10.21518/2079-701X-2017-16-101-104

Д.Д. КАЛЯПИН, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПОЛИПООБРАЗОВАНИИ

В ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ

Носовые полипы известны человечеству с глубокой древности. Однако и по сей день процессы полипообразования остаются недостаточно изученными, а проблема полипозных риносинуситов – широко распространенной.
Согласно показателям Европейского соглашения по полипозному риносинуситу EPOS-2012, данной патологией страдают 2–4,3% населения Европы [1]. Большинство же отечественных эпидемиологических исследований показывают, что носовой полипоз в нашей стране затрагивает около 1% населения [2, 3]. Исходя из этого можно предположить, что полипозный риносинусит является актуальной проблемой для по меньшей мере 1,5 млн граждан нашей страны [3]. Более того, и отечественные, и зарубежные ученые сходятся во мнении, что все имеющиеся статистические данные сильно недооценены за счет большого количества субклинических форм данной патологии и низкой обращаемости населения [1, 2, 4, 5]. Средняя обращаемость в РФ составляет 4,9 на 10 000 населения. Причем статистические показатели по регионам мало разнятся (3,7–5,8 на 10 000), что говорит о равномерной распространенности данного вида патологии [2].

Ключевые слова: *полипообразование, теория ортостатического гидропса, хроническая инфекция, глюкокортикостероиды.*

D.D. KALYAPIN, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia

EVOLUTION OF CONCEPTS ON POLYPOID VEGETATION IN THE NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSIS

Nasal polyps are known to mankind since ancient times. However, to this day, the polypoid vegetation processes remain insufficiently studied, and the problem of polypous rhinosinusitis is widespread.
According to the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps EPOS-2012, the pathology affects 2–4.3% of the Europe population [1]. The majority of domestic epidemiological studies show that nasal polyposis affects about 1% of the population in our country [2, 3]. From there, it can be assumed that polypous rhinosinusitis is an actual problem for at least 1.5 million citizens of our country [3]. Moreover, both domestic and foreign scientists agree that all available statistical data are strongly underestimated due to the large number of subclinical forms of this pathology and low incidence of outpatient visits [1, 2, 4, 5]. Average incidence of outpatient visits is 4.9 per 10 000 population in the Russian Federation. On top of that, the region-wise statistics vary little (3.7–5.8 per 10 000), which indicates that this type of pathology is spread uniformly [2].

Keywords: *Polypoid vegetation, theory of orthostatic gypsum, chronic infection, glucocorticosteroids.*

Используемые сокращения

ВБИ	– внутрибольничная инфекция
ГКС	– глюкокортикостероиды
иГКС	– интраназальные глюкокортикостероиды
ЛС	– лекарственные средства
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ОНП	– околоносовые пазухи
ХНРС	– хронический неполипозный риносинусит (*англ.* CRSsNP)
ХПРС	– хронический полипозный риносинусит (*англ.* CRSwNP)
EPOS	– European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

Полипозный риносинусит чаще наблюдается у лиц старше 30 лет и редко встречается у детей и молодых людей. Мужчины страдают данным заболеванием чуть чаще, чем женщины (58,4 и 41,6% соответственно) [2].

Еще одним важным аспектом, достойным упоминания, является тот факт, что на данный момент во всем мире не существуют единых стандартов лечения пациентов с данной патологией. Из большого количества предложенных вариантов консервативного и хирургического лечения большинство имеют ограничения в использовании, причем как медицинские, так и экономические. Даже в пределах нашей страны в разных регионах и разных лечебных учреждениях больные с полипами в носу могут лечиться различными способами.

Попытки создания единых систем диагностики и лечения предпринимались учеными ни один раз. На данный момент одной из наиболее комплексных и современных из них можно считать рекомендации EPOS-2012. Но и они пока еще не лишены нерешенных проблем и не проверены временем [5, 6].

Экономически развитые страны Западной Европы и Северной Америки за последние несколько лет сделали попытку предложить несколько новых видов лечения патологии носа и околоносовых пазух, которые показали свою эффективность и безопасность. Правда многие из них вплоть до сегодняшнего дня являются дорогостоящими и требуют высокой врачебной квалификации. В нашей стране данные инновационные способы лечения требуют подробного изучения, а также рассмотрения вопроса в целесообразности применения некоторых из них в отечественной практической медицине. Вот уже

несколько лет в РФ применяется, например, баллонная синусопластика как метод лечения острых и хронических синуситов [7]. В своей работе я постараюсь подробно описать еще один новый метод, основанный на применении внутриносовых спейсеров и имплантов, способствующих топическому орошению полости носа и ОНП лекарственными препаратами, и оценить его эффективность в отношении лечения хронического полипозного риносинусита.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПОЛИПОВ

Ключевым звеном развития хронического полипозного риносинусита является полипообразование. Избыточный рост полипов приводит к обтурации выходных соустий околоносовых пазух, что способствует сначала формированию, а затем и поддержанию хронического воспаления ОНП [4].

