

Мальцев Александр Борисович

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ
РИНОСИНУСИТОМ**

14.01.03 – Болезни уха, горла и носа

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Машкова Тамара Александровна**

Официальные оппоненты:

Овчинников Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой

Магомедов Магомед Маллаевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Ведущая организация: ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится «__»_____2017 г. В «__» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.14 при ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНKB ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.mma.ru

Автореферат разослан «__»_____2017 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Басин Евгений Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные вопросам лечения полипозного риносинусита, одной из самых сложных и спорных задач данной проблемы остается поиск наиболее эффективных методов устранения назальной обструкции, позволяющих максимально длительно сохранить адекватность носового дыхания, вследствие нарушения которого в организме человека развивается как органная, так и тканевая гипоксия.

Многочисленный опыт отечественных и зарубежных исследователей показывает, что хирургическое лечение полипоза носит лишь симптоматический характер, стандартно устраняя «конечный» результат патологического процесса – нарушение носового дыхания, не прерывает цепи развития полипоза, а следовательно практически не влияет на продолжительность ремиссии. Число послеоперационных рецидивов остается высоким и нередко достигает 40-50% с частотой рецидивирования 2-3 и более раз в год (Ким И.А., Носуля Е.В., 2007; Егоров В.И. с соавт., 2013; Вохидов У.Н., 2013; Pauli C. et al., 2007).

Медикаментозное лечение полипозного риносинусита, в отличие от хирургического является патогенетическим, так как при этом имеет место возможность персонифицировано воздействовать на различные патогенетические звенья развития и течения заболевания (Рязанцев С.В., 2007; Трофименко С.Л., 2010; Akhtar S. et al., 2010; Rasp G., 2010).

Исследованиями последних десятилетий установлено, что при формировании многих патологических процессов, в том числе и полипозного, немаловажную роль играют аллергия и воспаление, характеризующиеся синтезом и высвобождением целого ряда медиаторов, включая лейкотриены, которые опосредуют свое действие через рецепторы на поверхности клеток респираторного эпителия и являются идеальной мишенью для терапевтической блокады аллергической реакции со стороны как верхних, так и нижних дыхательных путей. Именно это патогенетическое звено развития полипоза остается малоизученным и почти недоступным для медикаментозного воздействия (Вознесенский Н.А., 2008; Жарких М.А. с соавт., 2009; Горячкина Л.А., Насунова А.Ю., 2014; Holgate S., Sampson A., 2000; Stjarne P. et al., 2006; Forster U., Olze H., 2009).

Современная концепция «единых дыхательных путей», согласно которой, полипозный риносинусит рассматривается, как одна из составляющих системной патологии дыхательного тракта, легла в основу исследований ряда авторов о возможности целенаправленного использования антилейкотриеновых препаратов, в частности препарата монтелукаст, созданных и рекомендованных для профилактики и лечения бронхиальной астмы, аллергического ринита и астматической триады, для лечения

полипозного риносинусита, о чем сообщают в своих публикациях Ланцов А.А. с соавт., 1999; Дженжера Г.Е., 2009; Цывкина А. А., Царев С.В., 2011; Рязанцев С.В. с соавт., 2013; Alobid I. et al., 2008; Stewart R.A. et al., 2008; Pelikan Z., 2009; Vuralkan E. et al., 2013; Wentzel J.L. et al., 2013; Cingi C. et al., 2015; Rudmik L., Soler Z.M., 2015; Rix I. et al., 2015.

Литературные сведения о терапевтической значимости монтелукаста при назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом немногочисленны, базируются на небольшом числе наблюдений и весьма противоречивы. Оценка же эффективности антагониста лейкотриеновых рецепторов, как правило, не лишена субъективизма.

Вышесказанное свидетельствует о том, что проблема персонифицированной фармакологической коррекции носового дыхания у больных полипозным риносинуситом недостаточно изучена и далека от решения. Данное обстоятельство определяет необходимость ее дальнейшей разработки.

Степень разработанности темы

1. Проблема фармакологической коррекции носового дыхания у больных полипозным риносинуситом недостаточно изучена и далека от решения.
2. Нет подтвержденных данных о глубине происходящих патологических процессов при назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.
3. В литературе отсутствуют сведения о влиянии концентрации лейкотриена С₄ в сыворотке крови на степень назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.
4. В немногочисленных научных сообщениях нет единого мнения и отсутствует доказательная база о целесообразности и эффективности использования блокатора лейкотриеновых рецепторов для лечения и профилактики рецидивов назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.

Цель исследования: повышение эффективности фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.

Задачи:

1. Определить влияние назальной обструкции при полипозном риносинусите на показатели тканевой гипоксии в зависимости от распространенности полипозного процесса.
2. Установить зависимость назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом от концентрации в сыворотке крови лейкотриена С₄.

3. Дать клинико-лабораторное и морфологическое обоснование возможности использования блокатора лейкотриеновых рецепторов для фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.
4. Дать объективную оценку эффективности малых доз блокатора лейкотриеновых рецепторов для лечения и профилактики рецидивов назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.
5. Разработать практические рекомендации по применению блокатора лейкотриеновых рецепторов при лечении назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.

Научная новизна

Впервые изучены клинико-лабораторные показатели гипоксии у больных полипозным риносинуситом при различной степени назальной обструкции.

Впервые определена зависимость распространенности полипозного риносинусита от концентрации в сыворотке крови лейкотриена C₄.

Определено место и подтверждена высокая терапевтическая значимость антагониста лейкотриеновых рецепторов – препарата монтелукаст, прослежены ближайшие и отдаленные результаты персонифицированного использования блокатора лейкотриеновых рецепторов для лечения и профилактики рецидивов назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.

Полученные результаты легли в основу изобретения «Способ лечения и профилактики назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом». Патент № 2499597 от 27.11.2013.

