

На правах рукописи



Пшонкина Дарья Михайловна

**Роль биологических маркеров воспаления при полипозном риносинусите
и бронхиальной астме**

3.1.3. Оториноларингология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Свистушкин Валерий Михайлович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Чичкова Наталья Васильевна

Официальные оппоненты:

Ким Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», Управление науки и образования, отдел организации научных исследований, начальник управления

Савлевич Елена Леонидовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра оториноларингологии, доцент кафедры

Ведущая научная организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «21» декабря 2023г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Полипозный риносинусит (ПРС) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний носа [Делендик Р.И. и соавт., 2017; Егоров В.И. и соавт., 2019; Левченко А.С. и соавт., 2018] и всегда представлял большой интерес для врачей разных специальностей, в том числе оториноларингологов. В последние десятилетия во всем мире исследования патогенеза ПРС были особенно интенсивными. Причина возникновения полипоза разнообразна. Предложено множество теорий этиопатогенеза ПРС: эозинофильного воспаления, IgE-зависимой аллергической реакции, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, бактериальная, грибковая, респираторных вирусных инфекций, генетическая, наличия определенных патологических условий в самих околоносовых пазухах (ОНП), нарушения аэродинамики полости носа, хронического гнойного воспаления. Рассматривается многофакторная теория возникновения ПРС, однако, точный механизм формирования этого заболевания до сих пор остаётся предметом тщательного изучения. [Еременко Ю.Е. и соавт., 2013; Лаптиева М.А. и соавт., 2013; Левченко А.С. и соавт., 2018; Ohta N. и соавт., 2012; Stankovic K.M. и соавт., 2008] В настоящий момент является общепризнанным, что образование полипов связано с воспалением слизистой оболочки. [Вохидов У.Н. 2015; Мельник А.М. 2019; London Jr N.R. и соавт., 2016]

Алгоритм диагностики ПРС достаточно четко сформирован и не представляет сложностей. Разработанные клинические рекомендации по лечению ПРС [Егоров В.И., 2019], определяют основные направления воздействия на хронический воспалительный процесс в ОНП при ПРС. Однако, данные многочисленных исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимого лечения, что у части пациентов приводит к рецидивам полипозного процесса в ОНП. Консервативные методы терапии включают в себя использование топических и системных (коротким курсом) глюкокортикостероидов (ГКС) и имеют высокую доказательную базу за счет подавления большинства этапов воспалительной реакции, в том числе эозинофильного воспаления. Активно внедряются в лечебную практику генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). [Савлевич Е.Л., 2021]

Среди хирургических методов лечения широкое распространение получила операция в полости носа и околоносовых пазухах при помощи современных эндоскопических систем и инструментов – функциональная эндоскопическая полисинусотомия (FESS), позволяющая хирургам проводить наиболее адекватное и в тоже время максимально органосберегающее вмешательство. Несмотря на свою эффективность в первое время после операции, FESS не решает основной задачи — не гарантирует отсутствия рецидива ПРС в отсроченном периоде,

поскольку не является патогенетическим методом лечения. Оптимальным является сочетание лекарственной терапии, хирургического лечения и противорецидивного лечения.

Особую клиническую ситуацию представляет сочетание ПРС и бронхальной астмы (БА). Каждая операция по поводу ПРС у больных БА сопровождается риском возникновения астматического приступа или утяжеления течения БА. Вместе с тем, доказано, что хирургическое лечение ПРС у больных БА проведенное на фоне постоянной противовоспалительной терапии с достижением контроля заболевания с использованием стандартной предоперационной подготовки и послеоперационного ведения улучшает течение БА. [Бондарева Г.П. 2009; Чучалин А.Г. 2019]

Основной целью ведения данной категории пациентов является достижение контроля ПРС и БА. В связи с этим, становится очевидным необходимость поиска новых биологических маркеров воспаления, которые могут рассматриваться предикторами раннего рецидива полипозного процесса и, таким образом, привести к нестабильному течению БА.

Степень разработанности темы исследования

Среди большого числа Th2-цитокинов, ИЛ-13 играет одну из определяющих ролей в патогенезе воспалительной реакции в дыхательных путях при БА. Повышение уровня ИЛ-13, у больных БА и связано с 3 генами: POSTN (периостин), SERPINB2 и белок-регулятор хлоридного канала (chloride-channel accessory protein 1 – CLCA1). Причем уровень периостина коррелирует с толщиной ретикулярной базальной мембраны у больных БА. Периостин первоначально обозначался термином «остеобласт-специфический фактор-2», данный белок относится к семейству фасцилина и его гомологу фасцилину 1 (FAS1). [Kawamoto T. и соавт.,1998]

Была показана роль периостина в патогенезе БА, в особенности, в процессе ремоделирования бронхиального дерева. Вместе с тем, выявлено изменение концентрации периостина и при таких заболеваниях, как атопический дерматит и хронический риносинусит [Ishida A. и соавт., 2012]. Основные сывороточные концентрации периостина являются физиологически относительно низкими (~ 50 нг/мл) по сравнению с другими белками внеклеточного матрикса. Jia и соавт. в своем исследовании стероид-резистентной БА, идентифицировали периостин сыворотки крови как перспективный системный биомаркер тканевой эозинофилии. [Jia G и соавт., 2012] Также, повышенная продукция периостина была обнаружена в базальной мембране и полипозной ткани у пациентов с ПРС, таким образом, периостин, вероятно, играет важную роль в патогенезе ПРС. [Ishida A 2012 и соавт., Semprini R и соавт.,2017]. Принимая во внимание его специфичность и чувствительность, данный маркер может быть использован для оценки динамики ПРС.

Цель исследования

Изучить прогностическую значимость исследования биологических маркеров воспаления в качестве предикторов раннего послеоперационного рецидива ПРС у больных ПРС и у пациентов ПРС с сопутствующей БА.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели установлены следующие задачи:

1. Оценить частоту раннего послеоперационного рецидива ПРС.
2. Провести сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных ПРС и у пациентов ПРС с сопутствующей БА.
3. Выявить взаимосвязь между уровнем системного и местного эозинофильного воспаления, концентрацией периостина сыворотки крови и ранним послеоперационным рецидивом ПРС.
4. Построить прогностическую модель оценки риска раннего послеоперационного рецидива ПРС.

