

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

УДК: 616.211/.216-002-036.12-07/.084

ЕРЕМЕНКО
Юлия Евгеньевна

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИСУСИТ: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, ВТОРИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Минск, 2017

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:**

Меркулова Елена Павловна,

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Потапнев Михаил Петрович,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

Мельник Василий Федорович,

доктор медицинских наук, заведующий отделением оториноларингологии государственного учреждения «Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла МВД Республики Беларусь»

**Оппонирующая
организация:**

учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 19 декабря 2017 г. в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.06 при государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3, телефон +375 17 292-05-34, e-mail: dissovet@tut.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Автореферат разослан «___» ноября 2017 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент



Н.В. Новак

ВВЕДЕНИЕ

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов [С.В. Рязанцев, 2008; О.А. Иванченко и др., 2012]. ХПРС диагностирован у 4% населения Европы [Б.А. Абдулаев, 2010; С. Bachert, 2015] и относится к заболеваниям, значительно ухудшающим качество жизни человека [Х.Т. Абдулкеримов, 2005].

Патогенетические аспекты развития ХПРС широко исследуются, однако выделить механизм и последовательность биологических процессов, приводящих к формированию полипозных структур до настоящего времени не удалось [Z Liang et al., 2017]. Главным условием развития ХПРС считают нарушение биологических процессов на клеточном уровне макроорганизма в сочетании с влиянием различных факторов внешней среды [С.В. Рязанцев, 2008; К.Б. Добрынин, 2010]. В патогенезе хронического полипозного риносинусита важную роль играют нарушения в системе иммунитета, однако данные о его состоянии у пациентов противоречивы [Nikakhlagh, 2010; Ky Detwiller et al., 2014]. Современные исследования выполняют в различных направлениях: проводится поиск генетических, экологических, индивидуальных особенностей клинического течения заболевания [С. Bachert, 2015; Z Liang et al., 2017].

Одной из нерешенных проблем остается рецидивирование ХПРС, которое констатируется в 30–60% наблюдений, при этом четкие прогностические критерии риска рецидивирования патологического процесса до сих пор отсутствуют [Nikakhlagh, 2010; С. Bachert et al., 2015].

Первичность консервативного лечения ХПРС, минимальная инвазивность хирургического вмешательства и обязательное его сочетание с предоперационной медикаментозной подготовкой являются общепринятыми позициями во всем мире [А.С. Лопатин, 2004; К. Hideyuki, 2006; W.J. Fokkens et al., 2012; Г.З. Пискунов, 2014], однако в настоящее время нет четко разработанного алгоритма действий в отношении различных форм ХПРС.

Поиск закономерностей эндо- и фенотипических особенностей клинического течения ХПРС с определением значимых диагностических критериев и разработка дифференцированной тактики лечения для различных клинических форм заболевания обусловили проведение настоящего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами

Работа выполнена в рамках задания ГПНИ «Медицина и фармация» «Изучение этиопатогенетических основ и разработка с их учетом комплекса критериев выбора схем комбинированного лечения риносинуситов» (№ госрегистрации 20122414, срок выполнения 2012–2014 гг.), задания подпрограммы «Хирургия» ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» «Разработать и внедрить эффективные методы комбинированного лечения пациентов с аспириновой триадой» (№ госрегистрации 20150897, срок выполнения 2015–2017 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с хроническим полипозным риносинуситом путем разработки системы диагностики, лечения и вторичной медицинской профилактики с учетом эндо- и фенотипических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить спектр вегетирующих в околоносовых синусах микроорганизмов с выделением ведущего микробного фактора и оценкой роли микробной флоры в развитии хронического полипозного риносинусита.
2. Разработать экспериментальную модель формирования локального хронического воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа лабораторных животных с оценкой в эксперименте влияния локального хронического воспаления на систему организма в целом и определением диагностических критериев развития хронического полипозного риносинусита.
3. Определить иммунный статус пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с выделением значимых критериев риска рецидивирования полипозного процесса.
4. Провести патоморфологическое исследование полипозной ткани с выделением прогностических критериев риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита.
5. Разработать и внедрить научно обоснованный алгоритм диагностики хронического полипозного риносинусита с применением модели прогноза риска рецидивирования полипозного процесса и формированием клинических групп для последующего дифференцированного лечения.
6. Разработать и внедрить схему дифференцированного комбинированного лечения хронического полипозного риносинусита, провести сравнительную оценку ее клинико-функциональной эффективности.

Научная новизна

1. Установлено, что формирование нейтрофильных форм полипов происходит при непосредственном участии микробной флоры (с доминированием Грам-положительной) и обосновано избирательное назначение антибактериальных средств широкого спектра действия пациентам данной группы.

2. Разработана экспериментальная модель формирования локального хронического воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа при сочетанном применении инфекционно-аллергических раздражителей. Доказано, что локальное хроническое гиперпластическое воспаление слизистой оболочки носовой полости является триггером системного иммунного ответа, проявляющегося развитием длительной лихорадки, снижением прироста массы тела лабораторных животных, толерантности к повторно применяемым раздражителям. Определена необходимость поиска диагностических критериев хронического гиперпластического риносинусита в виде маркеров воспаления, показателей иммунологического статуса и патоморфологических особенностей строения полипозной ткани.

3. Выявлено развитие иммунного дисбаланса и ингибирования противовоспалительного иммунного ответа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и определены иммуноглобулины (IgE, sIgA) и интерлейкины (ИЛ-8), уровни которых в сыворотке крови являются прогностическими факторами риска рецидивирования полипозного процесса.

4. Определены патоморфологические признаки рецидивирования полипозного процесса: значительное утолщение базальной мембраны, выраженная эозинофилия, признаки пролиферации покровного эпителия и интенсивное склерозирование стромы.

5. На основе многофакторного анализа с применением метода «Дерево классификаций» разработана модель оценки риска рецидивирования полипозного процесса у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, определяющая формирование клинических групп риска, схему ступенчато используемых диагностических мероприятий и дифференцированную лечебную тактику.

6. Разработан и внедрен в клиническую практику комплекс лечебных мероприятий с учетом установленных эндо- и фенотипических форм заболевания, определены объем и этапность вторичной медицинской профилактики, позволяющие снизить частоту рецидивирования полипозного процесса у пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказана зависимость формирования нейтрофильных и эозинофильных эндотипов хронического полипозного риносинусита от персистенции микробной

флоры околоносовых пазух ($r=0,9$, $p<0,05$). Ассоциация нейтрофильных форм полипов с микробной колонизацией в 5,7 раз выше, чем эозинофильных форм (85% и 15% соответственно, $p<0,05$) с превалированием Грам-положительной микробиоты (53,3%), что определяет диагностическую тактику и лечебную схему с включением антибактериальной терапии широкого спектра действия пациентам данной группы.

2. Смоделированное в эксперименте хроническое гиперпластическое воспаление слизистой оболочки полости носа проявляется изменениями поведенческих реакций, снижением прироста массы тела, повышением глубокой температуры тела, развитием толерантности на повторное местное введение инфекционно-аллергических раздражителей, что подтверждает клинические данные о взаимосвязи локального и системного иммунного ответа при полипозном риносинусите и определяет поиск диагностических характеристик заболевания.

3. Установлен дисбаланс системного иммунного ответа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом: уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови выше нормы (ИЛ-5 у 73,2% пациентов, ИЛ-8 у 20,7% пациентов, ФНО- α у 48,8% пациентов, $p<0,05$), а уровень противовоспалительных цитокинов соответствует показателю здоровых лиц (ИЛ-4 у 97,6% пациентов, ИЛ-10 у 96,3% пациентов и ИЛ-13 у 97,6% пациентов, $p>0,05$). Факторами рецидивирования полипозного процесса являются: повышенные уровни в сыворотке крови иммуноглобулина E (RR=3,5 (1,83–6,7)), секреторного иммуноглобулина A (RR=2,93 (1,31–6,57)) и интерлейкина-8 (RR=3,95 (1,90–8,21)), которые определяют построение модели прогноза на первом этапе формирования группы риска.

4. Варианты морфофункционального строения полипозной ткани: отечный (37,8%), фиброзно-воспалительный (53,7%) и железистый (8,5%) являются диагностическими критериями клинического течения заболевания. Патоморфологическими признаками рецидивирования полипозного процесса являются: значительное утолщение базальной мембраны (RR=1,96 (1,05–2,87)), выраженная эозинофилия (RR=2,79 (1,70–3,88)), признаки гиперплазии покровного эпителия (RR=4,13 (1,38–6,09)) и интенсивное склерозирование стромы (RR=2,92 (1,70–4,15)), которые определяют построение модели прогноза на втором этапе формирования группы риска.

5. Многофакторный анализ методом «Дерево классификаций» определил модель прогноза возникновения рецидива заболевания и формирование клинических групп риска, что наряду с данными эндоскопического исследования носовой полости (III–IV стадия полипозного процесса (RR=2,74 (1,41–5,32)), компьютерной томографии околоносовых пазух (III–IV стадия полипозного процесса (RR=2,90 (1,38–6,09)) и бактериологического

исследования определяет схему ступенчато используемых диагностических мероприятий и дифференцированную лечебную тактику.

6. Разработан и внедрен в клиническую практику комплекс лечебных мероприятий с учетом установленных эндо- и фенотипических форм заболевания. Пациенты с отечной и отечно-фиброзной формами полипозного процесса I–II стадий распространенности подлежат изолированному консервативному лечению с положительным исходом у 71,1% пациентов ($\chi^2=49,6$; $p=0,0001$). При III–IV стадии распространенности полипозного риносинусита показано сочетание хирургического и консервативного лечения, направленного на различные звенья патогенеза. Объем и этапность вторичной медицинской профилактики зависят от наличия факторов рецидива заболевания. Доказана эффективность разработанной схемы лечения, которая характеризуется статистически значимым снижением доли пациентов с рецидивом заболевания с 35,0% до 13,6% у пациентов с выявленным риском рецидивирования ($p<0,01$) и с 35,0% до 4,8% у пациентов без выявленного риска рецидивирования ($p<0,01$), с сохранением положительного морфофункционального результата в течение 4-х лет после выполнения хирургического этапа лечения.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск, анализ отечественной и зарубежной литературы с оценкой актуальности выбранной темы диссертационного исследования, проблемных вопросов и путей их решения – личный вклад 100%. Самостоятельно определены цель и задачи исследования, а также выбор объема и методов исследования. Соискателем самостоятельно разработан дизайн планируемого исследования, проведен сбор первичного материала, проспективный и ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов (форма № 003/у – 07) и протоколов хирургических вмешательств, сформирована электронная база данных, выполнена статистическая обработка и анализ всех результатов исследования. Соискателем лично получены основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации (личный вклад 100%).

Автор совместно с соавторами в экспериментальных условиях ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» разработал модель формирования полипозного процесса слизистой оболочки полости носа лабораторных животных, изучил его патогенетические механизмы (личный вклад 80%).

Совместно с соавторами проведен забор материала для бактериологического исследования и проведен анализ полученных результатов (личный вклад 77%). Автором самостоятельно проанализированы результаты иммунологических исследований сыворотки крови и патоморфологических

исследований полипозной ткани пациентов с ХПРС с выделением значимых критериев (личный вклад 85%).

Автором самостоятельно разработаны алгоритмы диагностики и лечения, лично проведена оценка их эффективности (личный вклад 80%).

Автором совместно с соавторами разработано 4 способа диагностики и лечения ХПРС, изложенные в заявках на выдачу патента Республики Беларусь и Евразийского патентного ведомства с полученными уведомлениями о положительном результате предварительной экспертизы (личный вклад 70%).

Соискателем совместно с соавторами разработаны 3 метода оказания медицинской помощи, изложенные в инструкциях по применению, которые утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь (личный вклад 80%). Соискателем на основании статистического анализа оценена клиническая эффективность разработанных методов (личный вклад 100%).

