полипозно изменена, удаляют шейвером. Заканчивается операция коррекцией носовых раковин, при необходимости. Конхотомия нижних носовых раковин в классическом варианте не производится. Если задние концы нижних носовых раковин закрывают хоану – они резецируются. Если есть необходимость – проводится подслизистая вазотомия. Передние концы нижних носовых раковин сохраняются (если они не закрывают носовой клапан), так как они направляют основную струю воздуха вверх по дуге, что обеспечивает физиологическую аэродинамику. У больных, которым неоднократно проводились полипотомии петлей или выполнена радикальная операция на верхнечелюстных и/или лобных пазухах могут отсутствовать естественные анатомические ориентиры. В этом случае необходимо детальное изучение КТ ОНП, возможно использование навигационных систем. Нижняя раковина чаще всего определяется, даже если она резецирована - это первый ориентир. Вторым ориентиром является соустье с ВЧП, третьим - хоана. Над ее верхним краем, над крышей носоглотки расположена клиновидная пазуха. Пространственное представление топографии полости носа и ОНП в совмещении с данными КТ дают возможность полноценно выполнить

операцию и избежать осложнений.

Рецидив полипоза может наступить в первый месяц после операции. Больной должен находиться на постоянном динамическом наблюдении. ИнГКС назначаются на длительный срок в максимальной терапевтической дозе. Срок применения и доза кортикостероида регулируются индивидуально. ОНП промывают до получения чистого отделяемого. Особенно интенсивного наблюдения такой больной требует в первые 3 месяца после операции. Без медикаментозного лечения в эти сроки возникает рецидив полипоза. Не рекомендуется ожидать роста назальных полипов до создания проблем с носовым дыханием. Полипы следует удалять, как только они будут замечены. К кортикостероидной терапии присоединяется местная антибактериальная или противогрибковая. Больным этого фенотипа при соответствии критериям показана биологическая терапия

Полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера

Удаление полипов можно отнести к симптоматическому лечению, так как рецидив полипоза наступит обязательно, как бы тщательно не удалялись полипы. Хотя хирургическое вмешательство является паллиативным методом, целесообразно не отказываться от его проведения, поскольку восстановление носового дыхания даже на короткий срок улучшает качество жизни больного.

4. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РОСТА НАЗАЛЬНЫХ ПОЛИПОВ

Дальнейшее наблюдение за больным планируется по индивидуальному графику. Осмотр полости носа, удаление корок, местная антисептическая терапия проводятся при наличии отделяемого или упорном персистирующем течении воспаления. Местная кортикостероидная терапия не прекращается в течение длительного срока. Срок динамического наблюдения зависит от фенотипа ПРС и планируется индивидуально [114, 115].

В течение 1 года после операции целесообразно посещение врача каждые 3 месяца. Больным, ведущей причиной ПРС, у которых был гнойный или грибковый процесс, ИнГКС назначаются на срок не менее 6 месяцев. Лечение может дополняться общей антибактериальной или противогрибковой терапией.

При сочетании ПРС с БА или непереносимостью НПВП местные кортикостероиды назначаются на длительный срок (на годы). Вопрос отмены применения кортикостероидов или перерыва их применения решается индивидуально. Как правило, первый после операции год кортикостероиды применяются постоянно с ежедневным промыванием полости носа физиологическим раствором. Больной находится в контакте с врачом и посещает его не реже 1 раза в 3 месяца. Для всех больных с ПРС важно наблюдаться регулярно в течение первого года после операции по следующим причинам. За это время восстанавливаются функции слизистой оболочки полости носа [116]. За этот срок больной проживает все сезоны года со сменой температуры, погоды, вспышек респираторных инфекций. За этот год, при благоприятном течении процесса, восстанавливаются функции полости носа и его слизистой оболочки. Если врач отмечает рецидив полипоза, следует усилить кортикостероидную местную терапию или подключить прием макролидов. Если рост полипов не удалось остановить медикаментозно, необходимо провести повторно операцию, не ожидая подрастания полипов и прекращения носового дыхания. При благоприятном течении процесса

топические кортикостероиды можно отменить на летний период с обязательным контролем в начале осени. Во всех случаях острой респираторной инфекции больной должен быть осмотрен оториноларингологом. Именно в этот период возможно начало рецидива полипозного процесса.