Научная новизна работы

Впервые в российской оториноларингологии на большом клиническом материале проведено исследование концентрации периостина сыворотки крови у пациентов с ПРС и сопутствующей БА.

Впервые проведена оценка исследования биологических маркеров воспаления с целью прогноза раннего послеоперационного рецидива ПРС, а именно-определена диагностическая и практическая значимость биомаркера – периостина на течение ПРС у пациентов с БА, роль в возникновении рецидивов полипозного процесса у оперированных пациентов. Впервые создана прогностическая модель оценки риска раннего рецидива ПРС.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Показано, что повышение количества эозинофилов назальной слизи и крови после хирургического лечения ПРС свидетельствует об активности полипозного процесса.
- Доказано, что повышение уровня периостина в сыворотке крови до операции и в течение периода наблюдения обладает высокой прогностической значимостью в отношении риска развития раннего рецидива ПРС после хирургического лечения, причем существенного отличия в показателях за счет сопутствующей БА не отмечено.
- У больных с ранним рецидивом ПРС повышенное количество эозинофилов назальной слизи и сыворотки крови до операции и сохранение показателей повышенными после хирургического лечения в течение 12 месяцев может происходить на фоне стабильного течения БА.

Методология и методы исследования

Данная работа была проведена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. В работе были использованы клинические и лабораторные методы исследований. В исследовании приняли участие 73 пациента, находившихся на стационарном лечении по поводу полипозного риносинусита и бронхиальной астмы в возрасте от 20 до 78 лет мужского и женского пола.

Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Основные положения, выносимые на защиту

- Исследование биологических маркеров перспективно для оценки динамики полипозного процесса у больных полипозным риносинуситом и полипозным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой, включая больных после хирургического лечения.
- Повышение значений биологических маркеров позволяет выявить пациентов с возможным ранним рецидивом полипозного риносинусита в послеоперационном периоде.
- Определение концентрации периостина сыворотки крови можно рекомендовать в качестве оптимального догоспитального метода обследования пациентов наряду с традиционными методами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности представленных результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных, включенных в исследование, а также полнотой современного лабораторного и клинического обследований. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико - биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №01-16 от 20.01.2016.

Результаты исследования доложены на конференциях, материалы исследования представлены на конкурс молодых ученых - получен грант конкурса УМНИК «Московский молодежный старт-2016» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (государственная некоммерческая организация в форме федерального

государственного бюджетного учреждения, образованная в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 3 февраля 1994 г. № 65.)

Апробация работы состоялась на заседании кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20.01.2023, протокол № 6.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (выписка из приказа об утверждении темы № 4352/АС-32 от 30 ноября 2015г.).

Внедрение результатов в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имен Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета и практической деятельности УКБ №1 Сеченовского Университета.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, в том числе самостоятельно проводила обследование пациентов, включая проведение передней активной риноманометрии, акустической ринометрии, передней и задней риноскопии, эндоскопического осмотра полости носа и околоносовых пазух, забора материала для цитологического исследования, анкетирование пациентов, принимала участие во всех операциях и послеоперационном ведении пациентов. Диссертант лично проводила сбор материала, создание базы данных результатов обследования 73 пациентов и статистическую обработку данных. Автором разработана прогностическая модель оценки риска раннего послеоперационного рецидива полипозного риносинусита.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ. В том числе научных статей в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 4 статьи; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Роль биологических маркеров воспаления при полипозном риносинусите и бронхиальной астме» соответствует паспорту специальности 3.1.3. Оториноларингология, в области исследования специальности, конкретно – пунктам 1 и 2 паспорта специальности: 1. Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний (воспалительные процессы; травмы; инородные тела; врожденные пороки развития уха, носа и околоносовых пазух, глотки, гортани; фониа́трия и сурдо́логия; профессиональные заболевания и новообразования ЛОР-органов; вестибулярные расстройства; реконструктивная и восстановительная хирургия ЛОР-органов; осложнения ЛОР-заболеваний); 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена по общепринятому плану на 115 страницах компьютерного текста. Включает введение, 4 главы основного текста, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 178 источников, из них 65 отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 рисунками, 17 таблицами, 2 гистограммами и 2 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В период с 2016 по 2018г. было обследовано 73 пациента, находившихся на стационарном лечении по поводу ПРС с диагнозами «Полипозный риносинусит» и «Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой». Всем пациентам проводили хирургическое лечение ПРС в клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Часть пациентов (20 больных) находилась на лечении последовательно в обеих клиниках: первоначально по поводу сопутствующей БА в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для подготовки к хирургическому лечению, а затем в клинике болезней уха, горла и носа.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- достоверный диагноз ПРС, установленный на основании клинико-лабораторного обследования;
- наличие диагноза БА продолжительностью не менее 6 месяцев, подтвержденного результатами клинико-лабораторного обследования;
- полученное информированное согласие на участие в исследовании;

- неэффективность консервативного лечения ПРС.

Критерии невключения:

- тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек с развитием печеночной и почечной недостаточности;
- иные заболевания бронхолегочной системы, кроме БА, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом;
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- наличие в анамнезе или в настоящее время признаков клинически значимого неконтролируемого заболевания любого органа или системы органов (инфекционные заболевания, активный туберкулез, онкологические заболевания, сахарный диабет, декомпенсированная форма и т. д.);
- беременность, кормление грудью.

Критериями исключения из исследования являлись:

- острые риносинуситы;
- другие острые инфекционные заболевания ЛОР-органов и других органов и систем;
- онкологические заболевания разной локализации;
- отказ больного от участия в исследовании;
- беременность, наступившая в течение срока исследования.