Практическая значимость

Использование минимальных доз антагониста лейкотриеновых рецепторов в комплексном лечении назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом дает возможность путем длительного непрерывного целенаправленного использования препарата добиться сокращения объема полипозной ткани и таким образом не только восстановить адекватность носового дыхания и обеспечить дренажную и вентиляционную функцию устьев околоносовых пазух, но и благодаря этому сократить потребность в многократных хирургических вмешательствах вблизи жизненно важных образований (глазница, передняя и средняя черепные ямки) и длительном использовании топических и системных кортикостероидов у данного контингента больных.

Методика обладает простотой, высокой воспроизводимостью, безопасна, не требует специального лабораторного контроля и может применяться для лечения больных в амбулаторных условиях.

Все перечисленное позволяет рекомендовать разработанный метод для использования в практическом здравоохранении.

Основные положения выносимые на защиту

1. Назальная обструкция у больных полипозным риносинуситом является причиной тканевой гипоксией, глубина которой находится в соответствии с распространенностью полипозного процесса.
2. Распространенность полипозного процесса у больных полипозным риносинуситом пропорциональна концентрации LTC₄ в сыворотке крови.
3. Персонафицированное применение блокатора лейкотриеновых рецепторов для фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом клинически и морфологически обосновано и является перспективным направлением лечения и профилактики рецидивов данной патологии.

Реализация результатов исследования

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ВПО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко 27.09.2012г. протокол №6.

Разработанный и апробированный метод фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом внедрен в клиническую практику и используется в клиниках: оториноларингологии ВГМУ им.Н.Н.Бурденко, Курского государственного медицинского университета, БУЗ ВО ВОКБ №1 г.Воронеж, ОГБУЗ «Городской больнице №1 г. Старого Оскола», ОГБУЗ «Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа», ТОГБУЗ «Городской клинической больнице №3 г. Тамбова», ГБУЗ «Клиническая больница №6 им.Г.А.Захарьина» г.Пенза.

Результаты разработанного и апробированного метода лечения и профилактики назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом используется в учебном процессе курса оториноларингологии для студентов, интернов и клинических ординаторов ВГМУ им.Н.Н.Бурденко, Курского государственного медицинского университета, Пензенского государственного университета.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на юбилейной межобластной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии», посвященной 90-летию профессора Сергея Арсентьевича Ярлыкова (Воронеж, 23.10.2013); на Всероссийском конгрессе Российского общества ринологов, а также конференции оториноларингологов Приволжского федерального округа (Н.Новгороде, 25-27 июня 2015 г.); на конференции оториноларингологов Центрального федерального округа РФ, посвященной 95-летию кафедры

оториноларингологии ВГМУ им.Н.Н.Бурденко (Воронеж, 15-16 октября 2015); на XIX съезде оториноларингологов Российской Федерации с международным участием (Казань, 12-15 апреля 2016).

На XIII Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии», по результатам конкурса работ молодых ученых – оториноларингологов России работе Мальцева А.Б. присуждено 1 место (Москва, 11-12 ноября 2014 г.).

Работа доложена, обсуждена и рекомендована к защите на совместной научной конференции сотрудников кафедры оториноларингологии, кафедры производственной медицины ИДПО, кафедры патологической анатомии, научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол №10 от 19 мая 2016 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования. Автором обобщены и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования, оформлены протоколы обследования и лечения взятых для исследования больных. Все клинические исследования и хирургические пособия проведены автором лично.

Обработка и интерпретация полученных результатов, подготовка выступлений и публикаций выполнены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Персонализированное лечение и профилактика назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом» соответствует паспорту специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа и областям исследования: п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР заболеваний» и п.3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, в том числе 5 публикаций в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК (3 статья и 2 тезиса), получен 1 патент на изобретение «Способ лечения и профилактики назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом» (регистрационный № 2499597 от 27.11.2013).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 48 рисунков (фотографии эндоскопии полости носа, гистологических препаратов, КТ

исследований, диаграммы и графики). Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, содержащего 227 источников, 157 из которых российских и 70 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено на базе клиники оториноларингологии, НИИ клинической и экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им.Н.Н.Бурденко, ЛОР отделения №1 БУЗ ВО ВОКБ №1 за период 2011-2014 гг.

В основу работы положены материалы собственных клинико-лабораторных исследований назальной обструкции у 87 больных полипозным риносинуситом в возрасте от 22 до 76 лет, основной жалобой которых было нарушение носового дыхания.

При отборе больных приоритет отдавался больным с распространенными формами полипоза полости носа и клинически выраженными признаками аллергических заболеваний.

Из настоящего исследования были исключены пациенты с хроническими гнойно-полипозными формами синуситов как риногенного, так и одонтогенного происхождения.

Возраст 52,9% больных не превышал 50 лет. Из числа больных женщин было несколько больше (54%), чем мужчин (46%).

У 65,5% пациентов диагностирован первичный полипоз, у 34,5% - рецидивирующий.

Среди взятых для исследования больных 25,3% страдали бронхиальной астмой. У остальных клинически и эндоскопически диагностирован аллергический ринит.

Анамнестически длительность заболевания больных первичным полипозом от 3-х лет и более 10 лет встречалась практически с одинаковой частотой: 50,9% и 49,1% соответственно.

Рецидивирующим полипозом больными до 3-х лет считали себя 13,3% пациентов, у остальных продолжительность анамнеза была 10 и более лет.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей без нарушения носового дыхания и признаков аллергии, в возрасте 21-26 лет.

Для постановки диагноза и определения степени распространенности полипозного процесса наряду с традиционными методами использовались современные дополнительные методы исследования: эндо- и микрориноскопия, компьютерная томография околоносовых пазух в коронарной и аксиальной проекциях.

Для систематизации риноскопических данных была использована классификация И.Б. Солдатовой и соавт. (1997), в которой распространенность полипозного процесса в полости носа разделена на 4 стадии:

I стадия - стойкий диффузный отек слизистой оболочки в среднем носовом ходе;

II стадия - полипы, не выходящие за границы среднего носового хода;

III стадия - полипы, выходящие за границы среднего носового хода, или полипозные изменения слизистой оболочки на медиальной поверхности средней носовой раковины;

IV стадия - наличие полипов в общем носовом ходе, исходящих из среднего носового хода, средней носовой раковины, а так же слизистой оболочки верхней или нижней носовых раковин и перегородки носа.

