



УДК: 616.216–002.193–006.5–037

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С ЦЕЛЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ю. Ю. Самуйлов

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава  
(Зав. каф. оториноларингологии с курсом детской оториноларингологии –  
проф. Г. М. Портенко )

Полипозный риносинусит (ПРС) рассматривают как многофакторный этиологический синдром, встречающийся у лиц, предрасположенных к специфической тканевой реакции, представляющей собой униформный результат многих и разнообразных патологических процессов, которые на уровне слизистой оболочки полости носа через своё взаимодействие разрешаются персистирующим воспалением.

Реакции саногенеза при нормальной реактивности, как правило, избыточны относительно действия стимулов, их вызвавших, что обуславливает возможность их превращения в звенья патогенеза патологического процесса. В результате на определённом этапе болезнь может потерять связь с первоначальным этиологическим фактором, и сама через взаимодействие патологических процессов, реакций и саногенеза вызывать причины своего дальнейшего развития – эндогенизация болезни и патологического процесса [5]. Именно баланс между процессами активации и ингибирования определяет уровень повреждения и исход процесса [2]. После эндогенизации патологический процесс содержит внутреннюю причину своего развития в виде взаимодействия нарушений гомеостаза и расстройств функциональных систем и противодействующих им реакций саногенеза [5]. В результате на уровне слизистой оболочки полости носа формируется персистирующее иммунное воспаление [1, 12]. Для него характерно наличие в слизистой оболочке полости носа инфильтратов, состоящих из эозинофилов, Т-лимфоцитов, тучных клеток, базофилов, тромбоцитов, расширение периваскулярных пространств, утолщение базальной мембраны, повреждение эпителия и его десквамация, повышение тонуса гладкой мускулатуры [3, 8].

Несмотря на множество схем консервативного и хирургического лечения ПРС, результаты его являются всё ещё неудовлетворительными из-за высокого уровня рецидивов. Приводимые показатели рецидивирования варьируют в широком диапазоне – от 17 до 40 % [3, 9, 11].

Международное соглашение по диагностике и терапии ринитов на основании современного понимания патогенеза ПРС рекомендует проводить лечение на 1–2 стадии – курсами топических кортикостероидов, на 3 стадии – коротким курсом пероральной кортикостероидной терапии и топическими кортикостероидами [7, 8, 9]. При неэффективности консервативной терапии проводится хирургическое лечение [4]. Золотым стандартом лечения ПРС на данный момент является функциональная эндоскопическая эндоназальная щадящая ринохирургия с последующим проведением курсов топической кортикостероидной терапии [4, 10].

Каждый рецидив ПРС и каждое последующее хирургическое вмешательство нарушают нейротрофическую регуляцию слизистой оболочки полости носа, вызывая дальнейшие изменения микроциркуляторного русла и соединительной ткани, что ведёт к формированию устойчивого местного иммунодефицита и нарушению апоптоза клеток эпителия, формируя тем самым порочный круг [8]. Ни аллергическая сенсibilизация, ни астма, ни непереносимость аспирина не были статистически значимо связаны с частотой рецидивирования ПРС, однако, предшествующая синусовая хирургия была идентифицирована как самый важный фактор риска [11].

Топические кортикостероиды, подавляя остроту воспалительной реакции, одновременно снижают резистентность респираторного тракта и организма в целом к различным анти-



генам, что весьма неблагоприятно влияет на защитную функцию слизистой оболочки полости носа. Поэтому длительное бесконтрольное их применение в послеоперационном периоде, а также в случае только консервативной терапии при мелких полипах и наличии противопоказаний к оперативному лечению – нецелесообразно. Существует множество рекомендаций о сроках и длительности проведения топической кортикостероидной терапии, но нет чётких критериев – как долго продолжать гормональное противорецидивное лечение и когда начинать очередной курс [6, 8]. Вполне понятно, что такие показатели, как динамика функциональных параметров полости носа достаточно субъективны. Из объективных данных наиболее информативны эндоскопический осмотр полости носа и компьютерная томография придаточных пазух, но эти методы помогают выявить рецидив ПРС [9, 10].

Практическому же врачу важно, учитывая профилактическую направленность современной медицины, выявление факторов, предшествующих развитию рецидива, с целью проведения превентивной терапии и оценки эффективности проведённого лечения.

#### **Цель работы**

Разработка более простого, малоинвазивного и точного способа прогнозирования риска развития рецидива для определения показаний к превентивной терапии ПРС, что позволило бы использовать его в комплексе мер по лечению и профилактике рецидивов данного заболевания.

**Материалы и методы.** Нами разработан способ прогнозирования риска развития рецидива ПРС для определения показаний к превентивной терапии по расчёту концентрации калия в носовом секрете.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. Производят забор носового секрета: в область общего носового хода вводят поролоновую полоску в каждую половину полости носа, после пропитывания поролона слизью в течение 5 минут, полоску удаляют, и отделяемое с помощью шприца выдавливают в стерильную пробирку в количестве 0,5 мл.