Клиническая характеристика больных

Пациентов, включенных в исследование, разделили на две группы. В **группу I** вошли 30 пациентов с диагнозом ПРС, в **группу II** - 43 пациента с диагнозом: ПРС в сочетании с БА. Анализ анамнестических данных выявил, что часть пациентов уже были оперированы ранее по поводу ПРС и также были пациенты, госпитализированные для хирургического лечения ПРС впервые. Существенного отличия групп по полу и возрасту не было (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика больных (N=73)

	I группа (N=30)	II группа (N=43)	p I-II
Пол			
Количество мужчин	18 (60%)	18 (41.86%)	0,661
Количество женщин	12 (40%)	25 (58.14%)	0,654
Возраст			
Средний возраст мужчин	40.24±12.74	47.41±15.11	0,688
Средний возраст женщин	36±9.2	54.42±13.79	0,725

Продолжение Таблицы 1

Хирургическое лечение ПРС до госпитализации			
Полипотомия	8	17	0,823
FESS	4	8	0,087

Примечание: сравнение показателей в группах: рI-II – между пациентами I и II группы ; U-критерий Манна-Уитни

Исследование разделили на 3 этапа: На первом этапе проводили госпитализацию пациентов в стационар и клиничко-лабораторное обследование; на втором этапе – проводили хирургическое лечение; третий этап-наблюдение пациентов в течение года после операции. (Рисунок 1)

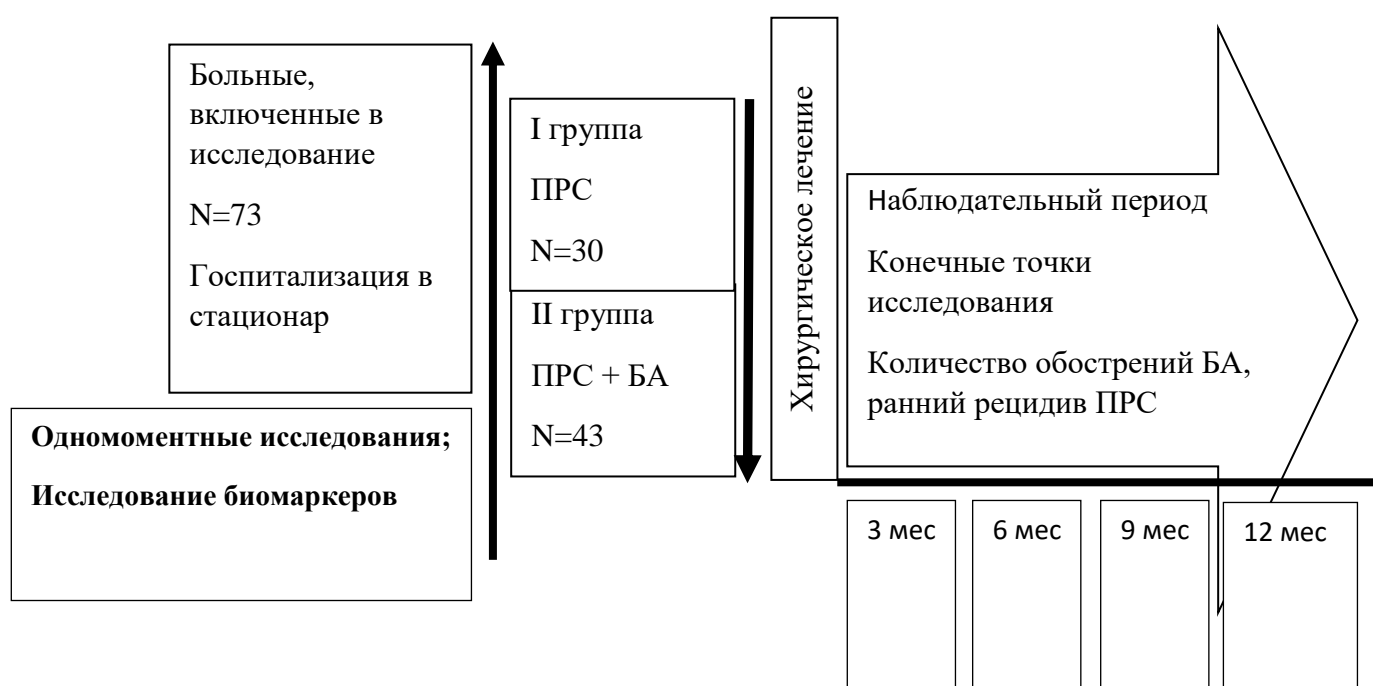


Рисунок 1 – Структура и дизайн исследования.

Всем пациентам (100%) выполняли МСКТ (или КЛКТ) полости носа и ОНП, для оценки распространенности полипозного процесса. Диагноз ПРС установили на основании характерной клинической картины заболевания виде жалоб на затруднение или полное отсутствие носового дыхания, выделений слизистого характера из полости носа, сниженное или полное отсутствие обоняния. В ходе обследования также исключали сопутствующий гнойный процесс в полости носа и ОНП. Кроме того, были использованы стандартные методы исследования: опрос, изучение анамнеза заболеваний, объективный осмотр, регистрация ЭКГ в 12-отведениях, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, биохимический, общеклинический анализ крови, общий анализ

мочи, коагулограмма, морфологическое исследование удаленной в ходе операции ткани полипов.

В период наблюдения оценивали следующие конечные точки: рецидивы ПРС и обострения БА. В течение 1 года контрольные обследования проводили через каждые 3 месяца. Каждый контрольный визит включал в себя: опрос, заполнение опросников, общеклинический анализ крови с исследованием количества эозинофилов, цитологическое исследование отделяемого из полости носа, проведение АР и ПАРМ (риноманометр SRE 2000 компании «Rhinometrics», сочетающий в себе возможности ПАРМ и АР), эндоскопический осмотр полости носа и ОНП. Спустя 12 месяцев после хирургического лечения пациентам с БА проводилось исследование ФВД.