Основные научные результаты, представленные в диссертации, опубликованы в научных работах: экспериментальных исследований (моделирование локальных хронических воспалительных процессов в полости носа лабораторных животных с изучением в эксперименте патогенетических механизмов развития полипозного процесса) – в статьях [7, 10, 13, 15, 17, 19], вклад диссертанта 70%; бактериологических исследований (определение микробиологического спектра околоносовых синусов) – в статьях [2, 3, 9, 21, 24], материалах конференций [34], вклад диссертанта 80%; иммунологических исследований (определение диагностически значимых иммунологических маркеров) – в статьях [10, 11, 15, 16, 19, 20, 26], материалах конференций [36, 38, 39, 40, 41, 42], вклад диссертанта 80%; патоморфологических исследований (определение диагностически значимых патоморфологических критериев) – в статьях [13, 19, 22, 27], вклад диссертанта 80%, материалах конференций [37, 41, 42]; разработки и применения модели прогноза риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита – в статьях [10, 13, 14, 16, 19, 20, 25, 27], материалах конференций [36, 41, 42], вклад диссертанта 70%; применения разработанных схем диагностики и дифференцированного комбинированного лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом – в статьях [1, 4, 5, 6, 8, 12, 14, 18, 23, 25, 27], материалах конференций [28, 29, 30, 31, 32, 33, 35], вклад диссертанта 80%. Все опубликованные работы подготовлены автором самостоятельно или в соавторстве.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: второй международной белорусско-польской конференции по оториноларингологии «Актуальные проблемы оториноларингологии» (Гродно, 2003); 4-й международной белорусско-польской конференции

оториноларингологов «Актуальные вопросы фармакотерапии в оториноларингологии» (Гродно, 2007); 6-м съезде оториноларингологов Республики Беларусь «Новые технологии в оториноларингологии» (Гродно, 2008); заседании городского общества оториноларингологов (Минск, 2008); республиканской научно-практической конференции «Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и уха: современное состояние проблемы» (Гомель, 2009); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Аллергические риниты, новые направления в диагностике и лечении» (Минск, 2010); республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы оториноларингологии» (Брест, 2012); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современный подход к лечению и диагностике хронических полипозных риносинуситов» (Минск, 2012); 24th Congress of the European Rhinologic Society and the 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose (Toulouse, France, 2012); 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CEORL-HNS Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Acropolis Congress Center (Nice, France, 2013); IFOS 20th World Congress (Seoul, Korea, 2013); 7-м съезде оториноларингологов Республики Беларусь (Брест, 2013); 25th congress of European rhinologic society and 33rd International symposium on infection & Allergy of the nose (Amsterdam, Netherlands, 2014); the 6th World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base and Spine and Second Global Update on FESS, the Sinuses and the Nose (Milan, Italy, 2014); 2-й конференции оториноларингологов и сурдологов ФМБА России с международным участием (Красноярск, 2014); 16th World Congress of Rhinology (Sao Paulo, Brazil, 2015); 3th Congress of European ORL-HNS (Prague, Czech Republic, 2015); 8-м съезде оториноларингологов Республики Беларусь (Гомель, 2016); IFOS ENT World Congress (Paris, France, 2017), республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы оториноларингологии на современном этапе» (Минск, 2017).

Результаты исследования внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии», оториноларингологических отделений областных больниц Республики Беларусь, учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е.Савченко» г. Минска и др. (всего 21 акт внедрения).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, из них 27 (12,9 авторских листа) – в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней

и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, в том числе статей в журналах СНГ – 3, статей в журналах Республики Беларусь – 24. Статей в рецензируемых журналах, научных сборниках, материалах съездов, конференций, симпозиумов – 4 (0,5 авторских листа), из них в СНГ – 1; тезисов докладов – 11 (0,7 авторских листа), в том числе тезисов конференций дальнего зарубежья – 10, тезисов конференций Республики Беларусь – 1.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, а также получены 4 уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявкам на выдачу патента Республики Беларусь (1) и Евразийского патентного ведомства (3).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, 8 глав, заключения, библиографического списка (22 страницы), списка публикаций соискателя (6 страниц), содержит 79 таблиц (18 страниц), 72 рисунка (23 страницы), 28 приложений. Библиографический список включает в себя 263 литературных источника (136 – на русском языке, 127 – на иностранных языках) и 45 собственных публикаций автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование, направленное на формирование локального хронического воспалительного процесса в полости носа, проведено в соответствии с рекомендациями мирового сообщества «Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986) на 45 белых крысах линии «Рандомбредные» массой тела $214,0 \pm 0,61$ г, которые содержались в стандартных условиях вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» и соответствовали критериям для проведения исследований в условиях хронических опытов.

Животные были разделены на 5 групп в зависимости от вида инстиллируемого интраназально вещества:

– животным 1 группы (контрольной) ежедневно в 9.00 интраназально инстиллировали воду для инъекций (n=9);

– животным 2 группы (опытной) ежедневно в 9.00 интраназально инстиллировали эндотоксин кишечной палочки – липополисахарид (ЛПС) (n=9);

– животным 3 группы (опытной) ежедневно в 9.00 интраназально инстиллировали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (n=9);

– животным 4 группы (опытной) ежедневно в 9.00 интраназально, последовательно с интервалом до 20 с инстиллировали ЛПС и АСК (n=9);

– животным 5 группы (опытной) два раза в неделю (вторник, четверг) в 9.00 и в 16.00 интраназально, последовательно с интервалом до 20 с инстиллировали ЛПС и АСК (n=9).

Еженедельно у крыс всех групп регистрировали массу тела, оценивали характер защитных рефлексов по величине латентного периода ноцицептивного рефлекса (аналгезиметр Hotplate LE 7406 (Stoelting, США)) и изменениям глубокой температуры тела (электротермометр Physitemp (США)).

Оценка патоморфологических изменений слизистой оболочки полости носа крыс проводилась через 75 суток у 2–3 животных из каждой группы после декапитации (микроскоп Optec ВК 5000 (КНР), окраска гематоксилин и эозин).

Через 100 суток после завершения формирования модели выполнена оценка изменений глубокой температуры тела в ответ на повторные инстилляции раздражителей (ЛПС и АСК) у крыс опытных групп (измерения глубокой температуры тела осуществляли через 1 сутки после инстилляции). Контролем служили животные 1-й группы, которым аналогичным образом вводилась вода для инъекций.

Общий объем клинического исследования составили 450 пациентов с диагнозом «Хронический полипозный риносинусит», средний возраст пациентов $45,29 \pm 0,63$ (M \pm m), из них 215 мужчин (47,8%), 235 женщин (52,2%), проходивших обследование и лечение в ГУ «РНПЦ оториноларингологии» в период 2010–2016 гг.

На первом этапе проведено одномоментное поперечное исследование, объем которого составил 450 пациентов. У всех пациентов выполнено количественное определение микробного спектра содержимого околоносовых пазух с последующим учетом пациентов с выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами (более 10^4 КОЕ/мл). Углубленное исследование клеточного состава полипозной ткани осуществлено на выборке пациентов, объем которой составил 40 единиц наблюдений, путем взятия мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани на предметные стекла с последующим цитологическим исследованием (микроскоп Leica DM 2500, Германия; окраска по Романовскому–Гимзе).

На втором этапе клинического исследования для обоснования алгоритма обследования пациентов с ХПРС сформирована выборочная группа пациентов, объем наблюдений которой рассчитан по номограмме Альтмана и составил 82 пациента (средний возраст $44,12 \pm 0,62$ года). Формирование выборки осуществлялось по типологическому признаку на основании критериев включения: установленный впервые диагноз «Хронический полипозный

риносинусит», длительность заболевания не более 2-х лет и критериев исключения: наличие иных острых воспалительных заболеваний, тяжелой соматической сопутствующей патологии, хронический полипозный риносинусит на фоне генетической патологии (синдром Картагенера, муковисцидоз и др.), ХПРС как симптом триады Видаля, проведенное ранее консервативное или хирургическое лечение по поводу ХПРС.

Пациентам данной группы проведено одномоментное поперечное исследование, включающее: сбор жалоб пациентов и анамнеза, эндоскопическое исследование полости носа (торцевой эндоскоп Medicon EG, Германия) с определением стадии полипозного процесса (И.Б. Солдатов, 1997), компьютерная томография околоносовых пазух, передняя активная риноманометрия (риноманометр «Heinemann», Германия), бактериологическое определение микробного спектра околоносовых пазух, определение иммунологических показателей сыворотки крови (уровни иммуноглобулинов (Ig) классов G, M, A, E и sIgA и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО-альфа) (спектрофотометр вертикального сканирования STATFAX 3200, США), патоморфологическое исследование полипозной ткани (микроскоп Leica DM 2500, Германия, окраска гематоксилин и эозин).

Третьим этапом пациентам данной группы (n=82) проведено проспективное когортное исследование в течение 4-х лет для определения признаков рецидивирования полипозного процесса по данным эндоскопического исследования полости носа с последующей поэтапной стратификацией совокупности по качественным и количественным признакам и построением модели прогноза для идентификации наличия либо отсутствия риска рецидивирования ХПРС.

Четвертым этапом для сравнительной оценки эффективности применения разработанного алгоритма диагностики и дальнейшего дифференцированного лечения пациентов с ХПРС сформирована выборочная группа пациентов с установленным впервые диагнозом «Хронический полипозный риносинусит», объем которой составил 184 единиц наблюдения, из них:

– основная группа пациентов с объемом наблюдений 124 пациента в возрасте $38,75 \pm 1,22$ лет ($M \pm m$), из них 68 женщин и 56 мужчин (54,80% и 45,20% соответственно), которые были обследованы согласно разработанному алгоритму [43, 45] и пролечены дифференцированно в зависимости от стадии распространенности полипозного процесса, патоморфологической структуры полипозной ткани, наличия либо отсутствия риска рецидивирования [44]. Наблюдение за пациентами осуществляли через 1 месяц, в последующем – 1 раз в три месяца в течение 1-го года, в течение последующих 4-х лет – 1 раз в 6 месяцев. Выполняли эндоскопическое

исследование полости носа, переднюю активную риноманометрию, бактериологическое и иммунологическое исследования по показаниям;

– группа сравнения с объемом наблюдений 60 пациентов в возрасте $39,12 \pm 1,06$ лет ($M \pm m$), из них 32 женщины и 28 мужчин (53,30% и 46,70% соответственно). Критерием включения пациентов явилась III–IV стадия полипозного процесса. Наблюдение за пациентами осуществляли 1 раз в 6 месяцев в течение 4-х лет, выполняли эндоскопическое исследование полости носа и переднюю активную риноманометрию.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, в том числе методов описательной статистики, оценки достоверности (критерий Стьюдента; Chi-square, χ^2). Статистический анализ включал: проверку нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро–Уилка, анализ таблиц сопряженности. Сравнительный анализ количественного признака в независимых группах осуществлялся с использованием критериев: Mann–Whitney test, качественного признака – Chi-square test, χ^2 , критерий χ^2 с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square χ^2) для малых групп, двухсторонний вариант точного критерия Фишера (Fisher exact p, two-tailed) для четырехпольных таблиц. При анализе количественного признака в зависимых группах использовался Wilcoxon test, p. Оценка взаимосвязей признаков проводилась с использованием метода корреляционного анализа – тест Пирсона (r, p). Проведен многофакторный анализ, основанный на одном из методов оценки влияния факторов риска развития рецидива у пациентов с ХПРС – метод «Дерево классификаций», позволяющий построить модель прогноза рецидивирования полипозного процесса у пациентов с ХПРС. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M – средняя величина, 95% ДИ – доверительный интервал средней величины, n – объем выборки анализируемой группы, RR – относительный риск, p – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США, лицензия № AXXR012E839529FA).

Основные результаты исследования

Экспериментальная часть

Для определения характера изменений, возникающих в организме при хроническом воспалении в носовой полости, выполнено экспериментальное моделирование хронического воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа лабораторных животных с использованием локальных

инфекционно-аллергических раздражителей – эндотоксина кишечной палочки (липополисахарида, ЛПС) и ацетилсалициловой кислоты (АСК).

У крыс опытных групп через две недели после начала эксперимента были отмечены изменения поведенческих реакций, которые характеризовались возрастанием поисковой активности крыс в крестообразном лабиринте. У крыс контрольной группы изменений поведенческих реакций зафиксировано не было.

До введения растворов масса тела крыс опытной и контрольной групп достоверно не отличалась друг от друга и составляла $214,1 \pm 0,69$ г; $214,0 \pm 0,75$ г; $213,6 \pm 0,77$ г; $214,1 \pm 0,81$ г; $213,7 \pm 0,69$ г у животных 1–5 групп соответственно (Mann–Whitney test, $p \geq 0,05$). Анализ динамики массы тела лабораторных животных 1-й группы (контрольной) через 75 суток после начала эксперимента показал статистически значимый прирост, который составил $173,41 \pm 0,69$ г и был статистически значимо выше прироста массы тела крыс опытных групп ($99,01 \pm 0,51$ г; $101,7 \pm 0,71$ г; $96,1 \pm 0,79$ г; $101,2 \pm 0,72$ г соответственно, Mann–Whitney test $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{1-4} < 0,05$, $p_{1-5} < 0,05$).