Длительность динамического наблюдения у больных с ПРС, ведущей причиной которого было нарушение аэродинамики, гнойный воспалительный или грибковый неинвазивный процесс должен быть не менее 1 года. Снятие с учета решается индивидуально и может быть продлено. Больные с ПРС в сочетании с БА, непереносимостью НПВП или при системных синдромах находятся под постоянным динамическим наблюдением. Вирусное поражение слизистой оболочки полости носа – это первый шаг к возникновению синусита. Правильное ведение и лечение больного при вирусном заболевании также является мерой профилактики синусита. Персистирующая вирусная инвазия слизистой оболочки является базой для антигенной перестройки респираторных вирусов. Комплексное хирургическое и медикаментозное лечение улучшает качество жизни больного [117].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пискунов Г.З., Моисеева Ю.П. Полипозный риносинусит, 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ 2021; 136 с.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
3. 3.Рязанцев С.В. и др. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Москва - Санкт-Петербург . 2014; 20с.
4. Bernstein J.M. The Immunohistopathology and pathophysiology of nasal polyps / In: «Nasal Polyposis:Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment». – OceanSide Publications, 1997. – P. 85–95.
5. Лопатин А.С., Быкова В.П., Арцыбашева М.В. Современные принципы диагностики и лечения хоанальных полипов // Вестн. оториноларингол. – 1997. – №1. – С. 8–12.
6. Мезенцева О.Ю., Должиков А.П., Пискунов В.С. // Морфологические и морфометрические изменения слизистой оболочки полости носа при искривлении перегородки.//Рос.ринология 2005, - №2- С.31.
7. Пискунов В.С. Нарушение аэродинамики – одна из причин полипоза носа.// Рос. ринология. – 2006 №2.-С.14.
8. Пискунов В.С. Функциональное и клиническое значение анатомических структур, формирующих полость носа.//Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора мед.наук. //Москва, 2009, - 40 с.
9. Рязанцев С.В., Шустова Т.И., Науменко Н.Н., Шкабарова Е.В.Морфофункциональные особенности вегетативной иннервации носовых полипов. //Рос. ринология.- 2003. - №1. – С. 14-18.
10. Евсеева В.В. Носовой цикл при искривлении перегородки носа//Российская ринология. – 2005. - №2. – С.21.
11. Пискунов Г.З. Воспаление слизистой оболочки носа. //Москва. МЕДпресс-информ. 2021. 75 с.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
13. StevensonDD, SzczeklikA. Clinicalandpathologicperspectivesonaspirinsensitivity and asthma. *J Allergy ClinImmunol*.2006; 118:773–786.
14. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy ClinImmunol*. 2015; 135:676–681.
15. Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax*.2000; 55(2):42–44, 2000.
16. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89:474–478.

17. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146:76–81.
18. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов. *Русский медицинский журнал* 2000; 12: 505.
19. Masamichi Yamashita Aspirin Intolerance: Experimental Models for Bed-to-Bench. *Current Drug Targets.* 2016; 17: 1963-1970.
20. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *RespirMed.* 2018 Feb;135:62-75. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.002. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29414455.
21. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann OtolRhinolLaryngol.* 2011;120(3):162–166.
22. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald PJ. Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(8):820–825.
23. Gevaert P, Calus L, Van Bruaene N, Van Zele T, Bachert C. Allergic sensitization, high local IL-5 and IgE predict surgical outcome 12 years after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [abstract]. *J Allergy ClinImmunol.* 2015;135:AB238.
24. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(6):407-413. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4370.
25. Makowska J., Polak A.L., Kowalski M.L. Hypersensitivity to aspirin and other NSAIDs: diagnostic approach in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(8):47. doi: 10.1007/s11882-015-0552-y.
26. Jerschow E, Ren Z, Hudes G, et al. Utility of low-dose oral aspirin challenges for diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116:321–328.
27. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, et al. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy.* 1997; 52:895–900.
28. Hosemann W Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax* 2000;55 (Suppl 2):87–90 .
29. Choi J.-H., Kim J.-H., Park H.-S., Upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15: 21–26. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.000000000000122>.
30. Buchheit K.M., Laidlaw T.M. Update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease, *Allergy, Asthma Immunol. Res.* 2016; 8: 298–304. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2016.8.4.298>.
31. Simon R.A., Dazy K.M., Waldram J.D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: characteristics and management strategies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015;11:805–817. <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.1039940>.
32. Grigoreas C, et al. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Proc.* – 2002. – V. 23, №3. – P.169–74. ;
33. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic proceedings.* Mayo Clinic. 1999

