

*С.М. ПУХЛИК***ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ***Каф. оториноларингологии Одес. гос. мед. ун-та*

Полипозный риносинусит (ПРС) – широко распространенное заболевание, склонное к частому рецидивированию. Качество жизни больных с данной патологией резко снижено и сравнимо с таковым при среднетяжелом течении бронхиальной астмы. Что же приводит к столь серьезным проблемам? Полипозный риносинусит – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами.

Основными жалобами при ПРС являются: заложенность полости носа, нарушение обоняния, частые головные боли, повышенная утомляемость, нарушение сна. Основными диагностическими методами при постановке диагноза ПРС являются передняя риноскопия, эндоскопическое исследование и компьютерная томография. Данные методы исследования позволяют установить распространенность патологического процесса и возможные анатомические дефекты, способствующие его развитию. Из дополнительных методов следует исследовать дыхательную функцию (акустическая ринометрия, спирометрия), мазки-отпечатки, аллергологическое тестирование.

До сегодняшнего дня до конца неясным являются этиология и патогенез этого заболевания. Среди причин, способствующих развитию полипозного процесса, являются аллергия, бронхиальная астма, хронические воспалительные процессы околоносовых пазух носа, различные анатомические аномалии, способствующие нарушению аэрации и поддержанию воспалительного процесса.

Как правило, заболевание возникает в наиболее трудоспособном возрасте – 25-35 лет. Мужчины страдают данной патологией в среднем в 2 раза чаще, чем женщины. В среднем у 4-5% больных, обратившихся за помощью к отоларингологу, диагностируется ПРС [5]. Однако приведенные цифры касаются только клинически манифестирующих форм заболевания. Реальная распространенность ПРС с учетом субклинических форм значительно выше. Еще в 1892 г. E. Zuckerkandl сообщал, что полипы обнаруживаются в околоносовых пазухах (ОНП) при каждом восьмом вскрытии (12,5%). P.L. Larsen и M. Tos [8] исследовали аутопсийные назотомоидальные блоки, удаленные у 19 людей, умерших от сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, и обнаружили полипы в решетчатом лабиринте у 5, т.е. более чем в четверти всех случаев. Это заболевание часто бывает одним из проявлений системной патологии дыхательных путей, и его патогенез тесно связан с патогенезом бронхиальной астмы, с нарушениями обмена арахидоновой кислоты и водно-солевого обмена в организме, в частности с муковисцидозом. Так, при муковисцидозе полипозные изменения в слизистой оболочке полости носа возникают даже в детском возрасте и склонны к более частому рецидивированию. У больных бронхиальной астмой, сопряженной с непереносимостью аспирина, количество рецидивов ПРС приближается к таковому при муковисцидозе. Полипы, развившиеся на аллергическом фоне, также склонны к более частым рецидивам по сравнению с ПРС без аллергии в анамнезе. Все вышеприведенное свидетельствует о том, что ПРС – это лишь синдром системного заболевания, требующего серьезного и взвешенного подхода к лечению.

Морфологически полипы состоят из поврежденного, иногда 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, расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием.

Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ПРС, но пока неизвестно, каким именно образом эозинофильное воспаление приводит к образованию и росту полипов. Предполагают, что процесс рекрутирования эозинофилов может регулироваться цитокинами. Продуцируемые Th2-лимфоцитами цитокины (в частности, интерлейкин-3 и интерлейкин-5) могут вызывать эозинофилию, стимулируя пролиферацию эозинофилов в костном мозге и их выход в кровеносное русло, а также ингибируя их апоптоз (запрограммированную смерть). Недавние исследования дают основание предположить, что интерлейкин-5 является ключевым фактором в патогенезе ПРС, индуцирующим процессы хоуминга эозинофилов, их миграции в ткани и дегрануляции [3]. Одна из гипотез предполагает, что активированные эозинофилы мигрируют в слизистую оболочку, чтобы уничтожать грибки, которые попадают в полость ОНП при нормальном воздухообмене [9].

В результате дегрануляции эозинофилов в просвете ОНП образуется очень густой муцин, содержащий большое количество токсичных белков. В частности, главный основной протеин оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку, вызывая в ней хронический воспалительный процесс и рост полипов. Выделяемые из гранул эозинофилов токсичные белки могут действовать и на электролитный обмен эпителиальных клеток, блокируя натриевые насосы и усиливая выход ионов хлора из клетки. В результате развивается интерстициальный отек, который также способствует росту полипов.