При компьютерной томографии у всех больных обнаружено множественное поражение околоносовых пазух полипозом.

По классификации Пискунова С.З. и Пискунова Г.З. (2002), распространенность полипозного процесса в околоносовых пазух, по данным компьютерной томографии, также подразделяется на 4 стадии:

I стадия - пристеночное утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух;

II стадия - одиночные полипы в полости пазухи;

III стадия - поражение околоносовой пазухи на 2/3 её объема.

IV стадия - тотальное поражение околоносовой пазухи.

Неоднократно оперированы 30 из 87 (34,5%) больных с рецидивирующим полипозом. У 7 (8%) из них была бронхиальная астма.

Наиболее часто хирургическое лечение применялось у больных с распространенными стадиями полипоза, а именно: у 53,3% больных с III стадией и у 26,7% больных с IV стадией.

Глубина изменений, происходящих в организме больных с назальной обструкцией при полипозном риносинусите, и их динамика в процессе лечения были изучены с помощью субъективных и объективных методов исследования.

Для субъективной аутооценки носового дыхания и обоняния использована визуально-аналоговая шкала (ВАШ), согласно которой 10 баллов соответствовало норме.

Объективная оценка динамики носового дыхания у взятых для исследования больных производилась с помощью серийного риноманометра «Ринолан» (прессотахоспирограф ПТС-14П-01) российской фирмы «Азимут», Санкт-Петербург.

Нормативные значения суммарного потока вдыхаемого воздуха, по данным контрольной группы, составили 700 мл/с, суммарного сопротивления - 0,14 Па/см³/с.

Для характеристики уровня гипоксии у больных полипозным риносинуситом исследовали парциальное давление кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) в крови на автоматическом анализаторе газов, электролитов и параметров КО-оксиметрии катриджного типа RapidLab 1200, компании Siemens, Великобритания, 2010, регистрационный номер РК-МТ-7 №007697.

Нормативное значение напряжения CO_2 крови, по данным контрольной группы, составило - 38,5 ммоль/л, нормативное значение напряжения O_2 – 39 ммоль/л.

Для объективной оценки динамики аллергического воспаления у больных полипозным риносинуситом мы определяли концентрацию LTc_4 в сыворотке крови ИФА методом в биологических жидкостях, кат.№406410, версия Д 406410-09/17-07.

Нормативные значения концентрации лейкотриена C_4 в сыворотке крови, по данным контрольной группы, составили 0,256 нмоль/мг.

Заключительным этапом комплексной диагностики аллергического воспаления явилось гистологическое исследование полипозной ткани, взятой для биопсии, или удаленной на этапах эндоназальной эндоскопической синусотомии. Морфологическое исследование патологической ткани решетчатого лабиринта производилось с помощью световой микроскопии. Все препараты фиксировались в 10% нейтральном формалине и окрашивались гематоксилин-эозином.

Полученные результаты легли в основу доказательной базы глубины происходящих патологических процессов при назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом, а также для объективной оценки эффективности блокатора лейкотриеновых рецепторов при лечении данной патологии.

Для анализа данных использовался статистический пакет Statistica 10 фирмы StatSoft. Использовались методы описательной статистики для определения общих статистических характеристик анализируемых выборок: средних значений, моды, стандартного отклонения, асимметрии, эксцесса и коэффициента вариации.

Для оценки характера распределения были применены графический метод построения гистограмм, как метод визуальной оценки, и критерий Колмогорова-Смирнова. Если последний являлся статистически не значимым, распределение считалось нормальным.

В качестве методов статистического анализа для оценки значимости различий между средними выборочными значениями с учетом объема выборок и характера их распределения были использованы непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна-Уитни, Краскала-Уоллеса и χ^2 как методы, наиболее адекватные с математической точки зрения (Поллард Дж., 1982).

В качестве критериальной статистики использовалась верхняя область 5% распределений Вилкоксона, Краскала-Уоллеса и χ^2 как более жесткая по сравнению с t-распределением для обеспечения большей точности оценок.

Результаты исследования

Согласно классификации И.Б.Солдатова с соавт. (1997), которую мы использовали для систематизации данных эндоскопии у взятых для исследования больных, полипоз I стадии диагностирован у 6,9% из них, II стадии – у 23%, III стадии – у 49,4%, IV стадии – у 20,7% больных, т.е. подавляющее большинство (70,1%) составили больные с III-IV стадией полипоза полости носа.

По классификации Пискунова С.З. и Пискунова Г.З. (2002), распространенность полипоза в околоносовых пазухах, по данным КТ, распределилась следующим образом: I стадия полипоза околоносовых пазух имела место у 33,3% больных, II стадия – у 42,5% , III стадия – у 18,4%, IV стадия – у 5,8% больных, т.е. у 75,8% больных распространенность полипоза в околоносовых пазухах соответствовала I-II стадиям и не соответствовала данными эндоскопии.

Сравнительная оценка состояния носового дыхания и степени распространенности полипозного процесса в полости носа показала, что нарушение носового дыхания напрямую зависит от степени выраженности полипозного процесса в полости носа.

При IV стадии полипоза полости носа 77,8% больных указывали на почти полное (0-1 балл) отсутствие носового дыхания.

При III стадии 69,8% пациентов оценивали свое дыхание 0-1-3 балла.

При II стадии – 95% больных этой группы оценивали своё носовое дыхание на 4-5 баллов.

При I стадии все больные этой группы оценивали своё носовое дыхание на 6-7 баллов.

На отсутствие носового дыхания, т.е. 0-1 баллов по ВАШ, указывали все пациенты с IV стадией обструкции околоносовых пазух. Но у этих же пяти больных имела место и обструкция полости носа IV степени.

При III стадии поражения околоносовых пазух на отсутствие носового дыхания указывали 9 из 16 (56,3%) больных этой группы, однако 8 из 9 (88,9%) пациентов имели обструкцию полости носа IV степени и 1 из 9 (11,1%) обструкцию полости носа III степени.