- Sep;74(9):877-84.
34. ngi: a normal content of human nasal mucus. *American journal of rhinology*. 2005 Mar-Apr;19(2):125-9.
 35. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. *Virallmmunol* 2019;32:198-207.
 36. Grigoreas C, et al. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Proc.* – 2002. – V. 23, №3. – P.169–74. ;
 37. Stevens, W.W., P.R. Schleimer, R.C. Kern. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2016. – V. 4, №4. - P. 565-572.
 38. Stevens, W.W. Chronic rhinosinusitis pathogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. - №136. – P.1442-1453.
 39. Козлов В.С., СавлевичЕ.Л., Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению // *Вестник оториноларингологии.* – 2015. – Т.80, №4. – С.95-99.
 40. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012/ W. J. Fokkens, et al. // *Rhinology.* - 2012. - Suppl. 23. –P. 1-299.
 41. Заболотный, Д.И., Яремчук С.Э. Теоретическое обоснование влияния эстрогенов на рост и развитие полипов носа // *Ринология.* – 2006. -№4. – С.65-69
 42. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;13(1):92-9
 43. Zhao, X., Dong Z., Zhu J/ A preliminary study on the effect of estrogen on nasal mucosal hyperreactivity // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* – 1997. – V.32, №1. - 35-37
 44. Zaitu M, Narita S, Lambert KC, et al. Estradiol activates mast cells via a nongenomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Mol Immunol.* 2007; 44:1987–1995
 45. Narita S, Goldblum RM, Watson CS, et al. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Env Health Perspectives.* 2007; 115:48–52.
 46. Jing H, Wang Z, Chen Y. Effect of oestradiol on mast cell number and histamine level in the mammary glands of rat. *Anat Histol Embryol.* 2012; 41:170–176.
 47. Шпорк, П. Читая между строк ДНК. Второй код нашей жизни, или Книга, которую нужно прочитать всем. *Ломоносовъ* 2020; 272с.
 48. Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, Bacelis J, Bende M, TorinssonNaluai Å. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoSOne.* 2017 Dec 18;12(12):e0185244.
 49. Cohen NA, WidELITZ JS, Chiu AG, Palmer JN, Kennedy DW. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *OtolaryngolHeadNeckSurg.* 2006 Apr;134(4):601-4.
 50. Benito Pescador D, Isidoro-García M, García-Solaesa V, Pascual de Pedro M, Sanz C, Hernández-Hernández L, Sánchez-López J, Lorente SF, Picado C, Valero A, Dávila I. Genetic association study in nasal polyposis. *J InvestigAllergolClinImmunol.* 2012;22(5):331-40.
 51. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 Apr;5(4):276-82. doi: 10.1002/alr.21469. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25677865.

