На правах рукописи

Шачнев Константин Николаевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

3.1.3. – Оториноларингология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель:
Егоров Виктор Иванович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Официальные оппоненты:
Овчинников Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Туровский Андрей Борисович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____»_____ 2023г. в __ часов на заседании диссертационного совета 68.1.006.01 в Национальном медицинском исследовательском центре оториноларингологии ФМБА России по адресу: г. Москва, Волоколамское шоссе, д.30, к.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии ФМБА и на сайте: http://otolar-centre.ru/

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук Коробкин А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Полипозный риносинусит (ПРС) – это распространённое, гетерогенное и мультифакториальное заболевание, характеризующееся хроническим Т2-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) [Bachert C. et al., 2019, Лопатин А.С. и др., 2017]. По данным многочисленных исследований, в России ПРС страдают примерно 1,5 млн. человек, что составляет около 1% населения страны [Рязанцев С.В. и др., 2016].

Несмотря на десятилетия исследований, молекулярно-клеточные механизмы патогенеза ПРС остаются не до конца раскрытыми, в частности неизвестно какие конкретно факторы и клетки ответственны за индукцию и рост полипозной ткани, поэтому в настоящее время не сформирован единый комплексный подход в лечении пациентов с ПРС [Курбачева О.М. и др., 2021 Овчинников А.Ю и др., 2022, Савлевич Е.Л. и др., 2017]. Это создает трудности в терапии ПРС, в особенности при обострении хронического гнойного риносинусита (ХГР) у пациентов с ПРС, где задействованы как инфекционные (грибковый, бактериальный компонент, бактериально-грибковые ассоциации), так и неинфекционные (биоплёнки, микробиота) факторы, отвечающие за поддержание воспалительного процесса [Лопатин А.С., 2003]. При этом данные факторы имеют особенность взаимодействовать между собой, что также ведет к прогрессированию течения заболевания.

Больные с ПРС в большинстве случаев не привержены к терапии, что способствует прогрессированию основного заболевания и более частым обострениям. После лечения обострения ХГР у пациентов с ПРС возникают трудности, касающиеся с выбором базисной терапии, так как в научных источниках недостаточно информации о результатах подобных исследований. При этом, в большинстве случаев исследования велись без учёта фенотипов

ПРС, что противоречит современным понятиям персонализированной медицины.

Фенотипирование ПРС позволяет учитывать не только клинические, лабораторные и патоморфологические особенности, но и основные сигнальные пути патогенеза заболевания [Курбачева О.М. и др., 2021; Савлевич и др., 2020]. Многочисленные сопутствующие заболевания могут влиять на механизмы воспалительного процесса при ПРС, а также при обострении ХГР у пациентов с ПРС, что в первую очередь отражается на клинических характеристиках данной патологии. Поэтому важно изучать взаимосвязи между ПРС и коморбидными заболеваниями верхних (аллергический ринит - АР) и нижних (бронхиальная астма - БА) дыхательных путей. Согласно научным источникам у 24% пациентов с ПРС, ранее перенесших эндоскопические операции на полости носа и ОНП, изначально был установлен диагноз АР с поливалентной сенсибилизацией в 60% случаев [Ahmadiafshar A. et al., 2012]. Безусловно, необходимо также учитывать и БА, так как среди пациентов с ПРС астма является одной из наиболее часто встречаемых (45–76%) коморбидных заболеваний [Chen Y.T. et al., 2016; Philpott C.M. et al., 2018]; данный фенотип менее изучен, а лечение требует более комплексного и систематизированного подхода. При выборе терапии ПРС необходимо также учитывать и фенотипы БА, которые характеризуются различными механизмами воспалительного процесса, влияющими на клиническую картину обоих заболеваний.

Таким образом, не существует универсальных подходов в терапии обострений ХГР у больных с различными фенотипами ПРС, на основании которых можно делать адекватный выбор тактики ведения и последующей терапии пациентов. Систематизирование и совершенствование различных методов терапии ПРС, в том числе в сочетании с АР/БА, включая обострения ХГР, является актуальной задачей как для оториноларинголога, так и в аллергологической практике, что продиктовало нам необходимость проведения собственных исследований. Кроме того, полученные нами результаты помогут

на любом этапе модифицировать лечение ПРС, в том числе при возникновении неспецифических синуситов.

Цель исследования

Разработать комплексный подход к ведению и лечению пациентов с отдельными фенотипами полипозного риносинусита при обострении хронического гнойного риносинусита.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения полипозного риносинусита у больных с отдельными фенотипами полипозного риносинусита и сравнить схемы их лечения.
2. Изучить особенности клинического течения обострения хронического гнойного риносинусита у больных с отдельными фенотипами полипозного риносинусита.
3. Изучить микробиоту слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом при обострении хронического гнойного риносинусита и в период ремиссии.
4. Разработать схему лечения обострений хронического гнойного риносинусита у больных с различными фенотипами полипозного риносинусита и определить ее эффективность.

Научная новизна

1. Впервые проведен анализ типичной практики оториноларинголога по назначению терапии больным ПРС, который показал, что выбор врачей не учитывал тяжести течения ПРС и наличия коморбидных заболеваний, тем самым это подтверждает необходимость в совершенствовании программ скрининга и широком внедрении персонализированных подходов в терапии ПРС.

2. Впервые была разработана схема лечения обострения хронического гнойного риносинусита у пациентов с различными фенотипами ПРС и последующей профилактики рецидивов ПРС, что позволило сократить количество обострений и улучшить качество жизни пациентов.

3. Впервые показана качественная и количественная идентичность состава бактериальной микрофлоры при обострении хронического гнойного риносинусита у пациентов с различными фенотипами ПРС и в период ремиссии, тем самым подтверждая положение о том, что инфекционное воздействие не является единственным фактором, определяющим развитие обострения хронического гнойного риносинусита.