У 4 из 16 (25%) больных с поражением пазух, по КТ, III стадии дыхание носом соответствовало 2-3 баллам. У всех этих больных распространенность полипоза в полости носа соответствовала II стадии.

Носовое дыхание на 4-5 баллов отмечали 3 из 16 (18,7%) больных с III стадией полипоза околоносовых пазух. У этих больных обструкция полости носа соответствовала II стадии.

По данным КТ, поражение околоносовых пазух полипозом II стадии, согласно классификации С.З. Пискунова и Г.З. Пискунова (2002), диагностировано у 37 из 87 (42,5%) больных. На отсутствие носового дыхания (0-1 балл) указывали 11 из 37 (29,7%) больных. Причем у 10 (90,9%) из них полипоз полости носа соответствовал III степени и у одного – IV.

Дыхание на 2-3 балла характеризовали 17 из 37 (45,9%) пациентов с полипозом пазух II стадии. У 16 из 17 (94,1%) больных полипоз полости носа соответствовал III стадии.

Дыхание носом на 4-5 баллов отмечали 9 из 37 (24,3%) больных с II стадией полипоза пазух. Распространенность полипоза в полости носа у всех девяти была III стадией.

При I стадии полипоза пазух на отсутствие носового дыхания (0-1 балл) и на дыхание на 2-3 балла указывали 3 из 29 (10,3%) больных с обструкцией полости носа III стадией.

Дыхание на 4-5 баллов имели 24 из 29 (82,8%) пациентов с I стадией полипоза околоносовых пазух. У трех из них (10,3%) обструкция полости носа соответствовала III стадии. У 21 из 29 (72,4%) поражение полости носа было II стадии и у двух (6,9%) пациентов – I стадии.

Субъективная аутооценка носового дыхания при различной степени поражения околоносовых пазух, по данным КТ, показала, что поражение полипозом околоносовых пазух не коррелирует с данными эндоскопии и мало влияет на состояние носового дыхания.

Данные передней активной риноманометрии показали, что снижение объема суммарного потока вдыхаемого воздуха происходит пропорционального снижению проходимости обеих половин носа по мере нарастания объема полипозной ткани с 606 мл/с при I стадии до 501 мл/сек при II, до 276 мл/сек при III, до 25 мл/сек при IV стадии полипоза полости носа.

Суммарное сопротивление наоборот возрастало по мере усиления полипозной обструкции с 0,25 Па/см²/с при I стадии до 0,3 Па/см²/с при II стадии, до 0,54 Па/см²/с при III стадии, до 0,69 Па/см²/с при IV стадии.

Экспериментально и клинически доказано, что нарушение носового дыхания приводит к снижению газообмена и содержания кислорода как в артериальной, так и в венозной крови, изменяет состояние кислотно-щелочного равновесия. Однако нарушение

носового дыхания при полипозном риносинусите в этих работах не выделяется из общего числа причин назальной обструкции.

Нами было изучено состояние кислотно-основного состояния крови у больных полипозным риносинуситом при различной степени назальной обструкции (таблица 1).

Таблица 1

Показатели кислотно-основного равновесия при назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом

Показатели кислотно-щелочного состояния	Распространенность полипозного процесса				норма
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	
pCO ₂ ммоль/л	42,6±1,69	47,7±1,9	50,2±3,7*	50,8±4,1**	38,5
pO ₂ ммоль/л	32,6±3,8	26,4±8,2	24,6±9,5	19,4±13,2	39,0
Всего больных	6 (6,9%) ±2,4	20 (23%) ±4,5	43 (49,4%) ±6,6	18 (20,7%) ±4,2	87 (100%)

* - отмечены статистически значимые различия для p<0,05 между группами I и III

** - отмечены статистически значимые различия для p<0,05 между группами I и IV, II и IV

Наши исследования показали, что напряжение CO₂ в периферической крови у больных полипозным риносинуситом нарастало по мере усиления назальной обструкции от 42,6 ммоль/л при I стадии до 50,8 ммоль/л при IV стадии и превышало нормативные показатели при всех стадиях распространенности полипоза, а именно: при I стадии – на 10,6%; при II стадии – на 23,9%; при III стадии – на 30,4%; при IV – на 31,9%.

Напряжение O₂ в крови наоборот снижалось с 32,6 ммоль/л при I стадии до 19,4 ммоль/л при IV, и оказалось ниже лабораторной нормы даже при I стадии полипоза. При I стадии снижение напряжения кислорода составило 16,4%; при II – 32,3%; при III – 36,9%; при IV стадии – 50,3%.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении газообмена у больных исследуемой группы и, как следствие, наличия гипоксии, уровень которой находится в соответствии с распространенностью полипозного процесса.

Современная медицинская наука характеризует полипозный риносинусит как полиэтиологичное заболевание, в развитии которого немаловажную роль играет аллергия и воспаление.

При изучении результатов общих анализов крови и мочи 87 пациентов с полипозным риносинуситом и 20 пациентов контрольной группы установлено, что показатели общего анализа крови и мочи не выходят за пределы лабораторной нормы, что указывает на отсутствие активного нейтрофильного воспаления у данного контингента больных.

Для объективной оценки динамики аллергического воспаления у больных полипозным риносинуситом определялась концентрация LTC₄ в сыворотке крови при различной степени выраженности назальной обструкции (таблица 2).