Еще один патогенетический механизм ПРС, интенсивно изучаемый в последние годы, – нарушение метаболизма арахидоновой кислоты и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов. У больных ПРС происходит ингибирование фермента циклооксигеназы, что ведет к активизации альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, катализируемого 5-липоксигеназой.

Продукты липоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты – лейкотриены – являются мощными провоспалительными медиаторами, в сотни и тысячи раз более активными, чем гистамин и простагландины.

В последнее десятилетие проведение исследований в области изучения патогенеза ПРС и апробация новых методов лечения стало приоритетным направлением в оториноларингологии, однако полностью предотвратить рецидивирование ПРС так и не удалось. Стало понятно, что проблема ПРС должна рассматриваться в первую очередь с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургического вмешательства. К сожалению, существующие в настоящее время средства медикаментозного лечения позволяют лишь приостанавливать рост полипов и увеличивать промежутки между рецидивами, но не излечивать само заболевание. Поэтому хирургическое удаление полипов из полости носа и ОНП остается вынужденной, но необходимой мерой в арсенале средств лечения ПРС. К большому сожалению, хирургический максимализм остается главенствующей тенденцией при лечении ПРС. Многие отоларингологи в нашей стране предлагают больному операцию, обнаружив при передней риноскопии даже мелкие полипы в среднем носовом ходе, причем делают это без сколько-нибудь серьезного обследования и медикаментозной подготовки. По данным Р. Clement (2004), 5-7% всех случаев полипозного риносинусита являются резистентными к консервативному лечению стероидами и не рецидивируют повторно после хирургического вмешательства. Как правило, они сочетаются с анатомическими дефектами (искривление носовой перегородки, гребни

и шипы перегородки, конха буллеза, до-полнительное соустье и т.д.).

Все вышеизложенное четко определя-ет группу лекарственных препаратов, ис-пользование которых позволит воздейство-вать на известные звенья в патогенезе ПРС. Это глюкокортикостероиды (ГКС) – средст-ва, эффективность которых не вызывает со-мнения и неоднократно подтверждена в контролируемых клинических испытаниях. В настоящий момент они являются единст-венным средством, способным замедлять рост полипов и удлинять периоды ремиссии при ПРС.

ГКС давно и широко используются в лечении ПРС. Эти препараты обладают вы-раженным и быстро проявляющимся проти-вовоспалительным и иммуносупрессивным действием. ГКС уменьшают количество тучных клеток и выделяемых ими медиато-ров, а также количество эозинофилов, Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса в слизи-стой оболочке дыхательных путей.

Ингибируя синтез арахидоновой ки-слоты, ГКС уменьшают продукцию про-стагландинов и лейкотриенов, снижая за счет этого экстравазацию плазмы и ткане-вой отек. ГКС уменьшают секрецию желез слизистой оболочки, чувствительность ре-цепторов слизистой оболочки носа к гиста-мину и механическим раздражителям. Та-ким образом, ГКС воздействуют практиче-ски на все звенья патогенеза ПРС. Для ле-чения ПРС и профилактики роста полипов после хирургического вмешательства могут использоваться как системная, так и топич-еская терапия ГКС.

Системная терапия ГКС

Короткий курс системной терапии ГКС, называемый “медикаментозной поли-потомией”, широко применяется в лечении ПРС, причем его эффективность в ряде слу-чаев не уступает таковой инструментальной полипотомии, выполненной с помощью петли [4]. Для “медикаментозной полипо-томии” назначают преднизолон *per os* в до-зировке 0,5-1 мг на 1 кг массы тела пациен-та. Для профилактики побочных эффектов две трети суточной дозы следует принимать рано утром, одну треть – во время обеда. Указанную дозу назначают на 10 дней, за-

тем ее постепенно снижают до полной от-мены на 14-16-й день лечения.

Такой курс может быть назначен при наличии противопоказаний к хирургиче-скому вмешательству. Если полипы реци-дивируют в очень короткие сроки, когда и пациент, и врач разочарованы результатами повторных операций, альтернативой также могут быть короткие курсы системной те-рапии ГКС, назначаемые не чаще 2-3 раз в год.