4. Впервые при изучении особенностей течения отдельных фенотипов ПРС установлено, что сочетание ПРС с неаллергической БА и непереносимостью НПВП является предпосылкой к более тяжелому течению самого ПРС, где непереносимость НПВП встречалась в 56% случаев. Необходимо отметить, что у данной когорты пациентов не было выявлено инфекционного процесса в придаточных пазухах носа.

Практическая значимость работы

Благодаря полученным результатам и данным микробиологических исследований, об особенностях течения ХГР у пациентов с ПРС, были разработаны схемы лечения, учитывающие фенотипы ПРС. Предложенные схемы соответствуют всем принципам персонализированной медицины и существенным образом повышают качество жизни пациентов.

Показано взаимовлияние между ПРС и БА/АР/непереносимостью НПВП, где сочетание ПРС с БА/непереносимостью НПВП приводило к рецидивирующему течению ПРС, подтверждающееся клинико-лабораторными и инструментальными данными.

Данное исследование внесло вклад в понимание особенностей течения различных фенотипов ПРС при обострении ХГР, что в последующем может

использоваться для оценки и прогнозирования эффективности различных видов терапии.

Методология и методы исследования

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в клинике оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также в отделении «Бронхиальная астма» ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России, где за период с сентября 2016 по февраль 2021 гг. было обследовано 169 пациентов с различными фенотипами ПРС. На первом этапе (аналитическая часть) проведен анализ типичной практики оториноларинголога по назначению терапии больным ПРС. Второй этап (клиническая часть) выполнен в виде контролируемого, сравнительного исследования, в котором была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности схем лечения обострений ХГР у больных с различными фенотипами ПРС.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.3. – Оториноларингология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности «3.1.3. – Оториноларингология».

Личный вклад автора

Автором лично проанализирована литература по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи научной работы, разработаны дизайн исследования и протокол обследования пациентов, а также описаны клинические случаи. Автор лично участвовал в осуществлении всех этапов исследования. Сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации по выполненной работе, оформил полученные результаты в законченную научную работу.

Связь с планом научных исследований

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Степень достоверности и обработки результатов работы

Достоверность результатов ретроспективно - проспективного, сравнительного исследования подтверждается большим количеством обследуемых, стандартизацией оценки результатов и применением единых критериев. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Stata 13 MP (Statacorp LLC, США). Для проверки распределения переменных на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика для переменных представлялась в виде среднего значения и стандартного отклонения в случае нормального распределения или в виде среднего значения (M), медианы (m) и межквартильного интервала 25%-75% (q25-q75) в случае ненормального распределения. Для оценки различий использовался U-тест Манна-Уитни и критерий Вилкоксона, а для оценки частотных событий - критерий согласия Пирсона или точный тест Фишера. Корреляционные связи рассчитывались методом Пирсона в случае сравнения биномиальных и категориальных величин и методом Спирмена при сравнении количественных переменных с непараметрическим распределением. Сила статистической взаимосвязи оценивалась согласно шкале Чеддока. Для оценки статистической значимости полученных результатов использовался уровень значимости $p<0,05$ с поправкой по Бонферрони.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в учебную работу и научную деятельность кафедры оториноларингологии и отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва, Россия) для подготовки ординаторов и аспирантов, а также практикующих врачей, повышающих квалификацию. Результаты научного исследования также внедрены в практическую деятельность отделения оториноларингологии Красногорской городской больницы №1 и отделения оториноларингологии Подольской городской клинической больницы.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на следующих Всероссийских и международных конгрессах, конференциях и симпозиумах: XVII российский конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (13-14 ноября 2018г., г. Москва); XIII Конгресс Российского общества ринологов (2-5 октября 2019г., г. Сочи); XI Петербурский форум оториноларингологов России, (27-29 апреля 2022г., г. Санкт-Петербург).

Материалы диссертации апробированы на заседании №10 Ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (13 апреля 2023г.).

Публикации научных результатов

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 6 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 в виде тезисов на отечественных и международных конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 151 странице машинописного текста, содержит введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 22 рисунками. Библиографический указатель включает 190 источников, из них 31 отечественный и 159 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностические программы не учитывают фенотипы ПРС, тяжесть течения ПРС и наличие коморбидных заболеваний, что не согласуется с принципами персонализированной медицины
2. Лечение пациентов с обострениями хронического гнойного риносинусита необходимо проводить с учетом фенотипов ПРС, имеющих различные патогенетические, лабораторные и патоморфологические особенности, что позволит выбрать адекватную и эффективную тактику ведения больных.
3. Инфекционное воздействие не является единственным фактором, определяющим развитие обострения хронического гнойного риносинусита у пациентов с ПРС.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническим объектом для комплексного углубленного исследования явились пациенты, страдающие ПРС, которые прошли обследование и лечение на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также в отделении «Бронхиальная астма» ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Первым этапом было изучение данных клинико-лабораторного, инструментального и гистологического исследования у пациентов с ПРС. Для проведения сравнения различных методов терапии ПРС с учетом коморбидных

заболеваний для оценки эффективности и адекватности тактики лечения данной когорты пациенты на основании критериев включения/невключения были разделены на 4 группы: первая группа - 45 пациентов с изолированной формой полипозного риносинусита (ПРС); вторая группа - 30 больных с ПРС и аллергическим ринитом (аПРС); третья группа - 48 пациентов с ПРС и неаллергической бронхиальной астмой (ПРС+нБА); четвертая группа - 46 больных с ПРС и атопической бронхиальной астмой (ПРС+аБА).