Таблица 2

Показатели маркеров аллергического воспаления при различной степени выраженности полипозного процесса

лабораторные показатели	Распространенность полипозного процесса				Норма
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	
LTC ₄ нмоль/мг	0,174±0,06	0,203±0,04*	0,246±0,007*	0,356±0,07*	0,256
% содержание эозинофилов	1,2% ±1,3	1,2% ±1,3	1,3% ±1,2	4,7% ** ±1,2	1-6%
Всего больных	6 (6,9%) ±2,4	20 (23%) ±4,5	43 (49,4%) ±6,6	18 (20,7%) ±4,2	87 (100%)

* - отмечены статистически значимые различия для $p < 0,01$ между группами I и II, II и III, I и IV, II и IV, II и IV

** - отмечены статистически значимые различия для $p < 0,05$ между группами I и IV, II и IV, III и IV

Наши исследования показали, что усиление назальной обструкции нарастало пропорционально росту концентрации LTC₄ от 0,174 нмоль/мг при I стадии полипоза полости носа, что на 32% ниже нормы до 0,203 нмоль/мг при II стадии, что на 20,7% также ниже нормы, до 0,246 нмоль/мг при III стадии, что на 3,9% ниже нормы до 0,356 нмоль/мг при IV стадии, что уже превышает нормативный показатель на 28,1%.

Данные показатели статистически достоверны ($p < 0,01$ и $p < 0,05$).

Однако процентное содержание эозинофилов в периферической крови исследуемой группы больных не выходило за пределы нормы, в том числе и при IV стадии полипоза, при которой средний показатель составлял 4,7% при норме от 1 до 6%.

Установлено, что данные показатели не зависели от наличия у взятых для исследования больных бронхиальной астмы.

Полученные результаты о динамике концентрации в крови лейкотриена C₄ свидетельствовали о выраженности аллергического воспалительного процесса, что подтверждено гистологическим исследованием полипозной ткани, взятой для биопсии или удаленной при операции.

При первичном полипозе у больных, не получавших медикаментозного лечения, морфологически определяется картина васкулита, резко выраженного полнокрывия, краевого стояния лейкоцитов, лейкодиapedеза. В отечном основном веществе в большом количестве видны рассеянные эозинофилы.

При первичном полипозном риносинусите, ассоциированном с бронхиальной астмой, на фоне резчайшего отека в подслизистой основе и гиперпродукции слизи,

определяется большое количество эозинофилов, плотных периваскулярных инфильтратов с большим количеством эозинофильных гранулоцитов, скопление эозинофилов вокруг желез.

Рецидивирующий характер процесса морфологически проявляется очагами фиброза с деформацией слизистых желез, атрофия слизистой на фоне отека, периваскулярных инфильтратов, эрозий на поверхности слизистой.

На наличие бронхиальной астмы при рецидивирующем полипозе указывает скопление густой и плотной слизи в просветах респираторных слизистых желез.

Полученные в ходе морфологического исследования данные не противоречат таковым В.П. Быковой с соавт. (2006), Б.Х. Давудовой с соавт. (2010), С.Б. Безшапочного с соавт. (2013), Н.А. Комашко с соавт. (2013), Larsen P., Tos M. (2004), Bachert C. et al. (2005), Pauli C. et al. (2007).

Результаты настоящего исследования послужили основанием для персонафицированного использования препарата монтелукаст для блокады лейкотриеновых рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей при лечении назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.

В виду отсутствия до настоящего времени рекомендаций о длительности применения блокатора лейкотриеновых рецепторов нами определена схема лечения и профилактики назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом с непрерывным использованием минимальных доз (4-5 мг) монтелукаста, рекомендованных для лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей в течение 18 месяцев (Вознесенский Н.А., 2008; Геппе Н.А., Фабер И.М., 2011; Ragab S. et al., 2001; Cingi C. et al., 2015).

В соответствии с поставленными задачами на основании эндоскопических, клинико-лабораторных и морфологических показателей изучена эффективность целенаправленного фармакологического контроля назальной обструкции блокатором лейкотриеновых рецепторов у 87 больных полипозным риносинуситом.

Терапевтический эффект использования препарата монтелукаст оценивался у больных через 14 дней, 1 месяц, 6 месяцев и 1 год в сравнении с исходными данными.

Параллельный анализ эндоскопических данных и клинико-лабораторных показателей в процессе лечения показал, что уменьшение объема полипозной ткани существенно отразилось на состоянии носового дыхания, что нашло свое отражение в показателях риноманометрии, кислотно-щелочного равновесия и концентрации в крови лейкотриена С₄.

При I стадии полипоза на фоне субъективного улучшения носового дыхания изменений лабораторных показателей практически не отмечено (Таблица 3).

Эффективность консервативного лечения назальной обструкции у больных с полипозом I стадии (n=6)

Длительность наблюдения	Среднее значения клинико-лабораторных показателей				
	СОП мл/с	СС Па/см ²	pO ₂ ммоль/л	pCO ₂ ммоль/л	LTC ₄ нмоль/мг
До лечения	606±66,46	0,25±0,077	32,6±4,5	42,6±2,9	0,174±0,057
Через 14 дн	654±32,52	0,23±0,063	34,4±3,25	39,8±0,9	0,166±0,063
Через 1 м-ц	654±32,52	0,23±0,063	35,1±2,75	39,1±0,42	0,163±0,065
Через 6 м-ц	601±70,0	0,24±0,07	35,4±2,54	39,6±0,77	0,172±0,059
Через 1 год	606±66,46	0,24±0,07	35,1±2,7	39,8±0,9	0,174±0,06

У больных со II стадией полипоза снижение концентрации LTC₄ сопровождалось улучшением носового дыхания и изменением кислотно-щелочного равновесия (Таблица 4).

Таблица 4

Эффективность консервативного лечения назальной обструкции у больных полипозом II стадии (n=20)

Длительность наблюдения	Среднее значения клинико-лабораторных показателей				
	СОП мл/с	СС Па/см ²	pO ₂ ммоль/л	pCO ₂ ммоль/л	LTC ₄ нмоль/мг
До лечения	501±140,71	0,3±0,113	26,4±8,9	47,7±6,5	0,203±0,037
Через 14 дн	600±70,71	0,25±0,077	34,4±3,25	44,9±4,52	0,189±0,047
Через 1 м-ц	606±66,46	0,25±0,077	32,6±4,52	42,6±2,89	0,180±0,053*
Через 6 м-ц	606±66,46	0,25±0,077	35,1±2,75	39,8±0,91*	0,177±0,055*
Через 1 год	620±56,56	0,24±0,070	32,6±4,52	39,1±0,42	0,177±0,055*

* - отмечены статистически значимые различия для p<0,05 по сравнению с состоянием до лечения

Напряжение CO₂ снижалось, а напряжение O₂ возрастало в течение первого месяца практически до показателей I стадии полипоза. Однако в процессе дальнейшего наблюдения изменений их параметров не отмечалось.