К сожалению, на сегодняшний день патогенез формирования полипов остается не до конца изученным. В связи с этим в науке пока еще не существует единой общепринятой концепции, которая бы объясняла и логично связывала все известные современным ученым данные.

Исторически было предложено огромное количество различных теорий. Испытание временем прошли только несколько из них: теория хронического инфекционного воспаления, аллерго-иммунологическая теория, генетическая теория, нейровегетативная теория, гормональная теория и теория ортостатического гидропса [2, 8]. Клиническая значимость этих компонентов была объективно доказана. Каждая из теорий подробно описывает только свой отдельный аспект происходящего процесса и приписывает себе главенствующую роль. Однако появлявшиеся все новые и новые научные сведения постепенно демонстрировали несостоятельность каждой из них. Таким образом, в ученом мире нашлось универсальное решение – синтетическая многофакторная теория, объединяющая все известные факторы полипообразования в единую систему, состоятельную при одновременном (или поэтапном) их сочетании [1, 2, 5, 8]. Каждый из представленных аспектов достоин отдельного упоминания, так как вносит самостоятельный вклад в развитие полипообразования и является потенциальным ключом к решению проблемы.

Первым весомым компонентом концепции является теория хронического воспаления. Она была одной из самых ранних теорий [2]. Основным звеном в ней является длительно персистирующая хроническая инфекция ОНП, которая поддерживает развитие воспалительного процесса и является облигатным условием специфической трансформации слизистой ОНП и образование полипов. Сила этой теории держится на тех сведениях, по которым у больных хроническим полипозным риносинуситом в подавляющем большинстве случаев присутствовала бактериальная или грибковая инфекция ОНП. Этот факт наводил ученых на мысль о неотъемлемой роли инфекции в полипообразовании. И вплоть до сегодняшнего дня некоторые отечественные авторы стараются продемонстрировать в своих научных работах влияние того или иного микроорганизма на поддержание хронического воспаления при носовых полипозах [9–11]. Однако инфекционная теория сталкивается с неоспоримыми аргументами, подрывающими ее авторитет. Во-первых, это феномен существования хронических неполипозных риносинуситов, в которых ведущим фактором является персистирующая инфекция. Во-вторых, это факт того, что хроническое инфекционное воспаление может иметь место практически во всех органах человеческого организма и при этом не сопровождаться полипообразованием. Собственно, как таковой истинный полипоз имеет место только в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, кишечнике и слизистой женских половых органов [12]. Третьим же аргументом можно считать относительно современные данные зарубежных исследователей, которые все чаще и чаще обнаруживают отсутствие какого-либо достоверного различия в микробной ассоциации у своих пациентов с хроническим полипозным и неполипозным риносинуситом, а также у контрольных групп [13, 14]. Все вышеприведенные факты демонстрируют, что хроническое инфекционное воспаление является не облигатным условием полипообразования, а скорее его возможным следствием. Однако тем не менее полностью исключать определенную роль инфекционных агентов все еще нельзя.

В 50–60-е гг. XX в. в отечественной медицине господствовала концепция нервизма. Патогенез любого заболевания, так или иначе, пытались привязать к нарушению работы нервной системы. Данная учесть не минула и полипозный процесс. На примере некоторых работ было показано, что избыточный парасимпатический тонус стимулирует образование полипов, в то время как симпатический препятствует этому образованию [2, 15]. Был разработан метод хирургического вмешательства, целью которого являлось пересечение большого каменистого нерва и устранение парасимпатической гипериннервации. Первые операции транстимпанальным доступом оказались неудачными, однако в 1961 г. Голдинг – Вуд предлагают ту же операцию, но уже с помощью доступа через заднюю стенку верхнечелюстной пазухи и достигает нужного эффекта [2]. Причем данным методом лечения удалось добиться не только устранения полипов, но и стойкую ремиссию. Полученные результаты еще больше убедили медицинскую общественность в верности нервической концепции. Однако операция являлась очень травматичной и требовала высокой квалификации хирурга, ее выполнявшего. Поэтому очень широкого распространения она в конечном итоге не получила. Но стоит отметить, что некоторые современные специалисты прогнозируют «второе рождение» для данной методики в связи с введением в рутинную практику малотравматичных эндоскопических методов лечения [2].