На втором этапе исследования были отобраны 48 пациентов с ПРС при обострении ХГР и разделены на 4 группы: первая группа ПРС – 14 больных; вторая группа аПРС - 9 пациентов; третья группа ПРС+нБА - 12 больных; четвертая группа ПРС+аБА - 13 пациентов. Исследование носило проспективный характер с ретроспективным анамнестическим анализом. Во время первого визита оценивали анкетные данные, частоту обострений ХГР за последние 12 месяцев, данные визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), проводили эндоскопию полости носа с оценкой данных по эндоскопическая шкале назальных полипов (Total nasal endoscopic polyp score, TNPS), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) околоносовых пазух, исследовали функцию внешнего дыхания. Также на данном визите пациенты были осмотрены аллергологом-иммунологом с дальнейшим аллергологическим обследованием. На каждом из последующих визитов проводилась эндоскопия полости носа, заполнение шкалы ВАШ, контроль эффективности и коррекция лечения. На 4 и 6 визитах (через 12 и 24 месяца от начала лечения соответственно) оценивали частоту обострений ПРС за последние 12 месяцев, а на 6 визите проводили повторную МСКТ околоносовых пазух.

Диагностика БА и АР основывалась на данных анамнеза пациента и аллергологического обследования (кожные прик-тесты с применением стандартизированных диагностических аллергенов). В дальнейшем проводилось исследование функции внешнего дыхания.

Диагностика ПРС осуществлялась на основе клинической картины, клинико-лабораторных, инструментальных данных обследования и оценки симптомов по ВАШ. Гистологическое исследование биопсийного материала (полипозная ткань) проводилось в патологоанатомическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В дальнейшем измерялась плотность воспалительного инфильтрата с вычислением среднего арифметического значения количества клеток на 10 полей зрения, в зависимости от величины которого условно выделяли 3 степени выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации: слабую (I степень - <200 клеток), умеренную (II степень - от 201 до 400 клеток) и значительную (III степень - >400 клеток). По количественным показателям числа эозинофилов и нейтрофилов в воспалительном инфильтрате определяли эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ), равный отношению среднего арифметического числа эозинофилов к среднему арифметическому числа нейтрофилов в 10 учтенных полях зрения. Посев биологического материала производился на плотные питательные среды. При обнаружении ассоциации на плотной питательной среде отмечали преимущественный рост какого-либо представителя ассоциации. Производили отсевы отдельных колоний с целью получения чистых культур.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности течения ПРС в сочетании с БА и АР

Проведен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с ПРС в сочетании с БА/АР/непереносимостью НПВП, которые свидетельствовали о наличии взаимовлияния между ПРС и аллергическими заболеваниями, что подтверждается ранними дебютом ПРС в группе «ПРС+аБА» и «аПРС» по сравнению с другими исследуемыми группами (рисунок 1). При этом группа «аПРС» достоверно отличается от группы «ПРС» (p=0,0276) и «ПРС+нБА» [p=0,0174].

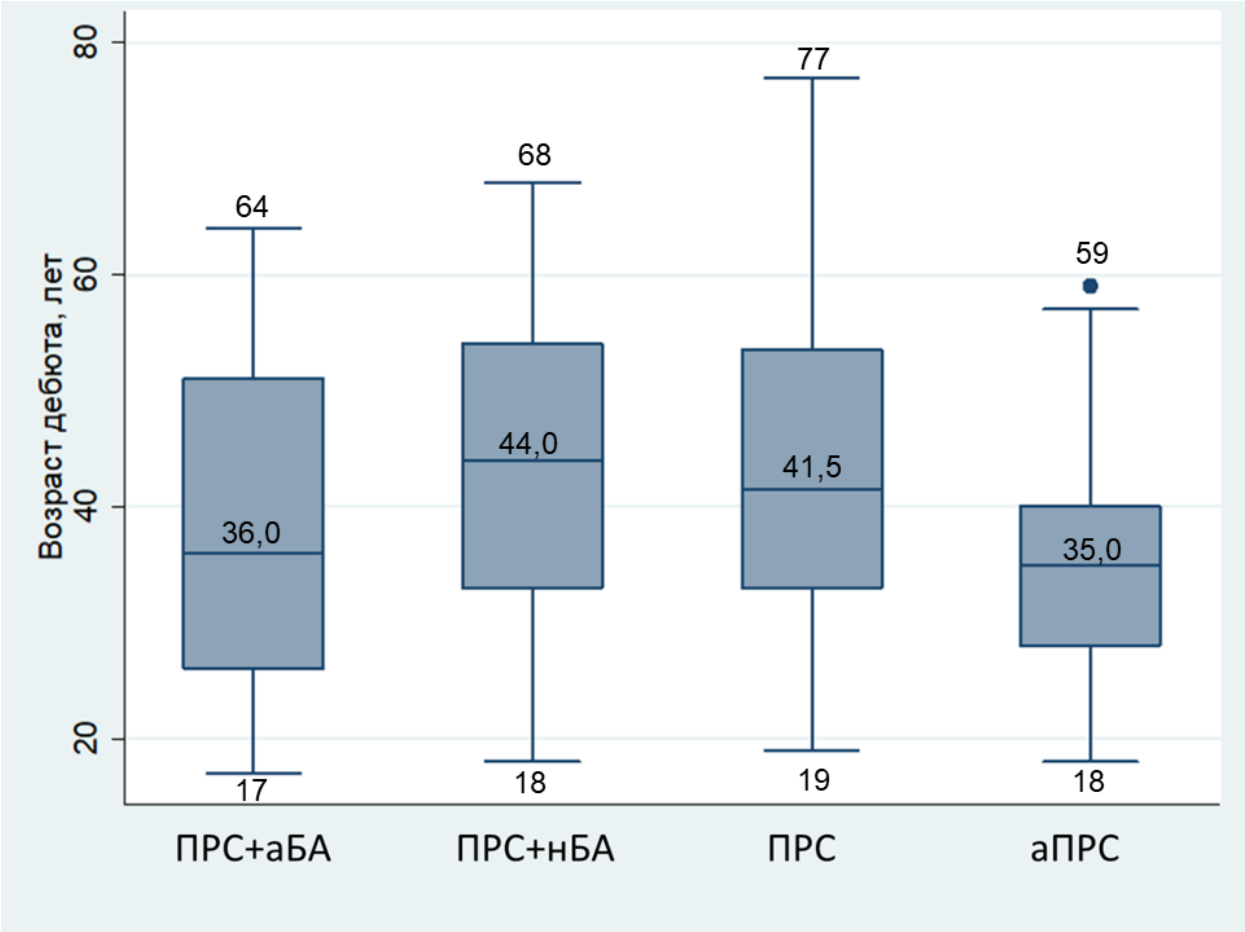

Рисунок 1. Распределение возраста дебюта ПРС по группам

В данном случае триггерным фактором для запуска хронического воспаления служит наличие аллергического воспаления, так как в патогенезе обоих заболеваний задействованы схожие молекулярные и клеточные факторы.