Наиболее выраженный терапевтический эффект лечения наблюдался у больных с полипозом III-IV стадий, о чем свидетельствуют данные таблиц 5 и 6.

У больных с III стадией полипоза улучшение носового дыхания происходило постепенно при уменьшении объема полипозной ткани на фоне снижения концентрации LTC₄, которая через 2 недели снизилась на 15,4%, а через 1 месяц на 18,7%, через 6 месяцев на 21,1%, а через 1 год на 24,4% от первоначальных значений.

Таблица 5

Эффективность консервативного лечения назальной обструкции у больных полипозом III стадии (n=43)

Длительность наблюдения	Среднее значения клинико-лабораторных показателей				
	СОП мл/с	СС Па/см ²	pO ₂ ммоль/л	pCO ₂ ммоль/л	LTC ₄ нмоль/мг
До лечения	276±299,81	0,54±0,28	20,2±13,29	50,2±8,27	0,246±0,007
Через 14 дн	322±267,28	0,47±0,23	24,9±9,97	49,9±8,06	0,208±0,033*
Через 1 м-ц	389±219,91	0,39±0,17	26,4±8,9	47,7±6,5	0,200±0,039*
Через 6 м-ц	501±140,71	0,3±0,11	28,5±7,42	46,5±5,65	0,194±0,043*
Через 1 год	654±32,52*	0,23±0,06	32,6±4,52	45,0±4,59	0,186±0,049*

* - отмечены статистически значимые различия для $p < 0,05$ по сравнению с состоянием до лечения

При этом произошло снижение выраженности гипоксии. Напряжение CO_2 снижалось от 0,6% через 2 недели лечения до 5% через 1 месяц, и к концу года снижение напряжения CO_2 достигло 10,4%.

Возрастание напряжения O_2 было более выраженным. Через две недели оно увеличилось на 18,9%, через 1 месяц на 23,5%, через 6 месяцев на 29,1% от исходного уровня, а через 1 год pO_2 увеличилось на 38% от первоначального значения, достигнув уровня pO_2 при I стадии полипоза.

Таблица 6

Эффективность консервативного лечения назальной обструкции у больных полипозом IV стадии (n=18)

Длительность наблюдения	Среднее значения клинико-лабораторных показателей				
	СОП мл/с	СС Па/см ²	pO_2 ммоль/л	pCO_2 ммоль/л	LTC ₄ нмоль/мг
До лечения	25±477,29	0,69±0,38	19,4±13,85	50,8±8,69	0,356±0,07
Через 14 дн	276±299,81	0,54±0,28	22,0±12,02	49,9±8,06	0,246±0,007*
Через 1 м-ц	328±263,04	0,41±0,19	24,6±10,18	46,5±5,65	0,203±0,037*
Через 6 м-ц	364±237,58	0,41±0,19	25,1±9,82	45,0±4,59	0,194±0,043*
Через 1 год	389±219,91	0,39±0,17	28,5±7,42	44,9±4,52	0,189±0,047*

* - отмечены статистически значимые различия для $p < 0,05$ по сравнению с состоянием до лечения

Как следует из таблицы 6, у больных с IV стадией полипоза полости носа в процессе лечения блокатором лейкотриеновых рецепторов улучшение носового дыхания сопровождалось более медленным снижением уровня гипоксии, что вероятно связано с глубоким проявлением тканевой гипоксии. Наиболее выражено снижение происходило в течение первого месяца. Напряжение CO_2 снизилось через 1 месяц на 8,5%, через 6 месяцев на 11,4%, а через 1 год – 11,6% от первоначального значения.

Наращение напряжения кислорода в крови происходило более интенсивно. Через 1 месяц оно увеличилось на 21,1% через 6 месяцев на 22,7%, а через 1 год – 31,9% от первоначальных показателей.

Данные изменения отразились на общем состоянии больных. У них нормализовался сон, повысилась работоспособность.

Также как у больных с меньшей степенью распространенности полипоза, у больных с IV стадией снижение концентрации лейкотриена C_4 наиболее интенсивно происходило в течение первого месяца лечения.

Через 2 недели концентрация LTC₄ снизилась на 30,9%, через 1 месяц от начала лечения на 43%, достигнув значений II стадии полипоза. Через 6 месяцев концентрация лейкотриенов снизилась на 45,5%, а через 1 год – на 46,9% от первоначального значения.

Наши исследования показали, что в результате целенаправленной блокады лейкотриеновых рецепторов дыхательных путей произошло уменьшения объема полипозной ткани на фоне снижения концентрации LTC₄, что привело к улучшению носового дыхания. У 73,8% больных с III-IV стадией полипоза стало возможным восстановить адекватность носового дыхания, не прибегая к хирургическому вмешательству вблизи жизненно важных образований (глазница, передняя и средняя черепные ямки) и добиться стабилизации процесса при динамическом наблюдении от 1,5 до 3-х лет.

Таким образом, произошло качественное изменение состава взятой для исследования группы: если до лечения большинство больных (70,1%) составляли пациенты с III-IV стадией полипоза полости носа, то через 1 месяц 81,6% был представлен больными I-II стадией полипоза.

Эффективность использования монтелукаста была подтверждена гистологически. Установлено, что в результате лечения монтелукастом как при первичном, так и рецидивирующем полипозе, в том числе и при наличии бронхиальной астмы, уходит экссудативный компонент воспаления, о чем свидетельствует отсутствие отека и полнокровия, значительное уменьшение эозинофильной инфильтрации. Эти изменения делают компактной структуру слизистой оболочки.

