

Современные взгляды на терапию полипозных риносинуситов

С.В. Рязанцев

Полипозные риносинуситы (ПРС) являются довольно распространенной, но тем не менее недостаточно изученной патологией носа и околоносовых пазух. Термин “полипозный риносинусит” наиболее правомерен, так как именно в околоносовых пазухах (в первую очередь, в клетках решетчатого лабиринта) локализуется данный процесс.

Эпидемиология ПРС

Нами проводилось исследование распространенности ПРС в Северо-Западном и Южном федеральных округах [1]. Данные исследования свидетельствуют о том, что распространенность ПРС существенно не изменяется в зависимости от региона. Выборочное обследование позволило установить, что обращаемость по поводу ПРС в Санкт-Петербурге составляет 5,1 на 10 000 человек, в Ставропольском крае – 5,8, в Карачаево-Черкесской Республике – 3,7. В среднем по Российской Федерации интерполированный показатель обращаемости по поводу ПРС может составлять 4,9 на 10 000 населения.

Хирургические методы лечения ПРС

Хирургические методы лечения ПРС предлагались еще в античности (Гиппократ) и вплоть до нашего времени оставались по существу единственными методами лечения данного заболевания. На рубеже XIX и XX веков с развитием оториноларингологии как отдельной отрасли медицины и появлением возможности осветить носовую полость вмешательства по удалению полипов стали осуществляться под контролем зрения; были предложены специальные проволочные петли различных моделей для удаления полипов.

В конце XIX века был разработан ряд моделей острых щипцов для удаления полипов, некоторые из них используются и сейчас. Наибольшее распространение получили щипцы Neumann, Grunwald и окончатый конхотом Brunings, для очень узких щелей применялся режущий конхотом Hartmann. Были разработаны различные модификации радикальных (преимущественно) операций на верхнечелюстной пазухе и клетках решетчатого лабиринта, ставящих целью тотальное удаление полипозно измененной слизистой оболочки.

Сергей Валентинович Рязанцев – профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи.

В последние десятилетия XX века в области ринологии наблюдался значительный прогресс, связанный с внедрением высоких технологий, волоконной оптики, эндоскопического микроинструментария, микродебридеров. Всё это было использовано и для лечения ПРС. Метод эндоскопической эндоназальной хирургии с применением шейверной (микродебридерной) технологии удаления полипов в полости носа и клетках решетчатого лабиринта стал весьма популярным в лечении ПРС.

Применение высокоэнергетических лазеров не оправдало надежд, возлагавшихся на данный метод в 1980-е годы. Лазерная полипотомия не показала существенных преимуществ перед традиционной хирургией по целому ряду причин. В настоящее время высокоэнергетический хирургический лазер применяется лишь для паллиативного удаления носовых полипов при заболеваниях крови с целью избежать тяжелых кровотечений.

В 1960–1980-е годы для лечения ПРС использовался метод пересечения видиева нерва (нерва крыловидного канала). Сущность метода заключалась в хирургической стволовой парасимпатической денервации слизистой оболочки околоносовых пазух. В основу данной операции был положен разработанный в 1961 г. и ставший в последующем классическим хирургический доступ Golding-Wood. При этом трепанировались передняя и задняя стенки верхнечелюстной пазухи, производилось клипирование кровеносных сосудов крылонебной ямки, пересечение видиева нерва, его коагуляция и пломбирование канала. В дальнейшем были предложены многочисленные модификации данной операции (через трансназальный, субпериостальный, трансфеноидальный доступы и др.).

В 1994 г. группа ведущих специалистов по ПРС выступила с программным заявлением, в котором на основании результатов исследований последних лет был сделан вывод о том, что проблема ПРС должна рассматриваться скорее с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургического лечения [2]. Было высказано мнение о том, что дальнейший прогресс, вероятно, будет связан с детальным изучением патогенеза ПРС и разработкой новых медикаментозных препаратов, а не с совершенствованием хирургической техники.

В 2007 г. был опубликован международный консенсус EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), в котором закреплено положение о лидирующей роли **глюкокортикостероидов (ГКС)** в терапии ПРС [3].

Глюкокортикостероиды в терапии ПРС

Несмотря на значительное количество методов консервативного лечения ПРС, предложенных в 1960–1980-х годах, ни один из них не выдержал проверку временем. Исключение составляет применение ГКС.