При оценке семейного анамнеза риск развития ПРС был существенно выше в группе «ПРС+нБА» (31,9%), «ПРС+аБА» (46,7%) по сравнению с группой «ПРС» (9,3%), p=0,010 и p=0,0001 соответственно. Поэтому таким пациентам необходимо динамическое наблюдение оториноларинголога с целью раннего выявления дебюта ПРС и своевременного назначения лечения.

В ходе работы была произведена оценка данных эндоскопического исследования (суммарный эндоскопический балл: ПРС+нБА» 4,9 [5; 4-6] и «ПРС+аБА» 4,9 [5; 4-6]) и гистологического (III степень выраженности инфильтрации: «ПРС+нБА» 25% и «ПРС+аБА» 30,4%), которые выявили преимущественно тяжелый эозинофильный полипоз у пациентов с ПРС в

сочетании с БА. Это указывает на выраженный локальный воспалительный процесс, индуцирующий развитие воспаления в нижних дыхательных путях, что также подтверждается результатами ВАШ и МСКТ. Наиболее высокий суммарный балл ВАШ был в группе «ПРС+аБА» (p=0,06).

Оценивались анкетные данные пациентов с непереносимостью НПВП, поскольку наличие этой коморбидной патологии, в особенности при сочетании с БА, значительно утяжеляет течение ПРС и БА. Суммарный балл ВАШ у добровольцев с непереносимостью НПВП в группах «ПРС+нБА» и «ПРС+аБА» составил 26,4 [26;17-35], а без данной непереносимости – 20,2 [17;15-27] (p=0,0001). Дебют ПРС у больных с непереносимостью НПВП был на 5 лет раньше, что говорит о более активном воспалительном процессе. Сочетание ПРС с БА и непереносимостью НПВП является предпосылкой к более тяжелому течению самого ПРС, особенно у пациентов с ПРС в сочетании с неаллергической БА, в которой непереносимостью НПВП страдают более 50% пациентов. Пациенты с ПРС в сочетании с БА и непереносимостью НПВП имели большее количество (4,0 [1,5; 0-5]) оперативных вмешательств по сравнению с пациентами без непереносимости НПВП (1,5 [1; 0-2]), p=0.0127, а в группах «ПРС» и «аПРС» зафиксировано преобладание количества операций именно у пациентов с непереносимостью НПВП (p=0,0226). Значительная часть воздействия ПРС на качество жизни пациента опосредована и снижением контроля над БА, поэтому комплексный подбор лечения и наблюдение за ее эффективностью является главной задачей как оториноларинголога, так и аллерголога-иммунолога

При сравнении различных методов терапии ПРС с/без коморбидных патологий статистически значимых различий не было выявлено. В большинстве случаев пациентам во всех исследуемых группах не проводилась длительная ирригационно-элиминационная терапия, при этом 26% пациентам за все время наблюдения консервативного лечение не назначалось, а из них более половины пациентов уже имели в анамнезе оперативное лечение. При этом в группе

«ПРС+аБА» доля консервативного лечения была меньше по сравнению с другими исследуемыми группами, а в группе «ПРС» интраназальные ГКС назначались только в половине случаев. Наименьший процент во всех группах по сравнению с другими видами терапии (консервативное лечение и интраназальные ГКС) составили и антилейкотриеновые препараты (таблица 1).

Таблица 1 – Количество пациентов, получавших разные виды консервативного лечения в зависимости от фенотипа ПРС

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ	ЧАСТОТА ВИДОВ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ, n/%				
	ПРС, n=45	аПРС, n=30	ПРС+нБА, n=48	ПРС+аБА, n=46	Всего, n=169
Лечение иГКС, %	23/51,1%	21/70%	37/77,1%	38/82,6%	119/70,4 %
Лечение монтелукастом, %	6/14%	5/17,2%	13/27,7%	15/33,3%	39/23%
Лечение системными ГКС, %	0/0%	0/0%	1/2,1%	1/2,2%	2/1,2%
Консервативное лечение, %	25/55,8%	22/72,4 %	39/80,8%	39/84,8%	125/74%

Таким образом, назначение медикаментозного лечения в большинстве случаев не зависело от тяжести течения ПРС и наличия коморбидных заболеваний, что не согласуется с принципами персонализированной медицины.

Особенности течения и терапии отдельных фенотипов полипозного риносинусита при обострении хронического гнойного риносинусита

В ходе данной работы было проведено микробиологическое исследование отделяемого из носа во время/вне обострения с целью разработать схемы лечения данной группы пациентов (рисунок 2). Выявлено, что качественной и

количественной разницы состава бактериальной флоры при гнойном обострении ПРС и вне его обострения не было установлено (колонизация выявленных микроорганизмов определена не более 10*5, что находится в пределах количественной нормы). Поэтому инфекционный компонент не является единственным определяющим фактором, способствующим развитию обострения данного заболевания.