При регистрации латентного периода ноцицептивного рефлекса (ЛПНР) через 1 неделю статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. ЛПНР у крыс через 30 минут после аппликации воды составил $7,1 \pm 0,08$ с, а после ЛПС и/или АСК – $6,9 \pm 0,09$ с; $7,0 \pm 0,10$ с; $6,8 \pm 0,07$ с; $7,2 \pm 0,11$ с (Mann–Whitney test, $p \geq 0,05$). Анализ динамики ЛПНР в контрольной группе крыс показал отсутствие статистически значимого снижения – через 75 суток после начала эксперимента величина ЛПНР составила $7,1 \pm 1,0$ с (Wilcoxon test, $p \geq 0,05$). Анализ динамики ЛПНР у крыс опытных групп показал статистически значимое снижение данного показателя – через 75 суток после начала эксперимента величина ЛПНР у крыс опытных групп была примерно одинаковой ($2,1 \pm 0,07$ с; $2,0 \pm 0,08$ с; $1,9 \pm 0,11$ с и $1,8 \pm 0,12$ с соответственно) и статистически значимо ниже таковой, зарегистрированной на 1-й неделе введения (Wilcoxon test, $p < 0,05$). Наиболее значимое снижение ЛПНР отмечено у животных опытных групп 4 и 5 (после сочетанного введения АСК и ЛПС) – у животных 4-й группы ЛПНР снижался в 3,6 раза с $6,8 \pm 0,07$ с до $1,9 \pm 0,11$ с, у животных 5-й группы – в 4,0 раза с $7,2 \pm 0,11$ с до $1,8 \pm 0,12$ с (Wilcoxon test, $p < 0,05$).

Начальные значения глубокой температуры тела лабораторных животных всех исследуемых групп статистически значимо не отличались друг от друга (Mann–Whitney test, $p \geq 0,05$). В ходе проведения эксперимента глубокая температура тела у животных контрольной группы изменялась статистически незначимо (Wilcoxon test, $p \geq 0,05$) – были отмечены колебания в пределах $0,3–0,5^\circ\text{C}$, что отражало естественные терморегуляторные реакции. Температура тела у животных опытных групп была достоверно выше в течение

всего периода наблюдений по сравнению с температурой тела животных контрольной группы (Mann–Whitney test, $p < 0,05$) и в сравнении с исходными показателями (Wilcoxon test, $p < 0,05$).

Повторные инстилляциии раздражителей через 100 суток после завершения формирования модели не выявили статистически значимых колебаний глубокой температуры тела у лабораторных животных опытных групп (Wilcoxon test, $p \geq 0,05$), что свидетельствует о развившейся толерантности и является признаком сдвигов показателей иммунитета.

Изучение патоморфологической картины слизистой оболочки полости носа животных опытных групп выявило патоморфологические признаки хронического гиперпластического воспаления: резкое утолщение слизистой оболочки, которая на всем протяжении была выстлана многослойным плоским эпителием с базально-клеточной гиперплазией разной степени выраженности, фиброз стромы с умеренно выраженной диффузной круглоклеточной инфильтрацией.

Таким образом, локальное моделирование воспалительного процесса является триггером системного иммунного ответа, что доказывает констатация интенсификации процессов метаболизма у животных (снижение прироста массы тела), а также активация защитных реакций (изменение порогов болевого восприятия и глубокой температуры тела, возрастание поисковой активности лабораторных животных). Полученные в ходе эксперимента данные определили необходимость поиска диагностических характеристик хронического полипозного риносинусита в виде маркеров иммунологического статуса и патоморфологических особенностей строения полипозной ткани.

Клиническая часть

Результаты бактериологического исследования аспирата околоносовых синусов

При бактериологическом исследовании микрофлора в этиологически значимом количестве выделена у 35,6% пациентов ($n=160$) с преобладанием *Staphylococcus aureus* (33,8%). Реже были выделены *Moraxella catarrhalis* (16,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (15,6%), *Staphylococcus Epidermidis* (15,0%), *Escherichia coli* (13,1%) и др. Удельный вес пациентов с выделенной Грам-положительной микрофлорой составил 53,3%, с Грам-отрицательной – 44,2%, мицелий был выделен у 4 пациентов (2,5%), из них в 2-х наблюдениях – в сочетании с *Staphylococcus Epidermidis* и *Escherichia coli*.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани установлено, что у 85% пациентов с выделенной в этиологически значимом количестве микрофлорой наблюдался нейтрофильный тип мазков-отпечатков, причем увеличение количества микрофлоры приводило к увеличению количества нейтрофилов ($r=0,9$, $p < 0,05$)

и к снижению количества эозинофилов ($r=-0,59$, $p<0,05$). Полученные результаты доказывают роль микробной флоры в формировании нейтрофильных форм полипов и обосновывают избирательное назначение пациентам данной группы антибактериальных средств широкого спектра действия.

Результаты анализа иммунологического статуса пациентов с ХПРС

Анализ иммуноглобулинового статуса пациентов с ХПРС показал, что уровни IgG, IgE, секреторного IgA были статистически значимо выше по сравнению с показателями нормы ($p<0,001$). Статистически значимых отличий от показателей нормы уровней IgM и общего IgA не установлено ($p>0,05$). Удельный вес пациентов с уровнем IgG выше нормы составил 90,2% ($n=74$), уровнем IgM выше нормы – 53,7% ($n=44$), уровнем IgE выше нормы – 45,1% ($n=37$), общего IgA – 45,1% ($n=37$) и sIgA – 31,7% пациентов ($n=26$) (таблица 1).

Таблица 1. – Удельный вес пациентов с ХПРС с различными уровнями сывороточных иммуноглобулинов ($n=82$)

Классы Ig	Уровни Ig					
	выше нормы		норма		ниже нормы	
	n	%	n	%	n	%
IgG	74	90,2	7	8,6	1	1,2
IgM	44	53,7	7	8,6	31	37,7
IgE	37	45,1	40	48,8	5	6,1
IgA	37	45,1	45	54,9	0	0
sIgA	26	31,7	25	30,5	31	37,8

Примечание – Показатели нормы согласно калибровочным стандартам составили (M, 95% ДИ): IgG (г/л) – 12,37 (9,33–15,27); IgM (г/л) – 1,63 (1,17–2,09); IgE (МЕ/л) – 50,0 (37,5–62,5); IgA (г/л) – 2,15 (1,3–3,0); sIgA (г/л) – 5,47 (3,78–7,16)

Анализ четырехлетнего периода наблюдений выявил рецидив ХПРС у 21 пациента (25,6%, $n=82$). Сравнительный анализ уровня Ig в сыворотках крови пациентов с рецидивами и без рецидивов свидетельствует о статистически значимых различиях удельного веса пациентов с различными уровнями данных показателей (таблица 2).

У большинства пациентов с рецидивами и без рецидивов ХПРС наблюдался уровень IgG выше нормы – 95,2% и 88,6% соответственно (Fisher exact p, two-tailed $p=0,4$). Установлено, что удельный вес пациентов с уровнем IgM выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов и составлял 80,9% и 47,5% соответственно (Fisher exact p, two-tailed $p=0,01$). Значения IgE выше нормы отмечались у всех пациентов с рецидивами ХПРС (100%) и у 26,2% пациентов без рецидивов (Yates corrected $\chi^2=24,3$ $p=0,0001$; Fisher exact p, two-tailed $p=0,0001$). Удельный вес пациентов с уровнем IgA выше нормы статистически значимо не отличался у пациентов

с рецидивами (42,9%) и без рецидивов ХПРС (45,9%), $p=1,0$. Удельный вес пациентов с уровнем sIgA выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами ХПРС, чем у пациентов без рецидивов и составлял 80,9% и 14,7% соответственно ($\chi^2=32,1$; $p=0,0001$).

Таблица 2. – Удельный вес пациентов с рецидивами (n=21) и без рецидивов ХПРС (n=61) в зависимости от иммуноглобулинового статуса

Классы Ig	Пациенты с рецидивами						Пациенты без рецидивов						p
	Уровни Ig												
	ниже нормы		норма		выше нормы		ниже нормы		норма		выше нормы		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
IgG	0	0	1	4,8	20	95,2	1	1,6	6	9,8	54	88,6	0,4
IgM	3	14,3	1	4,8	17	80,9	27	44,3	5	8,2	29	47,5	0,01
IgE	0	0	0	0	21	100	5	8,2	40	65,6	16	26,2	0,0001
IgA	0	0	12	57,1	9	42,9	0	0	33	54,1	28	45,9	1,0
sIgA	1	4,8	3	14,3	17	80,9	30	49,2	22	36,1	9	14,7	0,0001

Примечание – p – статистическая значимость различия (Chi-square test, Fisher exact p, two-tailed p)

Уровни IgM, IgE и sIgA были статистически значимо выше у пациентов с рецидивами полипозного процесса, чем без рецидивов ($p<0,01$). Установлено наличие взаимосвязей между числом рецидивов у пациентов и уровнем IgE выше нормы ($r=0,9$, $p<0,01$), уровнем sIgA выше нормы ($r=0,5$, $p<0,01$) и уровнем IgM выше нормы ($r=0,3$, $p<0,01$), что свидетельствует о том, что увеличение уровня данных иммуноглобулинов приводит к росту числа рецидивов у пациентов с ХПРС.

Уровни IgG и общего IgA у пациентов с рецидивами и без рецидивов полипозного процесса статистически значимо друг от друга не отличались ($p>0,05$).

Анализ цитокинового статуса пациентов с ХПРС показал, что уровень ИЛ-5 был статистически значимо выше по сравнению с показателем нормы ($p<0,001$). Статистически значимых отличий от показателей нормы уровней ФНО-альфа, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-13 не установлено ($p>0,05$).

У значительного числа обследованных пациентов наблюдались уровни выше нормы провоспалительных цитокинов: удельный вес пациентов с уровнем ФНО-альфа выше нормы составил 48,8% (n=40), уровнем ИЛ-8 выше нормы – 20,7% (n=17), уровнем ИЛ-5 выше нормы – 73,2% (n=60). Удельный вес пациентов с уровнями противовоспалительных цитокинов выше нормы был незначительный и составил: ИЛ-10 – 3,7% (n=3), ИЛ-4 – 2,4% (n=2), и ИЛ-13 – 2,4% (n=2) (таблица 3).

Таблица 3. – Удельный вес пациентов с ХПРС с различными уровнями сывороточных цитокинов (n=82)

Классы цитокинов	Уровни ИЛ			
	выше нормы		норма	
	n	%	n	%
ФНО- α	40	48,8	42	51,2
ИЛ-8	17	20,7	65	79,3
ИЛ-5	60	73,2	22	26,8
ИЛ-6	0	0	82	100
ИЛ-10	3	3,7	79	96,3
ИЛ-4	2	2,4	80	97,6
ИЛ-13	2	2,4	80	97,6

Примечание – Показатели нормы согласно калибровочным стандартам составили: ФНО- α – 0–6 пг/мл; ИЛ-8 – 0–10 пг/мл; ИЛ-5 – 0 пг/мл; ИЛ-6 – 0–10 пг/мл; ИЛ-10 – 0–20 пг/мл; ИЛ-4 – 0–4 пг/мл; ИЛ-13 – 0–44 пг/мл

Сравнительный анализ уровней цитокинов в сыворотках крови пациентов с рецидивами и без рецидивов ХПРС свидетельствует о статистически значимых различиях удельного веса пациентов с различными уровнями данных показателей (таблица 4).