ГКС уменьшают количество тучных клеток и выделяемых ими медиаторов, эозинофилов, Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса в слизистой оболочке носа. Ингибируя синтез арахидоновой кислоты, ГКС снижают продукцию простагландинов и лейкотриенов, уменьшая за счет этого отек тканей. ГКС тормозят секрецию желез, а также чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям. Таким образом, ГКС воздействуют практически на все стороны патогенеза ПРС [4–7]. Благодаря столь многообразному действию ГКС в настоящее время считают практически единственными препаратами для терапии ПРС. Более того, в ряде случаев их рассматривают как реальную альтернативу хирургическому лечению ПРС.

Основные дискуссии сейчас ведутся уже не о целесообразности ГКС-терапии ПРС (как было еще несколько лет назад), а о соотношении системной и местной терапии ГКС. С появлением современных антигистаминных препаратов и топических ГКС потребность в терапии **системными ГКС** (пероральными, инъекционными, в том числе депо-препаратами) при ПРС почти отпала. Введения депо-препаратов в носовые раковины и полипы следует избегать в связи с угрозой эмболии сосудов сетчатки и слепоты. Кроме того, при таком способе введения препарат высвобождается из тканевого депо равномерно на протяжении всех суток, подавляя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему сильнее, чем однократная доза, принятая утром.

Попытки **местного применения ГКС** в лечении ПРС предпринимались начиная с 1950-х годов, но почти 20 лет они были безуспешными из-за отсутствия препаратов с высокой топической активностью. Выяснилось, что после закапывания препарата ГКС в полость носа большая его часть очень быстро перемещается в носоглотку, проглатывается, попадает в желудок, затем всасывается и может вызывать те же нежелательные эффекты, что и системное назначение этого препарата. После инъекции ГКС в слизистую оболочку носовых раковин из-за ее интенсивного

кровоснабжения практически вся доза сразу попадает в общий кровоток. Таким образом, применение обладающих 100% биодоступностью гидрокортизона и бетаметазона в виде носовых капель не имеет практически никаких преимуществ перед общей терапией ГКС, поскольку оно приводит к таким же нежелательным системным эффектам. Однако наблюдавшиеся тяжелые последствия необоснованного лечения системными ГКС и депо-препаратами привели в России к проблеме стероидофобии как у пациентов, так и у врачей.

Первый **интраназальный ГКС** (ИнГКС) – беклометазон-дипропионат (БДП) – появился в начале 1970-х годов, и уже в 1975 г. были опубликованы обнадеживающие результаты его применения при ПРС. Затем были разработаны и другие ИнГКС, а ученые пришли к пониманию различных факторов, обуславливающих выраженность их лечебного действия и риск системных нежелательных эффектов. Оптимальные свойства ИнГКС включают: высокое сродство и активность в отношении ГКС-рецепторов, высокую степень инактивации при первом прохождении через печень, быструю системную элиминацию, низкий уровень системного распределения в тканях и низкую системную биоактивность в терапевтических дозах [8]. В настоящее время в России представлены следующие ИнГКС: БДП, будесонид, мометазон-фуроат, флутиказон-пропионат. Эти препараты существенно различаются своими фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, которые кратко представлены в таблице.

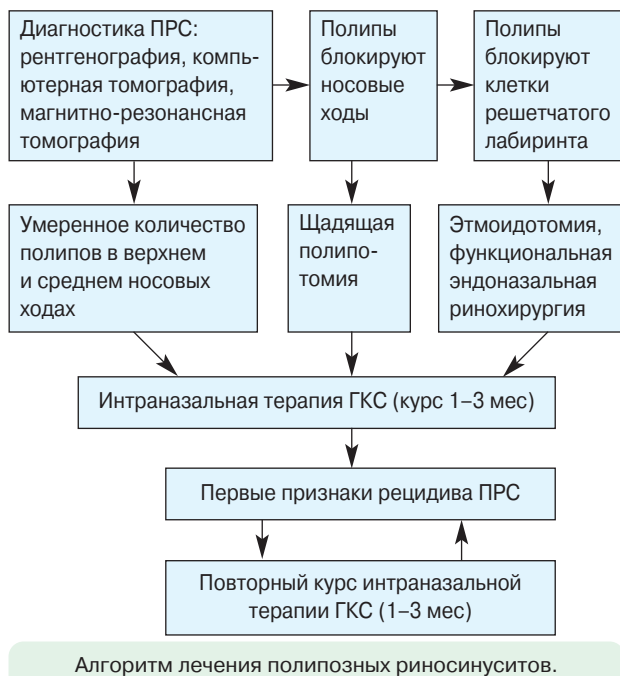
Как следует из приведенных данных, **будесонид** сочетает в себе все свойства, необходимые ГКС для интраназального применения: при высокой противовоспалительной активности он является одним из наиболее безопасных препаратов. Будесонид быстро проникает в слизистую оболочку, за счет конъюгации с жирными кислотами длительно задерживается в тканях, при этом обладает высокой ГКС-активностью и отличным профилем безопасности [10–12].