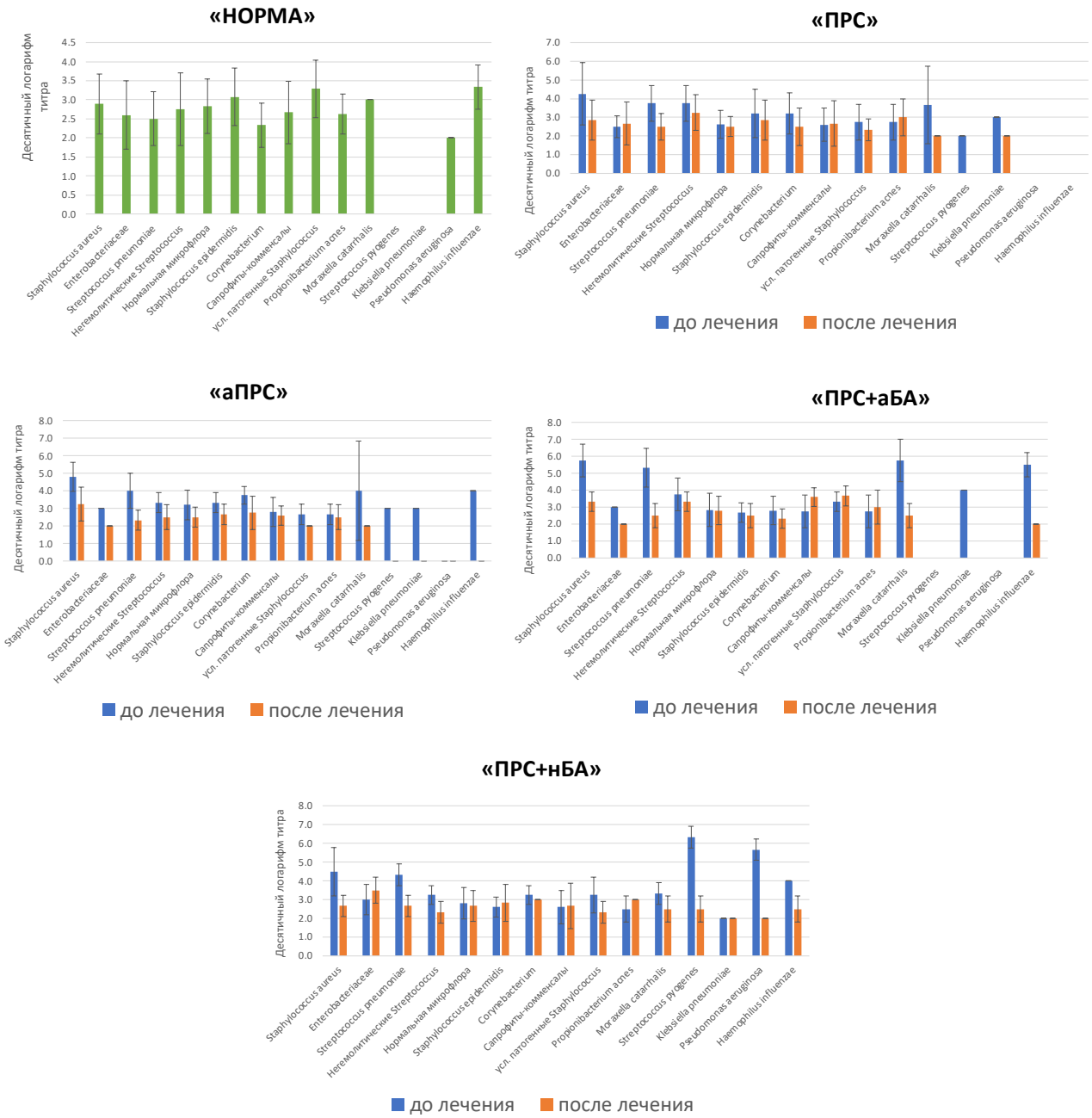

Рисунок 2. Титры бактерий в исследуемых группах до и после лечения

Ведение пациентов с ПРС осуществлялось не только после купирования обострения ХГР, но и в течение 12 и 24 месяцев с целью оценки отдаленных результатов лечения (количество обострений ХГР и оперативных вмешательств по поводу ПРС). В процессе наблюдения за пациентами группы «ПРС» нами было отмечено более легкое течение обострений ХГР, поэтому большинству пациентов 80,5% проводилось местное лечение (таблица 2). Системная антибиотикотерапия проводилась лишь при тяжелой степени обострения. В этом случае препаратами выбора являлись полусинтетические пенициллины в сочетании с клавулановой кислотой в средних и высоких дозах, длительность курса 7-10 дней. При наличии анамнестических данных о приеме антибиотиков пенициллинового ряда в предшествующие 3 месяца, назначались антибиотики цефалоспоринового ряда III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) в средних и высоких дозах, длительность курса 7-10 дней. При непереносимости антибиотиков представленных групп, мы назначали макролиды (джозамицин) в средних и высоких дозах, длительность курса 7-10 дней. Респираторные фторхинолоны III-IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин) назначались нами при тяжелом течении ХГР у пациентов с ПРС при неэффективности стартовой антибиотикотерапии в течение 48-72 часов.

При средней и тяжелой степенях тяжести иГКС временно отменялись с последующим возобновлением данного вида терапии после купирования ХГР.

Таблица 2 - Распределение видов терапии у больных с ПРС в зависимости от степени тяжести ХГР

Виды терапии при обострении ХГР у пациентов с ПРС	Степени тяжести ХГР		
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Топические деконгестанты	+	+	+
Ирригационно-элиминационная терапия	+	+	+
Мометазона фуроат	+	-	-
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	-	+	+
Системная антибиотикотерапия	-	-	+

В группе «аПРС» также наблюдалось относительно легкое течение обострений, где системная антибиотикотерапия назначалась только при тяжелой степени обострения в 2 случаях (таблица 3). Антигистаминные и антилейкотриеновые препараты назначались для контроля сопутствующего АР.