Однако наши исследования показали, что консервативные методы лечения назальной обструкции у больных полипозными риносинуситами не во всех случаях позволили достичь желаемого результата, о чем свидетельствуют данные эндоскопии и концентрации LTC₄. Уровень концентрации LTC₄ превышал его аналогичные значения у больных с положительным терапевтическим эффектом фармакологической коррекции назальной обструкции, а именно: при II стадии на 4,2%, при III стадии полипоза на 16,3% и при IV стадии на 46,1%.

Данные показатели статистически достоверны ($p < 0,05$).

Ввиду малой эффективности проводимого консервативного лечения в течении 2-х месяцев 26 из 87 (29,9%) больным полипозным риносинуситом была выполнена эндоназальная эндоскопическая полисинусотомия. Среди этих больных у 10 имел место полипоз полости носа II стадии, у 13 – III и у трех - IV стадии, из них 12 (46,2%) страдали бронхиальной астмой.

У 10 из 26 (38,5%) больных имел место первичный полипоз, у 16 из 26 (61,5%) рецидивирующий после хирургического лечения.

При исследовании операционного материала больных полипозным риносинуситом обнаружена картина хронического неспецифического воспаления, о чем свидетельствует наличие десквамации эпителия, вплоть до эрозирования, резчайшее полнокровие, переход

процесса со слизистой на надкостницу и кость, формирование остеоита или миелита при губчатом строении пластинок решетчатой кости.

Таким образом, наши исследования показали что, при рецидивирующем полипозном риносинусите могут иметь место глубокие морфологические изменения не только слизистой оболочки решетчатых пазух, но и микродеструктивные изменения пластинок решетчатой кости.

Данные обстоятельства, по нашему мнению, объясняют нестабильность и зачастую неэффективность проводимого консервативного лечения при хроническом полипозном риносинусите и указывают на необходимость комплексного подхода к лечению данного заболевания.

После стихания воспалительных послеоперационных изменений в полости носа больным было продолжено лечение монтелукастом по той же схеме: монтелукаст 5 мг один раз в сутки в виде жевательной таблетки ежедневно в течение 6 и более месяцев.

При контрольном осмотре через один месяц в полости вскрытого решетчатого лабиринта у 21 из 26 (80,8%) больных определялось утолщение и отечность слизистой оболочки, что соответствовало I степени полипоза по классификации И.Б.Солдатова.

При эндоскопии полости носа через 2 месяца после операции полипозная ткань в носу не определялась. Видимые вскрытые клетки решетчатой кости были полностью эпителизированы.

При компьютерной томографии околоносовых пазух определялось постепенное восстановление их пневматизации.

Носовое дыхание и обоняние восстановлено до 6-7 баллов.

При передней активной риноманометрии суммарный поток составил в среднем 620 мл/с, суммарное сопротивление – 0,27 Па/см³, что соответствовало показателям I стадии полипоза.

При контрольной оценке лабораторных показателей установлено, что напряжение CO₂ в крови снизилось обратно пропорционально проходимости полости носа после лечения, в среднем до 403 ммоль/л, а напряжение O₂ - увеличилось соответственно регрессии полипозной ткани, в среднем до 34,4 ммоль/л, т.е. до уровня показателей I стадии полипоза.

Динамика концентрации лейкотриена C₄ в крови у больных полипозным риносинуситом после операции представлена в таблице 7.

Динамика концентрации LTC₄ после комбинированного лечения у больных с различными стадиями полипоза (n=26)

Длительность наблюдения	Концентрация LTC ₄ у больных полипозным риносинуситом		
	При II стадии	При III стадии	При IV стадии
До операции	0,212±0,031	0,294±0,027	0,660±0,285
Через 1 мес	0,214±0,029	0,307±0,036	0,657±0,283
Через 2 мес	0,208±0,033	0,293±0,026	0,649±0,277
Через 6 мес	0,200±0,039*	0,279±0,016	0,616±0,254
Через 1 год	0,186±0,049*	0,265±0,006	0,599±0,242
Кол-во б-х	10(38,5±3,0%)	13(50±3,5%)	3(11,5±1,4%)

* - отмечены статистически значимые различия для $p < 0,05$ по сравнению с состоянием до лечения

Из таблице 7 следует, что концентрация LTC₄ в крови у больных полипозным риносинуситом с отсутствием эффекта от консервативного лечения при II стадии полипоза превышала аналогичный показатель у больных, отреагировавших на блокатор лейкотриеновых рецепторов на 4,2%, при III стадии – на 16,3%, при IV стадии – на 46,1%.

В процессе динамического наблюдения установлено, что у больных со II и III стадии полипоза полости носа спустя 1 месяц после лечения, наблюдалось повышение концентрации LTC₄ на 0,9% и 4,2% соответственно, что, вероятно, может связано с хирургической травмой и присоединением дополнительного посттравматического воспаления.

В дальнейшем уровень концентрации LTC₄ при первично II и III стадии полипоза незначительно снизился: через 2 месяца – на 1,9% и 0,3% соответственно; через 6 месяцев на 5,7% и 5,1%, через 1 год на 12,3% и 9,9% соответственно.

У трех больных с IV стадией полипоза полости носа установлены следующие значения LTC₄: 0,377 нмоль/мг; 0,485 нмоль/мг и 1,118 нмоль/мг. Среднее значение этих показателей – 0,660 нмоль/мг. Динамика средних показателей LTC₄ у больных с IV стадией полипоза почти не отличалось от динамики показателей больных с II и III стадиями полипоза, а именно: через 1 месяц лечения блокатором лейкотриеновых рецепторов после операции концентрация LTC₄ снизилась на 0,5%; через 2 месяца – на 1,7%; через 6 месяцев – 6,7%; через 1 год – на 9,2%.

Таким образом, у данного контингента больных назначение блокаторов лейкотриеновых рецепторов послужило профилактикой назальной обструкции полипозного генеза после хирургического лечения.

Наши исследования показали, что использование блокатора лейкотриеновых рецепторов у больных полипозным риносинуситом значительно улучшило течение бронхиальной астмы у 22 больных исследуемой группы, снизило потребность в ингаляционных кортикостероидах до минимума (эпизодическое использование с

профилактической целью), что значительно улучшило качество жизни данного контингента больных.