Таблица 4. – Удельный вес пациентов с рецидивами (n=21) и без рецидивов ХПРС (n=61) в зависимости от цитокинового статуса

Классы цитокинов	Пациенты с рецидивами (n=21)				Пациенты без рецидивов (n=61)				p
	Уровни ИЛ								
	норма		выше нормы		норма		выше нормы		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ИЛ-8	5	23,8	16	76,2	60	98,4	1	1,6	0,0001
ИЛ-5	2	9,5	19	90,5	20	32,8	41	67,2	0,0001
ФНО- α	8	38,1	13	61,9	34	55,7	27	44,3	0,16
ИЛ-10	19	90,5	2	9,5	60	98,4	1	1,6	0,3
ИЛ-6	21	100	0	0	61	100	0	0	>0,05
ИЛ-4	20	95,2	1	4,8	60	98,4	1	1,6	0,9
И-13	21	100	0	0	60	98,4	1	1,6	0,57

Примечание – p – статистическая значимость различия (Chi-square test, Fisher exact p, two-tailed p)

Установлено, что удельный вес пациентов с уровнем ИЛ-8 выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов и составлял 76,2% и 1,6% соответственно ($\chi^2=20,58$; $p=0,0001$). Значения ИЛ-5 выше нормы отмечались у 90,5% пациентов с рецидивами ХПРС и у 67,2% пациентов без рецидивов (Yates corrected $\chi^2=18,6$; $p=0,0001$). Статистически значимые различия удельного веса пациентов с уровнями выше нормы ФНО- α ,

ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-13 у пациентов с рецидивами и без рецидивов ХПРС не установлены ($p>0,05$).

Уровни ИЛ-8 и ИЛ-5 были статистически значимо выше у пациентов с рецидивами полипозного процесса, чем без рецидивов ($p<0,01$). Уровни ФНО- α , ИЛ-10, 6, 4 и 13 у пациентов с рецидивами и без рецидивов полипозного процесса статистически значимо друг от друга не отличались ($p>0,01$).

Установлено наличие статистически значимых взаимосвязей между количеством рецидивов у пациентов, уровнем ИЛ-8 выше нормы ($r=0,61$, $p<0,01$) и уровнем ИЛ-5 выше нормы ($r=0,29$, $p<0,01$), что свидетельствует о том, что увеличение уровней данных интерлейкинов приводит к росту количества рецидивов у пациентов с ХПРС.

В ходе исследования не выявлены корреляционные зависимости между уровнями провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-5 и уровнями IgG ($r=-0,01$, $r=0,18$, $r=-0,13$, $r=0,09$ соответственно, $p>0,05$) и IgM ($r=-0,07$, $r=0,17$, $r=-0,05$, $r=0,14$ соответственно, $p>0,05$), что подтверждает наличие иммунного дисбаланса у пациентов с ХПРС.

Таким образом, значимыми иммунологическими показателями, характеризующими риск развития рецидива у пациентов с ХПРС, определены: уровни в сыворотке крови IgM, IgE, sIgA, ИЛ-8 и ИЛ-5. При оценке уровней относительных рисков данных показателей установлено: риск развития рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы в 3,5 раза выше, чем у пациентов с уровнем IgE, соответствующим норме (RR=3,50 (1,83–6,70)); уровнем sIgA выше нормы в 2,93 раза выше, чем у пациентов с уровнем sIgA, соответствующим норме (RR=2,93 (1,31–6,57)); уровнем ИЛ-8 выше нормы в 3,95 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ИЛ-8 (RR=3,95 (1,90–8,21)). Уровни относительного риска факторов IgM выше нормы и ИЛ-5 выше нормы составили 1,15 (0,63–2,12) и 1,35 (0,78–2,32) соответственно и исключены из построения дерева классификаций как незначимые.

Таким образом, в построение модели прогноза включены значимые факторы риска развития рецидива у пациентов с ХПРС: уровни выше нормы IgE, sIgA, ИЛ-8.

Патоморфологическая характеристика полипозной ткани у пациентов с ХПРС

У значительной доли пациентов при патоморфологическом исследовании полипозной ткани наблюдалось умеренное утолщение базальной мембраны (40,2%, $n=33$), отечное с частичным склерозированием строение стромы (63,4%, $n=52$), единичное количество желез (68,3%, $n=56$), эозинофилы в незначительном количестве (60,9%, $n=50$), нейтрофилы в незначительном количестве (62,2%, $n=51$), лимфоциты в незначительном количестве (70,7%,

n=58), слабая инфильтрация полипозной ткани (36,6%, n=30). При исследовании покровного эпителия наиболее значительным был удельный вес пациентов с респираторным эпителием и гиперплазией бокаловидных клеток (25,6%, n=21).

Доля пациентов с «молодыми» формами полипов составила 46,3% (n=38): отечный тип строения полипозной ткани выявлен у 37,8% пациентов (n=31) и железистый тип – у 8,5% пациентов (n=7); доля пациентов со «старыми» формами строения полипозной ткани (фиброзно-воспалительный тип) составила 53,7% (n=44).

Патоморфологическая характеристика полипозной ткани отличалась у пациентов с рецидивами и без рецидивов полипозного процесса. Для пациентов с рецидивами выделены следующие характерные признаки: значительное утолщение базальной мембраны (57,1% пациентов с рецидивами, 8,2% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$), выраженная эозинофилия (80,9% пациентов с рецидивами, 0% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$), значительное склерозирование стромы (80,9% пациентов с рецидивами, 3,3% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$), слабая полиморфноклеточная инфильтрация (76,2% пациентов с рецидивами, 23,0% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$). Доля пациентов с изменениями покровного эпителия в сторону гипер- и метаплазии среди пациентов с рецидивами ХПРС составила 90,5%, у пациентов без рецидивов данные изменения отсутствовали ($p < 0,01$).

Оценена значимость выделенных патоморфологических факторов в отношении риска рецидивирования. Установлено, что риск развития рецидива у пациентов с гиперплазией покровного эпителия в 4,13 раз выше, чем у пациентов с обычным строением покровного эпителия (RR=4,13 (1,38–6,09)); у пациентов с выраженной эозинофилией в 2,79 раз выше, чем у пациентов с умеренной и слабой эозинофилией (RR=2,79 (1,70–3,88)); у пациентов с выраженным утолщением базальной мембраны в 1,96 раз выше, чем у пациентов с умеренным и слабо выраженным утолщением (RR=1,96 (1,05–2,87)); у пациентов с выраженным склерозированием стромы в 2,92 раза выше, чем у пациентов с умеренным и слабым склерозированием (RR=2,92 (1,70–4,15)). Уровень относительного риска фактора «слабая полиморфноклеточная инфильтрация» RR составил 1,67 (0,66–2,67) и исключен из построения дерева классификаций как незначимый.

Таким образом, изменения покровного эпителия в сторону гиперплазии, выраженная эозинофилия, выраженное утолщение базальной мембраны, выраженное склерозирование стромы определены значимыми факторами риска развития рецидива у пациентов с ХПРС и включены в построение модели прогноза.

Результаты исследования позволили разработать модель прогноза риска развития рецидива у пациентов с ХПРС, обосновывающую алгоритм обследования пациентов с ХПРС [43, 45], который применен к 82 пациентам, входящих в группу для проведения проспективного когортного исследования. Алгоритм обследования включал: сбор жалоб и анамнеза пациентов, эндоскопическое исследование полости носа, оценку функции носового дыхания, компьютерную томографию околоносовых пазух, бактериологическое, иммунологическое и патоморфологическое исследования.

У 96,3% пациентов основной жалобой были жалобы на затруднение носового дыхания разной степени выраженности. 3 пациента (3,7%) не отмечали затруднения носового дыхания, это были пациенты с 1-й степенью назальной обструкции, которая регистрировалась по данным передней активной риноманометрии, но субъективно дискомфорта не вызывала. У 84,1% пациентов отмечены жалобы на выделения из полости носа, у 58,5% – на снижение обоняния и др.

Анализ данных эндоскопического исследования показал, что удельный вес пациентов с I стадией полипозного процесса составил 13,4% (n=11), II – 42,7% (n=35), III – 34,1% (n=28), с IV – 9,8% (n=8). Установлено, что риск развития рецидива у пациентов с III–IV стадиями полипозного процесса в 2,74 раза выше, чем у пациентов с I–II стадиями (RR=2,74 (1,41–5,32)).

При оценке функции носового дыхания пациентов с ХПРС число пациентов со слабой степенью обструкции составило 17 (20,7%), с умеренной – 39 (47,6%), выраженной – 26 (31,7%).

Анализ данных компьютерной томографии показал, что удельный вес пациентов с I стадией полипозного процесса составил 23,2% (n=19), II – 42,7% (n=35), III – 28,0% (n=23), с IV – 6,1% (n=5). Установлено, что риск развития рецидива у пациентов с III–IV стадиями в 2,90 раз выше, чем у пациентов с I–II стадиями (RR=2,90 (1,38–6,09)).

Результаты эндоскопического исследования полости носа и компьютерной томографии околоносовых синусов обосновали необходимость формирования клинических групп пациентов в зависимости от стадии распространенности полипозного процесса – I–II стадия и III–IV стадия соответственно. Определение риска рецидивирования целесообразно проводить у пациентов с III–IV стадиями распространенности процесса.

При бактериологическом исследовании (n=82) микробная флора в этиологически значимом количестве выделена у 30,5% пациентов с ХПРС (n=25). Установлено отсутствие значимой корреляционной зависимости ($r=-0,13$; $p>0,05$) между рецидивированием полипозного процесса и присутствием в этиологически значимом количестве микроорганизмов в бактериологическом посеве содержимого околоносовых пазух.

Построение модели прогноза риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита

Разработка модели прогноза осуществлена с учетом выделенных в результате проведенных исследований факторов риска рецидивирования ХПРС с применением многофакторного анализа, основанного на методе «Дерево классификаций». Процесс построения разделен на 2 этапа.

1 этап. Иммунологическое исследование с определением факторов риска рецидивирования.

1-й шаг: Оценка уровня IgE.

- 1.1. Если уровень Ig E норма или ниже, то риск рецидива у пациента отсутствует.
- 1.2. Если уровень Ig E выше нормы, то у пациента определяют уровень ИЛ-8.

2-й шаг: Оценка уровня ИЛ-8.

- 2.1. Если уровень ИЛ-8 норма, то у пациента определяют уровень sIgA.
- 2.2. Если значение ИЛ-8 выше нормы, то у пациента есть риск рецидива ХПРС.

3-й шаг: Оценка уровня sIgA.

- 3.1. Если уровень sIgA выше нормы, то у пациента есть риск рецидива ХПРС, проводится оценка патоморфологического строения полипозной ткани.
- 3.2. Если уровень sIgA норма или ниже, то риск рецидива у пациента отсутствует.

2 этап. Патоморфологическое исследование.

4-й шаг: Определение изменений покровного эпителия.

- 4.1. Если отсутствуют изменения покровного эпителия в сторону гиперплазии – у пациента определяют выраженность склероза стромы.
- 4.2. Если имеются изменения в сторону гиперплазии покровного эпителия – риск рецидива присутствует.

5-й шаг: Определение выраженности склероза стромы.

- 5.1. Если склероз стромы умеренный или слабый – риск рецидива отсутствует.
- 5.2. Если наблюдается выраженный склероз стромы – у пациентов определяют выраженность эозинофилии.

6-й шаг: Определение выраженности эозинофилии в полипозной ткани.

- 6.1. Если наблюдается выраженная эозинофилия – риск рецидива присутствует.
- 6.2. Если наблюдается умеренная или слабая эозинофилия – риск рецидива отсутствует.

Анализ ошибок классификации глобальной кросс-проверки показал, что всего лишь 4 пациента с рецидивом были неверно классифицированы и отнесены в группу пациентов без рецидива. Цена глобальной кросс-проверки составила 0,048, а стандартное отклонение равно 0,023, эти величины

незначительно отличались от цены кросс-проверки (0,10) и ее стандартной ошибки (0,035).

Таким образом, разработанная модель прогноза возникновения рецидива заболевания определяет формирование клинических групп риска, что наряду с данными эндоскопического исследования носовой полости, компьютерной томографии околоносовых пазух и бактериологического исследования обосновывает схему ступенчато используемых диагностических мероприятий и дифференцированную лечебную тактику.

Анализ эффективности дифференцированной тактики лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в зависимости от прогноза течения заболевания и риска рецидивирования полипозного процесса

Разработан и внедрен в клиническую практику комплекс медицинских услуг, направленных на диагностику и лечение ХРПС с учетом установленных эндо- и фенотипических форм заболевания. Оценка эффективности разработанного комплекса осуществлена у 124 пациентов с ХРПС, из них число пациентов с I стадией ХРПС по данным эндоскопии носовой полости составило 15 (12,1%), II – 42 пациента (33,9%), III – 43 (34,6%), с IV – 24 (19,4%) пациента соответственно. Согласно данным компьютерной томографии околоносовых пазух число пациентов с I стадией ХРПС составило 17 (13,7%), со II – 44 (35,5%), с III – 42 (33,9%), с IV – 21 (16,9%). При наличии различных стадий распространенности полипозного процесса по данным КТ и эндоскопии стадия определялась по максимальному поражению. Дальнейшая лечебная тактика была дифференцированной и зависела от стадии распространенности полипозного процесса.