Определение концентрации калия в носовом секрете осуществляют турбодиметрическим методом без депротенизации в ммоль/л с помощью набора реагентов «Калий-01/11-ВИТАЛ», изначально предложенного для определения концентрации калия в сыворотке и плазме крови. Принцип метода основан на том, что ионы калия, введенные в реакционную смесь, образуют стабильную суспензию, мутность которой, определяемая фотометрически, пропорциональна концентрации ионов калия. Данный метод подходит для определения концентрации калия в различных биологических жидкостях, в т.ч. и носовом секрете. Исследуемый материал (носовой секрет) в количестве 0,05 мл добавляют к монореагенту (NaOH, тетрафенилборат, детергенты, стабилизаторы). Калибровочная проба представляет собой монореагент с добавлением 0,05 мл калибратора, содержание калия в котором составляет 5,0 ммоль/л. Реакционную смесь тщательно перемешивают и инкубируют 5 минут. Перед фотометрированием пробы взбалтывают и измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы (монореагент+бидистиллированная вода) в кюветках с толщиной поглощающего слоя 1 см при длине волны 578 нм. Расчёт концентрации калия (С) проводят по формуле:

$$C = E_0 / E_{ст} \cdot 5 \text{ (ммоль/л)}, \text{ где}$$

$E_0$  и  $E_{ст}$  – экстинкции опытной и калибровочной проб, измеренные относительно контрольной пробы.

#### **Результаты и их обсуждение**

Диагностическая значимость заявленного метода оценивалась на случайной выборке из 60 человек, в которую вошли здоровые лица и пациенты с ПРС, не имеющие на данный момент рецидива заболевания, – 20 и 40 человек соответственно. Концентрации калия в носовом секрете здоровых лиц была равна  $10,84 \pm 0,76$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Вошедшие в исследование больные ПРС в анамнезе имели разную давность заболевания, различный объём полипозного процесса, разное количество рецидивов и эндоназальных хирургических вмешательств. Все пациенты ПРС ранее были прооперированы. Во всех случаях хирургическое вмешательство соответствовало принципам щадящей эндоназальной хирургии, зависело от



степени распространённости полипозного процесса и было направлено на восстановление естественной функции полости носа и околоносовых пазух. В послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов полипозного процесса в течение 30 дней была проведена терапия топическими кортикостероидами. Оценка концентрации калия в носовом секрете у всех больных ПРС проводилась через 3 месяца после окончания курса топической кортикостероидной противорецидивной терапии. При этом большие концентрации калия определялись при большей давности заболевания, большем числе рецидивов в анамнезе и, соответственно, при большем количестве проведённых ранее эндоназальных операций.

Поскольку ПРС представляет собой заболевание с формированием на уровне слизистой оболочки полости носа хронического персистирующего воспаления, при котором отмечается снижение устойчивости клеточных мембран к деполаризующему действию ионов калия и повышается ионная проницаемость, а концентрация внеклеточного калия в норме невелика, то самые незначительные её колебания являются важным диагностическим критерием.

По результатам исследования пациенты разделились на две группы: I группа (12 чел.) – концентрация калия в носовом секрете была равна или меньше 11,6 ммоль/л и не имела достоверных различий по сравнению с группой здоровых лиц. Исходя из этого, было предположено, что у данных пациентов достигнута стойкая ремиссия, степень риска рецидива ПРС низкая, и противорецидивная терапия не проводилась; II группа (28 чел.) – концентрация калия в носовом секрете была следующей –  $13,43 \pm 1,82$  ммоль/л.

В дальнейшем пациенты обеих групп наблюдались в течение 6 месяцев. В I группе у 1 больного концентрация калия в носовом секрете была 16,91 ммоль/л, и при эндоскопическом исследовании полости носа у него определялись мелкие полипы в области среднего носового хода слева. Этому пациенту проведён в течение 30 дней курс топической кортикостероидной терапии, и через 2 месяца концентрация калия в носовом секрете составила 11,21 ммоль/л. При эндоскопическом осмотре полости носа и компьютерной томографии полипов обнаружено не было. У остальных больных I группы концентрация калия в носовом секрете по-прежнему не имела достоверных различий по сравнению с группой здоровых лиц и составляла  $10,83 \pm 0,77$  ммоль/л, т.е. была меньше или равна 11,6 ммоль/л. Рецидивов ПРС у этих пациентов не было.