Оптимальным в лечении ПРС, осо-бенно ассоциированного с бронхиальной астмой, непереносимостью аспирина, на-зальной и бронхиальной гиперреактивно-стью, является сочетание терапии ГКС и хирургического лечения. В этих ситуациях мы всегда выполняем вмешательство на фоне короткого курса системных ГКС, на-значая преднизолон по 30–40 мг/сут (20-30 мг в 8 ч утра + 10 мг в обед) в течение 3 дней до операции и 3 дней после нее. Такая схема лечения использована нами более чем у 300 больных. Ни у одного из них не было отмечено обострения бронхиальной астмы в послеоперационном периоде. Лечение ГКС перед операцией уменьшает размер поли-пов, снижает отек и кровоточивость тканей и позволяет выполнить вмешательство с минимальной травмой, сохраняя анатоми-ческие структуры и здоровую слизистую оболочку [1].

Топическая терапия ГКС

Попытки местного применения ГКС в лечении ПРС предпринимались начиная с 1950-х годов, но почти 20 лет они были без-успешными из-за отсутствия препаратов с высокой топической активностью. Выясни-лось, что после распыления препарата в по-лости носа большая его часть очень быстро перемещается в носовую часть глотки, про-глатывается, попадает в желудок и может вызывать те же нежелательные побочные эффекты, что и системное назначение этого препарата. Из-за богатого кровоснабжения полости носа практически весь препарат попадает в системный кровоток сразу после инъекции в слизистую оболочку носовых раковин. Таким образом, интраназальное введение гидрокортизона, преднизолона или дексаметазона – препаратов с почти

100% биодоступностью – не имеет практически никаких преимуществ перед системной терапией ГКС, приводя к такому же угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Учитывая тот факт, что использование ТГКС при полипозном риносинусите как в пред-, так и в послеоперационном периоде требует длительного времени применения, препарат должен обладать высоким профилем безопасности и не вызывать системных эффектов и атрофии слизистой оболочки полости носа. Именно таким препаратом является мометазона фуорат (МФ), эффективность и безопасность которого при лечении ПРС доказана в ходе многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [7]. Системная биодоступность МФ является наименьшей среди всех ТГКС и не выявляется в системном кровотоке с помощью обычных методов, что позволяет назначать МФ с 2-хлетнего возраста. Кроме того было доказано, что при длительном применении МФ в течение 52 недель эффективность препарата не снижалась, что свидетельствует об отсутствии «привыкания». Противовоспалительный эффект назонекса (МФ) способствует нормализации слизистой оболочки – уменьшению инфильтрации воспалительными клетками и увеличению количества клеток мерцательного эпителия [7].

Интраназальные ГКС занимают ведущее место в профилактике рецидивов ПРС,

а сам ПРС не является болезнью, которая всегда требует хирургического вмешательства. Лечение неосложненного ПРС следует начинать с назначения топических ГКС, и лишь в случае их недостаточной эффективности должен рассматриваться вопрос о хирургическом вмешательстве. Наиболее оптимальной тактикой лечения рецидивирующего ПРС является комбинация минимально инвазивного эндоскопического удаления полипов с короткими курсами системной и длительными курсами топической терапии ГКС.

1. Лопатин А.С. // Вестн. оторинолар. 1999. № 2. С. 54.
2. Лопатин А.С. и др. // Вестн. оторинолар. 2000. № 4. С. 60.
3. Bachert C. et al. // ACI International. 1999. V. 11. P. 130.
4. Holmgren K., Karlsson G. // Eur. Resp. Rev. 1994. V. 4. № 20. P. 260-6.
5. Maran G.D., Lund V.J. Clinical Rhinology. Stuttgart; N.Y., 1990. P. 94.
6. Mygind N. et al. // Clin. Allergy. 1975. V. 5. P. 159
7. Minshall E, et al., Otolaryngol Head Neck Surg, 118 (5): 648-654, 1998 O'Brien et al.; J Allergy Clin Immunol 1997
8. Larsen P.L., Tos M. // Rhinology. 1995. V. 33. P. 185.
9. Ponikau J.U. et al. // Mayo Clin. Proc. 1999. V. 74. P. 877.

Поступила в редакцию 18.03.08.

© С.М. Пухлик, 2008