Анализ результатов лечения пациентов с I–II стадиями распространенности полипозного процесса (n=51)

Тактика лечения пациентов данной группы зависела от результатов бактериологического исследования содержимого околоносовых пазух и патоморфологической структуры полипозной ткани. При бактериологическом исследовании микрофлора в этиологически значимом количестве была выделена у 15 пациентов (29,4%), что явилось показанием к назначению антибактериальных средств.

По результатам патоморфологического исследования у 49,0% пациентов (n=25) выявлен отечно-фиброзный тип строения полипозной ткани, отечный тип выявлен у 39,2% пациентов (n=20), преимущественный склероз наблюдался у 11,8% пациентов (n=6). Таким образом, у 88,2% пациентов (n=45) установлены «молодые» формы строения полипозной ткани, что определило использование консервативных методов лечения.

Для уточнения степени обструкции полости носа пациентам с отечной и отечно-фиброзной формами (n=45) была проведена передняя активная

риноманометрия, которая выявила: слабую степень обструкции правой и левой половины носа у 22,2% (n=10) и 17,8% пациентов (n=8) соответственно, умеренную – у 73,3% (n=33) и 80,0% пациентов (n=36) соответственно, выраженную – у 4,5% (n=2) и у 2,2% пациентов (n=1) соответственно.

Пациентам проведено консервативное лечение, включающее следующие составляющие:

1. Топические стероиды (мометазона фуруат) два раза в сутки по 2 инстиляции в течение трех месяцев.

2. Антибактериальные средства широкого спектра действия в течение 10 дней при содержании бактерий в этиологически значимом количестве (n=15).

Первый контрольный осмотр проводился через 1 месяц, получены следующие результаты (таблица 5).

Таблица 5. – Результаты консервативного лечения пациентов (n=45) через 1 месяц

Результаты лечения	Число пациентов				Общее число пациентов	
	отечная форма		отечно-фиброзная форма			
	n	%	n	%	n	%
Уменьшение полипов в размерах	14	70,0	11	44,0	25	55,6
Отсутствие изменений	6	30,0	14	56,0	20	44,4
Ухудшение	0	0	0	0	0	0

Эффективность консервативного лечения пациентов с I–II стадиями полипозного процесса с «молодыми» формами через 1 месяц характеризовалась положительным эффектом (уменьшением полипов в размерах) у 55,6% пациентов (n=25), из них у 70,0% пациентов с отежной формой (n=14) и у 44,0% пациентов (n=11) с отечно-фиброзной. У 44,4% пациентов (n=20) изменения отсутствовали, ухудшения не было отмечено ни у одного пациента.

По данным передней активной риноманометрии распределение пациентов в зависимости от степени назальной обструкции справа и слева изменилось: увеличился удельный вес пациентов со слабой степенью обструкции (с 22,2% и 17,8% до 46,7% и 42,2% соответственно, $p < 0,05$), уменьшился удельный вес пациентов с умеренной степенью обструкции (с 73,3% и 80,0% до 51,1% и 57,8% соответственно, $p < 0,05$) и с выраженной обструкцией (с 4,5% и 2,2% до 2,2% и 0% соответственно, $p < 0,05$).

Все пациенты продолжали консервативную терапию топическими стероидами (мометазона фуруат) два раза в день по 2 ингаляции в течение трех месяцев. Контроль осуществлялся через три месяца путем эндоскопического исследования носовой полости и передней активной риноманометрии, получены следующие результаты (рисунок 1, 2).

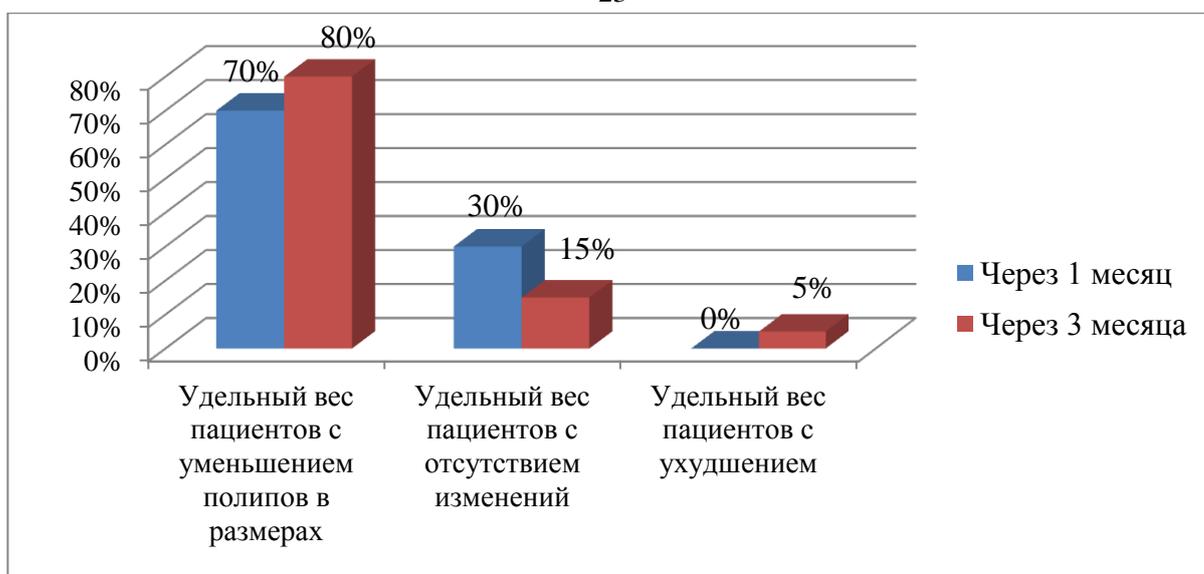


Рисунок 1. – Результаты консервативного лечения пациентов с отеочной стадией полипозного процесса через 3 месяца(n=20)

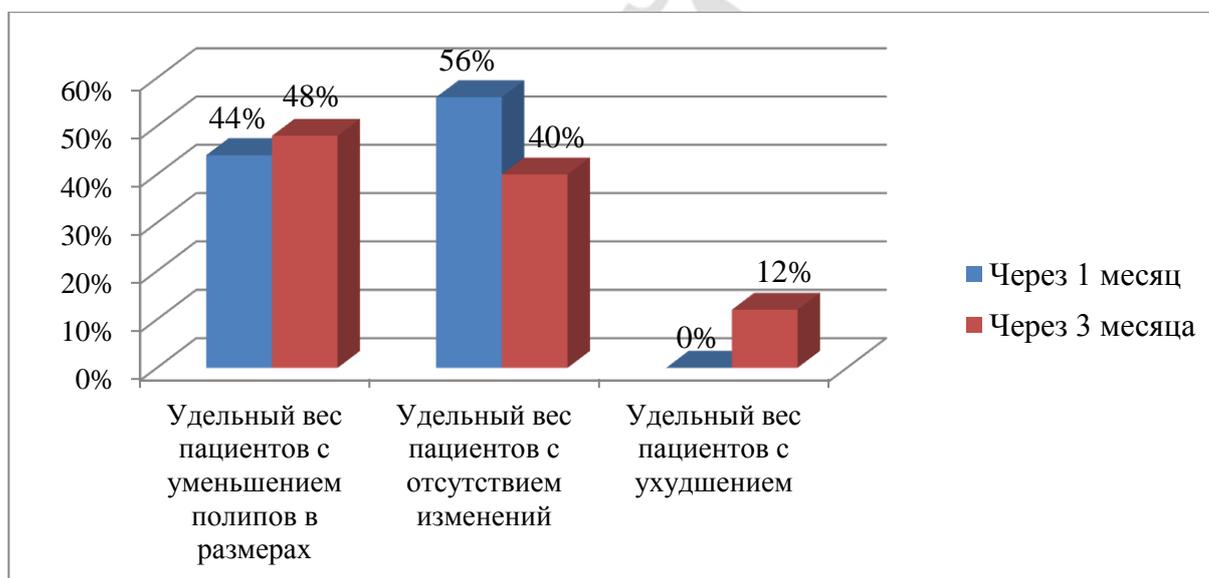


Рисунок 2. – Результаты консервативного лечения пациентов с отеочно-фиброзной стадией полипозного процесса через 3 месяца(n=25)

Таким образом, при проведении консервативного лечения в течение трех месяцев пациентам с I–II стадиями полипозного процесса с отеочной и с отеочно-фиброзной формами положительные результаты были отмечены у 28 пациентов (62,2%, n=45), из них у 16 пациентов с отеочной формой (80,0%, n=20) и 12 – с отеочно-фиброзной формой (48%, n=25). У 13 пациентов (28,9%, n=45) изменения отсутствовали, ухудшение было отмечено у 4 пациентов (8,9%, n=45), которые были направлены на хирургическое лечение.

Все пациенты с положительным эффектом (n=28) и с отсутствием изменений (n=13) в дальнейшем наблюдались: в течение первого года – 1 раз в 3 месяца, в последующем – 1 раз в 6 месяцев с повторением терапии

топическими стероидами 1 раз в 6 месяцев на 1 месяц и антибактериальной терапией один раз в 6 месяцев в течение 10 дней по показаниям.

В течение 4-х лет наблюдений отрицательная динамика (рост полипов в полости носа) выявлен у 13 пациентов (28,9%), они были направлены на хирургическое лечение.

Хирургическое лечение в течение 4-х лет наблюдений не потребовалось 32 пациентам (71,1%) с I–II стадиями полипозного процесса, из них у 60,0% наблюдалось улучшение риноскопической картины, у 11,1% – отсутствие изменений. Анализ эффективности лечения пациентов с I–II стадиями полипозного процесса в течение 4-х лет наблюдений показал статистически значимое увеличение доли пациентов с положительным исходом лечения (Yates corrected $\chi^2=49,6$; $p=0,0001$), что доказывает эффективность консервативной терапии отечных и отечно-фиброзных форм хронического полипозного риносинусита I–II стадии распространенности.

Анализ результатов лечения пациентов с III–IV стадиями распространенности полипозного процесса (n=73)

Лечение пациентов с отечным типом строения полипозной ткани (n=9) осуществлялось консервативно согласно описанной схеме. Анализ эффективности консервативного лечения пациентов данной группы показал статистически незначимое ($\chi^2=0,48$; $p=0,49$) увеличение доли пациентов с положительным исходом – уменьшение полипов в размерах выявлено у 1 пациента, остальные пациенты (n=8) направлены на хирургическое лечение. Полученные результаты лечения отечной формы полипозного риносинусита у пациентов с III–IV стадиями распространенности свидетельствуют о нецелесообразности консервативной терапии и необходимости первичного хирургического лечения.

Лечение пациентов со «старыми» формами полипов III–IV стадий распространенности (n=64) определялось наличием риска рецидива и выделенными в этиологически значимом количестве микроорганизмами.

Пациенты с выявленным риском рецидивирования ХПРС (n=22) были пролечены следующим образом:

1. Выполнено хирургическое лечение в зависимости от степени распространенности полипозного процесса (функциональная эндоскопическая ринохирургия).

2. Глюкокортикостероиды – внутривенно капельно раствор дексаметазона 0,4% – 1 мл на 150,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия до операции и первые два дня после операции.

3. Топические стероиды – мометазона фураат в течение 3 месяцев по 2 инстилляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

4. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) в течение 3 месяцев по 10 мг 1 раз в сутки.

5. При наличии микрофлоры в этиологически значимом количестве – антибактериальные средства широкого спектра действия в течение 10 дней.

Наблюдение за пациентами данной группы осуществляли первые три месяца ежемесячно, выполняли:

- 1) эндоскопическое исследование носовой полости;
- 2) переднюю активную риноманометрию.

Через три месяца проводился контроль интерлейкинового и иммуноглобулинового профилей (ИЛ-8, IgE, sIgA) с применением разработанной модели прогноза.

В течение первых трех месяцев эндоскопическое исследование и риноманометрия не выявили изменений со стороны носовой полости ни у одного пациента. Проведенный контроль иммунного статуса выявил изменения у 14 пациентов (63,6%, n=22), что явилось показанием для продления топической стероидной и антилейкотриеновой терапии до 6 месяцев послеоперационного периода. 8 пациентам был сделан перерыв до 6 месяцев послеоперационного периода.