Анализ полученных в процессе научного исследования результатов показал, что современные возможности медикаментозной коррекции носового дыхания значительно меняют подходы к лечению полипозного риносинусита.

Результаты проведенных нами клинико-лабораторного и морфологического исследований имеют в первую очередь практическое значение. Представляется возможным у подавляющего большинства больных (в наших исследованиях у 70,1%) проводить персонифицированную фармакологическую коррекцию назальной обструкции путем блокады лейкотриеновых рецепторов слизистой оболочки, независимо от распространенности полипозного процесса и тем самым избежать многочисленных хирургических вмешательств вблизи жизненно важных образований (глазница, передняя и средняя черепные ямки), что способствует сохранению основных функций полости носа и околоносовых пазух.

Назначение блокатора лейкотриеновых рецепторов после хирургической санации решетчатого лабиринта способствовало стабилизации процесса и служило профилактикой рецидива назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом при наблюдении в течение от 1,5 до 3-х лет.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение носового дыхания при полипозном риносинусите является причиной хронической гипоксии, глубина которой зависит от степени назальной обструкции, о чем свидетельствуют колебания показателей напряжения CO_2 от 42,6 ммоль/л, что выше средних показателей нормы на 10,6% ($p < 0,05$) при I стадии полипоза до 50,8 ммоль/л, что превышает средние показатели нормы на 31,9% ($p < 0,05$) при IV стадии полипоза, и напряжение O_2 от 32,6 ммоль/л, что ниже нормы на 16,4% ($p < 0,05$) при I стадии до 19,4 ммоль/л, что ниже средних показателей лабораторной нормы на 50,3% ($p < 0,05$) при IV стадии.
2. Нарастание концентрации лейкотриена C_4 в сыворотке крови у больных полипозным риносинуситом по мере увеличения распространенности полипоза, а именно: от 0,174 нмоль/мг при I стадии до 0,203 нмоль/мг при II стадии; до 0,246 нмоль/мг при III стадии и до 0,356 нмоль/мг при IV стадии свидетельствует о роли LTC_4 в процессе аллергического воспаления, являющегося одним из

основополагающих этиологических факторов развития полипозного риносинусита. В связи с этим использование блокатора лейкотриеновых рецепторов для фармакологического контроля назальной обструкции являются обоснованным.

3. Установлено, что уменьшение назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом при персонифицированной фармакологической блокаде лейкотриеновых рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей происходит в результате уменьшения объема полипозной ткани за счет морфологически установленного устранения экссудативного компонента аллергического воспаления (отека слизистой, гиперсекреции, васкулита, полнокровия и эозинофильной инфильтрации) на фоне снижения в сыворотке крови концентрации лейкотриена С₄.
4. Использование блокатора лейкотриеновых рецепторов при фармакологическом контроле назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом позволило у 73,8% больных с III-IV стадией полипоза полости носа восстановить адекватность носового дыхания, не прибегая к хирургическому вмешательству и добиться стабилизации процесса при динамическом наблюдении больных от 1,5 до 3-х лет.
5. Недостаточная эффективность фармакологической коррекции назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом обусловлена гистологически подтвержденными некробиотическими изменениями пластинок решетчатой кости, что является показанием к хирургической санации решетчатого лабиринта с последующей терапией блокатором лейкотриеновых рецепторов, которая способствует поддержанию стабильности и профилактике рецидивов назальной обструкции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение блокатора лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст в виде жевательной таблетки), в качестве стартовой терапии в дозе 5 мг может быть рекомендована больным полипозным риносинуситом с выраженным аллергическим компонентом, независимо от степени назальной обструкции, но при отсутствии признаков гнойного нейтрофильного воспаления, ежедневно в течение 18 месяцев.
2. Недостаточная эффективность фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом в течение 1-2 месяцев является показанием к хирургической санации решетчатого лабиринта.
3. После регресса послеоперационных воспалительных изменений в полости носа медикаментозная терапия блокатором лейкотриеновых рецепторов может

быть продолжена в течение 6 месяцев и более с целью профилактики рецидивов назальной обструкции полипозного генеза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Машкова Т.А., Бугримов Д.Ю., **Мальцев А.Б.** Способ лечения и профилактики назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом // **Патент на изобретение №2499597. Опубликовано бюллетень №33 от 27.11.2013.**
2. Машкова Т.А., Неровный А.И. Шагова В.С., **Мальцев А.Б.**, Лаптиева М.А. Структура больных полипозным синуситом // Материалы X конгресса Российского общества ринологов 27-29 июня 2013 г., Москва. Российская ринология - 2013. - №2 – С.68.
3. Машкова Т.А., **Мальцев А.Б.**, Шагова В.С. Комплексное лечение и профилактика назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом // Материалы ежегодной конференции общества ринологов 15-17 мая 2014 г., Санкт-Петербург. Российская ринология – 2014. - № 2. - С.25–26.
4. **Мальцев А.Б.** Возможности и перспективы фармакологического контроля назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом // Вестник оториноларингологии №5. 2014г., Приложение. Материалы XIII Российского конгресса оториноларингологов 11-12 ноября 2014 г. Москва. С.130-134.
5. Машкова Т.А., **Мальцев А.Б.**, Неровный А.И. Антилейкотриеновая терапия назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом // Вестник оториноларингологии №5. 2015г., Приложение. Материалы XIV Российского конгресса оториноларингологов 10-11 ноября 2015 г. Москва. С.61-62.
6. Машкова Т.А., **Мальцев А.Б.** Динамика клинико-лабораторных показателей назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом // **Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.** Volume 21.-№2. 2015. -С.70-72.
7. Машкова Т.А., Неровный А.И., Лавренов А.Л., **Мальцев А.Б.** Морфологическая характеристика полипозного синусита у различных групп больных. // **Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.** Volume 21.-№2. 2015. -С.72-73.
8. Машкова Т.А., **Мальцев А.Б.** Клинико-лабораторная оценка назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом // **Российская оториноларингология №6.** 2015.- С.43-46.