Полипозный риносинусит и бронхиальная астма: взгляд пульмонолога

Н.А. Вознесенский, Н.П. Княжеская

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами [1]. Полипы в полости носа выявляются при диспансерном обследовании у 1% популяции [1], составляя до 40% среди всей хронической патологии носа [2].

Эозинофильное субэпителиальное воспаление с экссудацией альбуминов плазмы играет одну из главных ролей в **патогенезе ПРС**, наряду с нарушениями метаболизма эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов, которые тесно связаны с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 3–6]. ПРС сопровождается локальной продукцией иммуноглобулинов E (IgE), а активация эозинофилов происходит под действием интерлейкина-5 и эотаксина. Приблизительно в половине случаев при ПРС обнаруживают колонизацию *S. aureus*, причем его энтеротоксины выступают как в роли обычных аллергенов (с образованием специфических IgE к ним и формированием лимфоидных структур в ткани полипов), так и в роли суперантигена, стимулируя активацию В-лимфоцитов с синтезом поликло-

нальных IgE. Наличие специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* связано с тяжестью полипоза [5].

Несмотря на все перечисленное, этиология ПРС пока остается неизвестной [5], и его считают воспалительным процессом, ассоциированным с неаллергическим ринитом, неатопической бронхиальной астмой (БА) и непереносимостью НПВП [7]. С другой стороны, ПРС часто сопутствует аллергическим заболеваниям, в частности БА [8, 9], а непереносимость НПВП обнаруживается только у 14% больных ПРС [9].

Так или иначе, но различные сочетания ПРС, БА и непереносимости НПВП представляют собой серьезную проблему как для оториноларингологов, так и для пульмонологов и аллергологов. В этом контексте ПРС оказывается важен не только как упорно рецидивирующая болезнь, приводящая к затруднению носового дыхания и обоняния (что само по себе серьезно снижает качество жизни пациента), но и как фактор риска манифестации БА, ее тяжелого течения и жизнеугрожающих обострений при приеме НПВП [10, 11].

Полипоз–астма–аспирин

Сочетание, впоследствии названное **аспириновой триадой (полипоз носа, аспириновая БА, непереносимость НПВП)**, было описано в 1922 г. F. Widal, а в 1960-х годах ее клиническая картина была изучена M. Samter и R. Beers [12], и в зарубежной литературе можно встретить эпонимические названия аспириновой триады (синдром Widal, синдром Samter). Новое тысячелетие принесло с собой новый термин – “аспиринзависимое респираторное заболева-

ние” (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD), которым обозначают хронический риносинусит, полипоз носа и БА с обострениями, обусловленными приемом НПВП [13]. Поскольку аспириновая триада представляет собой динамический процесс, когда ее отдельные составляющие развиваются у пациента в разное время (и далеко не всегда присутствуют в полном объеме), то термин “аспиринзависимое респираторное заболевание” кажется нам более универсальным и адекватным.

У 45% пациентов с ПРС имеется также БА.

У мужчин ПРС наблюдается в 2 раза чаще, чем у женщин, но БА ему сопутствует у женщин в 1,6 раза чаще (исследование проведено в Великобритании, n = 1020) [14]. В другом исследовании (Франция, n = 224) среди пациентов с ПРС также преобладали мужчины (63%), хотя не было обнаружено половых различий по частоте БА, составившей 45%. Дебют БА предшествовал симптомам ПРС у 45,7%, возникал позднее у 22,3%, а у 32% эти состояния развивались одновременно. Аллергия к клещевым, пыльцевым, эпидермальным или грибковым аллергенам подтверждена данными кожных аллергопроб и/или уровнем специфических IgE у 32,5% больных ПРС, причем у 80% из них – поливалентная. Лекарственная непереносимость имела у 31%, из них почти у половины – аспирина. В семейном анамнезе ПРС отмечался у 58,7% больных, а БА – у 43,6% [15, 16]. При проведении у 45 больных ПРС (без клинических признаков БА) теста с гистамином бронхи-

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

альная гиперреактивность (БГР) была обнаружена у 70% (!), причем у 21% – высокая (пороговая концентрация гистамина <0,5 мг/мл), а у 23% – средней степени [17].