Через 6 месяцев после выполнения хирургического лечения при контрольном осмотре ухудшение статуса по данным риноскопии отмечено у 1 пациента (4,5%), оно проявлялось полиповидным отеком в области среднего носового хода, субъективным ухудшением носового дыхания. Независимо от изменений состояния носовой полости всем пациентам проведена топическая стероидная и антилейкотриеновая терапия в течение одного месяца. Через 1 год после хирургического лечения ухудшение наблюдалось у 2 пациентов (9,1%), независимо от выявленных изменений всем пациентам проведена топическая стероидная и антилейкотриеновая терапия в течение одного месяца, антибактериальная терапия по показаниям, улучшение по данным эндоскопии и риноманометрии достигнуто у 1 пациента с ухудшением, наблюдение было продолжено.

Дальнейшее наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 4 лет (1 раз в 6 месяцев), 1 раз в 6 месяцев в течение 1 месяца повторялась топическая стероидная терапия, при выявлении изменений иммунного статуса – антилейкотриеновая терапия в течение 3-х месяцев, антибактериальная терапия по показаниям.

В течение 4-х лет наблюдений доля пациентов с положительным исходом составила 86,4% (n=19), рецидив наблюдался у 13,6% пациентов (n=3), они были направлены на хирургическое лечение.

Пациенты группы сравнения (n=60) пролечены стандартными методами (функциональная эндоскопическая ринохирургия в зависимости от

распространенности полипозного процесса и топические стероиды (мометазона фуроат) в каждый носовой ход по 2 инстилляции в течение 3 месяцев, контрольные осмотры осуществлялись 1 раз в 6 месяцев. В течение 4 лет наблюдений рецидив был выявлен у 35,0% пациентов (n=21).

Сравнительный анализ эффективности разработанной схемы диагностики и лечения пациентов с выявленным риском развития рецидива в течение 4 лет наблюдений показал статистически значимое отличие доли пациентов с положительным исходом: при применении разработанной схемы положительный исход наблюдался у 86,4% пациентов, в группе сравнения – у 65% пациентов (Fisher exact $p=0,04$), что доказывает эффективность применения разработанной схемы диагностики и последующего дифференцированного лечения.

Пациенты без выявленного риска рецидивирования ХПРС (n=42) пролечены следующим образом:

1. Выполнено хирургическое лечение в зависимости от степени распространенности полипозного процесса (функциональная эндоскопическая ринохирургия).

2. Топические стероиды – мометазона фуроат в течение 3 месяцев по 2 инстилляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

3. При наличии микрофлоры в этиологически значимом количестве – антибактериальные средства в течение 10 дней.

В течение первых 6 месяцев после выполнения хирургического лечения при контрольном осмотре патологические изменения со стороны носовой полости не выявлены ни у одного пациента. Через 9 месяцев ухудшение статуса по данным риноскопии отмечено у 1-го пациента (2,4%). Пациенту с выявленным ухудшением проведена топическая стероидная терапия в течение одного месяца с положительной динамикой.

Через 1 год после выполненного лечения ухудшение наблюдалось у 2-х пациентов (4,8%), им проведена топическая стероидная терапия в течение одного месяца, по результатам которой у 1-го пациента выявлена положительная динамика, еще у 1-го положительной динамики не наблюдалось, этот пациент направлен на хирургическое лечение.

В течение 4-х лет наблюдений доля пациентов с положительным исходом составила 95,2% (n=40), наличие признаков рецидивирования выявлено у 2 пациентов (4,8%), они были направлены на хирургическое лечение.

Сравнительный анализ эффективности разработанной схемы диагностики и лечения пациентов без выявленного риска развития рецидива в течение 4-х лет наблюдений показал статистически значимые отличия: при применении разработанной схемы положительный исход наблюдался у 95,2% пациентов, в группе сравнения – у 65% пациентов (Yates corrected $\chi^2=11,26$, $p=0,0008$), что

доказывает эффективность применения разработанной схемы диагностики и последующего дифференцированного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. При бактериологическом исследовании содержимого околоносовых пазух пациентов с ХПРС микробиота в этиологически значимом количестве выделена у 35,6% пациентов с ХПРС (n=160) с преобладанием *Staphylococcus aureus* (33,8%). Реже были определены *Moraxella catarrhalis* (16,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (15,6%), *Staphylococcus Epidermidis* (15,0%), *Escherichia coli* (13,1%) и др. Удельный вес пациентов с Грам-положительной микрофлорой составил 53,3%, с Грам-отрицательной – 44,2%, мицелий был выделен у 2,5% пациентов. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков с поверхности полипозной ткани установлено, что у 85% пациентов с выделенной в этиологически значимом количестве микрофлорой наблюдался нейтрофильный тип мазков-отпечатков, причем увеличение количества микрофлоры приводило к увеличению количества нейтрофилов ($r=0,9$, $p<0,05$) и к снижению количества эозинофилов ($r=-0,59$, $p<0,05$). Полученные результаты доказывают роль микробной флоры в формировании нейтрофильных форм полипов и обосновывают избирательное назначение пациентам данной группы антибактериальных средств широкого спектра действия [2, 3, 9, 21, 24].

2. Сочетанное многократное воздействие инфекционно-аллергических раздражителей на слизистую оболочку полости носа лабораторных животных приводит к развитию хронического гиперпластического воспаления слизистой оболочки носовой полости, патоморфологически проявляющегося выраженным фиброзом стромы, гиперплазией эпителия и значительной воспалительной инфильтрацией. Смоделированное локальное воспаление индуцирует сдвиги в иммунной системе организма, что доказывают: возрастание поисковой активности животных; интенсификация процессов метаболизма (снижение прироста массы тела крыс опытных групп ($99,01\pm 0,51$ г; $101,7\pm 0,71$ г; $96,1\pm 0,79$ г; $101,2\pm 0,72$ г соответственно, Mann–Whitney test $p<0,05$)), активация защитных реакций (снижение величины ЛПНР у крыс опытных групп ($2,1\pm 0,07$ с; $2,0\pm 0,08$ с; $1,9\pm 0,11$ с и $1,8\pm 0,12$ с соответственно, Wilcoxon test, $p<0,05$)), сдвиги глубокой температуры тела (повышение температуры тела у крыс опытных групп по сравнению с температурой тела крыс контрольной группы (Mann–Whitney test, $p<0,05$)), развившаяся толерантность в ответ на повторные инстилляционные раздражителей. Полученные в ходе эксперимента данные доказали взаимосвязь локального воспалительного и системного

иммунного ответов и определили необходимость поиска диагностических характеристик хронического полипозного риносинусита: маркеров иммунологического статуса и патоморфологических особенностей строения полипозной ткани [7, 10, 13, 15, 17, 19].

3. Анализ иммунного статуса пациентов с ХПРС (n=82) показал, что уровни IgG, IgE, секреторного IgA, ИЛ-5 были статистически значимо выше по сравнению с показателями нормы ($p<0,001$). Удельный вес пациентов с уровнем исследуемых показателей выше нормы составил: для IgG – 90,2%, IgM – 53,7%, IgE – 45,1%, общего IgA – 45,1% и sIgA – 31,7%. У значительного числа обследованных пациентов наблюдались повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа у 48,8% пациентов, ИЛ-8 – у 20,7%, ИЛ-5 – у 73,2%), тогда как удельный вес пациентов с повышенными уровнями противовоспалительных цитокинов был незначительный (ИЛ-10 – 3,7%, ИЛ-4 – 2,4% и ИЛ-13 – 2,4%), что доказывает наличие иммунного дисбаланса у пациентов с ХПРС.

Сравнительный анализ уровней иммуноглобулинов и интерлейкинов в сыворотках крови пациентов с рецидивами и без рецидивов свидетельствует о статистически значимых различиях удельного веса пациентов с различными уровнями данных показателей. Удельный вес пациентов с уровнем IgM выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов (80,9% и 47,5% соответственно ($p<0,05$)). Значения IgE выше нормы отмечались у всех пациентов с рецидивами ХПРС (100%) и у 26,2% пациентов без рецидивов ($p<0,05$). Удельный вес пациентов с уровнем sIgA выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами ХПРС, чем у пациентов без рецидивов (80,9% и 14,7% соответственно ($p<0,05$)). Удельный вес пациентов с уровнем ИЛ-8 выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов (76,2% и 1,6% соответственно ($p<0,05$)). Значения ИЛ-5 выше нормы отмечались у 90,5% пациентов с рецидивами ХПРС и у 67,2% пациентов без рецидивов ($p<0,05$). Установлено наличие взаимосвязей между числом рецидивов у пациентов и уровнем IgE выше нормы ($r=0,9$, $p<0,01$), уровнем sIgA выше нормы ($r=0,5$, $p<0,01$), уровнем IgM выше нормы ($r=0,3$, $p<0,01$), уровнем ИЛ-8 выше нормы ($r=0,61$, $p<0,01$) и уровнем ИЛ-5 выше нормы ($r=0,29$, $p<0,01$). При построении модели прогноза установлено, что риск развития рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы в 3,5 раза выше, чем у пациентов с уровнем IgE, соответствующим норме (RR=3,50 (1,83–6,70)); уровнем sIgA выше нормы в 2,9 раза выше, чем у пациентов с уровнем sIgA, соответствующим норме (RR=2,93 (1,31–6,57)), уровнем ИЛ-8 выше нормы в 3,9 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ИЛ-8 (RR=3,95 (1,90–8,21)).

Многофакторный анализ с применением метода «Дерево классификаций» позволил оптимизировать схему обследования пациентов с ХПРС и выделить наиболее значимые иммунологические показатели, которые необходимо использовать на первом этапе формирования группы риска рецидивирования ХПРС: уровни выше нормы в сыворотке крови IgE, sIgA, ИЛ-8 [10, 11, 15, 16, 19, 20, 26].

4. Установлены различные типы гистологического строения полипозной ткани у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. У значительной доли пациентов при патоморфологическом исследовании полипозной ткани наблюдалось умеренное утолщение базальной мембраны (40,2%), отечное с частичным склерозированием строение стромы (63,4%); единичное количество желез (68,3%), эозинофилы в незначительном количестве (60,9%), нейтрофилы в незначительном количестве (62,2%); лимфоциты в незначительном количестве (70,7%); слабая инфильтрация полипозной ткани (36,6%). При исследовании покровного эпителия наиболее значительным был удельный вес пациентов с респираторным эпителием и гиперплазией бокаловидных клеток (25,6%). Доля пациентов с «молодыми» формами полипов составила 46,3%: отечный тип строения полипозной ткани выявлен у 37,8% пациентов, железистый тип – у 8,5% пациентов; доля пациентов со «старыми» формами строения полипозной ткани (фиброзно-воспалительный тип) составила 53,7%.

Для пациентов с рецидивами выделены следующие характерные признаки: значительное утолщение базальной мембраны (57,1% пациентов с рецидивами, 8,2% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$), выраженная эозинофилия (80,9% пациентов с рецидивами, 0% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$), значительное склерозирование стромы (80,9% пациентов с рецидивами, 3,3% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$), слабая полиморфноклеточная инфильтрация (76,2% пациентов с рецидивами, 23,0% пациентов без рецидивов, $p < 0,01$). Доля пациентов с изменениями покровного эпителия в сторону гипер- и метаплазии среди пациентов с рецидивами ХПРС составила 90,5%, у пациентов без рецидивов данные изменения отсутствовали ($p < 0,01$). Значимыми в отношении рецидивирования определены: гиперплазия покровного эпителия (RR=4,13 (1,38–6,09)); выраженная эозинофилия (RR=2,79 (1,70–3,88)); выраженное утолщение базальной мембраны (RR=1,96 (1,05–2,87)); выраженное склерозирование стромы (RR=2,92 (1,70–4,15)).

Многофакторный анализ с применением метода «Дерево классификаций» позволил оптимизировать схему обследования пациентов с ХПРС и выделить наиболее значимые патоморфологические критерии, которые необходимо использовать на втором этапе формирования группы риска рецидивирования ХПРС: гиперплазия покровного эпителия, выраженная эозинофилия, выраженное склерозирование стромы [13, 19, 22, 27].