Таблица 3 - Распределение видов терапии у больных с аПРС в зависимости от степени тяжести ХГР

Виды терапии при обострении ХГР у пациентов с аПРС	Степени тяжести ХГР		
	Легкая степень	Средняя степень	Легкая степень
Топические деконгестанты	+	+	+
Ирригационно-элиминационная терапия	+	+	+
Мометазона фуроат	+	-	-
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	-	+	+
Системная антибиотикотерапия	-	-	+
Антигистаминные препараты	+	+	+
Антилейкотриеновые препараты	+	+	+

Более тяжелое течение обострений было в группе «ПРС+аБА» по сравнению с группами «ПРС» и «аПРС», что потребовало большего объема системной антибактериальной терапии – 66.7% (6 пациентов). В большинстве случаев превалировали Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Corynebacterium и Moraxella catarrhalis в титрах 10^6-10^7. Также двум пациентам (22.2%) проводилась однократная пункция верхнечелюстной пазухи. Схема лечения больных этой группы в зависимости от тяжести течения представлена в таблице 4. Также таким больным назначались антилейкотриеновые препараты и проводилась коррекция базисной ингаляционной терапии по поводу БА.

Таблица 4 - Распределение видов терапии у больных с ПРС+аБА в зависимости от степени тяжести ХГР

Виды терапии при обострении ХГР у пациентов с ПРС+аБА	Степени тяжести ХГР		
	Легкая степень	Средняя степень	Легкая степень
Топические деконгестанты	+	+	+
Ирригационно-элиминационная терапия	+	+	+
Мометазона фуроат	+	-	-
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	-	+	+
Системная антибиотикотерапия	-	-	+
Антигистаминные препараты	+	+	+
Антилейкотриеновые препараты	+	+	+
Базисная ингаляционная терапия по поводу БА	+	+	+

При наблюдении и последующем сравнении нами было отмечено, что в группе «ПРС+нБА» преобладало число пациентов с тяжелым течением обострения ХГР по сравнению с другими исследуемыми группами. Большинство из них получало системную антибиотикотерапию – 87.5%.

Кроме того, количество лечебных-диагностических пункций верхнечелюстных пазух среди этой группы выполнено более, чем у трети пациентов с последующим их повторным проведением (таблица 5).

Таблица 5 - Распределение видов терапии у больных с ПРС+нБА в зависимости от степени тяжести ХГР

Виды терапии при обострении ХГР у пациентов с ПРС+нБА	Степени тяжести ХГР		
	Легкая степень	Средняя степень	Легкая степень
Топические деконгестанты	+	+	+
Ирригационно-элиминационная терапия	+	+	+
Мометазона фуроат	+	-	-
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	-	+	+
Системная антибиотикотерапия	-	-	+
Антилейкотриеновые препараты	+	+	+
Базисная ингаляционная терапия по поводу БА	+	+	+

Наши результаты подтверждают более тяжелое и неконтролируемое течение обострений хронического гнойного риносинусита у пациентов с ПРС в сочетании с неаллергической БА.

Результаты лечения больных полипозным риносинуситом при обострении хронического гнойного риносинусита

Сравнительный анализ данных эндоскопии и ВАШ пациентов различных фенотипических групп при обострении хронического гнойного риносинусита в сочетании с ПРС и после купирования данного обострения показал статистически значимые различия между группами «ПРС» и «ПРС+нБА» (p=0,031) по шкале эндоскопии до лечения, но в других исследуемых группах статистически значимых различий не было установлено. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по шкале ВАШ до лечения также не было установлено. Однако после лечения по шкале ВАШ есть статические значимые различия между группами «ПРС» и «ПРС+нБА» (p=0,034). Нами установлены статистически значимые различия между ВАШ при обострении ХГР и ВАШ вне обострения ХГР в группе «ПРС» (p=0,001), «аПРС» (p=0,007), «ПРС+нБА» (p=0,002), «ПРС+аБА» (p=0,001). При дальнейшей оценке полученных результатов статистически значимые различия были зафиксированы и между ЭНДОпри (эндоскопический балл при обострении ХГР) и ЭНДОвне (эндоскопический балл вне обострения ХГР) в группе «ПРС» (p=0,003), «аПРС» (p=0,014), «ПРС+нБА» (p=0,002), «ПРС+аБА» (p=0,002).

Несмотря на частое отсутствие качественной и количественной разницы состава бактериальной флоры при гнойном обострении ПРС и вне его, в ряде случаев средних и тяжелых форм мы выявляли повышение титров патогенных бактерий - Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Corynebacterium и Moraxella catarrhalis в титрах 10^6 -10^7. Микробиологическое исследование, проведенное после лечения обострений, показывало эрадикацию или

значительное снижение титров патогенных бактерий, что также подтверждает эффективность созданной нами схемы лечения.

Анализ суммарного эндоскопического балла на осмотре через 12 месяцев от начала лечения (Эндо12) показал достоверность различий между группами «ПРС» (p=0,0016), «ПРС+нБА» (p=0.004) и «аПРС» (p=0.0028), но в группе «ПРС+аБА» корреляционной зависимости не было выявлено. Сравнивая показатели суммарных баллов ЭНДО 0 и ЭНДО12 установлена достоверность различий между группами «ПРС» (p=0,0001) и «аПРС» (p=0,0005), при этом в группе «ПРС+нБА» и «ПРС+аБА» статистически значимой разницы не обнаружено (таблица 6). Показатели суммарных баллов ЭНДО0 и ЭНДО24 у подгрупп добровольцев, получавших лечение, имели достоверные различия в группе «ПРС» (p=0,001), «ПРС+нБА» (p=0,001), «аПРС» (p=0,001) и «ПРС+аБА» (p=0,001).

Таблица 6 - Данные эндоскопии, ВАШ и МСКТ больных разных групп до и во время лечения ПРС (m и q25-q75).