В проведенном пульмонологами Франции исследовании среди 1623 взрослых больных БА ПРС был выявлен у 10,1% [18]. При эндоскопическом обследовании (Греция, n = 3817) ПРС обнаружен у 3,6% больных хроническим ринитом и 4,8% – БА, причем полипы были достоверно более характерны для неаллергических, нежели для аллергических форм БА (13 против 2,4%) и ринита (8,9 против 1,7%) [19]. У больных аспириновой БА ПРС выявляется еще чаще – в 39% случаев, формируя таким образом классическую аспириновую триаду, причем у этих больных полипоз рецидивирует упорнее, а полипэктомия чаще ухудшает течение БА [11].

Проведенное в Австралии исследование выявило, что аспириновая форма БА имеется у 10% астматиков и ассоциирована с большей тяжестью БА – относительный риск (ОР) 2,4. Независимыми предикторами аспириновой БА служат ПРС (ОР 3,39), атопия (ОР 2,8) и гиперчувствительность к вину (ОР 2,2) [20].

Крупное исследование European Network on Aspirin-Induced Asthma [21], включившее 500 пациентов с аспириновой БА из 16 центров 10 стран, определило закономерности ее естественного течения. Сначала, в возрасте $29,7 \pm 12,5$ лет, развивается персистирующий ринит, а затем БА, непереносимость НПВП и ПРС. Женщины страдают аспириновой БА в 2,3 раза чаще, к тому же болезнь возникает у них раньше и протекает тяжелее. Атопия присутствует у трети больных, приводя к более ранней манифестации ринита и БА (но не ПРС и непереносимости НПВП). Непереносимость НПВП в семейном анамнезе отмечена только у 6%. Постоянная терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) требуется 51% больных (средняя доза преднизолона 8 мг/сут). Неожиданностью стал факт, что 15% больных аспириновой БА не знали об имею-

щейся у них непереносимости НПВП, которая была обнаружена лишь при проведении провокационного теста с аспирином.

Лечение ПРС: рецидивы и влияние на БА

В настоящее время приоритет в лечении ПРС переходит от хирургических методов к терапевтическим, а оперативное вмешательство служит вынужденной мерой [1]. Но эту позицию разделяют далеко не все врачи, причем хирургический максимализм особенно характерен для России: операции часто проводятся без должных показаний, обследования и медикаментозной подготовки, что чревато рецидивами полипоза и ухудшением течения БА [1].

Хирургическое лечение

Частота рецидивов полипоза после хирургических вмешательств составляет 15–25% и более, возрастая у больных БА [22]. Тем не менее некоторые авторы [23, 24] считают эндоназальную этмоидэктомию (ЭЭЭ) методом выбора, в том числе при сочетании ПРС с БА (однако отмечая плохие результаты при аспириновой БА). При сроке отдаленного наблюдения после ЭЭЭ 19,5 мес (Франция, n = 110) функциональное улучшение наблюдалось у 88%, а частота эндоскопических рецидивов составила 40% (с выраженным полипозом у 10%); послеоперационные осложнения возникали у 12,6% (тяжелые – у 0,9%) [24]. В другой работе (Польша, n = 185) при ретроспективном анализе через 5,2 года после ЭЭЭ рецидив обнаружен у 17,3% больных, при этом повторная операция требовалась 6,5% [25]. Клиническое улучшение было достигнуто более чем у 80%, однако объективные данные часто не совпадали с субъективной оценкой: отсутствовали жалобы при массивном полипозе, и наоборот.

Уникальные данные предоставил опыт многолетнего наблюдения за больными с ПРС после проведенной полипэктомии (Финляндия, n = 41). Полипы по истечении 20 лет обнаружены у 35 пациентов (85%), анос-

мия/гипосмия – у 25 (61%). Восемь человек за этот период перенесли 11 и более полипэктомий, причем из них 7 исходно имели непереносимость НПВП [26]. В проспективном исследовании со средним сроком наблюдения 24 мес (Румыния, n = 227) рецидивы полипов после эндоскопического вмешательства возникали с частотой 24%, а при многофакторном анализе предикторами рецидивов оказались только наличие БА или непереносимости НПВП [27]. Роль БА как фактора риска рецидивов подтверждена и в работе [28] (США, n = 118, средний срок наблюдения 40 мес), где у больных с тяжелым ПРС их частота достигла 60%.

Частота рецидивов полипоза после операции составляет 15–40%, возрастая у больных БА.

Среди хирургов сложилось мнение, что оперативное вмешательство при ПРС не ухудшает течение БА, при этом зачастую оно основано не на использовании объективных методов, а на субъективной оценке. В большинстве исследований **эффект в отношении БА** описывается в терминах “уменьшились жалобы”, “половина больных отмечала улучшение” и т.п. [23, 25, 29–32]. К тому же некоторые работы были ретроспективными, практически все – неконтролируемыми, а функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась редко, причем не у всей группы пациентов.