52. Greisner WA 3rd, Settupane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 1996 Sep-Oct;17(5):283-6.
53. Scotet V, Duguépérroux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrézet MP, Férec C. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J RareDis.* 2012 Mar 1;7:14. doi: 10.1186/1750-1172-7-14.
54. Leung ML, Watson DJ, Vaccaro CN, Mafra F, Wenocur A, Wang T, Hakonarson H, Santani A. Evaluating sequence data quality from the Swift Accel-Amplicon CFTR Panel. *SciData.* 2020 Jan 8;7(1):8.
55. Левченко А.С., и др. Генетические аспекты полипозного риносинусита. *Генетика*2018; 54(8):904–914.
56. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):977-93, 993.e1-5.
57. Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, Collet S, Bobic S, Vlaminc S, Hellings PW, Lambrechts D. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy.* 2010 May;65(5):616-22.
58. Бердникова Н.Г., и др. Возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23(5):27-33.
59. Cai C, Zhou MX, Li YP, Chen CS. [Association of leukotriene gene polymorphisms with response to antileukotriene treatment in patients with asthma]. *ZhonghuaJie He He Hu Xi Za Zhi.* 2011 May;34(5):362-6.
60. Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H. Pharmacogenetics of asthma in children. *AllergyAsthmaImmunolRes.* 2010 Jan;2(1):14-9.
61. Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, Collet S, Bobic S, Vlaminc S, Hellings PW, Lambrechts D. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy.* 2010 May;65(5):616-22.
62. Krause, H. F. Allergy and chronic rhinosinusitis / H. F. Krause // *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* – 2003. – V.128. - №1. – P.14-6.
63. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation / K. Van Crombruggen, et al. // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2011 Oct. – V.128, №4. – P.728-32.
64. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis / M. Patadia, et al. // *American journal of rhinology & allergy.* - 2010 Jan-Feb. – V.24, №1. – P. 11-6.
65. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma / C. Bachert, et al. // *The Journal of allergy and clinical immunology.* - 2010 Nov. – V.126, №5. – P. 962-8.
66. Ebbens, F. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven / F. Ebbens, C. Georgalas, W. Fokkens // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* – 2009. - №9. №17. – P. 43-9.
67. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Nov;8(11):1218-1225. doi: 10.1002/alr.22214. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30296011; PMCID: PMC6282610.
68. Ланцов А.А., Рязанцев С.В., Цецарский Б.М. Эпидемиология полипозных

- риносинуситов. СПб. РИА-АМИ. 1999:96.
69. Лопатин А. С. Минимально инвазивная эндоскопическая хирургия заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.04 / Мед. центр Управления делами Президента РФ. - Санкт-Петербург, 1998; 39с.
 70. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; in press.
 71. Пискунов, Г.З. Полипоз носа и околоносовых пазух и его лечение. *Российская ринология* № 2, 2003, С.10-13.
 72. Пискунов, Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов // *Российская ринология.* – 2019 – Т.27, №4. – С.224-231.
 73. Mygind, N. Nasal polyps / N. Mygind // *Nasal Allergy.* Oxford: Blackwell Scientific Publications. – 1978. - P.233–238.
 74. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 /W. J. Fokkens, et al. // *Rhinology.* - 2012. - Suppl. 23. –P. 1-299.
 75. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – №137. – P.1449–1456.
 76. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / H. Lou, et al. // *Rhinology.* - 2016 Jun. – V.54, №2. – P.150-9.
 77. Егоров В.И., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Рязанцев С.В. Полипозный риносинусит. *Клинические рекомендации.* 2016.
 78. Setticone G.A. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 1996; 17(5):231-236.
 79. Di Cicco, M.E.; Bizzoco, F.; Morelli, E.; Seccia, V.; Ragazzo, V.; Peroni, D.G.; Comberiat, P. Nasal Polyps in Children: The Early Origins of a Challenging Adulthood Condition. *Children* 2021, 8, 997.
 80. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Эпидемиология и вероятные причины полипозного риносинусита у детей. *Российская ринология.* 2016;24(2):61-63.
 81. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Особенности поражения ЛОР органов у детей с МВ. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(5): 49-53.
 82. Caimmi D., Matti E., Pelizzo G., Marseglia A., Caimmi S., Labò E., Licari A., Pagella F., Castellazzi A.M., Pusateri A., Parigi G.B., Marseglia G.L. Nasal polyposis in children. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26(1 Suppl):S77-83.
 83. Chmielik L.P., Raczowska-Labuda K., Zawadzka-Glos L. Macroscopic findings during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(9):1561-5. doi: 10.1016/j.ijporl.
 84. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С., Шерман В.Д., Черняк А.В., Горинова Ю.В. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215
 85. Ocampo, C.J.; Peters, A.T. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of illness. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2013, 27, 34–38.
 86. Caimmi D., Matti E., Pelizzo G., Marseglia A., Caimmi S., Labò E., Licari A., Pagella F., Castellazzi A.M., Pusateri A., Parigi G.B., Marseglia G.L. Nasal polyposis in children. *J Biol*