Методы исследования, баллы	ПРС	аПРС	нБА	аБА
ЭНДО0	4,4 [4; 3-6]	4,2 [4; 3-6]	4,9 [5; 4-6]	4,9 [5; 4-6]
ЭНДО12	2 [2; 1-2]	2.1 [2; 2-2]	2,2 [2; 2-2]	2,2 [2; 2-3]
ЭНДО24	1,7 [2; 1-2]	1,8 [2; 1-2]	1,7 [2; 1-2]	1,8 [2; 1-2]
ВАШ0	20,4 [17; 14-32]	19,6 [17; 15-24]	24,3 [19; 16-34]	22,3 [19; 16-32]
ВАШ12	7,4 [7; 5-9]	8 [7; 7-9]	9,7 [9; 8-12]	9,9 [9; 7-13]
ВАШ24	7,5 [7; 6-9]	8,1 [8; 7-9]	7,9 [7; 6-9]	8,5 [8; 7-9]
МСКТ0	15,4 [15; 12-20]	14,8 [15; 12-19]	17,3 [17; 14-22]	16,9 [17; 13-21]
МСКТ24	4,5 [4; 3-6]	4,3 [4; 3-5]	5,3 [5; 3-7]	5,8 [6; 4-7]

Сравнивая показатели суммарных баллов ВАШ0 и ВАШ12, мы выявили достоверные различия между ними в группах «ПРС» (p=0,005) и «аПРС»

(p=0.02), а также при сравнении ВАШ0 и ВАШ24 в группах «ПРС» (p=0,001), «ПРС+БА» (p=0,001), «аПРС» (p=0,001) и «ПРС+аБА» (p=0,001), но в группе «ПРС+нБА» и «ПРС+аБА» статистически значимой разницы не обнаружено.

Сравнивая показатели суммарных баллов МСКТ0 и МСКТ24 у подгрупп пациентов, получавших лечение, были выявлены статистически значимые различия между ними в группе «ПРС» (p=0.0001), «ПРС+БА» (p=0.0001), «аПРС» (p=0.0001) и «ПРС+аБА» (p=0.0001) (таблица 6). Также мы выявили достоверные различия в среднем балле МСКТ24: «ПРС+нБА» и «ПРС» (p=0,001), «ПРС+нБА» и «аПРС» (p=0,001), «ПРС+аБА» и «ПРС» (p=0,005) и «ПРС+аБА» и «аПРС» (p=0,004).

В ходе дальнейшего исследования была проведена оценка количества перенесенных хирургических вмешательств за все время наблюдения среди пациентов с ПРС после купирования обострений ХГР: «ПРС» - 0,15 [0; 0-0], «аПРС» - 0,36 [0; 0-1], «ПРС+аБА» - 0,33 [0; 0-0] и «ПРС+нБА» - 0,32 [0; 0-1]. Мы определили, что в группе «ПРС+аБА» и «ПРС+нБА» зафиксировано достоверно меньшее (p=0,001) количество операций по проведенного лечения по сравнению с данными до начала лечения. Полученные данные показывают хороший противорецидивый эффект комплексной терапии ПРС среди пациентов с сопутствующей неаллергической БА. В группе «ПРС+аБА» по аналогичному показателю значимых различий не выявлено, но имеется выраженная тенденция к меньшему количеству операция у пациентов основной группы (p=0,051).

Выявлена достоверная разница между количеством обострений за период 0-12 месяцев наблюдения и аналогичным временным интервалом до начала лечения в группах «ПРС» (p=0,0119) и «аПРС» (p=0,0327). При сравнении количества обострений между периодом 12-24 месяца наблюдения и аналогичным временным интервалом до начала лечения мы определили достоверную разницу в группе «ПРС+аБА» (p=0,02), «ПРС+нБА» (p=0,0004), «ПРС» (p=0,0064), «аПРС» (p=0,0008).

Наше исследование подтвердило необходимость персонализированного подхода к терапии пациентов с различными фенотипами ПРС при обострении хронического гнойного риносинусита, где учитываются особенности течения коморбидных заболеваний – БА/АР/непереносимость НПВП. Тем самым созданные нами схемы лечения позволили достигнуть положительных результатов после купирования обострения ХГР. При наблюдении за пациентами в течение 12 и 24 месяцев были показаны стойкие отдаленные положительные результаты, выражающиеся в сокращении количества обострений ХГР и оперативных вмешательств по поводу ПРС.

ВЫВОДЫ

1. Полипозный риносинусит в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой и/или непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов характеризуется более тяжелым течением по сравнению с другими исследуемыми группами (более высокая степень лейкоцитарной инфильтрации полипозной ткани - 2,0 [2; 1-3] и суммарный балл по визуально-аналоговой шкале - 27,1 [30; 18-36], p=0,0136]). Сравнение схем лечения пациентов показало, что 26% больным не назначалось консервативное лечение, а при сравнении различных методов лечения в исследуемых группах статистически значимых различий не было выявлено, что противоречит современным понятиям персонализированной медицины.

2. Тяжелое и неконтролируемое течение обострений хронического гнойного риносинусита зафиксировано преимущественно среди пациентов с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой по сравнению с остальными пациентами, что подтверждается высоким процентом применения системной антибиотикотерапии (87.5%) и пункций верхнечелюстных пазух (37.5%) с их повторным выполнением.

3. При обострении хронического гнойного риносинусита у больных с полипозным риносинуситом в 84% случаев превалировала поливалентная

микрофлора с преобладанием Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis; у 76% пациентов выделялись возбудители группы Enterobacteriaceae с преобладанием Escherichia coli. В отличии от периода ремиссии, при обострении дополнительно выделялись Klebsiella pneumoniae и Streptococcus pyogenes. В периоде ремиссии хронического гнойного риносинусита качественный состав микрофлоры практически не менялся, но уменьшалась его количественная характеристика, что указывает на необходимость различных вариантов санирующей терапии в периоде ремиссии.