Исследование периостина сыворотки крови

Исследование периостина сыворотки крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА, A viscera Bioscience, Inc. SK00072-08 Periostin/OSF-2 (Human) ELISA Kit (США)). Исследование было проведено 22 пациентам I группы и 24 пациентам II группы. Взятие образцов крови осуществляли до начала лечения, а также через 12 месяцев. В связи с отсутствием общепринятых референсных значений изучаемого биомаркера, было произведено исследование периостина сыворотки крови у 10 здоровых добровольцев, средний возраст – $25,2 \pm 3,4$ лет. Полученные данные использовали в качестве результатов контрольной группы.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS версии 22.0 (IBM corporation) и описательной статистики в R (свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом в рамках проекта GNU GPL). Для количественных показателей первичная статистическая обработка включала в себя расчет среднего арифметического (M), погрешности среднеарифметического значения (m), среднеквадратичного отклонения (σ).

Для оценки различий средних двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий средних трёх и более групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении частот качественных признаков использовали значение хи-квадрат (χ^2). Пороговый уровень статистической значимости принимали при значении критерия $p < 0,05$.

Показатели представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, $Q1$ – первый квартиль (25%), $Q3$ – третий квартиль (75%).

Зависимость между концентрацией периостина сыворотки крови и развитием раннего рецидива ПРС оценивали по результатам ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ анамнестических данных **группы I** показал, что 75% больных (22 человека) эпизодически использовали инГКС. Все пациенты были консультированы пульмонологом, проведенное пульмонологическое обследование исключило диагноз БА.

Определение степени тяжести и патогенетического варианта БА у пациентов **группы II** показало, что у большинства пациентов (26 больных - 60,47%) была диагностирована аллергическая БА. Непереносимость НПВС была выявлена у 39,53% больных (17 пациентов). По степени тяжести БА распределение пациентов было следующим: легкая персистирующая БА - 16 больных (37,2%); среднетяжелая БА – 23 больных (53,49%); тяжелая БА – 4 больных (9,3%). 20 пациентов **II группы** госпитализировали в Факультетскую терапевтическую клинику для коррекции терапии перед предстоящим хирургическим лечением ПРС и обеспечения контроля над заболеванием.

Всем больным **II группы** проводили оценку уровня контроля БА с использованием АСТ-теста и спирографическое исследование с оценкой основных показателей и постбронходилатационным тестом (Таблица 2). Для изучения бронхиальной проходимости оценивали показатели максимальной объемной скорости экспираторного потока.

Таблица 2 – Результаты исследования ФВД у больных II группы

Показатели ФВД до операции	ОФВ1	МОС25	МОС50	МОС75
	81.22±18.09	68.45±27.80	52.4±21.34	50.11±20.89

Исследование вентиляционной функции носа показало, что исходные показатели параметров передней активной риноманометрии (ПАРМ) и акустической ринометрии (АР) у пациентов обеих групп статистически достоверно не отличались друг от друга, но при этом были значительно хуже референсных значений (Таблица 3).

Таблица 3 – Средние значения показателей носового дыхания у пациентов до операции

Группа	Нормальные показатели (а)	Группа I N=30 (b)	Группа II N=43 (c)	p _{a-b} ¹	p _{a-c} ¹	p _{b-c} ¹
Показатель						
СС (суммарное сопротивление)	0,99±0,22 Па/см ³ /с	2,32±0,13 Па/см ³ /с	2,45±0,16 Па/см ³ /с	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Продолжение Таблицы 3

СОП (суммарный объемный поток)	662±153,3 см ³ /с	232,7±7,26 см ³ /с	195,4±10,54 см ³ /с	p<0,05	p<0,05	p>0,05
МППС (минимальная площадь поперечного сечения)	1,02±0,21 см ²	0,61±0,16 см ²	0,58±0,04 см ²	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Примечания: 1 сравнение показателей в группах: p a-b – между пациентами группы I и показателями в норме; p a-c - между пациентами группы II и показателями в норме; p b-c – между пациентами группы I и II

В ходе оценки жалоб по опроснику SNOT-20 на дооперационном этапе было отмечено, что пациентов обеих групп, в основном, беспокоили слизистые выделения из полости носа, необходимость высморкаться и ощущение стекания слизи по задней стенке глотки. (Таблица 4)

Таблица 4 – Оценка жалоб больных до хирургического лечения (по данным SNOT-20)

Наиболее частые жалобы	Степень выраженности		Количество Больных	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Необходимость высморкаться	4	5	27	35
Слизистые выделения из носа	4	4	24	30
Ощущение стекания по задней стенке глотки	4	5	20	34
Головные и лицевые боли	3	4	15	14
Постоянное чувство усталости	3	3	17	20

Хирургическое вмешательство пациентам II группы проводили после достижения контроля БА. В обеих группах использовали схему общепринятой предоперационной подготовки системными ГКС (за 3 дня до хирургического вмешательства и в течение 3 дней после операции по одной их схем: преднизолон, внутрь из расчета 0,5–1 мг/кг в сутки; дексаметазон внутривенно капельно 8–12 мг на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида 2 раза в сутки).

В качестве противорецидивной терапии применяли инГКС. Сроки начала терапии подбирали индивидуально, в среднем на 7- 10 сутки после проведенной операции. В качестве препарата выбора пациентам рекомендовали мометазон спрей - по 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки, длительность курса лечения 3–4 месяца, далее по 100 мкг 1 раз в сутки до 2-3 месяцев.

Всем пациентам выполняли хирургическое лечение в полости носа и ОНП в объеме двусторонней эндоскопической полисинусотомии с коррекцией внутриносовых структур (при необходимости). Большинство пациентов выполнили двустороннюю эндоскопическую полисинусотомию (FESS), и 18 пациентам потребовалось также выполнение септопластики (Таблица 5).