При ретроспективном изучении влияния хирургического лечения на течение аспириновой БА (США, n = 80, со стероидозависимой БА 30%, средний срок наблюдения 3 года) улучшение отмечено у 83%, при этом у части больных удалось уменьшить поддерживающую дозу системных ГКС [33]. Среди больных с аспириновой триадой (Япония, n = 22, срок наблюдения 1 год) 20 человек после операции отметили улучшение, которое сопровождалось положительной динамикой ФВД через год, а также снижением дозы системных (у 3 из 5 больных) и

ингаляционных (у 8 из 17) ГКС [34]. При проспективном исследовании (средний срок наблюдения 2,1 года) результатов эндоскопического хирургического вмешательства при массивном полипозе у больных БА улучшение носового дыхания достигнуто у 88%. Операция не повлияла на течение БА у 13 пациентов, сопровождалась минимальным улучшением у 7, однако значительно ухудшила ее течение у 6 больных [35].

Таким образом, улучшение течения БА (по субъективной оценке) после хирургического лечения ПРС отмечено в 40–90% случаев, тогда как положительная динамика ФВД зарегистрирована только в одном, небольшом по числу больных и продолжительности исследовании [34]. Означает ли это, что ухудшение может возникнуть (теоретически) у оставшихся 10–60% больных? При этом надо принимать во внимание и недооценку тяжести своего состояния, характерную для больных БА, и уже названные методологические причины уязвимости выводов. Остается пока не изученным и вопрос о дебюте БА после оперативного лечения ПРС, что нередко наблюдается на практике.

Противоречат приведенным оптимистичным выводам результаты единственного, но хорошо аргументированного испытания [36]. Во Франции изучалась динамика показателей ФВД и БГР (тест с карбахолоном) у 44 больных ПРС. Исходно БГР выявлялась у 22 человек, 17 из которых имели БА. У 21 пациента стартовая терапия интраназальными ГКС (ИНГКС) в течение 6 нед была успешной, а у 23 она не привела к улучшению, и этим пациентам была произведена ЭЭЭ. У больных, не ответивших на лечение ИНГКС, через 12 мес произошло достоверное нарастание БГР ($p = 0,018$), а также достоверное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). В группе больных, ответивших на лечение ИНГКС (и не оперированных), эти параметры не изменились. В обеих группах за 12 мес не наблюдалось изменений легочной симптоматики или тяжести БА. При наблюдении

за этими пациентами в течение 4 лет [37] в группе ЭЭЭ продолжала нарастать необратимая бронхиальная обструкция (хотя динамики БГР отмечено не было). Остается неясным, связаны ли этот феномен с резистентностью к ИНГКС или же с перенесенной операцией.

Медикаментозное лечение

ГКС – это пока единственный класс препаратов с доказанной высокой клинической эффективностью при ПРС. Как системные, так и интраназальные ГКС, воздействуя на многие звенья патогенеза ПРС, способны замедлять рост полипов и даже приводить к их регрессу [1, 7]. Короткий периоперационный курс системных ГКС (преднизолон 30–40 мг/сут в течение 3 дней до и 3 дней после операции) позволяет минимизировать травматичность вмешательства и избежать обострения БА [1]. Но, учитывая потенциальные нежелательные эффекты системных ГКС, именно **интраназальные ГКС** являются препаратами выбора [38]. При тяжелом полипозе, когда затруднены инстилляци в нос, перед лечением ИНГКС обычно назначают курс системных ГКС [38]. Следует лишь раз напомнить о недопустимости внутриносовых инъекций депонированных ГКС, которые, не имея преимуществ перед обычным лечением системными ГКС, чреваты серьезными осложнениями.

ГКС – единственный класс препаратов с доказанной высокой эффективностью при ПРС.

Первый топический (ингаляционный и интраназальный) ГКС – **беклометазон дипропионат** (БДП) – был разработан в начале 1970-х годов, а в 1975 г. опубликованы первые результаты использования его интраназальной формы в лечении ПРС [39]. БДП значительно уменьшает размеры полипов и отек слизистой оболочки [40], назальную гиперреактивность и эозинофильную инфильтрацию [41], не приводя даже при длительном лечении к атрофическим изменениям сли-

зистой [42]. Беклометазон произвел революцию в лечении аллергического ринита и ПРС и остается эталонным препаратом при проведении сравнительных исследований.