4. При обострении хронического гнойного риносинусита помимо терапии гнойно-воспалительного процесса необходимо усиление базисной терапии полипозного риносинусита в зависимости от его фенотипа. Это повышает эффективность лечения и подтверждается выявленной достоверной разницей между группой пациентов с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой и группой пациентов с полипозным риносинуситом без коморбидных патологий (p=0,001), а также между группой пациентов с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой и группой пациентов с полипозным риносинуситом в сочетании с аллергическим ринитом (p=0,001) по данным эндоскопического осмотра, визуально-аналоговой шкалы и мультиспиральной компьютерной томографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая, что тактика ведения пациентов с полипозным риносинуситом в большинстве случаев не зависела от тяжести течения заболевания и наличия коморбидных заболеваний, необходимо усовершенствовать программы скрининга в медицинских организациях амбулаторного звена согласно всем законам персонализированной медицины.

2. Для повышения эффективности лечения обострений хронического гнойного риносинусита у больных с полипозным риносинуситом

рекомендуется усилить базисную терапию полипозного риносинусита в зависимости от их фенотипа.

3. Для тех пациентов, которые не применяли базисную терапию полипозного риносинусита, в период обострения хронического гнойного риносинусита рекомендуется ее возобновлять в соответствии с фенотипом.

4. Вне обострения хронического гнойного риносинусита пациентам с полипозным риносинуситом рекомендуется контролировать качественный и количественный состав микрофлоры полости носа и носоглотки, особенно в случае длительного применения интраназальных глюкокортикостероидов и иммунобиологической терапии, и регулярно проводить курсы санирующей терапии.

5. Для оценки и прогнозирования эффективности проводимой терапии полипозного риносинусита при обострении хронического гнойного риносинусита необходимо учитывать данные микробиологического исследования, клинико-лабораторного, инструментального обследования, при этом инфекционное воздействие не является единственным фактором, определяющим развитие обострения данного заболевания.

6. Ведение пациентов с полипозным риносинуситом, как при обострении хронического гнойного риносинусита, так и вне его, должно осуществляться комплексной группой специалистов: аллергологом-иммунологом, пульмонологом, оториноларингологом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захарова Н.М. Возможности цитологической диагностики пролиферативных процессов в полости носа и околоносовых пазухах / Захарова Н.М., Егоров В.И., **Шачнев К.Н.** // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. - №61(9). - С. 531-531.

2. Савлевич Е.Л. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Савлевич Е.Л., Хайдуков С.В., Курбачева О.М., Бондарева Г.П., **Шачнев К.Н.**, Симбирцев А.С. // Медицинская иммунология. – 2017. - №6(19). - С. 731-738.

3. Савлевич Е.Л. Целесообразность применения иммунотропных препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита / Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., **Шачнев К.Н.** // Российская ринология. – 2018. -№26(3). - С.41-46.

4. Савлевич Е.Л. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации / Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Курбачева О.М., Герасимов А.Н., **Шачнев К.Н.** // Иммунология. - 2018. - №4(39). - С. 208-213.

5. Савлевич Е.Л. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации / Савлевич Е.Л., Егоров В.И., **Шачнев К.Н.**, Татаренко Н.Г. // Российская оториноларингология. – 2019. -№1(18). - С.124-134.

6. Егоров В.И. Опыт работы центра диагностики и лечения полипозного риносинусита / Курбачева О.М., Савлевич Е.Л., **Шачнев К.Н.**, Дынева М.Е., Савушкина Е.Ю., Кондаков А.К. // Российская оториноларингология. – 2020. - №6(19). - С. 8-15.

7. Егоров В.И. Мультидисциплинарный подход к лечению хронического полипозного риносинусита в сочетании с атопией и бронхиальной астмой / Егоров В.И., Курбачева О.М., Савушкина Е.Ю., **Шачнев К.Н.**, Дынева М.Е., Кондаков А.К. // Голова и шея. – 2021. - Т.9. - №2. - С.58-59.

8. Захарова Н.М., Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования / Захарова Н.М.,

Шабалова И.П., Егоров В.И., Савушкина Е.Ю., **Шачнев К.Н**., Кондаков А.К., Ветчинникова О.Н. // Русский медицинский журнал. – 2021. - 5(7). - С.479-486.

9. Захарова Н.М., Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования / Захарова Н.М., Шабалова И.П., Егоров В.И., Савушкина Е.Ю., **Шачнев К.Н**., Кондаков А.К., Ветчинникова О.Н. // Русский медицинский журнал. – 2021. - 5(7). - С.479-486.

10. Шачнев К.Н. Тактика лечения обострений хронического риносинусита у больных полипозным риносинуситом в сочетании с аллергическим ринитом / **Шачнев К.Н**., Егоров В.И., Савушкина Е.Ю. // Российская оториноларингология. – 2023. - №1(122). - С. 47-53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аПРС - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании АР

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ВАШ0/12/24 - ВАШ до начала терапии, через 12 и 24 месяца от начала терапии

ВАШвне/при – ВАШ вне и при обострении ХГР

ГКС – глюкокортикостероиды

иГКС - интраназальные глюкокортикостероиды

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МСКТ0/12/24 – МСКТ до начала терапии, через 12 и 24 месяца от начала терапии

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОНП – околоносовые пазухи

ПРС – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидных патологий

ПРС+аБА - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической БА

ПРС+нБА - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании неаллергической БА

ЭНДО0/12/24 – эндоскопический балл до начала терапии, через 12 и 24 месяца от начала терапии

ЭНДОвне/при – эндоскопический балл вне и при обострении ХГР

ЭНИ – эозинофильно-нейтрофильный индекс

TNPS (Total nasal endoscopic polyp score) – эндоскопическая шкала назальных полипов

ХГР – хронический гнойный риносинусит