Таблица 5 – Выполненное хирургическое лечение

Количество пациентов Объем операции	Группа I			Группа II		
	N=30	Без рецидива N=25	Рецидив ПРС N=5	N=43	Без рецидива N=32	Рецидив ПРС N=11
FESS (полипотомия, гаймор-этмоидотомия), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	4	1	3	18	13	5
FESS (полипотомия, гаймор-этмоидотомия с ревизией лобного и сфеноэтмоидального карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	9	8	1	10	7	3
FESS (полипотомия, гаймор-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	7	6	1	7	5	2
FESS (полипотомия, гаймор-этмоидотомия), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин с коррекцией внутриносовых структур (септопластика)	4	4	0	5	4	1
FESS (полипотомия, гаймор-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин с коррекцией внутриносовых структур (септопластика)	6	6	0	3	3	0

Результат лечения через 1 год прослежен у 100% пациентов. У **пациентов II** группы обострений БА отмечено не было. У 16 больных (22%), диагностирован ранний рецидив полипозного процесса - интенсивный рост полипов менее чем через год после операции – среди них 5 (16,6%) пациентов **группы I** и 11 (25,6%) пациентов **группы II**. (Таблица 6)

Таблица 6 – Сроки выявленного рецидива ПРС у больных обеих групп в течение наблюдательного периода

Пациенты Сроки рецидива	Группа I N=5	Группа II N=11
3 месяца	2	3
6 месяцев	2	3
9 месяцев	1	4
12 месяцев	-	1

В **группе II** за период наблюдения было отмечено клиническое улучшение БА статистически подтвержденное показателями ФВД, а также результатами заполняемых опросников, в сравнении с результатами при госпитализации (Таблица 7, Гистограмма 1), обострений БА не отмечалось.



Гистограмма 1 – Динамика показателей ФВД пациентов II группы в период наблюдения

Таблица 7 – Результаты опросника контроля БА в динамике.

	До операции	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
АСТ	20,51±3,76	22,2±1,74	23±1,68	22,9±1,44	23,82±2,72

В послеоперационном периоде через 12 месяцев также были получены достоверные различия результатов ПАРМ и АР в обеих группах, данные указывали на сохранение хорошей дыхательной функции (Таблица 8).

Таблица 8 – Средние значения показателей носового дыхания у пациентов через 12 месяцев после операции

Показатель	Группа I	Группа I	P _{a-b} ¹	Группа II	Группа II	P _{c-d} ¹
	До операции	После операции		До операции	После операции	
	a	b		c	d	
СС (суммарное сопротивление)	2,32±0,13 Па/см ³ /с	0,91±0,14 Па/см ³ /с	0,031*	2,45±0,16 Па/см ³ /с	0,88±0,11 Па/см ³ /с	0,022*
СОП (суммарный объемный поток)	232,7±7,26 см ³ /с	565,7 ± 4,63 см ³ /с	0,022*	195,4±10,54 см ³ /с	514,32±6,7 6 см ³ /с	0,019*
МППС (минимальная площадь поперечного сечения)	0,61±0,16 см ²	0,91±0,14 см ²	0,027*	0,58±0,04 см ²	0,79±0,16 см ²	0,024*

Примечания: 1 сравнение показателей в группах: p a-b – между пациентами группы I до и после операции; p c-d – между пациентами группы II до и после операции; U-критерий Манна-Уитни
* p < 0,05

Сравнительная оценка изменений биологических маркеров воспаления у пациентов исследуемых групп в период наблюдения

Оценка эозинофилии крови и количества эозинофилов назального секрета до проведения хирургического лечения выявила повышение эозинофилов крови и назального секрета у всех пациентов. Кроме того, в послеоперационном периоде наблюдалось снижение этих показателей до нормальных цифр (Таблица 9). Однако, количество эозинофилов назальной слизи у больных **группы II** было достоверно выше, как и эозинофилов крови.

Таблица 9 – Результаты исследования количества эозинофилов крови и назального секрета у обследуемых пациентов в период наблюдения, Ме [Q1; Q3]

	Группа I (N=30)	Группа II (N=43)	p
Эозинофилы назального секрета (ед. в п/зр)			
До операции	9,0 [10,0;15,0]	12,00 [8,0;17,0]	0,004*
Через 3 месяца	7,0 [8,0;12,0]	12,5 [8,5;16,5]	<0,001*
Через 6 месяцев	8,5 [7,0;13,0]	11,5 [3,5;15,0]	<0,001*
Через 9 месяцев	9,0 [3,0;10,0]	11,0 [7,0;14,0]	<0,001*
Через 12 месяцев	4,5 [2,0;6,0]	5,0 [3,5;6,5]	<0,002*
Эозинофилы крови (0,04-0,40 10 ⁹ /л)			
До операции	0,31 [0,22;0,47]	0,42 [0,28;0,71]	0,003*
Через 12 месяцев	0,19 [0,11;0,35]	0,22 [0,14;0,3]	0,002*

Примечание: сравнение показателей в группах: *p*I-II – между пациентами I и II группы; *U*-критерий Манна-Уитни; * – результат является статистически значимым

Исследование концентрации периостина сыворотки крови у обследованных больных демонстрировало повышенный уровень биомаркера до начала лечения и в течение всего периода наблюдения, в сравнении с группой контроля (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных исследуемых групп, Ме [Q1; Q3]

	I группа(N=22)	II группа(N=24)	<i>p</i> I-II	Контроль (N=10)	<i>p</i> I-II-к
	Ме [Q1-Q3]	Ме [Q1-Q3]			
Периостин, нг/мл до операции	34,34 [18,22; 79,82]	36,05 [1,78;140,05]	0,611	13±8.5	0,023*
Периостин, нг/мл через 12 месяцев	40,0 [9,93;150,0]	30,0 [13,63;110,2]	0,937		

Примечания: 1 сравнение показателей в группах: *p*I-II – между пациентами I и II группы; *U*-критерий Манна-Уитни; 2 *p*I-II-к сравнение показателей в группах – критерий Краскела-Уоллиса; * *p* < 0,05

Сравнительная оценка биомаркеров воспаления у пациентов с ранним рецидивом ПРС

В обеих группах у больных с ранним рецидивом сохранялось повышенное количество эозинофилов назальной слизи до операции и сохранялось в течение наблюдательного периода, несмотря на проводимую противорецидивную терапию ИнГКС. У пациентов **группы II** помимо повышенного количества эозинофилов назальной слизи отмечалось повышенное количество эозинофилов крови до операции и сохранялось в течение наблюдательного периода. Кроме того, была обнаружена тенденция к повышению количества эозинофилов в послеоперационном периоде, что подтверждает активную роль эозинофилов в патогенезе ПРС и БА, а также взаимосвязи обоих заболеваний. (Таблица 11)