В дальнейшем с развитием иммунологии и аллергологии появился новый взгляд на проблему полипообразования. Этому способствовали также эпидемиологиче-

ские работы, которые продемонстрировали связь хронического полипозного риносинусита с бронхиальной астмой и непереносимостью НПВС у примерно 50% пациентов с полипозом носа [1, 2], после чего полипозный риносинусит был включен в так называемую «аспириновую триаду», что дало повод подключиться к его изучению не только оториноларингологам, но также иммунологам, морфологам и генетикам. В итоге было проведено большое количество исследований биопсийных материалов слизистой ОНП и доказано, что в большинстве случаев полипоз ОНП сопровождался клеточной инфильтрацией по типу реакций гиперчувствительности замедленного или немедленного типа [12]. А генетики позже выявили семейные наследуемые формы полипоза носа, что практически полностью укладывалось в представление о полипообразовании как об аллергическом процессе. Хотя справедливости ради стоит отметить, что идея о том, что полипообразование является конституциональной особенностью, впервые была высказана еще В.И. Воячеком в 20–30-е гг. XX в. [2]. Однако в связи с гонениями на генетику в эти времена в Советском Союзе генетическое толкование полипообразования не смогло найти своих сторонников. В общем и целом аллергологическая модель полипоза не имеет серьезных опровержений и по сей день. Однако факт того, что все вышеописанные изменения клеточного взаимодействия были установлены не у всех пациентов, а только у части из них (пусть и весомой), послужил поводом для разделения полипозного процесса в ОНП на 2 группы: так называемые эозинофильный и нейтрофильный типы [16]. Для последних роль гиперчувствительности не удалось достоверно доказать, так что в их случае предполагается участие хронической инфекции как ведущего компонента.

По мере накопления человеческого опыта в лечении полипозных риносинуситов начало появляться все больше и больше сведений об успешном применении глюкокортикостероидов в качестве терапии [2, 4, 16]. Топические ГКС оказались эффективными и относительно безопасными лекарственными средствами, которые вызывали деградацию роста полипов и стойкую ремиссию. Частая сочетаемость ХПРС с бронхиальной астмой привела к попыткам применения системной кортикостероидной терапии. Она продемонстрировала бесспорную эффективность в отношении лечения полипоза, но увеличивала частоту системных осложнений. Поэтому вплоть до сегодняшнего дня системная терапия ГКС считается сомнительной альтернативой, хотя вполне возможной [1, 17]. Успешный эмпирический опыт применения синтетических аналогов гормонов надпочечников вновь заставил ученых задумываться о патогенетических аспектах полипообразования в свете новых полученных данных. Так появилась гормональная теория, которая ставила во главу угла скрытую надпочечниковую недостаточность. Более подробное изучение клеточного взаимодействия и молекулярных механизмов

слизистой ОНП позволило сформировать теорию ортостатического гидропса, объясняющую морфологические данные о структуре полипа и гормональную теорию [8]. Суть предположения заключается в том, что в процессах полипообразования ведущую роль играет нарушение гидробаланса между клеточной и тканевой жидкостями. Это приводит к формированию локального ограниченного отека слизистой с признаками жидкостного застоя (гидропс). Причинами данного события считается кортизол-зависимая дисфункция Na-K-АТФ-азы, которая и вызывает нарушение гидробаланса, что, в свою очередь, происходит вследствие недостаточной секреции кортизола. Недостаточность стероидного влияния на слизистую можно объяснить латентными субклиническими нарушениями в работе гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы, которая может иметь конституциональную природу и генетическую закономерность наследования. Она, по сути, является необходимым условием полипообразования, а пусковым моментом в непосредственном начале полипозного роста может выступать воспаление: инфекционное, аллергическое, травматическое и пр. Сам же полипоз можно считать самостоятельным синдромом, который встречается у людей, предрасположенных к специфической тканевой реакции, обусловленной воздействием внутренних и внешних факторов на генетический дефект в геноме больного. Еще одним важным условием полипообразования, по мнению авторов теории, является вертикальное положение головы человека, которое подвергает слизистую дополнительному влиянию гравитационных сил и поддерживает гидробаланс [8]. Аргументом к этому утверждению является факт того, что полипозом носа из всего многообразия фауны болеют только люди и человекообразные обезьяны – то есть животные прямоходящие [8]. Таким образом, неоспоримым преимуществом теории ортостатического гидропса является попытка примирения почти всех предыдущих теорий и современных эмпирических данных в одну логическую систему. Однако у нее также имеется один большой недостаток: теория ортостатического гидропса – это исключительно теоретическая модель, каждое из положений которой еще нуждается в практическом доказательстве.