Благодаря такому сочетанию свойств будесонид давно и успешно используется за рубежом в качестве средства для лечения аллергического ринита и ПРС, а в 2004 г. препарат был зарегистрирован и в России под названием **Тафен назаль**. Тафен назначают первоначально по 2 дозы (в 1 дозе содержится 50 мкг будесонида) в каждый носовой

Характеристики интраназальных ГКС, определяющие их эффективность и безопасность [8, 9]

ГКС	ГКС-активность	Липофильность	Объем распределения	Первичная инактивация в печени	Период полувыведения	Системная биоактивность
БДП/17-БМП	Низкая/средняя	Средняя/высокая	Средний	Средняя	Средний	Средняя
Будесонид	Средняя	Низкая	Низкий	Высокая	Короткий	Низкая
Флутиказон-пропионат	Высокая	Высокая	Высокий	Очень высокая	Длительный	Высокая
Мометазон-фуроат	Высокая	Высокая	Средний/высокий	Очень высокая	Средний/длительный	Высокая

Обозначения: 17-БМП – беклометазон-17-монопропионат (активный метаболит БДП).



ход 2 раза в сутки. Для поддерживающей терапии Тафен назаль обычно применяют по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки (утром). Тафен назаль официально зарегистрирован в России для терапии как аллергического ринита, так и ПРС. Благодаря высокой безопасности длительность применения Тафена назаль практически не лимитирована. Так, в одном из исследований было показано, что после 5,5 лет применения будесонида не обнаруживается гистопатологических признаков повреждения носового эпителия [10].

Тактика лечения ПРС

Согласно международному консенсусу EPOS лечение ПРС должно начинаться с назначения **интраназальных ГКС**, и лишь в случае их недостаточной эффективности может рассматриваться вопрос о хирургическом вмешательстве [3].

Однако ГКС-терапия ПРС имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать [4, 13, 14]. Как известно, существуют две основные патоморфологические формы носовых полипов – **отечная и фиброзная** (железисто-кистозную форму в данном контексте мы учитывать не будем, считая ее близкой к отечной). Это два “возраста” полипа – “молодой” (отечная и железнистая форма) и “старый” (фиброзная форма). При фиброзных полипах действие ГКС недостаточно эффективно, и целесообразнее сначала удалить эти полипы хирургическим путем, а затем начинать терапию ГКС. Полипы же отечного типа могут значительно уменьшиться под влиянием местной терапии ИнГКС вплоть до полного исчезновения.

К вопросу о сочетании хирургического лечения и терапии ГКС необходимо подходить индивидуально, учитывая все особенности каждого конкретного больного. На рисун-

ке представлен предложенный нами **алгоритм лечения ПРС**. Начальные формы ПРС с небольшими отечными полипами в верхнем и среднем носовых ходах можно лечить исключительно ГКС, ожидая хорошего результата с очень большой степенью вероятности. Если полипы полностью блокируют носовые ходы, то целесообразно первым этапом их удалить, а затем назначить терапию ИнГКС. Иногда, в случае длительного течения процесса и при полной obturации клеток решетчатого лабиринта полипозными массами (подтвержденной при компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии), необходимо начинать с этмоидотомии, присоединяя терапию ИнГКС в послеоперационном периоде.

Существует два типа носовых полипов – нейтрофильные (с преобладанием в строме нейтрофилов) и эозинофильные (с преобладанием эозинофилов). Надо заметить, что такое морфологическое деление признается далеко не всеми авторами, но как бы то ни было, остается факт существования двух типов носовых полипов, отличающихся по клиническому течению.

Полипы, условно называемые **нейтрофильными**, обычно наблюдаются при полипозно-гнойных синуситах или сопровождаются бактериальным воспалением. Они хорошо поддаются хирургическому лечению, гораздо реже рецидивируют (при условии элиминации воспаления), но несколько хуже “откликаются” на терапию ГКС, чем полипы эозинофильные.