- Regul Homeost Agents. 2012; 26(1 Suppl):S77-83.
87. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Полипозный риносинусит у детей. Вестник оториноларингологии. 2016;81(2):70-73.
88. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Развитие персонализированного подхода в лечении полипозного риносинусита. Вестник оториноларингологии. 2022; 87(3):40-45.
89. Stammberger, H. Functional Endoscopic Sinus Surgery; BC Decker: Philadelphia, PA, USA, 1991
90. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С., Кондратьева Е.И., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Гембицкая Т.Е., Красовский С.А., Черменский А.Г., Степаненко Т.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Горина Ю.В., Рославцева Е.А., Ашерова И.К., Ильенкова Н.А., Зырянов С.К., Одинаева Н.Д., Максимычева Т.Ю., Орлов А.В., Семькин С.Ю., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А., Дронов И.А., Костылева М.Н., Желенина Л.А., Клишко Н.Н., Борзова Ю.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Сперанская А.А., Баранова И.А., Фурман Е.Г., Шадрин В.В., Шапов Н.Ф., Петрова Н.В., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Поляков Д.П., Свиштушкин В.М., Синьков Э.В., Черных В.Б., Репина С.А., Благовидов Д.А., Костинов М.П., Кондратенко О.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В., Поляков А.В., Адян Т.А., Гольдштейн Д.В., Бухарова Т.Б., Ефремова А.С., Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Черкашина И.В. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):153-195.
91. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Кондратьева Е.И., Петров А.С., Белафина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В. Риносинусохирургия у детей с муковисцидозом. Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. 2021;9(1):35-44.
92. Лопатин А.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита. Consilium medicum. 2002;9:461-468.
93. Chur V., Small C.B., Stryszak P., Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(1):33-38. doi: 10.1111/pai.12032.
94. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995 Oct;167:17-21. PMID: 7574265.
95. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993 Dec;31(4):183-4.
96. Wallace DV. Treatment options for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 2021 Nov 1;42(6):450-460. doi: 10.2500/aap.2021.42.210080.
97. Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 Sep-Oct;27(5):e146-57.
98. Javanbakht M, Saleh H, Hemami MR, Branagan-Harris M, Boiano M. A Corticosteroid-Eluting Sinus Implant Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A UK-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoecon Open.* 2020 Dec;4(4):679-686.
99. Han JK, Marple BF, Smith TL, Murr AH, Lanier BJ, Stambaugh JW, et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: an efficacy

- meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(4):271–279. doi: 10.1002/alr.21044.
100. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 26;4(4):CD011991.
 101. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 26;4(4):CD011992.
 102. Лопатин А.С., Варвянская А.В., Каспранская Г.Р. Справочник оториноларинголога, М.: ГОЭТАР-Медиа, 2019; 336 с.
 103. Mansi A, Bui R, Chaaban MR. Oral Corticosteroid Regimens in the Management of Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2022 Feb;101(2):123-130.
 104. Воржева И.И. Аспирин-индуцированное респираторное заболевание: механизмы развития, диагностика и лечение / И.И. Воржева, Б.А. Черняк // *Фарматека.* - 2018;8(361):24-33.
 105. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114:923-30.
 106. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. *Rhinology.* 2010;48:305-11.
 107. Jarvis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald PJ. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122:2148-53.
 108. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer results of a controlled trial. *Otolaryngology-HeadNeck Surg.* 2001;125:265-9.
 109. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма J45, J46», 2021; 118 с.
 110. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., Курбачева О.М., Мешкова Р.Я., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Новик Г.А., Носуля Е.В., Павлова К.С., Пампура А.Н., Свистушкин В.М., Селимзянова Л.Р., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Аллергический ринит. *Российская ринология.* 2020;28(4):246-256.
 111. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
 112. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep;146(3):595-605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
 113. Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, Philpott C, Seccia V, Kern RC, Coste A, Sousa AR, Howarth PH, Benson VS, Mayer B, Yancey SW, Chan R, Gane SB. Mepolizumab for chronic

rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. Allergy. 2022 Jul 13. doi: 10.1111/all.15434.