Таблица 11 – Результаты исследования количества эозинофилов крови и назального секрета у обследуемых пациентов с рецидивом ПРС в период наблюдения

	Группа I Рецидив ПРС (N=5)	Группа II Рецидив ПРС (N=11)	p
Эозинофилы назального секрета (ед. в п/зр)			
До операции Me [Q1; Q3]	10,0 [9,0;15,0]	17,0 [9,0;17,0]	0,004*
Через 3 месяца	11,0 [8,00;13,00]	14,0 [10,0;17,0]	< 0,001*
Через 6 месяцев	10,0 [5,0;12,0]	13,0 [10,0;16,0]	0,002*
Через 9 месяцев	9,0 [3,0;10,0]	14,0 [11,0;15,0]	< 0,001*
Через 12 месяцев	12,0 [3,0;15,0]	15,0 [13,0;18,0]	< 0,001*
Эозинофилы крови (0,04-0,40 10*9/л)			
До операции	0,24 [0,17;0,5]	0,53 [0,36;0,77]	0,006*
Через 12 месяцев	0,3 [0,16;0,49]	0,44 [0,38;0,55]	0,005*

Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)

* p < 0,05

Морфологическое исследование удаленной во время оперативного вмешательства полипозной ткани выявило преобладание эозинофильного типа ткани полипов. У пациентов, имевших в анамнезе неоднократные операции, наиболее часто определяли фиброзный тип полипозной ткани. Однако, при оценке данных гистологического исследования у пациентов с ранним рецидивом ПРС практически во всех случаях (81,25%) тип полипозной ткани был эозинофильным, что дополнительно подтверждает активную роль эозинофилов в нестабильном течении ПРС (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты гистологического исследования удаленной полипозной ткани

	I группа (N=30)	II группа (N=43)	Пациенты с рецидивом ПРС (N=16)
Фиброзный тип	15	14	3
Эозинофильный тип	15	29	13

У пациентов обеих групп с выявленным ранним рецидивом ПРС отмечалось достоверное повышение концентрации периостина в течение периода наблюдения (Таблица 13 «а» и 13 «б», Гистограмма 2). Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь высокой концентрации периостина сыворотки крови с ранним рецидивом ПРС.

Таблица 13 – Концентрация периостина сыворотки крови у больных с ранним рецидивом ПРС

Периостин, нг/мл	Без рецидива ПРС (N=17)	Ранний рецидив ПРС (N=5)	p
До операции Me [Q1; Q3]	23,56 [4,18;47,56]	135,0 [100,68;138,3]	0,002*
Через 12 месяцев Me [Q1; Q3]	13,63 [2,48;34,33]	150,0 [110,2;165,0]	0,004*

Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)

* $p < 0,05$

а) Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных **I группы** без рецидива и группы с ранним рецидивом ПРС.

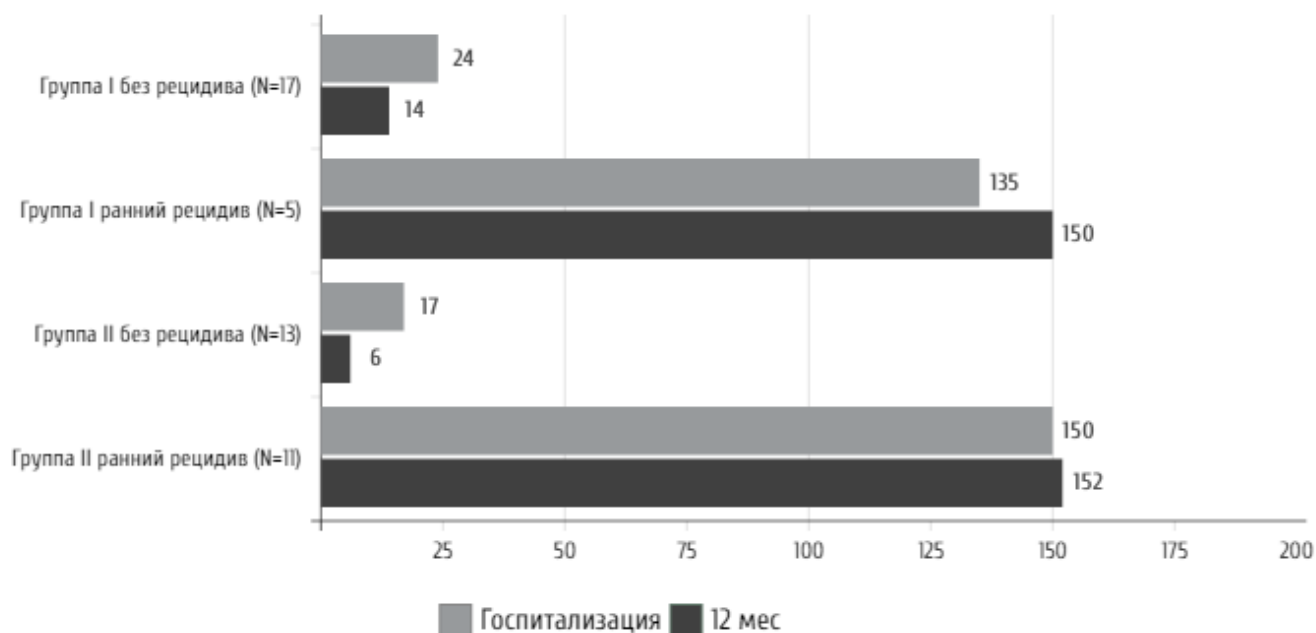
Более выраженная достоверная разница отмечалась при сравнении концентрации периостина сыворотки крови у пациентов с ранним рецидивом ПРС у пациентов **группы II**.

б) Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных **II группы** без рецидива и группы с ранним рецидивом ПРС

Периостин, нг/мл	Без рецидива ПРС (N=13)	Ранний рецидив ПРС (N=11)	p
До операции Me [Q1; Q3]	16,6 [5,3;36,4]	149,9 [123,3;213,85]	<0,0001*
Через 12 месяцев Me [Q1; Q3]	5,6 [1,0;28,0]	152,0 [121,25;195,22]	<0,0001*

Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)

* $p < 0,05$



Гистограмма 2 – Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных I и II группы без рецидива с ранним рецидивом ПРС

Исследование носового дыхания в динамике через 6 месяцев выявило существенную разницу в сравнении с референсными значениями, что дополнительно свидетельствовало об активности полипозного процесса (Таблица 14).

Таблица 14 – Средние значения показателей носового дыхания у больных с ранним рецидивом ПРС

	СС (суммарное сопротивление)	СОП (суммарный объемный поток)	МППС (минимальная площадь поперечного сечения)
Нормальные показатели	0,99±0,22 Па/см ³ /с	662±153,3 см ³ /с	1,02±0,21 см ²
Пациенты с ранним рецидивом обеих групп N=16	1,53±0,17 Па/см ³ /с	430,4±4,18 см ³ /с	0,95±0,14 см ²

Оценку качества жизни у пациентов с ранним рецидивом ПРС также проводили по опроснику SNOT-20, в ходе анализа полученных данных было отмечено значительное ухудшение качества жизни и расширение диапазона жалоб, несмотря на проводимое лечение (Таблица 15).

Таблица 15 – Суммарная оценка наиболее значимых жалоб больных с рецидивом ПРС и степени их выраженности в ходе контрольных визитов (по данным SNOT-20)

Перечень жалоб	Степень выраженности (баллы 0-5)		Количество больных	
	Группа I (N=5)	Группа II (N=11)	Группа I (N=5)	Группа II (N=11)
Необходимость высморкаться	4	4	5	11
Слизистые выделения из носа	5	5	5	11
Ощущение стекания по задней стенке глотки	4	4	5	10
Головные и лицевые боли	2	3	1	4
Постоянное чувство усталости	3	3	3	9
Трудности с засыпанием	4	3	3	8
Снижение работоспособности	4	4	4	10
Раздражительность/беспокойство	5	3	2	4
Пониженное настроение	3	4	3	8

Таким образом, нами было показано, что у пациентов с повышенным количеством эозинофилов назальной слизи и крови до операции, а также высокой и нарастающей концентрацией сывороточного периостина, в течение года отмечен рецидив полипозного процесса. Указанные биомаркеры могут служить предикторами раннего послеоперационного рецидива полипозного процесса в ОНП.

Прогностическое значение маркера периостина в раннем рецидиве ПРС после хирургического лечения

При сравнении концентрации периостина сыворотки крови не отмечалось достоверной разницы в показателях между пациентами группы I и группы II без рецидива и между пациентами группы I и группы II с ранним рецидивом ПРС (Таблица 13 «а» и 13 «б»), что можно объяснить отсутствием влияния сопутствующей БА у пациентов группы II на концентрацию периостина сыворотки крови в нашем исследовании, так как обострений БА за период наблюдения у пациентов этой группы не отмечалось.

Для поиска пороговых значений уровня периостина при развитии рецидива ПРС у пациентов I и II группы был проведён ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития рецидива ПРС и уровня периостина составила $0,791 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,672–0,910. Полученная модель была статистически значимой

($p < 0,001$). Пороговое значение уровня периостина в точке cut-off составило 59 нг/мл. При уровне периостина, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск развития рецидива ПРС. Чувствительность и специфичность метода составили 87,5% и 79,1% соответственно. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать ранний рецидив ПРС в 87,5% наблюдений в логистической регрессионной модели. Шансы развития рецидива ПРС были статистически значимо ниже в группе пациентов с уровнем периостина < 59 нг/мл в сравнении с пациентами с уровнем периостина ≥ 59 нг/мл (ОШ = 26,4, 95% ДИ: 5,060–138,215, $p < 0,001$). Взаимосвязь уровня периостина и развития рецидива ПРС представлена на Рисунке 2.

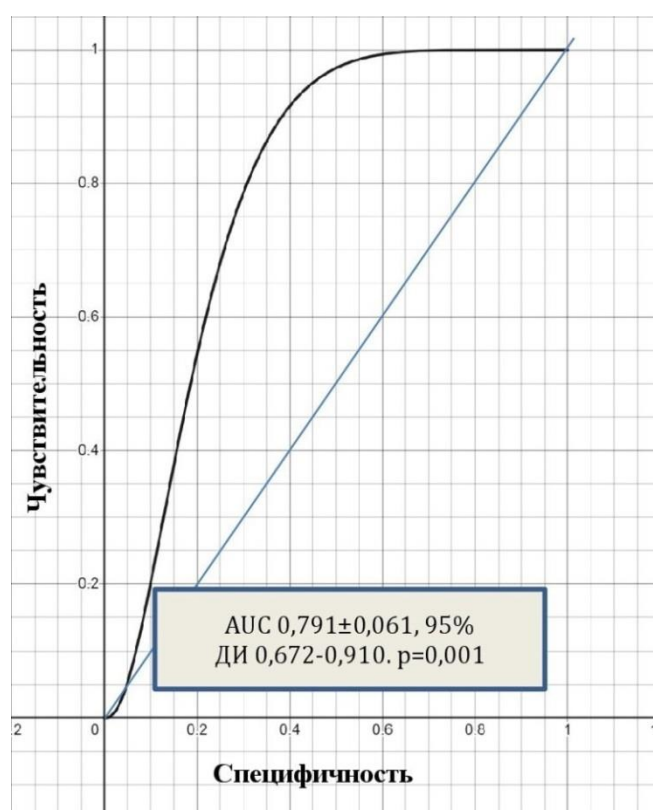


Рисунок 2 – Взаимосвязь уровня периостина и развития рецидива ПРС у пациентов обеих групп

Таким образом, имея данные о концентрации сывороточного периостина у больных на до - и в послеоперационном периоде, полученная нами прогностическая модель может быть использована для оценки шансов развития раннего рецидива ПРС, как у больных с ПРС, так и больных в ПРС в сочетании с БА.