5. Разработан диагностический алгоритм обследования пациентов с хроническим полипозным риносинуситом с обоснованием необходимости формирования клинических групп в зависимости от стадии распространенности полипозного процесса (I–II и III–IV), патоморфологического строения полипозной ткани (отечная и фиброзная), наличия или отсутствия риска рецидивирования полипозного процесса (с применением многофакторного анализа на основе метода «Дерево классификаций») для определения последующей дифференцированной тактики лечения [10, 13, 14, 16, 19, 20, 25, 27].

6. Разработан и внедрен в клиническую практику комплекс медицинских услуг, направленных на диагностику, лечение и вторичную медицинскую профилактику ХРПС с учетом установленных эндо- и фенотипических форм заболевания. Выбор лечебной тактики определяется стадией распространенности полипозного процесса согласно данным эндоскопического исследования и компьютерной томографии околоносовых пазух.

Лечение пациентов с I–II стадиями распространенности полипозного процесса зависело от результатов бактериологического исследования содержимого околоносовых пазух и патоморфологической структуры полипозной ткани. У 88,2% пациентов установлены «молодые» формы строения полипозной ткани, что определило использование консервативных методов лечения. Анализ эффективности лечения пациентов с I–II стадиями полипозного процесса в течение 4-х лет наблюдений показал статистически значимое увеличение доли пациентов с положительным исходом лечения ($\chi^2=49,6$; $p=0,0001$), что доказывает эффективность консервативной терапии отечных и отечно-фиброзных форм хронического полипозного риносинусита I–II стадии распространенности.

Лечение пациентов со «старыми» формами полипов III–IV стадий распространенности полипозного процесса зависело от наличия риска рецидива и выделенной в этиологически значимом количестве микробиоты. Сравнительный анализ эффективности разработанной схемы диагностики, лечения и вторичной медицинской профилактики, использованной у пациентов с выявленным риском развития рецидива ХРПС и без выявленного риска в течение 4-х лет динамического наблюдения показал статистически значимое отличие доли пациентов с положительным исходом у 86,4% пациентов (Fisher exact $p=0,04$) и 95,2% пациентов (Yates corrected $\chi^2=11,26$; $p=0,0008$) соответственно, в отличие от группы сравнения – с положительным морфофункциональным результатом в 65% наблюдений [1, 4, 5, 6, 8, 12, 14, 18, 23, 25, 27].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Пациентам с ХПРС в качестве первого этапа диагностических мероприятий для определения стадии распространенности полипозного процесса следует проводить эндоскопическое исследование носовой полости и компьютерную томографию околоносовых пазух. В зависимости от распространенности полипозного процесса по данным эндоскопического исследования и КТ околоносовых пазух пациенты распределяются на 2 группы – I–II стадия и III–IV стадия соответственно [43, 45].

Лечение пациентов с I–II стадиями полипозного процесса зависит от степени зрелости полипозной ткани по данным патоморфологического исследования. Пациенты с «молодыми» формами (отечный полип) подлежат консервативному лечению: терапии топическими стероидами (мометазона фуроат) два раза в сутки по 2 инстилляции в течение трех месяцев; при положительном содержании бактерий в этиологически значимом количестве к лечению добавляются антибактериальные средства широкого спектра действия в течение 10 дней; контрольный осмотр проводится в течение первых трех месяцев 1 раз в месяц. Все пациенты с положительным эффектом в дальнейшем наблюдаются: в течение первого года – 1 раз в три месяца, в последующем – 1 раз в 6 месяцев с повторением терапии топическими стероидами 1 раз в 6 месяцев на 1 месяц и антибактериальной терапией в течение 10 дней один раз в 6 месяцев у пациентов с микрофлорой в этиологически значимом количестве. При ухудшении состояния – росте полипов в носовой полости и ухудшении данных передней активной риноманометрии пациенты направляются на хирургическое лечение [43, 44].

Лечение пациентов с I–II стадиями полипозного процесса и фиброзной формой строения полипозной ткани, так же как и пациентов с III–IV стадиями полипозного процесса зависит от наличия риска рецидивирования при применении разработанной модели прогноза [43, 44, 45].

Пациенты с выявленным риском рецидивирования ХПРС подлежат хирургическому лечению (функциональная эндоскопическая ринохирургия); терапии глюкокортикостероидами – внутривенно капельно раствор дексаметазона 0,4% – 1 мл на 150 мл 0,9% раствора хлорида натрия до операции и первые два дня после операции; топическими стероидами – мометазона фуроат в течение 3 месяцев по 2 инстилляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки; блокаторами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) в течение 3 месяцев по 10 мг 1 раз в сутки; антибактериальными средствами широкого спектра действия в течение 10 дней по показаниям. Наблюдение за данной группой пациентов осуществляют первые три месяца ежемесячно, через три месяца проводится контроль иммунного профиля с применением разработанной модели прогнозирования. Изменения иммунного статуса

являются показанием для продления топической стероидной и антилейкотриеновой терапии до 6 месяцев послеоперационного периода. Пациентам без изменений иммунного статуса осуществляется перерыв терапии до 6 месяцев послеоперационного периода. Через 6 месяцев независимо от состояния носовой полости всем пациентам проводится топическая стероидная и антилейкотриеновая терапия в течение одного месяца. Наблюдение за пациентами в течение 1-го года осуществляется первые три месяца ежемесячно, затем 1 раз в три месяца. Через 1 год после хирургического лечения при контрольном осмотре пациентам выполняются: эндоскопическое исследование носовой полости, бактериологическое исследование содержимого околоносовых синусов, иммунологическое обследование. Всем пациентам проводится топическая стероидная терапия, при изменениях иммунного статуса антилейкотриеновая терапия в течение одного месяца, антибактериальная терапия по показаниям. В последующий период наблюдение за пациентами осуществляется 1 раз в 6 месяцев [43, 44, 45].

Пациенты без выявленного риска рецидивирования ХПРС подлежат: хирургическому лечению (функциональная эндоскопическая ринохирургия); терапии топическими стероидами – мометазона фуруат в течение 3 месяцев по 2 инстилляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки; антибактериальными средствами широкого спектра действия в течение 10 дней по показаниям. Наблюдение за данной группой пациентов осуществляется первые три месяца ежемесячно, в дальнейшем за пациентами наблюдение осуществляется 1 раз в 6 месяцев, при росте полипов в носовой полости и ухудшении данных передней активной риноманометрии пациентам проводится топическая стероидная терапия в течение 1 месяца, при отсутствии положительной динамики пациенты направляются на хирургическое лечение [43, 44, 45].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в журналах**

1. Тимошенко, П. А. Препарат «Синупрет» в лечении параназальных синуситов / П. А. Тимошенко, Ю. Е. Еременко // Рецепт. – 2003. – № 5. – С. 65–67.
2. Буцель, А. Ч. Проявление грибкового дисбактериоза у больных параназальными синуситами на фоне антибактериальной терапии / А. Ч. Буцель, Ю. Е. Еременко // ARS medica. Искусство медицины. – 2009. – № 2. – С. 57–59.
3. Еременко, Ю. Е. Дисбактериоз у больных параназальными синуситами на фоне антибактериальной терапии и способы его коррекции / Ю. Е. Еременко, А. Ч. Буцель // Рецепт. – 2009. – № 3. – С. 43–46.
4. Метод эндоскопической дакриоцисториностомии в лечении патологии слезоотводящих путей / Е. И. Корженевич, Ю. Е. Еременко, Д. А. Затолока, Г. В. Корнелюк // Оториноларингология в Беларуси. – 2011. – № 1. – С. 114–120.
5. Хронический полипозный риносинусит в сочетании с аспирииндуцированной бронхиальной астмой – современные подходы к лечению / Л. Э. Макарина-Кибак, Ю. Е. Еременко, С. И. Сиделова, Т. Д. Андрианова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 18–23.
6. Еременко, Ю. Е. Исторические аспекты лечения хронического полипозного риносинусита / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович, П. Н. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 175–181.
7. Еременко, Ю. Е. Оценка факторов гуморального иммунитета у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович, С. И. Сиделова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 152–158.
8. Методы эндоназального удаления кист и единичных полипов верхнечелюстных пазух различных локализаций / И. И. Горноста́й, А. Н. Котович, Ю. Е. Еременко, А. Ю. Подрез // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 4. – С. 28–38.
9. Роль микробной флоры в развитии хронических полипозных риносинуситов / Ю. Е. Еременко, Л. Э. Макарина-Кибак, Д. А. Затолока, М. С. Зотикова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 53–61.
10. Еременко, Ю. Е. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами / Ю. Е. Еременко, Е. В. Шестакова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 2. – С. 63–68.

11. Еременко, Ю. Е. Роль аллергии в возникновении и развитии хронического полипозного риносинусита / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 2. – С. 103–108.

12. Еременко, Ю. Е. Роль нарушений архитектоники и аэродинамики полости носа в развитии хронического полипозного риносинусита / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 41–49.

13. Еременко, Ю. Е. Особенности патоморфологии носовых полипов / Ю. Е. Еременко, А. Ю. Гомон // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 48–54.

14. Еременко, Ю. Е. Выбор тактики лечения хронического полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 3. – С. 36–41.

15. Еременко, Ю. Е. Диагностически значимые критерии риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 39–45.

16. Еременко, Ю. Е. Иммунологические показатели пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами / Ю. Е. Еременко // Сиб. мед. обозрение. – 2015. – № 1. – С. 43–47.

17. Экспериментальная модель аспириновой триады / С. Г. Пашкевич, Ю. Е. Еременко, Г. П. Миронова, Ж. А. Гладкова, Т. Д. Андрианова, Д. П. Токальчик, С. Н. Рябцева, И. А. Деревянко, Ю. П. Стукач, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 3. – С. 58–62.

18. Еременко, Ю. Е. Десенситизация аспирином у пациентов с астматической триадой / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – № 1. – С. 99–105.

19. Еременко, Ю. Е. Определение риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 272–279.

20. Еременко, Ю. Е. Алгоритм диагностического обследования пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Ю. Е. Еременко // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 185–193.

21. Гребень, Н. И. Роль бактериальных биоплёнок в формировании воспалительных процессов в среднем ухе и верхних дыхательных путях / Н. И. Гребень, Ю. Е. Еременко, В. Долдова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 248–254.

22. Еременко, Ю. Е. Патоморфологическая структура полипозной ткани у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Ю. Е. Еременко // Мед. новости. – 2017. – № 5. – С. 63–66.

23. Еременко, Ю. Е. Консервативное лечение хронических полипозных риносинуситов / Ю. Е. Еременко // Здоровоохранение – 2017. – № 7. – С. 62–66.

24. Еременко, Ю. Е. Микробный пейзаж при острых бактериальных и хронических риносинуситах / Ю. Е. Еременко, С. И. Сиделова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 165–171.

25. Еременко, Ю. Е. Хронические полипозные риносинуситы: тактика дифференцированного лечения / Ю. Е. Еременко // Мед. журнал. – 2017. – № 3. – С. 89–95.

26. Еременко, Ю. Е. Иммуноглобулиновый статус пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Ю. Е. Еременко // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 150–153.

27. Еременко, Ю. Е. Возрастные особенности течения хронического полипозного риносинусита / Ю. Е. Еременко // Мед. совет. – 2017. – № 19. – С. 80–83.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

28. Аэрозоль «HUMER-150» в лечении патологии полости носа / А. Ч. Буцель, Е. Н. Мелешко, Ю. Е. Еременко, Т. А. Овчинникова, С. А. Кобрин // Республиканский съезд оториноларингологов : материалы 5 съезда, Минск, 30–31 мая 2002 г. / под ред. П. А. Тимошенко. – Минск, 2002. – С. 111–113.

29. Тимошенко, П. А. Опыт применения препарата «Синупрет» при лечении синуситов / П. А. Тимошенко, Ю. Е. Еременко // Современные проблемы оториноларингологии : материалы Рос. конф. оториноларингологов, Москва, 19–20 нояб. 2002 г. – М., 2002. – С. 393–394.

30. Лечебная тактика при риногенных орбитальных осложнениях / П. А. Тимошенко, Ю. Е. Еременко, Т. П. Тимошенко, Д. В. Паукова // Актуальные проблемы оториноларингологии : материалы и программа 2-й междунар. белорус.-польск. конф. оториноларингологов, Гродно, 29–30 мая 2003 г. / Гродн. гос. мед. ун-т, Гродн. обл. науч.-практ. о-во оториноларингологов, Упр. здравоохранения Гродн. облисполкома. – Гродно, 2003. – С. 93.