Так как во второй группе концентрация калия в носовом секрете была высокой, риск рецидива также был расценен как высокий. Данная группа была разделена на 2 равные подгруппы (случайная выборка): Па подгруппа (14 чел.) – прошла повторный курс топической кортикостероидной терапии в течение последующего месяца; Пб подгруппа (14 чел.) – не получала противорецидивного лечения. Далее через 4 месяца наблюдения у 3 пациентов Па подгруппы концентрация калия в носовом секрете была больше 11,6 ммоль/л, а именно 12,72, 13,27, 11,91 ммоль/л, и через 2 месяца при эндоскопическом осмотре полости носа у них выявлены мелкие полипы в средних носовых ходах. У остальных 11 чел. Па подгруппы концентрация калия в носовом секрете составляла  $10,72 \pm 0,62$  ммоль/л, риск рецидива был расценен как низкий, и при дальнейшем наблюдении в течение 3 месяцев полипов не выявлялось, концентрация калия же в носовом секрете по-прежнему не превышала значение 11,6 ммоль/л. У больных Пб подгруппы через 6 месяцев наблюдения концентрация калия в носовом секрете значительно возросла –  $17,26 \pm 2,37$  ммоль/л. Рецидив ПРС отмечен у 11 человек, у других 3 пациентов также был выявлен рецидив ещё через 1 месяц. Трое пациентов с рецидивами ПРС из Па подгруппы и Пб подгруппа (14 чел.) были объединены – 17 человек: всем больным выполнено хирургическое лечение в различном объёме в зависимости от распространённости полипозного процесса с последующим назначением топической кортикостероидной терапии в течение 1 месяца. Через 3 месяца наблюдения концентрация калия в носовом секрете составляла –  $10,85 \pm 0,71$  ммоль/л (меньше 11,6 ммоль/л), и рецидивов ПРС не было выявлено ни у одного пациента.

Таким образом, повышение концентрации калия в носовом секрете больше 11,6 ммоль/л говорит о высоком риске развития рецидива ПРС и является показанием к проведению превентивной противорецидивной терапии (рис.).



Рис. Прогнозирование риска развития рецидива полипозного риносинусита.

Заявленный способ был оценен в клинике при обследовании 11 пациентов с ПРС через 3 месяца после хирургического лечения с последующим проведением 30-дневного курса топической кортикостероидной терапии. У 7 из них уровень калия был ниже 11,6 ммоль/л и через 6 месяцев наблюдения рецидивов не отмечалось. У четырех – концентрация калия была значительно больше 11,6 ммоль/л, прогнозирован высокий риск развития рецидива ПРС, проведён повторный 30-дневный курс интраназальной кортикостероидной терапии. Через 6 месяцев наблюдения концентрация калия в носовом секрете была меньше 11,6 ммоль/л, рецидивов ПРС не выявлено.

### Заключение

Нами предложен способ прогнозирования риска развития рецидива полипозного риносинусита для определения показаний к превентивной терапии, отличающийся тем, что в 0,05 мл носового секрета турбодиметрическим методом определяют концентрацию калия и при значении показателя концентрации калия более 11,6 ммоль/л прогнозируют высокий риск развития рецидива полипозного риносинусита и назначают превентивную терапию.

Преимущества данного метода заключаются в том, что он является малоинвазивным, атравматичным, экономичным, простым в проведении и позволяет более объективно оценивать эффективность проведённого лечения, прогнозировать риск развития рецидива полипозного риносинусита и при необходимости корректировать дальнейшую терапию. Кроме того, нет необходимости в нескольких анализах для интерпретации данных, уже по одному показателю концентрации калия в носовом секрете, взятому у пациента с полипозным риносинуситом, можно сделать прогноз, что позволяет использовать данный способ в комплексе мер на этапе профилактики рецидива данного заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гущин И.С. Патофизиология аллергии/И.С.Гущин// Рос. ринология. – 2004. – №1. – С.6–22.
2. Караулов А.В. Иммунотерапия респираторных заболеваний / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов. – М.: Лекарства и пищевые добавки, 2004. – 32 с.
3. Романова О.Н. Клинико-иммунологические аспекты полипозного риносинусита при выборе лечебной тактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /О.Н. Романова. – М., 2004. – 24 с.
4. Функциональная анатомия и хирургия носа и околоносовых пазух /С.З. Пискунов, Г.З. Пискунов, В.В. Харченко и др. – Курск: Труд, 2004. – 115 с.
5. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология / В.Ю. Шанин. – СПб.: Спец.Лит., 1998. – 570 с.
6. Эффективность и безопасность топических глюкокортикостероидов у больных с аллергическим ринитом/ А.В.Емельянов, О.И. Краснощекова, Т.Е. Тренделева и др.// Аллергология. – 1999. – № 2. – С.22–26.
7. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis/ С. Bachert, К. Нцгmann, R. Мцsges et al. // Allergy. – 2003. – Vol.58. – P. 176–191.
8. Bachel С. Леводетирозин улучшает качество жизни и снижает стоимость длительного курса лечения персистирующего аллергического ринита/ С. Bachel, J.Bousquet, G.W. Canonica // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114. – № 4. – P. 838–844.
9. EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary/ W. Fokkens, V. Lund, С. Bachert et al.// Allergy. – 2005. – Vol. 60. – P. 583–601.
10. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments/ I. Alobid, P. Benitez, M. Bernal-Sprekelsen et al.// Allergy. – 2005. – Vol. 60. – P. 452–458.
11. Wagenmann M. Risk factors for the recurrence of nasal polyposis /M. Wagenmann, U. Ganzer // Allergy. – 2004. – Vol. 261. – № 2. – P. 98.
12. Worker sensitivity and reactivity: Indicators of worker susceptibility to nasal irritation / S.R. Woskie, E.E. Eisen, D.H. Wegman et al.// Am J. Ind. Med. – 1998. – Vol. 34. – P. 614–622.