Необходимость так или иначе приходить к каким-то общепринятым категориям сподвигла ученых к созданию обобщенных классификаций полипов и полипозного процесса. Морфологически полипы можно разделить на 3 большие группы в зависимости от стадии развития: железисто-кистозные, отечные и склеротические. Некоторые ученые считают возможным в контексте полипоза носа и ОНП объединить первые два вида в силу нечеткости их различий [16]. В зависимости от фонового заболевания, сопровождающего полипоз, а также от структуры клеточного инфильтрата принято разделять полипы на нейтрофильные и эозинофильные [16]. Первые часто наблюдаются при хронических гнойных процессах в пазухах, а вторые при аллергических процессах.

Подводя итог данной темы, стоит в конце обозначить, что из огромного объема данных о патогенезе и лечении ХПРС является точными фактами, а что областью дискуссий.

Установленные факты:

- ХПРС актуален только для людей и человекообразных обезьян.
- Полипообразование всегда первично локализуется в слизистой ячеек решетчатого лабиринта.
- Полипы чаще начинают формироваться близко к соустьям пазух.
- Топические и системные ГКС оказывают выраженный положительный эффект в отношении лечения полипоза ОНП.

Сфера дискуссии:

- Неотъемлемая роль хронической инфекции ОНП.
- Неотъемлемая роль сенсибилизации слизистой и аллергического воспаления.
- Неотъемлемая роль вегетативного дисбаланса.
- Неотъемлемая роль недостаточного влияния кортизола на слизистую.
- Необходимость сочетания ГКС и антигистаминных препаратов [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology supplement,* 2012, 23: 1-298.
2. Рязанцев С.В. Полипозные риносинуситы: этиология, патогенез, клиника и современные методы лечения. Мет. Рек. НИИ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», СПб., 2014, 28 с.
3. Будковая М.А. Комплексный подход при лечении впервые выявленных и рецидивирующих полипозных риносинуситов. *Российская оториноларингология*, 2015, 1(74): 146.
4. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Нац. Руководство. М.: ГЭОРТАР-Медиа, 2009, 960 с.
5. Parikh A, Anand U, Ugwu MC, Feridooni T, Massoud E, Agu RU. Drug-Eluting Nasal Implants: Formulation, Characterization, Clinical Applications and Challenges. *Pharmaceutics. Canada*, 2014, 6(2): 249-267.
6. Меркулов О.А., Овчинников А.Ю. EPOS 2007 и 2012: применимы ли рекомендации европейских экспертов в российской практике? *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология,* 2014, 3(40): 46.
7. Горин Д.С., Федоткина К.М., Артемьева-Карелова А.В. Опыт применения баллонной синус-дилатации при лечении больных хроническим синуситом. *Российская оториноларингология*, 2015, 1(74): 146.
8. Завадский А.В., Завадская Е.А. К вопросу о патогенезе полипоза носа. *Российская оториноларингология*, 2014, 4(71): 164.
9. Семкина О.В. Участие эозинофильного воспаления в формировании полипозного синусита. *Российская оториноларингология*, 2014, 1(68): 198-201.
10. Лаптиева М.А., Клищенко Е.В. Структурная дифференциация больных, страдающих хроническим полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология*, 2013, 1(62): 246.
11. Винникова Н.В. Роль микрофлоры в патогенезе хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*, 2015, 1(74): 146.
12. Гаджимирзаев Г.А., Шахназаров А.М. О некоторых спорных и нерешенных вопросах проблемы полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология,* 2014, 4(71): 164.
13. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Bacterial culture analysis for patients with chronic rhinosinusitis with or without polyps. *China*, 2015 Nov, 40(11): 1253-7.
14. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2015 Nov-Dec, 81(6): 658-62.
15. Юрков А.Ю., Шустова Т.И. Изучение нейровегетативной составляющей патогенеза заболеваний ЛОР-органов. *Российская оториноларингология*, 2012, 6(61): 226.
16. Рязанцев С.В. Современные взгляды на терапию полипозных риносинуситов. Пульмонология и аллергология. М.: Атмосфера, 2007. 26 с.
17. Будковая М.А. Использование системной кортикостероидной терапии у пациентов с впервые выявленным полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология,* 2014, 1(68): 250.