31. Тимошенко, П. А. Опыт медикаментозной терапии околоносовых синуситов / П. А. Тимошенко, Ю. Е. Еременко, А. И. Зяцькова // Актуальные вопросы фармакотерапии в оториноларингологии : материалы IV междунар. белорус.-польск. конф. оториноларингологов, Гродно, 25–26 мая 2007 г. / Гродн. гос. мед. ун-т, Гродн. обл. науч.-практ. о-во оториноларингологов,

Упр. здравоохранения Гродн. облисполкома ; [ред. О. Г. Хоров и др.]. – Гродно, 2007. – С. 140–142.

Тезисы докладов

32. Our experience in «Sinupret» usage for paranasal sinusitis treatment / L. E. Makaryna-Kibak, Y. Eremenko, Zh. V. Kaliadzich, N. Greben, E. S. Tishkevich // 24th Congress of the European Rhinologic Society and the 31st International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, Toulouse, 17–21 June, 2012. – Toulouse, 2012. – E-Poster P-053.

33. Еременко, Ю. Е. Дифференцированная терапия хронического полипозного риносинусита инфекционного генеза / Ю. Е. Еременко, С. И. Сиделова // Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе: тез. докл. 7 съезда оториноларингологов Респ. Беларусь, Минск, 21–22 окт. 2013 г. / Респ. науч.-практ. центр оториноларингологии, Белорус. о-во оториноларингологов. – Минск, 2013. – С. 117–118.

34. Eremenko, Yu. Microbial flora significance in chronic polypoid rhinosinusitis development / Yu. Eremenko, L. Makaryna-Kibak, P. Kulchitsky // Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery : 2nd Meeting of Eur. Acad. of ORL-HNS and CE ORL-HNS, Nice, 27–30 April 2013 : abstr. book / Acropolis Congress Center. – Nice, 2013. – Abst. PR70.

35. Makaryna-Kibak, L. E. Differentiated therapy of chronic polypoid rhinosinusitis / L. E. Makaryna-Kibak, Yu. E. Eremenko, S. I. Sidelova // IFOS Seoul 2013 : 20th World Congr. of the Int. Federation of Oto-Rhino-Laryngol. Soc., Seoul, 1–5 June 2013 : abstr. book / COEX Convention Center. – Seoul, 2013. – EP. 185.

36. Eremenko, Yu. Immunological parameters of blood serum in patients with chronic polypoid rhinosinusitis / Yu. Eremenko, L. Makaryna-Kibak // 25th congress of European rhinologic society and 33rd International symposium on infection & Allergy of the nose, Amsterdam, 22–26 June 2014 : abstr. book. – Amsterdam, 2014. – Abstr. ERS-0593.

37. Eremenko, Yu. Pathomorphological criteria of chronic polypoid rhinosinusitis / Yu. Eremenko // ENDOMILANO : 6th World Congress on Endoscop. Surg. for the Brain, Skull Base and Spine and Second update on FESS, the Sinuses and the Nose, Milan, 14–17 April 2014. – Milan, 2014. – E-Poster.

38. Makarynakibak, L. Blood serum cytokines in patients with chronic suppurative otitis media / L. Makarynakibak, Yu. Yaromenka // Rhinology 2015 : abstr. book 16th World Congress of Rhinology, Sao Paolo, April 30 – May 02, 2015. – Sao Paolo, 2015. – Abst. SB 107.

39. Yaromenka, Yu. The level of blood serum cytokines in patients with chronic polypoid rhinosinusitis / Yu. Yaromenka, H. Katovich // Abstract book 3th Congress of European ORL-HNS, Prague. – Prague, 2015. – P. 430.

40. Yaromenka, Yu. Polypoid rhinosinusitis and allergy: true or false? / Yu. Yaromenka, L. Makarynakibak // Rhinology 2015 : abstr. book 16th World Congress of Rhinology, Sao Paolo, April 30 – May 02, 2015. – Sao Paolo, 2015. – Abst. RH 058.

41. Yaromenka, Yu. The risk of recurrence of chronic polypoid rhinosinusitis in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease based on the immunological status of the organism / Yu. Yaromenka, H. Katovich // IFOS World Congress of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Paris, June 24–28, 2017. E-poster RA-CR-80.

42. Yaromenka, Yu. Nasal mucociliary clearance in patients with obstructive sleep apnea syndrome / Yu. Yaromenka, Z. Kaliadzich, O. Kornelyuk // IFOS ENT World Congress, Paris, France, June 24–28 2017, SM-OPC-04.

Инструкции по применению

43. Алгоритм дифференцированной диагностики хронических полипозных риносинуситов: инструкция по применению № 208-1213: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.07.2014 г. / Респ. науч.-практ. центр оториноларингологии; сост.: Ю. Е. Еременко, Л. Э. Макарина-Кибак, Ж. В. Колядич, А. Н. Котович, Т. Д. Андрианова, С. И. Сиделова. – Минск, 2013. – 13 с.

44. Алгоритм дифференцированного лечения хронических полипозных риносинуситов: инструкция по применению № 154-1214: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.02.2017 г. / Респ. науч.-практ. центр оториноларингологии; сост.: Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович, Т. Д. Андрианова, С. И. Сиделова. – Минск, 2017. – 5 с.

45. Метод определения вероятности рецидива хронического полипозного риносинусита: инструкция по применению № 030-0517: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2017 / Респ. науч.-практ. центр оториноларингологии; сост. Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович. – Минск, 2017. – 6 с.

Уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь и Евразийского патентного ведомства

Способ прогнозирования риска развития рецидива хронического полипозного риносинусита: уведомление из Евразийского патентного ведомства от 28.07.2016 о положительном результате рассмотрения ходатайства о проведении экспертизы по существу по заявке № 201500421 от 26.03.2015 г. на выдачу патента / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович.

Способ выбора тактики лечения хронического полипозного риносинусита у пациента с аспириновой триадой: уведомление из Евразийского патентного ведомства от 05.12.2016 о положительном результате рассмотрения ходатайства о проведении экспертизы по существу по заявке № 201500900 от 18.08.2015 г. на выдачу патента / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович.

Способ лечения хронического полипозного риносинусита у пациента с аспириновой триадой: уведомление из Национального центра интеллектуальной собственности от 23.03.2017 о рассмотрении ходатайства о проведении патентной экспертизы по заявке № а 20170015 от 16.01.2017.

Способ лечения аспириновой триады: уведомление из Евразийского патентного ведомства от 13.06.2017 о начале формальной экспертизы по заявке № 201700138/26 от 17.02.2017 на выдачу патента / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович.

Репозиторий ЕВРАЗИЙСКОГО ПАТЕНТНОГО ВЕДОМСТВА

Яроменка Юлія Яўгеньеўна

**ХРАЊІЧНЫ ПАЛІПОЗНЫ РЫНАСІНУСІТ: ДЫЯГНОСТЫКА,
ЛЯЧЭННЕ, ДРУГАСНАЯ МЕДЫЦЫНСКАЯ ПРАФІЛАКТЫКА**

Ключавыя словы: хранічны паліпозны рынасінусіт (ХПРС), мікробны фактар, эксперыментальная мадэль, імуналагічныя маркеры, патамарфалагічныя крытэрыі, мадэль прагназавання, дрэва класіфікацый, хірургічнае і кансерватыўнае лячэнне.

Мэта даследавання: павялічыць эфектыўнасць аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з хранічным паліпозным рынасінусітам шляхам распрацоўкі сістэмы дыягностыкі, лячэння і другаснай медыцынскай прафілактыкі з улікам энда- і фенатыпічных асаблівасцей захворвання.

Метады даследавання і выкарыстаная апаратура: клінічны, эндаскапічны, рэнтгеналагічны, лабараторны, патамарфалагічны, статыстычны; відэаэндаскапічная стойка з камплектам тэхнікі (Medicon EG, Германія), мікраскоп Optec BK 5000 (КНР), мікраскоп Leica DM 2500 (Германія), спектрафатометр вертыкальнага сканавання STATFAX 3200 (ЗША).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Устаноўлена роля мікробнай флоры ў развіцці нейтрафільных формаў паліпаў і абгрунтавана выбарчае прызначэнне дадзенай групе пацыентаў антыбактэрыяльных сродкаў шырокага спектра дзеяння. Устаноўлена, што хранічнае гіперпластычнае запаленне ў поласці носа лабараторных жывёл з'яўляецца трыгерам сістэмнага запаленчага і імуннага адказу. Выяўлена развіццё імуннага дысбалансу і інгібіравання супрацьзапаленчага імуннага адказу ў пацыентаў з хранічным паліпозным рынасінусітам, вызначаны імуналагічныя і патамарфалагічныя маркеры рызыкі рэцыдывавання паліпознага працэсу з наступнай распрацоўкай прагнастычнай мадэлі. Распрацаваны дыферэнцыраваныя схемы камбінаванага лячэння хранічнага паліпознага рынасінусіта.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прымяненне ў спецыялізаваных отарыналарынгалагічных аддзяленнях арганізацый аховы здароўя.

Галіна прымянення: отарыналарынгалогія.

РЕЗЮМЕ

Еременко Юлия Евгеньевна
**ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, ВТОРИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит (ХПРС), микробный фактор, экспериментальная модель, иммунологические маркеры, патоморфологические критерии, модель прогноза, дерево классификаций, хирургическое и консервативное лечение.

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с хроническим полипозным риносинуситом путем разработки системы диагностики, лечения и вторичной медицинской профилактики с учетом эндо- и фенотипических особенностей заболевания.

Методы исследования и использованная аппаратура: клинический, эндоскопический, рентгенологический, лабораторный, патоморфологический, статистический; видеоэндоскопическая стойка с комплектом техники (Medicon EG, Германия), микроскоп Optec BK 5000 (КНР), микроскоп Leica DM 2500 (Германия), спектрофотометр вертикального сканирования STATFAX 3200 (США).

Полученные результаты и их новизна. Установлена роль микробной флоры в развитии нейтрофильных форм полипов и обосновано избирательное назначение данной группе пациентов антибактериальных средств широкого спектра действия. Установлено, что хроническое гиперпластическое воспаление в полости носа лабораторных животных является триггером системного воспалительного и иммунного ответа. Выявлено развитие иммунного дисбаланса и ингибирования противовоспалительного иммунного ответа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, определены иммунологические и патоморфологические маркеры риска рецидивирования полипозного процесса с последующей разработкой прогностической модели. Разработаны дифференцированные схемы комбинированного лечения хронического полипозного риносинусита.

Рекомендацию по использованию: применение в специализированных оториноларингологических отделениях организаций здравоохранения.

Область применения: оториноларингология.

SUMMARY

Yaromenka Yuliya Yaugenyeuna
**CHRONIC POLYPOUS RINOSINUSITIS: DIAGNOSTICS,
TREATMENT, SECONDARY MEDICAL PREVENTION**

Key words: chronic polypous rhinosinusitis (CPRS), microbial factor, experimental model, immunological markers, pathomorphological criteria, prediction model, classification tree, surgical and conservative treatment.

The aim of the study is to increase the effectiveness of medical care for patients with chronic polypous rhinosinusitis by developing complex methods of diagnostics, treatment and secondary medical prevention, taking into account endo- and phenotypic features of the disease.

Methods of research and used equipment: clinical, endoscopic, radiological, laboratorial, pathomorphological, statistical; video endoscopy system with a set of equipment (Medicon EG, Germany), microscope Optec BK 5000 (PRC), microscope Leica DM 2500 (Germany), vertical scanning spectrophotometer STATFAX 3200 (USA).

The results obtained and their novelty. The role of microbial flora in the development of neutrophil forms of polyps has been established, and the selective administration of a broad spectrum of antibacterial agents to this group of patients has been justified. It is established that chronic hyperplastic inflammation in the nasal cavity of laboratory animals is a trigger of the systemic inflammatory and immune response. The development of immune imbalance and inhibition of anti-inflammatory immune response of patients with chronic polypous rhinosinusitis has been identified, immunological and pathomorphological markers of the risk of recurrence of the polyposis process have been identified followed by the development of a forecasting model. Differentiated schemes of combined treatment of chronic polypous rhinosinusitis have been developed.

Recommendation for use: application in specialized otorhinolaryngological departments of health care organizations.

Field of usage: otorhinolaryngology.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 15.11.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,46. Тираж 60 экз. Заказ 750.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.