114. Ким И.А. Лечение полипозного риносинусита в послеоперационном периоде: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.04 / Ким Ирина Анатольевна; [Место защиты: ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»]. - Санкт-Петербург, 2009. - 177 с.: ил.
115. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Динамическое наблюдение за больными полипозным риносинуситом. Вестник оториноларингологии 2020; 85(2):8-62.
116. Пелишенко Т.Г., Пискунов Г.З. Восстановление некоторых физиологических функций носа после хирургического лечения синусита. Кремлевская медицина 2002; 3:40-42.
117. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. Rhinology. 2010;48:305-11.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух SNOT-22								
№	Симптом	Не беспокоит	Почти не беспокоит	Незначительно беспокоит	Значительно беспокоит	Сильно беспокоит	Крайне сильно беспокоит	Наиболее важные 5 пунктов отметить галочкой
1	Необходимость сморкаться	0	1	2	3	4	5	
2	Заложенность носа	0	1	2	3	4	5	
3	Чихание	0	1	2	3	4	5	
4	Ринорея (нос течёт)	0	1	2	3	4	5	
5	Кашель	0	1	2	3	4	5	
6	Затекание выделений из носа в глотку	0	1	2	3	4	5	
7	Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5	
8	Заложенность ушей	0	1	2	3	4	5	
9	Головокружение	0	1	2	3	4	5	
10	Боль в ушах	0	1	2	3	4	5	
11	Лицевая боль/ощущение давления, распирания	0	1	2	3	4	5	
12	Снижение обоняния/вкуса	0	1	2	3	4	5	
13	Трудности при засыпании	0	1	2	3	4	5	
14	Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5	
15	Отсутствие полноценного ночного сна	0	1	2	3	4	5	

16	Разбитость после пробуждения	0	1	2	3	4	5	
17	Утомляемость	0	1	2	3	4	5	
18	Снижение работоспособности	0	1	2	3	4	5	
19	Снижение концентрации внимания	0	1	2	3	4	5	
20	Разочарованность/ тревожность/ Раздраженность	0	1	2	3	4	5	
21	Огорчение	0	1	2	3	4	5	
22	Чувство смущения	0	1	2	3	4	5	

Оцените выраженность Ваших симптомов за последние 2 недели по шкале от 0 до 5, где 0 – не беспокоит, 5 – беспокоит крайне сильно.

Выделите пять наиболее значимых для Вас симптомов.

ШКАЛА LUND-MACKEY

Оцениваемая область	Правая сторона	Левая сторона	Количество баллов
Верхнечелюстные пазухи			0 – без патологии 1 – частичное затемнение 2 – тотально затемнение
Лобные пазухи			0 – без патологии 1 – частичное затемнение 2 – тотально затемнение
Клиновидные пазухи			0 – без патологии 1 – частичное затемнение 2 – тотально затемнение

Передние клетки решетчатого лабиринта			0 – без патологии 1 – частичное затемнение 2 – тотально затемнение
Задние клетки решетчатого лабиринта			0 – без патологии 1 – частичное затемнение 2 – тотально затемнение
Остиомеатальный комплекс			0 – без обструкции 2 – с обструкцией
Всего баллов	Общая сумма баллов от 0 до 24		

ШКАЛА LUND-MACKEY

Критерии	Баллы		
	0	1	2
Назальные полипы	Отсутствуют	Не выходят за пределы средней носовой раковины	Выходят за пределы средней носовой раковины
Отек слизистой оболочки	Отсутствуют	Незначительный или умеренный	Полипозно-измененная слизистая оболочка
Отделяемое	Отсутствуют	Бесцветное	Густое и/или слизисто-гнойное

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ ПРС С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

	Клинические фенотипы				
	Первый нарушение аэродинамики	Второй гнойное воспаление	Третий грибковое поражение	Четвертый бронхиальная астма	Пятый Синдром Картагенера, муковисцидоз
1 этап	Хирургическое лечение (FESS) с восстановлением нормальной аэродинамики полости носа				
	оустья открываются умеренно, чтобы не создать гипервентиляцию пазух			оустья открываются широко	
2 этап	ИнГКС от 1 до 6 месяцев		Длительная терапия ИнГКС (годы)		Лечение основного заболевания, ирригационная терапия, повторные паллиативные операции
	Ирригационная терапия в послеоперационном периоде		Ирригационная терапия длительно		
3 этап		Антибиотикотерапия	Местная противогрибковая терапия		<p>Короткие курсы системных кортико-стероидов</p> <p>Длинные курсы макролидов</p> <p>Десенсибилизация пероральным аспирином</p> <p>Использование антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов в рамках лечения АР и БА</p>
4 этап				Биологическая терапия	