Эффективность БДП при аллергическом рините и ПРС продемонстрирована в ряде испытаний. Если при аллергическом рините максимальный эффект в отношении симптомов развивается уже через 1 нед лечения, то при ПРС максимум действия достигается через 6 нед, сохраняясь на этом уровне (лечение продолжалось 6 мес) [43].

Долговременная эффективность лечения БДП (после короткого курса системных ГКС) изучалась у 100 больных ПРС [44]. При наблюдении в течение 3 лет терапия БДП оказалась успешной у 85% пациентов, операция потребовалась только 15%. Назальные симптомы уменьшились на 58–80%. Суточная доза БДП в ходе лечения постепенно снижалась без потери контроля симптомов. Авторы заключают, что лечение ПРС должно быть первично медикаментозным, а направлять больного к хирургу следует только при неэффективности ИНГКС после курса системных ГКС. Предикторами неэффективности терапии ГКС служат БГР и непереносимость НПВП: терапия оказалась успешной у 93,4% больных без БГР и непереносимости НПВП, у 82,2% при наличии БГР и только у 60% при сочетании обоих факторов [45].

В России эффективность беклометазона дипропионата (назальный спрей **Насобек**, 50 мкг в 1 дозе) изучали у 36 больных с сочетанием аллергического риносинусита (у части больных – полипозного) и БА [46]. Улучшение течения обоих заболеваний отмечено у 30 пациентов. Авторы заключают, что Насобек показал себя безопасным и эффективным препаратом при сочетании аллергического риносинусита и БА, причем воздействие на полипоз особенно эффективно, когда еще не выражен фиброз полипов.

В другом исследовании, также проведенном в России, оценивалась эффективность интраназального БДП в профилактике рецидивов ПРС. Препарат назначали 60 пациентам на срок

6 мес после эндоскопической эндоназальной полисинусотомии [1]. При сроке отдаленного наблюдения 20 мес рецидив возник в группе БДП только у 1 больного (3,3%), а в контрольной группе, не получавшей ИНГКС, – у 7 (23,3%). Побочных эффектов терапии БДП отмечено не было.

Показано, что интраназальный БДП не влияет на эндогенную секрецию кортизола при ПРС даже в сверхвысоких дозах (средняя доза у изучавшихся пациентов достигла 2861 мкг/сут при рекомендуемой дозе 600 мкг/сут) [47].

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях [48, 49] при ПРС была продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность интраназальных БДП и флутиказона пропионата (ФП), использованных в равных дозах (400 мкг/сут). Исследование [49] проводилось у пациентов с тяжелым полипозом, которым ранее было рекомендовано оперативное вмешательство. ИНГКС позволили добиться регресса полипов, уменьшения назальной обструкции и клинических симптомов по сравнению с группой плацебо. По частоте потребовавшейся полипэктомии группы БДП и ФП не различались.

Результаты уже упоминавшихся работ [36, 37] могут свидетельствовать о том, что длительное лечение ИНГКС (в частности, использовавшимся в исследовании беклометазоном) предотвращает нарастание бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной обструкции у больных ПРС.

Эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов при ПРС пока изучена недостаточно. Опубликованы результаты 1 исследования с зафирлукастом и 3 – с монтелукастом, в которых показано клиническое улучшение, а также положительное влияние на частоту рецидивов после хирургического вмешательства у больных с сочетанием ПРС и непереносимости НПВП и/или БА [50–53].

Заключение

Полипозный риносинусит часто сочетается с БА, БГР и непереносимо-

стью НПВП. Эти состояния имеют сложные этиопатогенетические взаимосвязи, что необходимо учитывать врачам всех специальностей, работающим с такими больными. Пациенты с ПРС нуждаются в тщательной клинической оценке в отношении БА, БГР и непереносимости НПВП. В лечении ПРС приоритет должен принадлежать медикаментозной терапии, а именно интраназальным ГКС, тогда как хирургическое вмешательство требует строгих показаний и обязательной коррекции пульмонологического статуса.

Список литературы

1. Лопатин А.С. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002. № 3 (6). С. 6.
2. Nores J.M. et al. // Bull. Acad. Nat. Med. 2002. V. 186. № 9. P. 1643.
3. Cauna N. et al. // Ann. Otolaryngol. 1972. V. 81. P. 41.
4. Ferreri N.R. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1988. V. 137. P. 847.
5. Van Cauwenberge P. et al. // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2005. V. 67. № 1. P. 5.
6. Higashi N. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 113. № 2. P. 277.
7. Holmberg K., Karlsson G. // Clin. Exp. Allergy. 1996. V. 26. Suppl. 3. P. 23.
8. Chandra R.K., Abol B.M. // J. Laryngol. Otol. 1974. V. 88. P. 1019.
9. Settupane G.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1982. V. 69. P. 148.
10. Чучалин А.Г. и др. // Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002. С. 209.
11. Loewe G. et al. // Rhinology. 1985. V. 23. № 1. P. 19.
12. Szczeklik A., Picado C. // Asthma. Eur. Resp. Monograph. V. 8. Mon. 23. Huddersfield, 2003. P. 239.
13. Fahrenholz J.M. // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2003. V. 24. № 2. P. 113.
14. Collins M.M. et al. // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 2002. V. 27. № 5. P. 314.
15. Crampette L. et al. // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.). 2001. V. 122. № 4. P. 231.
16. Rugina M. et al. // Rhinology. 2002. V. 40. № 2. P. 75.
17. Cervenkova J. // Cesk. Otolaryngol. 1990. V. 39. № 4. P. 215.
18. Demoly P. et al. // Allergy. 2003. V. 58. № 3. P. 233.
19. Grigoreas C. et al. // Allergy Asthma Proc. 2002. V. 23. № 3. P. 169.
20. Vally H. et al. // Thorax. 2002. V. 57. № 7. P. 569.
21. Szczeklik A. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. № 3. P. 432.
22. Meloni F. et al. // Acta Otorhinolaryngol. Ital. 1990. V. 10. № 2. P. 173.
23. Thomassin J.M., Korchia D. // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 1991. V. 108. № 8. P. 455.
24. Simon D. et al. // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 1995. V. 112. № 8. P. 359.
25. Wielgosz R. et al. // Otolaryngol. Pol. 1996. V. 50. № 5. P. 490.
26. Vento S.I. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. V. 85. № 3. P. 209.
27. Albu S. et al. // Acta Otorhinolaryngol. Belg. 2004. V. 58. № 1. P. 79.
28. Wynn R., Har-El G. // Laryngoscope. 2004. V. 114. № 5. P. 811.
29. Korchia D. et al. // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. 1992. V. 109. № 7. P. 359.
30. Park A.H. et al. // J. Otolaryngol. 1998. V. 27. № 5. P. 275.
31. Dunlop G. et al. // Amer. J. Rhinol. 1999. V. 13. № 4. P. 261.
32. Folia M. et al. // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.). 2003. V. 124. № 2. P. 105.
33. McFadden E.A. et al. // Amer. J. Rhinol. 1997. V. 11. № 4. P. 263.
34. Nakamura H. et al. // Acta Otolaryngol. 1999. V. 119. № 5. P. 592.
35. Uri N. et al. // J. Laryngol. Otol. 2002. V. 116. № 3. P. 185.
36. Lamblin C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. № 1. P. 99.
37. Lamblin C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 2. Pt. 1. P. 406.
38. Badia L., Lund V. // Drugs. 2001. V. 61. № 5. P. 573.
39. Mygind N. et al. // Clin. Allergy. 1975. V. 5. № 2. P. 159.
40. Sorensen H. et al. // Arch. Otolaryngol. 1978. V. 104. № 10. P. 606.
41. Wihl J.A. // Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 1982. V. 122. P. 205.
42. Mygind N. // Br. J. Clin. Pharmacol. 1977. V. 4. Suppl. 3. S. 287.
43. Ursulovic D. et al. // Vojnosanit. Pregl. 2003. V. 60. № 1. P. 29.
44. Bonfils P. et al. // Laryngoscope. 2003. V. 113. № 4. P. 683.
45. Bonfils P., Avan P. // Acta Otolaryngol. 2004. V. 124. № 3. P. 290.
46. Овчинников Ю.М. и др. // Рос. ринология. 2003. № 4. <http://www.lorcentr.ru>
47. Amanou L. et al. // Presse Med. 2000. V. 29. № 22. P. 1214.
48. Holmberg K. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997. V. 78. № 3. P. 270.
49. Lund V.J. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998. V. 124. № 5. P. 513.
50. Parnes S.M., Chuma A.V. // Ear. Nose Throat J. 2000. V. 79. № 1. P. 18.
51. Di Rienzo L. et al. // Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2000. V. 20. № 5. P. 336.
52. Ragab S. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2001. V. 1. № 9. P. 1385.
53. Grundmann T., Topfner M. // Laryngorhinootologie. 2001. V. 80. № 10. P. 576. ●