ВЫВОДЫ

1. Ранний послеоперационный рецидив полипозного процесса у больных ПРС и ПРС в сочетании с БА выявлен у 16 человек из 73 (22%), среди них 5 пациентов с диагнозом ПРС (16,6%) и 11 пациентов с ПРС в сочетании с БА (25,6%).

2. Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных ПРС и у пациентов с ПРС и сопутствующей БА не выявил достоверной разности показателей в до- и послеоперационном периодах ($p=0,023^*$), однако, в сравнении с группой здоровых добровольцев у больных исследуемых групп отмечалась повышенная концентрация сывороточного периостина до начала лечения и в течение всего периода наблюдения.
3. У больных с ранним послеоперационным рецидивом ПРС отмечается совокупность высокой и нарастающей концентрации сывороточного периостина через 12 месяцев после операции, а также повышенное количество эозинофилов назальной слизи через 12 месяцев после операции, особенно выраженное у пациентов с ПРС в сочетании с БА, и эозинофилия сыворотки крови как до операции, так и на протяжении 12 месяцев послеоперационного периода у пациентов с ПРС в сочетании с БА, несмотря на проводимую противорецидивную терапию ИнГКС.
4. Разработанная прогностическая модель для оценки шансов развития раннего рецидива ПРС показала наличие чувствительности и специфичности метода в 87,5% и 79,1% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, планирующим хирургическое лечение ПРС, целесообразно на догоспитальном этапе исследование количества эозинофилов назальной слизи, эозинофилов сыворотки крови и концентрации периостина сыворотки крови.
2. Целесообразно рассмотрение представленных биологических маркеров в совокупности, так как эозинофилы назальной слизи и/или сыворотки крови не отражают в полной мере тенденцию к раннему рецидиву ПРС, именно периостин сыворотки крови в данных случаях показывает высокую специфичность.
3. При повышенных показателях биологических маркеров (эозинофилы сыворотки крови, эозинофилы назальной слизи, периостин сыворотки крови) требуется регулярный контроль за состоянием пациента (осмотры не реже одного раза в три месяца). При сохранении и/или нарастании значений биологических маркеров следует информировать пациента о высокой возможности раннего рецидива полипозного процесса в послеоперационном периоде.
4. У больных ПРС перед проведением хирургического лечения целесообразно использовать предложенную прогностическую формулу для оценки риска раннего рецидива ПРС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чичкова, Н.В. Комплексная оценка респираторной функции у больных полипозным риносинуситом / Н.В.Чичкова, В.М.Свистушкин, **Д.М. Пшонкина** // Сборник трудов 26-го национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2016. – С. 62.
2. Свистушкин, В. М. Роль биологических маркеров воспаления у больных полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой / В. М. Свистушкин, **Д.М. Пшонкина** // Материалы 15-го российского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» Вестник оториноларингологии. Выпуск 5. Приложение – 2016г.– С.58–59.
3. Свистушкин, В. М. Периостин – новый биологический маркер эозинофильного воспаления у больных полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой / В. М. Свистушкин, Н. В. Чичкова, **Д. М. Пшонкина** // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2017. – Т. 20, № 3-3. – С. 232-239.
4. Свистушкин, В. М. Возможности противовоспалительной терапии больных полипозным риносинуситом / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, **Д. М. Пшонкина** // **Лечащий врач.** – 2017. – № 11. – С. 72.
5. Свистушкин, В. М. Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В. М. Свистушкин, Н. В. Чичкова, **Д. М. Пшонкина** // **Consilium Medicum.** – 2019. – Т. 21, № 11. – С. 34-37.
6. Свистушкин, В. М. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В. М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, **Д. М. Пшонкина** // **Медицинский совет.** – 2021. – № 6. – С.113-119.

Автор искренне благодарен за практическую помощь и поддержку в реализации научных идей и внедрении их в клиническую практику научному руководителю и заведующему кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) – профессору, д.м.н. Свистушкину В.М. и научному консультанту – д.м.н., профессору кафедры Факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Чичковой Н.В.

Автор выражает свою глубокую признательность врачу лабораторной диагностики Клинического центра Сеченовского Университета Централизованного патологоанатомического отделения Опаленовой Валентине Акимовне, врачу клинической лабораторной диагностики Межклинической иммунологической лаборатории Серовой Анне Григорьевне, к.м.н. Гителю Евгению Павловичу, заведовавшему клинической лабораторией Сеченовского Университета.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – акустическая риноманометрия

БА - бронхиальная астма

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ - доверительный интервал

ИнГКС-интраназальные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

МППС - минимальная площадь поперечного сечения

МОС25- максимальная объемная скорость экспираторного потока на уровне 25% ФЖЕЛ

МОС50 - максимальная объемная скорость экспираторного потока на уровне 50% ФЖЕЛ

МОС75 - максимальная объемная скорость экспираторного потока на уровне 75% ФЖЕЛ

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОНП - околоносовые пазухи

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за одну секунду

ОШ - отношение шансов

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

ПРС - полипозный риносинусит

СОП-суммарный объемный поток

СС - суммарное сопротивление

США - Соединенные Штаты Америки

ФВД - функция внешнего дыхания

ЭКГ – электрокардиография

АСТ - тест по контролю над астмой, Asthma Control Test

AUC - площадь под кривой, Area Under Curve

CLCA1 - хлорид-канал дополнительный белок 1, chloride-channel accessory protein 1

FAS1 – Fasciclin 1, фасцилин

FESS - функциональная эндоскопическая хирургия пазух, functional endoscopic sinus surgery

Ig - Ig – иммуноглобулин, immunoglobulin

ROC - рабочая характеристика приёмника, Receiver-operating characteristic

SERPIN - ингибитор сериновых протеиназ, serine protease inhibitor

SNOT - опросник Sino-Nasal Outcome Test

Th – Т-хелпер, T-helper