Эозинофильные полипы часто сопровождаются какими-либо проявлениями аллергии (но не обязательно), характеризуются быстрым ростом с преобладанием отечных форм, частыми рецидивами, неэффективностью хирургического лечения. Терапия ИнГКС в данном случае очень эффективна, приводит к быстрому уменьшению или даже полному исчезновению полипов и гарантирует достаточно стойкую ремиссию.

Исходя из многофакторной теории образования полипов мы имеем дело с двумя разными патогенетическими механизмами. Поэтому в случае нейтрофильных полипов следует рекомендовать первым этапом хирургическое лечение, ликвидацию очага инфекции, антибактериальную и противовоспалительную терапию и лишь затем – терапию ИнГКС. При эозинофильных полипах, наоборот, следует начинать с местной терапии ИнГКС и в ряде случаев можно совсем избежать хирургических вмешательств.

При грибковом поражении околоносовых пазух лечение в первую очередь должно быть направлено на ликвидацию микотической инфекции (операции на околоносовых пазухах, местная и системная противогрибковая терапия), и лишь затем назначаются ИнГКС.

Существуют некоторые формы полипозного процесса, имеющие выраженные патогенетические и клинические особенности. В первую очередь – это **сочетание ПРС с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов** (НПВП) и в части случаев с бронхиальной астмой (аспириновая триада). В основе данного

состояния лежат нарушения обмена лейкотриенов и простагландинов. ПРС при непереносимости НПВП характеризуется тяжелым течением, быстро развивающимися поражением слизистой оболочки верхнечелюстных пазух и рецидивами после хирургического лечения. В любом случае надо пробно назначить местную терапию ИнГКС и индивидуально учитывать ее эффективность [5].

Аналогичная ситуация складывается и в случае ПРС, возникающего **при муковисцидозе**. Здесь задействованы совершенно другие патогенетические механизмы, чем при непереносимости НПВП, но тактика лечения во многом сходна. Следует назначить пробную местную терапию ИнГКС, не надеясь, впрочем, на быстрые положительные результаты и в каждом случае индивидуально подбирая схему лечения с сочетанием хирургических и консервативных методов.

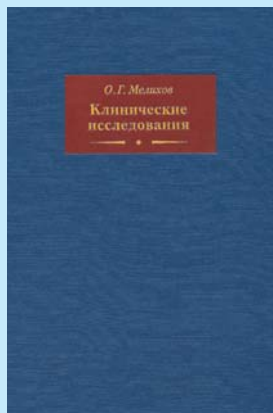
Вопросы о **продолжительности местной терапии ИнГКС при ПРС** в настоящее время дискутируются. В России рекомендованные курсы терапии несколько короче, чем общепринятые за рубежом. Отчасти это объясняется сложившейся стероидофобией (и врачей, и населения), а также фармакоэкономическими аспектами. Однако в последние годы и в нашей стране намечается общемировая тенденция к более продолжительным курсам местной терапии ИнГКС при ПРС. По данным зарубежной литературы длительность назначения терапии ИнГКС составляет не

менее 3 мес, а зачастую и больше с последующим возобновлением при первых признаках рецидива [3, 10, 13]. Повторные курсы назначаются при первых признаках ухудшения состояния, свидетельствующих о рецидиве ПРС, и обычно их длительность составляет от 3 мес до 1 года.

Список литературы

1. Ланцов А.А. и др. Эпидемиология полипозных риносинуситов. СПб., 1999.
2. Lildholt T. // Rhinology. 1994. V. 32. P. 126.
3. Fokkens W. et al. // Rhinol. Suppl. 2007. V. 20. P. 1.
4. Муминов А.И. и др. Полипозные риносинуситы. Ташкент, 1990.
5. Рязанцев С.В. Полипозные риносинуситы у больных бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1991.
6. Kanai N. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 1094.
7. Mygind N., Lund V. // Treat. Respir. Med. 2006. V. 5. № 2. P. 93.
8. Lipworth B.J., Jackson C.M. // Drug Safety. 2000. V. 23. № 1. P. 11.
9. Вознесенский Н.А. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005. № 2. С. 50.
10. Pipkorn U. // Clinical Allergy. 1988. V. 18. P. 253.
11. Ruhno J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1990. V. 86. № 6. Pt. 1. P. 946.
12. Петровский Ф.И., Княжеская Н.П. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. № 2. С. 43.
13. Bonfils P. et al. // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 2004. V. 66. P. 27.
14. Nores J.M. et al. // Rhinology. 2003. V. 41. № 2. P. 97. ●

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства. Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru