

АФЛИТОНОВ

Максим Александрович

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ
И КОМОРБИДНАЯ ВНУТРЕННЯЯ ПАТОЛОГИЯ:
МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.3. Оториноларингология

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Артишкин Сергей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Парцерняк Сергей Александрович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Официальные оппоненты:

Почетный президент ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова ФМБА», Заслуженный врач России, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ, доктор медицинских наук, профессор	Накатис Яков Александрович
---	----------------------------

Начальник кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент	Голованов Андрей Евгеньевич
--	-----------------------------

Заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор	Трофимов Василий Иванович
---	---------------------------

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» ноября 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.064.01 при государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.lornii.ru>.

Автореферат размещен на сайте: <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан « ____ » 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Щербакова
Яна Леонидовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Полипозные формы риносинусита с каждым годом увеличивают свою распространенность в структуре заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Консервативная терапия с помощью интраназальных глюкокортикостероидов (инГКС) является стандартом поддержания ремиссии и стабилизации обострения при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС) [Павлуш Г.Д. и соавт., 2022; Chen S. et al., 2020; Derek W. et al., 2024]. По типу ответа на терапию инГКС полипозный риносинусит разделяют на гормончувствительную форму (стабильна при низкодозовых курсах инГКС), гормонзависимую форму (стабильна при рекомендованных дозах инГКС) и гормонустойчивую форму (нестабильна при высокодозовых курсах инГКС). Устойчивые, рецидивирующие формы ХПРС на фоне применения максимальных доз инГКС проявляют клиническую резистентность в виде прогрессирования роста полипозной ткани и ухудшения качества жизни, даже при комбинации инГКС с оперативным лечением [Пестова Р.М. и соавт., 2019; Монге С. et al., 2005; Aversa S. et al., 2012].

Устойчивость ХПРС по данным литературы может быть истинной (первичной/ генетической) в 3-9% случаев и вторичной (приобретенной) 21-30% случаев. Генетическая фармакорезистентность к инГКС обусловлена дисфункцией ГКС-рецепторов, снижением активности комплекса ГКС/ГКС- рецептор, дисфункцией ядерных факторов транспортировки, изменением транспортировки и метаболизма ГКС и другими изменениями регуляции генов иммунного ответа и воспаления (молекулы адгезии, гены цитокинов и их рецепторов) [Безрукова Е.В. и соавт., 2019; Shao S. et al., 2022; Laidlaw T. et al., 2020; Bachert C. et al., 2021]. Приобретенная (вторичная) устойчивость развивается как правило при длительном воздействии комплекса неблагоприятных факторов, возникающих при одновременном наличии у пациента коморбидных внутренних заболеваний: бронхиальной астмы, синдрома Самтера, бронхоэктатической болезни, сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, синдрома обструктивного ночного апноэ сна (СОНАС) [Zhang Y. et al., 2022; Nam J. et al., 2020].

Несмотря на достижения в терапии полипоза, за последние годы устойчивость ХПРС к терапии инГКС остается на уровне 38% [Li Y. et al., 2022]. Эффективно повысить клиническую результативность лечения возможно, как применением генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [Agarwal A. et al., 2020], так и модификацией фармакокинетики уже существующих лекарственных форм путем применения усилителей проницаемости слизистой для инГКС. Применение усилителей проницаемости позволит разработать режимы дозирования с низким содержанием инГКС, малым количеством нежелательных реакции и высоким клиническим эффектом [Hirsch A. et al., 2023].

Изучение объективных концентраций инГКС в полипозной ткани, при различных временных и нагрузочных режимах применения, возможно с помощью лекарственного мониторинга топических глюкокортикостероидов [Yanq, Q. et al., 2021]. Оптимизация использования инГКС и ГИБТ на основе лекарственного мониторинга инГКС даст возможность пациентам находиться на базовой терапии в течение долгого времени, без развития устойчивости и отсутствия нежелательных побочных реакций. Разработка методики лекарственного мониторинга инГКС позволит усовершенствовать критерии для назначения или отмены ГИБТ, повысит результативность стандартной терапии инГКС, обоснует необходимость «бережливых центров» терапии ХПРС с использованием ГИБТ [Del Pozo, V. et al., 2024; Ma, S. et al., 2021].

Степень разработанности исследования

Прогрессивное ухудшение качества жизни пациентов с устойчивыми формами хронического полипозного риносинусита обусловлено коморбидными заболеваниями, которые синергетически связаны друг с другом патологическими механизмами цитокиновых типов воспаления [Atayik, E. et al., 2024; Bachert, C. et al., 2020]. Наличие коморбидных заболеваний при ХПРС, приводит к увеличению нагрузки цитокинами Th2+ профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и формированию устойчивой формы течения как основного заболевания, так и сопутствующих коморбидных нозологий [Esmaeilzadeh, H. et al., 2024]. Под устойчивыми формами ХПРС принято подразумевать варианты заболевания, при которых максимально агрессивная терапия глюкокортикостероидами (разрешенными дозами) в комбинации с оперативным лечением приводит к прогрессированию заболевания. Препараты ГИБТ в основном рекомендованы пациентам с Th2+ типом воспаления, которых по данным литературы не более 60%. При использовании ГИБТ у пациентов с Th2- фенотипами, положительная динамика от лечения отсутствует, что выдвигает повышенные скрининговые критерии для ее назначения, а также оставляет до 40% пациентов с Th2- профилем без возможности индукции ремиссии полипоза препаратами ГИБТ [Rosso, C. et al., 2024].

Оптимизация использования инГКС и ГИБТ на основе лекарственного мониторинга даст возможность пациентам Th2- фенотипа находиться на базовой терапии в течении долгого времени, без развития устойчивости и отсутствия нежелательных побочных реакций. Еще одним направлением достижения ремиссии устойчивых форм ХПРС, является применение веществ повышающих проницаемость барьеров слизистых оболочек для инГКС и увеличивающих тканевую концентрацию инГКС [Yanq, Q. et al., 2024].

Цель исследования

Повышение эффективности рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита у взрослых.

Задачи исследования

1. Оценить взаимосвязь показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем с показателями тяжести изолированного течения ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.
2. Провести анализ встречаемости устойчивых к инГКС форм заболевания и их потребности в терапии генно-инженерными биологическими препаратами при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.
3. Разработать методику лекарственного мониторинга инГКС для возможности проведения объективной корректировки терапии инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.
4. На основе экспериментальной биологической модели провести сравнение существующих усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.
5. Разработать эффективные схемы преодоления резистентности коморбидных форм полипозного риносинусита на основе: монотерапия инГКС (мометазона фуруат), инГКС и оперативное лечение, инГКС и терапия с применением генно-инженерных биологических препаратов (дупилумаб).
6. На основе клинико-экономического анализа затрат учреждения здравоохранения, разработать оптимальный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита.

Научная новизна

Установлена взаимосвязь показателей дыхательной (ОФВ1), сердечно-сосудистой (САД Д), иммунной (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО-α) систем с показателями тяжести изолированного ХПРС (анамнез приема ГКС и хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund- Maskau, показателей эозинофилии и аносмии) и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Доказана клиническая эффективность режима применения интраназальных глюкокортикостероидов с пониженной нагрузочной дозой (300 мкг) по сравнению со стандартной (400мкг) при базовой терапии полипозного риносинусита.

Обоснованы схемы назначения интраназальных глюкокортикостероидов на основе лекарственного мониторинга для преодоления резистентности Th2- и Th2+ форм полипозного риносинусита.

Показана роль физических факторов в интерстициальном клиренсе интраназальных глюкокортикостероидов и эффективности терапии полипозного риносинусита.

Разработана биологическая модель и метод забора интерстициальной жидкости с помощью методики аспирационного пузыря, позволяющие проводить сравнение существующих усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС в целях повышения эффективности лечения полипозного риносинусита (патент № RU2821647C1 от 25.06.2024).

Обоснован новый способ оценки полипозного риносинусита с использованием бланкового опросника для определения специфичности воспалительного процесса в ОНП (патент № RU2772686C1).

Доказана эффективность комбинированного местного применения ипратропия бромид и мометазона фуруата при полипозном риносинусите по сравнению с монотерапией мометазоном фуруата.

Показана структура устойчивых к интраназальным глюкокортикостероидам форм полипозного риносинусита способствующая рациональному планированию объема медикаментозного лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Научно-практическая ценность работы

Анализ взаимосвязи показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, с показателями тяжести изолированного ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью позволил уточнить роль коморбидной патологии в формировании устойчивых форм ХПРС.

Выполненное диссертационное исследование выявило альтернативные режимы для базовой (2 дозы 2 раза в день) схемы дозирования мометазона фууроата: 1 доза 3 раза в день, с достижением более высокой максимальной концентрации инГКС.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2+ фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, оперативное лечение в комбинации с инГКС, а при их неэффективности Дупилумаб.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2- фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, двойная четырехкратная доза мометазона фууроата, а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС.

Результаты сравнения усилителей проницаемости слизистой полости носа и ОНП для инГКС выявили максимальное повышение концентрации мометазона фууроата при использовании мочевины, с последовательным уменьшением концентрации от ипратропия бромид к дупилумабу, по сравнению с изолированной аппликацией мометазона фууроата.

Полученные в исследовании данные используются на лекционных и практических занятиях, проводимых в рамках учебных занятий на кафедрах оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее информативными маркерами тяжелого (устойчивого) коморбидного полипозного риносинусита являются показатели дыхательной (ОФВ1) и сердечно-сосудистой (САД Д) систем, анамнез приема ГКС и хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund- Mackay, уровни эозинофилии и аносмии, а также тест с аспирационным пузырем на концентрацию инГКС ($C_{\max} < 75,46 \pm 0,9$ нг/мл спустя 3 часа после аппликации 50 мкг мометазона фууроата).

2. Схемы лечения на основе методики лекарственного мониторинга инГКС позволяют достигать высоких интерстициальных концентрации инГКС (C_i 82 нг/мл; C_{ss} 119 нг/мл; C_{ss} 140 нг/мл) и вызывать ремиссию заболевания у коморбидных пациентов с Th2+ и Th2- фенотипами заболевания.

3. Максимальная концентрация мометазона фууроата в интерстиции наблюдается при комбинированном использовании мочевины ($C_{\max} 221 \pm 4,13$ нг/мл) в сравнении с ипратропия бромидом ($C_{\max} 207 \pm 2,41$ нг/мл), дупилумабом ($C_{\max} 188 \pm 2,37$ нг/мл) и изолированной аппликацией мометазона фууроата ($C_{\max} 170 \pm 3,92$ нг/мл).

4. Разработанный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм ХПРС состоящий из тестов на вторичную устойчивость, оперативного лечения в комбинации с инГКС, инГКС и генно-инженерными биологическими препаратами (дупилумаб) на основе лекарственного мониторинга инГКС позволяет оптимизировать противорецидивную терапию коморбидных форм ХПРС.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена методологически обоснованным планированием и проведением исследования, а также репрезентативной выборкой испытуемых. Для анализа применены современные методы статистической обработки с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0 (Лиц. ВХХR310F964808FA – V).

Апробация работы

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи 2020, 2021, 2022, 2023, 2024; Всероссийских научно-практических конференциях «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (Санкт-Петербург, 2023, 2024), научно-практической конференции с международным участием «Полиморбидность патологии – важнейшая проблема современного скоромощного стационара» (Санкт-Петербург, 2015), Конгрессах Российского общества ринологов 2020, 2021, 2022,

2023, 2024; Петербургском форуме оториноларингологов России 2021, 2022, 2023, 2024, 2025; конгрессе по медицинской микробиологии Кашкинские чтения 2021, 2022, 2023; заседаниях секции «Интегративная медицина» Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина (38 заседание, 2017; 41 заседание, 2018; 42 заседание, 2019; 55 заседание, 2023; 58 заседание, 2024; 59 заседание, 2025).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского протокол № 3 от 5 марта 2025 г., научной проблемной комиссии «Смежные хирургические специальности» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова протокол № 1 от 28 февраля 2025 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 14 статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, аккредитованных по специальностям: 3.1.3. Оториноларингология, 3.1.18. Внутренние болезни, в том числе 11 в изданиях, относящихся к категориям K1 и K2, а также 5 публикаций в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus и относящихся к квартилям Q1 и Q3. Оформлено 2 патента РФ: способ забора интерстициальной биологической жидкости из слизистой оболочки № RU2821647C1; способ диагностики риносинусита № RU2772686C1.

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, используются в практической деятельности отделений оториноларингологии Ленинградской областной клинической больницы, Калининградской областной клинической больницы, Жуковской Клинической больницы Московской области, ГБУЗ «Городская больница № 26» г. Санкт-Петербурга, а также в учебном процессе кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор работы принимал непосредственное участие в обследовании пациентов Ленинградской областной клинической больницы. Диссертантом самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, детально разработаны дизайн и программа исследования, первичные учетные статистические документы. Диссертант провел сбор и обработку первичной медицинской документации, отчетных материалов. Диссертант лично участвовал во всех клинических и инструментальных исследованиях. Автором лично подобран статистический инструментарий, выполнено формирование базы данных, статистическая обработка полученных результатов и их обобщение. Доля участия в сборе и обработке материала – 90%, в анализе результатов исследования – 100%.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 366 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, VII глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 404 источника, из которых 167 – отечественных и 237 – зарубежных. Работа иллюстрирована 91 рисунком и 163 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования

В исследование включены 447 пациентов с ХПРС, (n=447 средний возраст $49,29 \pm 1,36$ г., ИМТ= $31,99 \pm 0,89$ кг/м²., женщин: 252 чел.- 52,83%, мужчин: 195- 40,88%).

Исследование проводилось в 3 этапа. Для выявления степени влияния коморбидных заболеваний на формирование устойчивых к терапии интраназальными глюкокортикостероидами форм ХПРС, выполняли оценку корреляционных связей между показателями лабораторно-инструментальных методов обследования в группах с ХПРС; ХПРС и бронхиальной астмой; ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией схема 1.

I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ



ОЦЕНКА РОЛИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ		
ХПРС n=447 человек		
2В n=79 (17,67%) ХПРС + бронхиальная астма	1А n=296 чел. (65,21%) ХПРС	3С n=72 (16,1%) ХПРС +бронхиальная астма +артериальная гипертензией

Схема 1 – Распределение пациентов по группам: 1-А, 2-В, 3-С

1-А группа- пациенты с ХПРС (n=296, 65,21% от общей группы, средний возраст $46,32 \pm 2,53$ г., ИМТ= $24,58 \pm 0,32$ кг/ м²., женщин: 168- 66,66%, мужчин: 128-84,61%);

2-В группа- пациенты с ХПРС и бронхиальной астмой (n=79, 17,67% от общей группы, средний возраст $52,12 \pm 1,94$ г., ИМТ= $34,8 \pm 0,85$ кг/ м²., женщин: 44 чел.-17,46%, мужчин: 35 чел.-84,61%);

3-С группа- пациенты с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией (n=72, 16,1% от общей группы, средний возраст $49,43 \pm 2,14$ г., ИМТ= $36,6 \pm 0,53$ кг/ м²., женщин: 40 чел.-15,87%; мужчин: 32 чел.-84,61%).

На втором этапе исследования выполняли разделение пациентов общей группы (n=447) на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы, на основе анамнестических данных о длительности ремиссии при приеме инГКС за последние 5 лет, результатов эндоскопической шкалы NPS, лучевой шкалы Lund- Mackay, опросника SNOT- 22, пиковых концентраций мометазона фуората в интерстициальной жидкости у пациентов с ХПРС.

II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ



РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ		
ХПРС n=447 человек		
Чувствительная n=207 чел. (46,3%)	Зависимая n=115 чел. (25,72%)	Устойчивая n=125 чел. (27,96%)

Схема 2 – Распределение пациентов на группы: чувствительная, зависимая, устойчивая

Сравнение существующих лекарственных средств усилителей проницаемости слизистой носа для интраназальных глюкокортикостероидов проводилось в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. С помощью методики микродиализа нативных тканей получали интерстициальную жидкость из носовых полипов (n=38 фрагментов полипов, полученных в процессе полипотомии) при аппликации различных усилителей проницаемости.

СРАВНЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ- УСИЛИТЕЛЕЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ДЛЯ инГКС		
1a n=38 фр. (8,5%) аппликация инГКС и мочевины	2b n= 38 фр. (8,5%) аппликация инГКС и ипратропия бромида	3с n= 38 фр. (8,5%) аппликация инГКС и дупилумаба

Схема 3 – Распределение пациентов на группы сравнения усилителей проницаемости: 1a - аппликация инГКС и мочевины; 2b - аппликация инГКС и ипратропия бромида; 3с - аппликация инГКС и дупилумаба

На третьем этапе проводили оценку эффективности применения различных методов достижения ремиссии ХПРС, пациентов стратифицировали в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, инГКС И ГИБТ	
ХПРС n=447 человек	
Пациенты с ХПРС с	Пациенты с ХПРС Th2 -
Ia n=40(8,94%) Оперативное лечение 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза	Ib n=34(7,6%) Оперативное лечение 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза
IIa n=38(8,5%) 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза	IIb n=35(7,82%) 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза
IIIa n=42(9,39%) 1 доза 3 раза в день 300 мкг суточная доза	IIIb n=35(7,82%) 1 доза 3 раза в день 300 мкг суточная доза
IVa n=42(9,39%) 2 дозы 3 раза в день 600 мкг суточная доза	IVb n=34(7,6%) 2 дозы 3 раза в день 600 мкг суточная доза
Va n=33(7,38%) 1 доза 4 раза в день 400 мкг суточная доза	Vb n=36(8,05%) 1 доза 4 раза в день 400 мкг суточная доза
VIa n=45(10,06%) Дупилумаб 300.0 мг., 1 раз в 2 недели	VIb n=33(7,38%) 2 дозы 4 раза в день 800 мкг суточная доза

Схема 4 – Распределение пациентов на группы сравнения в зависимости от схемы применяемой терапии

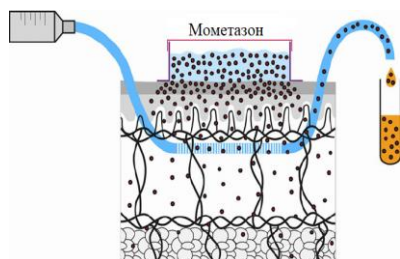
Стратификация пациентов на Th2+ положительный тип воспаления проводилась с учетом критериев EPOS/EUFOREA 2023.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах лечения

Группа	Пациенты с ХПРС Th2 +	Группа	Пациенты с ХПРС Th2 -
Ia	n=40, 8,94%, 49,72± 1,34 г., ИМТ=27,94± 0,34 кг/ м2.	Ib	n=34, 7,6%, 53,71± 1,53 г., ИМТ=36,28± 1,47 кг/ м2.
IIa	n=38, 8,5%, 61,21± 0,64 г., ИМТ=38,71± 1,24 кг/ м2.	IIb	n=35, 7,82%, 49,92± 0,23 г., ИМТ=21,97± 0,46 кг/ м2.,
IIIa	n=42, 9,39%, 39,78± 1,92 г., ИМТ=36,72± 0,69 кг/ м2.	IIIb	n=35, 7,82%, 51,43± 0,94 г., ИМТ=39,92± 0,58 кг/ м2.
IVa	n=42, 9,39%, 34,43± 0,85 г., ИМТ=27,25± 0,69 кг/ м2.	IVb	n=34, 7,6%, 44,34± 1,37 г., ИМТ=24,78± 0,83 кг/ м2.
Va	n=33, 7,38%, 53,92± 0,68 г., ИМТ=39,71± 0,36 кг/ м2.	Vb	n=36, 8,05%, 62,93± 0,69 г., ИМТ=21,72± 0,74 кг/ м2.
VIa	n=45, 10,06%, 43,71± 1,93 г., ИМТ=26,21± 0,86 кг/ м2.	VIb	n=33, 7,38%, 46,45± 1,85 г., ИМТ=42,75± 0,85 кг/ м2.

Биологическая модель для исследования лекарственных средств

Для получения биологической жидкости, содержащей лекарственное средство, использовалась методика микродиализа нативных тканей, методика аспирационного пузыря и фрагменты полипов носа, полученных в процессе операции (полипотомия носа). Фрагменты полипозной ткани из полости носа пациентов забирались в процессе полипотомии. Схема эксперимента представлена на рисунках 1 и 2. Диализат получали посредством пропускания перфузата сквозь зонды диаметром 0,55 мм и площадками обмена длиной 5 мм.

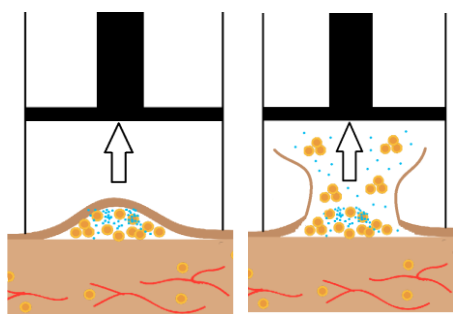


а



б

Рисунок 1 – а - схема установки для микродиализа; б - фотография установки



а



б

Рисунок 2 – а - схема методики аспирационного пузыря; б - фотография процесса получения аспирационного пузыря

На основе анамнестических данных о длительности ремиссии при приеме инГКС за последние 5 лет, результатов эндоскопической шкалы NPS, лучевой шкалы Lund- Maskau, опросника SNOT- 22, пиковых концентраций мометазона фуората в интерстициальной жидкости у пациентов с ХПРС, проводилась стратификация пациентов, на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы.

Интерстициальную жидкость получали методиками микродиализа и аспирационного пузыря из полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной слизистой полости носа. Определение значений концентрации мометазона фуората в измененных тканях полости носа проводилось с помощью методики высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Хроматографический анализ выполняли на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1260 Infinityс диодно-матричным детектором. Условия проведения анализа: колонка Phenomenex Luna C18 (2), 150x2,00 мм, 5 мкм при температуре 28°C и предколонка Eclipse XDB-C18 4,6*12,5 мм, 5 мкм. Для построения калибровочной зависимости по методу абсолютной градуировки использовался раствор мометазона фуората (препарат «Элоком», Канада) различной концентрации рисунок 3.

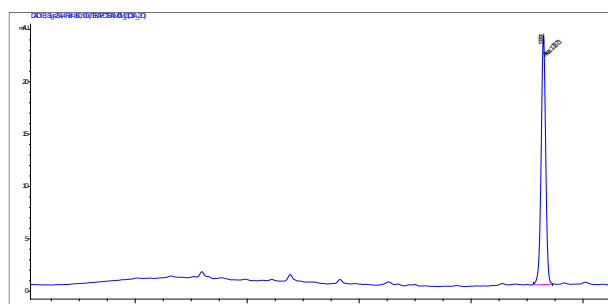


Рисунок 3 - Хроматограмма пика, соответствующего стандартному раствору мометазона фуората.

Истинная устойчивость (присутствовала концентрация мометазона фуората, отсутствовал клинический эффект) выявлена у 15 человек (3,35%). Гормончувствительная форма (стабильна при нерегулярных курсах низких доз инГКС), выявлена у 207 пациентов (46,3%), гормонзависимая форма (стабильна при регулярных курсах рекомендованных доз инГКС), выявлена у 115 пациентов (25,72%), гормоустойчивая форма (нестабильна при регулярных курсах высоких доз инГКС), выявлена у 125 пациентов (27,96%).

Математическое моделирование зон образования конденсата и его количества внутри ОНП

Используя значения температуры, влажности, теплопроводности тканей производили математическое моделирование с помощью веб калькуляторов теплотехнических расчётов и программы LIT Thermo Engineer (Тип лицензии: Freeware) вероятных зон образования конденсата и его количества внутри ОНП при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оценки влияния на концентрацию инГКС. На рисунке 4 представлена программа, использованная для расчёта, на рисунке 5 показан пример результатов расчета.

Вид: Стенка пазухи * Влажность: 77 % Температура: 26 °C

Внутри: Влажность: 100 % Температура: 5.4 °C

Снаружи: Влажность: 100 % Температура: 5.4 °C

Р. плотность (кг/м³) L. теплопроводность (Вт/м·К) α. паропроницаемость (мг/м²·с) κ. влажность (г/кг·с)

Точка росы. расчет, определение

Внутри	Материал	Толщина	R, м²/м³	L, Вт/м·К	С, Дж/кг·К
1	Слизистая пазухи	sd=2.3 0.1 см	1108	0.22	3150
2	Кость	0.1 см	1990	0.109	2238
3	Мягкие ткани	sd=0.05 0.1 см	1041	0.5	3500
4	Кожа	sd=2.3 0.1 см	1058	0.5	3645
Снаружи					

Рисунок 4 - Интерфейс программы теплотехнического расчета

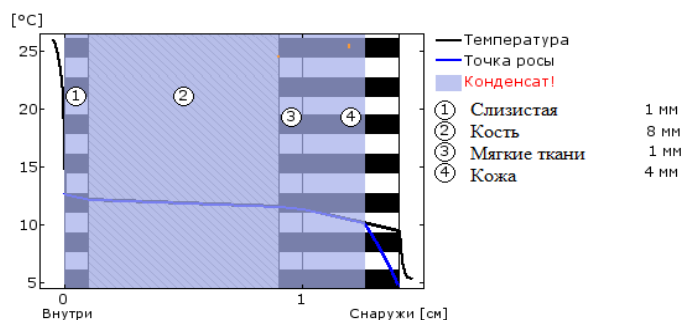


Рисунок 5 - Пример результата теплотехнического расчета

Методы лечения

В качестве базовой терапии использовался глюкокортикостероид для местного применения - назальный спрей мометазона фуруат (АТХ: R01AD09) – по 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки. Хирургическое лечение проводилось в соответствии с концепцией функциональной эндоскопической риносинусохирургии. При выявлении в группах исследования Th2+ воспаления, пациентам назначалась генно-инженерная биологическая терапия (дупилумаб -подкожно- 300.0 мг., 1 раз в 2 недели, общий курс 6 месяцев).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизация методики лекарственного мониторинга ГКС для возможности проведения объективной корректировки терапии инГКС при изолированном ХИРС и коморбидных сочетаний ХИРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью

Максимальные значения концентрации мометазона фуруата, определенные в полипозных фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа на третий час аппликации составили $120,54 \pm 5,8$ нг/мл. Максимальные значения концентрации мометазона фуруата, определенные в гипертрофированных фрагментах слизистой носовых раковин, полученных методикой микродиализа на третий час аппликации, составили $100,46 \pm 4,7$ нг/мл. Максимальные значения концентрации мометазона фуруата, определенные в рубцово-изменённых фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа на третий час аппликации, составили $76,25 \pm 3,5$ нг/мл, таблица 2.

Таблица 2. Результаты полученных концентраций мометазона фуруата при аппликации 1,2,3,4 доз на площадку обмена *in vitro*, с использованием методики микродиализа

Доза	Интерстициальная концентрация в тканях C_i в тканях нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово- измененная
1 доза (50 мкг мометазона фуруата)	$120 \pm 2,25$	$100 \pm 4,74$	$76 \pm 3,75$
2 дозы (100 мкг мометазона фуруата)	$145 \pm 3,74$	$115 \pm 2,63$	$95 \pm 4,63$
3 дозы (150 мкг мометазона фуруата)	$208 \pm 4,18$	$155 \pm 2,85$	$135 \pm 2,36$
4 дозы (200 мкг мометазона фуруата)	$304 \pm 3,92$	$208 \pm 3,16$	$189 \pm 2,61$

Полученные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово- измененной слизистой полости носа. Биодоступность мометазона фуруата максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово- измененной ткани. Увеличение однократной дозировки, пропорционально повышает максимальную концентрацию мометазона фуруата в слизистой.

Методика микродиализа позволяет исследовать концентрацию инГКС в эксперименте *in vitro* поскольку она не влияет на деградацию нативной ткани, а окружающие условия биологического объекта легко поддерживаются, учитывая неподвижность объекта исследования. Однако данная методика выполнима только *in vitro*.

Проводили сравнение данных, полученных с помощью методики аспирационного пузыря *in vivo* и *in vitro*. В таблице 3, показаны профили полученных данных.

Таблица 3. Результаты оценки интерстициальной жидкости полученной методикой аспирационного пузыря *in vitro* и *in vivo*

Доза	Интерстициальная концентрация в тканях C_i нг/мл					
	Полипозная		Гипертрофированная		Рубцово- измененная	
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	85±2,25	75±2,54	65±4,74	56±1,43	45±3,75	32±2,45
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	98±3,74	82±1,54	73±2,63	67±1,43	57±4,63	39±3,17
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	143±3,21	120±3,45	106±1,35	97±2,54	82±1,25	72±1,98
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	203±1,94	170±2,76	150±2,49	125±1,72	116±1,96	107±2,74

Для построения суточных фармакокинетических кривых с помощью методики аспирационного пузыря выполняли забор интерстициальной жидкости в течении суток у 42 пациентов (14 из полипозно-измененной слизистой, 14 из гипертрофической слизистой, и 14 из рубцово- измененной ткани). С учетом применяемых пациентами схем использования мометазона фууроата и режима бодрствования/сна строили суточные фармакокинетические кривые. Объективные данные на изолированных фрагментах можно получать в течении $4,5 \pm 0,56$ часов, далее эксперимент неинформативен учитывая резкое падения концентрации мометазона фууроата вследствие прогрессирующего нарушения жизнеспособности тканей, рисунок 6.

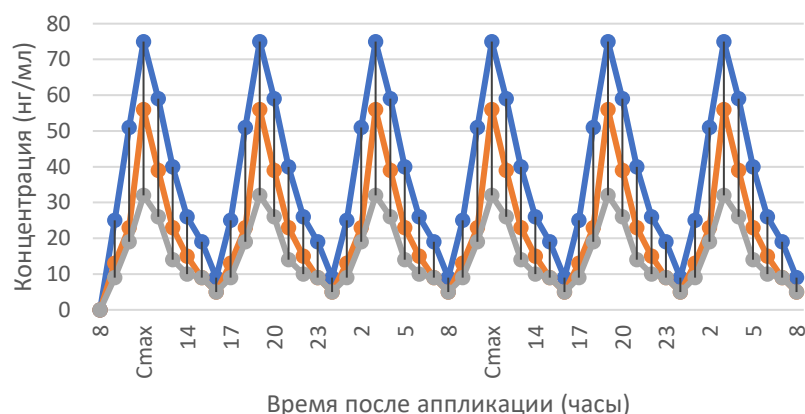


Рисунок 6 – Суточные фармакокинетические кривые, C_i после трехкратной (8.00, 16.00, 24.00) одинарной интраназальной дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово- измененной ткани *in vivo*.

Полученные данные свидетельствуют, что при однократной, двукратной, трехкратной дозировке пиковые концентрации одинаковы. Равновесная концентрация отсутствует. Различается время наличия концентрации мометазона в интерстиции, при однократном применении оно составляет 7 часов, при двукратном 14 часов, при трехкратном 21 час. Четырехкратное применение мометазона характеризуется появлением равновесной концентрации, что позволяет поднять пиковую концентрацию в полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной ткани рисунок 7.

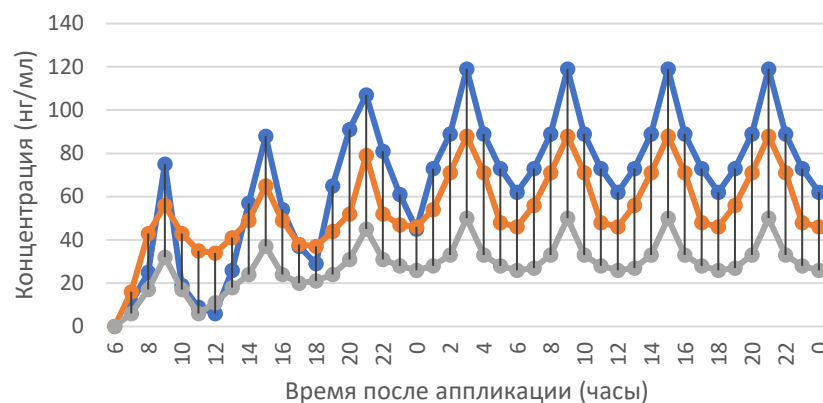


Рисунок 7 – Суточные фармакокинетические кривые, C_i , C_{ss} после четырехкратной (6.00, 12.00, 18.00, 24.) одинарной интраназальной дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово- измененной ткани *in vivo*.

Для четырехкратного применения мометазона фуората характерно появление концентрации препарата, которая установится в интерстициальной ткани при поступлении препарата в слизистую с постоянной константой ($C_{ss\ max}$ (peak) и $C_{ss\ min}$ (trough)) в полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной ткани *in vivo* таблицы 4,5.

Таблица 4. Результаты пиковых максимальных и минимальных значений $C_{ss\ max}$ (peak), $C_{ss\ min}$ (trough) после четырехкратных доз мометазона фуората в полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной ткани *in vivo*

Доза	Интерстициальная концентрация в тканях (C_{ss}) нг/мл					
	Полипозная		Гипертрофированная		Рубцово- измененная	
	$C_{ss\ max}$	$C_{ss\ min}$	$C_{ss\ max}$	$C_{ss\ min}$	$C_{ss\ max}$	$C_{ss\ min}$
1 доза (50 мкг мометазона фуората)	119±1,46	62±1,93	88±1,239	46±1,63	50±1,73	26±1,83
2 дозы (100 мкг мометазона фуората)	140±2,64	73±2,85	106±2,57	55±2,38	61±2,91	32±2,13
3 дозы (150 мкг мометазона фуората)	190±2,64	100±2,65	153±2,74	80±2,83	114±2,26	60±2,91
4 дозы (200 мкг мометазона фуората)	287±3,17	151±3,76	194±3,48	101±3,19	165±3,34	86±3,82

Примечание: для 4 дозы 4 раза в день, 4 дозы 3 раза в день, 3 дозы 4 раза в день, 3 дозы 3 раза в день, данные получены экстраполяцией.

Таблица 5. Результаты пиковых концентраций после однократной, двукратной, трехкратной, четырехкратной дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной ткани *in vivo*

Доза	C_i в тканях нг/мл					
	Полипозная		Гипертрофированная		Рубцово- измененная	
	1,2,3 р. д.	4 р. д.	1,2,3 р. д.	4 р. д.	1,2,3 р. д.	4 р. д.
1 доза (50 мкг мометазона фуората)	75±1,46	119±1,46	56±1,89	88±1,239	32±1,38	50±1,73
2 дозы (100 мкг мометазона фуората)	82±1,73	140±2,64	67±1,69	106±2,57	39±1,39	61±2,91
3 дозы (150 мкг мометазона фуората)	120±1,72	190±2,64	97±1,38	153±2,74	72±1,95	114±2,26
4 дозы (200 мкг мометазона фуората)	170±2,85	287±3,17	125±2,73	194±3,48	107±1,53	165±3,34

Примечание: для 4 дозы 4 раза в день, 4 дозы 3 раза в день, 3 дозы 4 раза в день, 3 дозы 3 раза в день, данные получены экстраполяцией; р. д.- раз в день.

Для оценки полученных интраназальных и пиковых достигнутых интерстициальных концентраций мометазона фуруата, полученной из полипозной ткани пациентов выполняли построение таблиц с данными концентрации мометазона фуруата, таблица 6.

Таблица 6. Суточные полученные и пиковые достигнутые концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из полипозной ткани пациентов

Доза	Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл)							
	1 раз в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	75	200	75	300	75	400	119
2 дозы	200	82	400	82	600	82	800	140
3 дозы	300	120	600	120	900*	120*	1200*	190*
4 дозы	400	170	800	170	1200*	170*	1600*	287*

Примечание: *-значения 900, 1200, 1600- построены на основе экстраполяции; р. д.- раз в день.

Для всех типов характерны одинаковые паттерны концентрации мометазона фуруата. Для полипозной ткани представленные результаты показывают рациональное применение мометазона фуруата: 3 раза в день 1 доза и 3 раза в день 2 дозы, с достижением максимальной концентрации 75/82 нг/мл, 300/600 мкг -общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фуруата в тканях-21 час, отсутствие концентрации-3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением максимальной концентрации 119/140 нг/мл, 400/800-общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фуруата в тканях-24 часа.

Стойкая ремиссия при ХПРС может отсутствовать вследствие короткого времени нахождения мометазона фуруата в интерстиции, при однократном применении оно составляет 7 часов, при двухкратном 14 часов, при трехкратном 21 час. Эти пациенты требуют увеличения режима дозирования инГКС. Лекарственный мониторинг необходим для документации обоснования увеличения дозировки инГКС в целях достижения целевой интерстициальной концентрации. Увеличение интраназальной дозировки позволяет достичь целевых значений интерстициальной концентрации.

В качестве метода преодоления устойчивости следует рассматривать следующие режимы дозирования: трехкратную (8.00, 16.00, 24.00) двойную дозу мометазона фуруата (общая суточная доза 600 мкг мометазона фуруата; максимум концентрации Сi 82 нг/мл), четырехкратную (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) одинарную дозу мометазона фуруата (общая суточная доза 400 мкг мометазона фуруата; Сss 119 нг/мл) и четырехкратную двойную (общая суточная доза 800 мкг мометазона фуруата; Сss 140 нг/мл) дозу мометазона фуруата.

Морфофункциональная и математическая оценка процессов, происходящих в тканях носа и околоносовых пазухах при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью

Характеристика гистологических паттернов при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС

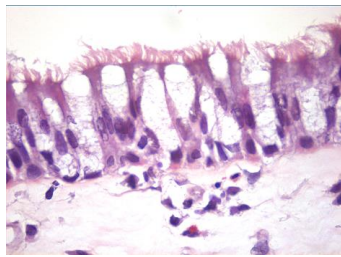
Основной патоморфологической закономерностью при ХПРС являлся отечный (гидратационный) синдром. Оценивая операционные гистологические препараты пациентов, начальная эпителиальная инфильтрация выявлена у 35,05%. Эпителиальная гипергидратация выявлена у 47,42% пациентов, эпителиальная гипогидратация выявлена у 17,52% пациентов, таблица 7.

Таблица 7. Характеристика гистологических паттернов при ХПРС в зависимости от приема инГКС

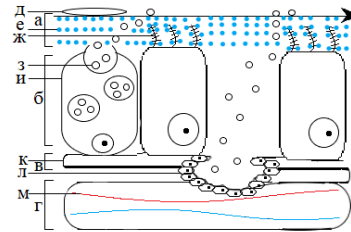
Показатель	эпителиальная инфильтрация	эпителиальная гипергидратация	эпителиальная гипогидратация.
ХПРС	35,05%*	47,42%*	17,52%*

Примечание: * -достоверные различия между пациентами в подгруппах (р <0,05);

Примеры микрофотографий и схема патоморфологического строения начальной эпителиальной инфильтрации представлены на рисунке 8 а,б.



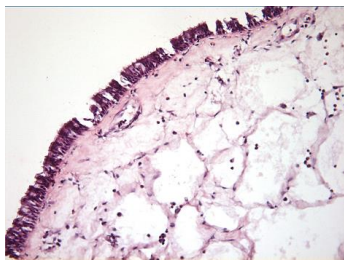
а



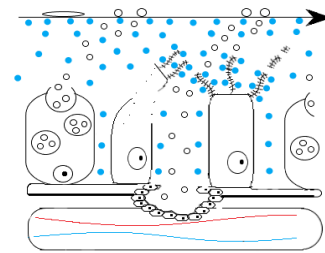
б

Рисунок 8 – Микрофотографии препаратов полипозной ткани пациентов: а - идиопатический полипоз (начальная эпителиальная инфильтрация). Оригинальное увеличение: $\times 1600$ раз; б - схематическое представление гистотканевых слоев с эпителиальной инфильтрацией при ХПРС. (а - перицилиарный водянистый слой; б - эпителиальный слой; в - базальная мембрана; г - подслизистый слой; д - слизистый поверхностный слой; е - конденсат жидкости на ресничках; ж - реснички; з - муцин; и - бокаловидная клетка; к - базальная мембрана; л - подслизистые железы; м -сосудистая сеть).

Эпителиальная гипергидратация, больше всего (68,34%) присутствовала у пациентов с ХПРС и бронхиальной астмой и у пациентов с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией (89,65%). Микрофотография и схема патоморфологического строения эпителиальной гипергидратация представлены на рисунке 9 а,б.



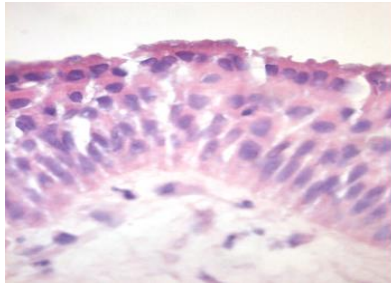
а



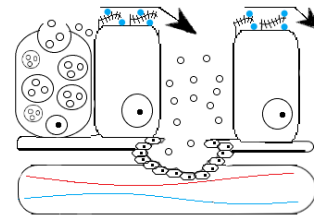
б

Рисунок 9 – Микрофотографии препаратов полипозной ткани пациентов: а - идиопатический полипоз (эпителиальная гипергидратация). Участки деструкции эпителиальной выстилки, частичная потеря ресничек. Гипергидратация эпителиального и перицилиарного слоя. Оригинальное увеличение: $\times 1600$ раз; б- схематическое представление

Эпителиальная гипогидратация больше всего (65,2%) присутствовала у пациентов с изолированным ХПРС. Микрофотография и схема патоморфологического строения эпителиальной гипогидратации представлены на рисунке 10 а,б.



а



б

Рисунок 10 –Микрофотографии препаратов полипозной ткани пациентов: а - идиопатический полипоз (эпителиальная гипогидратация). Гипокинезия ресничек. Гипогидратация эпителиального и перилимфарного слоя. Оригинальное увеличение: $\times 1600$ раз; б - схематическое представление

Во всех трех группах выявлены следующие схожие закономерности:

- эпителиальная гипогидратация характеризуется самым высоким качеством жизни (SNOT-22) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$);
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми низкими показателями КТОНП Lund-Mackay по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$);
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми низкими показателями значений шкалы NPS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми высокими показателями (ОФВ1, %, от должного) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется более низким показателями значений шкалы LoS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми показателями САД Д по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$)
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми высокими показателями C_i в тканях (нг/мл) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым низким качеством жизни (SNOT-22) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями КТОНП Lund-Mackay по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями значений шкалы NPS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым низкими показателями (ОФВ1, %, от должного) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями значений шкалы LoS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями САД Д по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым низкими показателями C_i в тканях (нг/мл) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более низким качеством жизни (SNOT-22) по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высоким показателями КТОНП Lund-Mackay по сравнению с гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями значений шкалы NPS по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более низкими показателями (ОФВ1, %, от должного) по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями САД Д по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями C_i в тканях (нг/мл) по сравнению с гипергидратацией ($p < 0,01$).

Объективно подтверждено наличие характерных морфологических паттернов в тканях слизистой носа и околоносовых пазухах при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Для коморбидных сочетаний ХПРС характерно доминирование эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации, характеризующимися разной степенью стромальной инфильтрации.

Паттерны эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации доказанно имеют более выраженные морфологические признаки деградации и низкого функционального состояния слизистой, а также имеют наименьшие показатели C_i (инфильтрация 81,87 нг/мл, гипергидратация 73,23 нг/мл) инГКС (мометазона фураат) в тканях синоназальной области. Паттерны эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации доказано связаны с тяжестью показателей, характеризующих ХПРС и коморбидную патологию.

Оценка процессов конденсации внутри ОНП, влияющих на биодоступность инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС

Зоны образования конденсата и типы конденсации в разные времена года у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией представлены на рисунках 11-14.

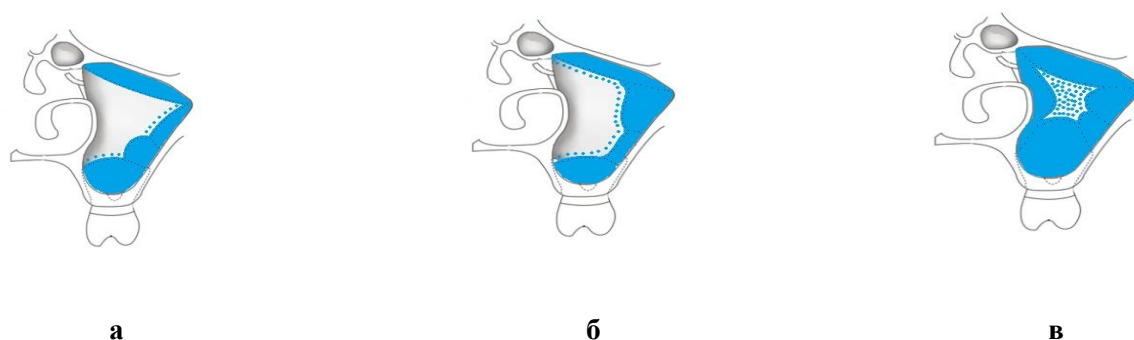


Рисунок 11 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов весной: а – гипогидратация; б – инфильтрация; в - гипергидратация

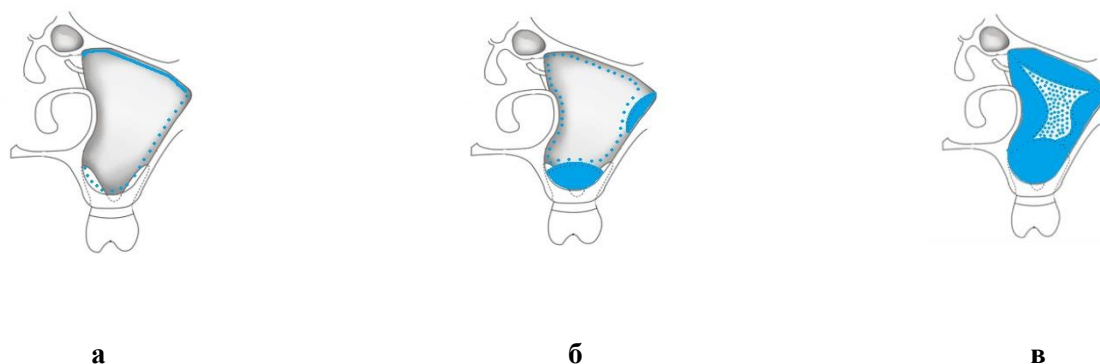


Рисунок 12 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов летом: а – гипогидратация; б – инфильтрация; в - гипергидратация

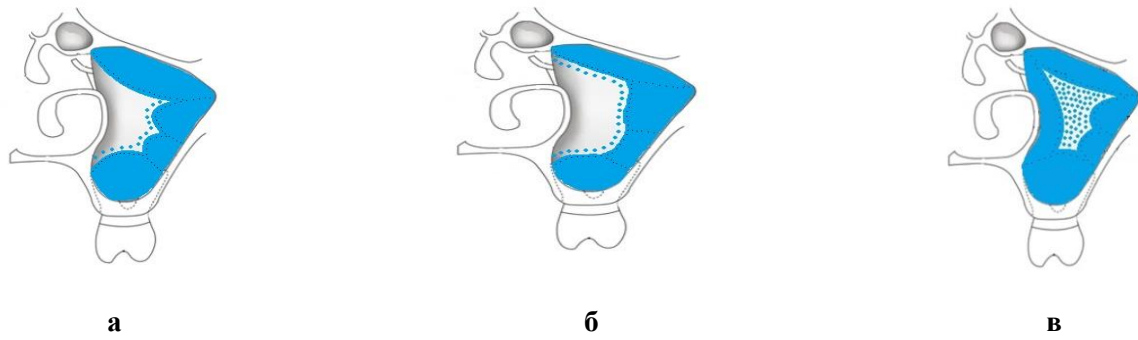


Рисунок 13 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов осенью: а – гипогидратация; б – инфильтрация; в - гипергидратация

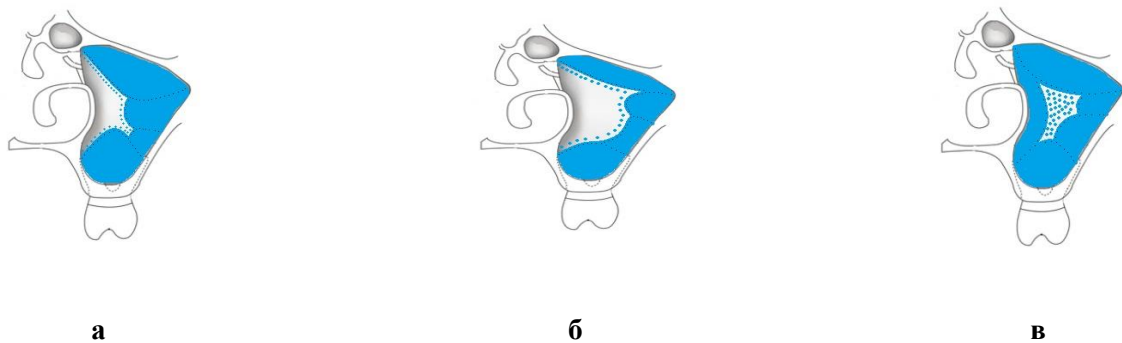


Рисунок 14 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов зимой: а – гипогидратация; б – инфильтрация; в - гипергидратация

Выполнено математическое моделирование влияния морфофункциональных паттернов изолированного ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью на биодоступность инГКС. В результате качественного и количественного расчета объема суточного экссудата во всех пазухах с учетом среднемесячной конденсации (гр/м² час), общий объем конденсационной жидкости во всех пазухах может достигать за сутки при гипогидратации (0,1 мм., ср. конд. 30,51 гр/м² час) до 14,49 мл., при инфильтрации (5 мм., ср. конд. 51,6 гр/м² час) до 24,5 мл., при гипергидратации (10 мм., ср. конд. 146,25 гр/м² час) до 69,53 мл. Во всех паттернах подтверждено наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров. Нагрузка объемом жидкости на поверхности слизистой перегружает возможности мукоцилиарного дренажа синоназальной слизистой, снижая как биодоступность инГКС посредством увеличения количества растворителя, так и увеличивая элиминацию топических глюкокортикостероидов.

Клинико-патогенетическое обоснование роли коморбидной внутренней патологии в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита

Для выявления степени влияния коморбидных заболеваний на формирование устойчивости к интраназальным глюкокортикостероидам у пациентов с ХПРС, выполняли оценку корреляционных связей между показателями лабораторно-инструментальных методов обследования в группах с ХПРС; ХПРС и бронхиальной астмой; ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией.

Результаты сравнительного анализа показателей шкал NPS, LOS, SNOT-22, лучевой шкалы Lund-Маскау у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное изменение значений в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1-А, 2-В, 3-С. Данные показывают значительно более тяжелое течение заболевания при коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. В таблице 8 приведены соответствующие результаты.

Таблица 8. Показатели лучевой шкалы Lund- Maskau у пациентов с ХПРС до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund- Maskau (баллы)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	
1-А	18,57 $\pm$ 0,77	19,98 $\pm$ 0,78	19,27 $\pm$ 0,15	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2-В	21,19 $\pm$ 0,68	21,89 $\pm$ 0,98	21,54 $\pm$ 0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3-С	23,79 $\pm$ 0,56	23,85 $\pm$ 0,76	23,82 $\pm$ 0,79	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	21,18 $\pm$ 0,34	21,92 $\pm$ 0,54	21,55 $\pm$ 0,32	-

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное снижения качества жизни в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1-А, 2-В, 3-С с максимальным значением в 3-С группе, минимальным значением в 1-А группе. В таблице 9 приведены соответствующие результаты.

Таблица 9. Показатели шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с ХПРС до лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели шкалы SNOT-22 (баллы)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	
1-А	86,98 $\pm$ 0,75	81,57 $\pm$ 0,57	84,275 $\pm$ 0,76	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2-В	94,33 $\pm$ 0,35	95,25 $\pm$ 0,57	94,79 $\pm$ 0,54	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3-С	101,58 $\pm$ 0,76	104,64 $\pm$ 0,34	103,11 $\pm$ 0,23	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	94,29 $\pm$ 0,14	93,88 $\pm$ 0,56	94,08 $\pm$ 0,54	-

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа оценки показателей бронхиальной астмы (тест АСТ, ОФВ1, FENO), показателей метаболического обмена (ИМТ, ОТ, глюкоза, HbA1c, ХС, ТГ, ЛПНП), показателей шкал GAD-7 и PHQ-9, показателей СМАД и эхокардиографии, показателей цитокинового статуса до лечения выявили значительное изменение показателей в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1-А, 2-В, 3-С. Данные показывают достоверно более значительное ухудшение показателей при коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. В таблицах 10,11,12 приведены соответствующие результаты.

Таблица 10. Показатели метаболического обмена в группах 1-А, 2-В, 3-С до лечения

Показатели	Показатели метаболического обмена в группах 1-А, 2-В, 3-С до лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1-А ХПРС	2-В ХПРС+БА	3-С ХПРС+БА+АГ	
	до	до	до	
ИМТ, кг/м ²	24,58 $\pm$ 0,15	34,8 $\pm$ 0,57	36,6 $\pm$ 0,65	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ОТ, см	86,2 $\pm$ 0,75	106,06 $\pm$ 0,68	109,16 $\pm$ 0,34	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,25 $\pm$ 0,86	6,3 $\pm$ 0,46	7,28 $\pm$ 0,45	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
HbA1c, %	5,25 $\pm$ 0,79	6,4 $\pm$ 0,34	7,12 $\pm$ 0,23	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ХС, ммоль/л	5,83 $\pm$ 0,8	6,77 $\pm$ 0,34	7,33 $\pm$ 0,12	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ТГ, ммоль/л	3,19 $\pm$ 0,68	3,75 $\pm$ 0,23	4,78 $\pm$ 0,32	p1,3=0,01; p2,3=0,01
ЛПНП, ммоль/л	4,57 $\pm$ 0,34	4,78 $\pm$ 0,12	4,11 $\pm$ 0,34	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателей ОФВ1 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное снижение уровня оценки ОФВ1 в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1-А, 2-В, 3-С с максимальным значением в 1-А группе, минимальным значением в 3-С группе. В таблице 11 приведены соответствующие результаты.

Таблица 11. Показатели ОФВ1 в группах 1-А, 2-В, 3-С до лечения; $M \pm m$

Показатель	ОФВ1, %, от должного, в группах 1-А, 2-В, 3-С до лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1-А ХПРС	2-В ХПРС+БА	3-С ХПРС+БА+АГ	
	до	до	до	
ОФВ1, %, от должного	97,62±0,46	79,6±0,86	54,32±0,53	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателей СМАД у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное повышение уровня САД Д, САД Н, Ср ЧСС Д, Ср ЧСС Н в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1-А, 2-В, 3-С с максимальным значением в 3-С группе, минимальным значением в 1-А группе. В таблице 12 приведены соответствующие результаты.

Таблица 12. Показатели СМАД в группах 1-А, 2-В, 3-С до лечения; $M \pm m$

Показатели	Показатели СМАД у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1-А ХПРС	2-В ХПРС+БА	3-С ХПРС+БА+АГ	
САД Д, мм рт.ст	136,67±0,46	149,17±0,64	163,13±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ДАД Д, мм рт.ст.	91,22±0,57	94,28±0,57	100,22±0,35	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
САД Н, мм рт.ст.	129,17±0,68	154,08±0,68	156,67±0,24	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ДАД Н, мм рт.ст.	84,42±0,46	89,63±0,97	94,77±0,13	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
СНС САД, %	12,9±0,35	7±0,8	7,3±0,53	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
СНС ДАД, %	6,55±0,57	4,15±0,57	5,45±0,32	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
STD САД Д, мм рт.ст.	17,65±0,24	21,095±0,68	26,8±0,12	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
STD ДАД Д, мм рт.ст.	15,65±0,13	17,31±0,64	17,24±0,13	p1,2=0,01; p1,3=0,01;
STD САД Н, мм рт.ст.	14,82±0,46	19,41±0,24	19,03±0,64	p1,2=0,01; p1,3=0,01;
STD ДАД Н, мм рт.ст.	12,63±0,58	15,6±0,13	16,7±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Ср ЧСС Д, уд/мин	80,53±0,45	96,2±0,64	98,2±0,35	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Ср ЧСС Н, уд/мин	65,84±0,24	78,325±0,75	81,6±0,46	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

После получения данных анамнестических, инструментальных, лабораторных, клинических методов исследований проводился корреляционный анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжестью течения коморбидной внутренней патологии до лечебного воздействия.

По результатам выявления показателей с высоким уровнем корреляции, проводилось межгрупповое сравнение схожих зависимостей во всех трех группах для оценки влияния коморбидной внутренней патологии, на течение хронического полипозного риносинусита.

Наличие в двух исследуемых группах (2-В, 3-С) схожих корреляционных связей высокого уровня статистической значимости ($p < 0,01$), (между анамнестическими данными по количеству операций, приему инГКС, иГКС, сиГКС и показателями тяжести течения ХПРС) а также наличие в группах (2-В, 3-С) схожих корреляционных связей высокого уровня статистической значимости ($p < 0,01$), (между показателями тяжести течения бронхиальной астмы, артериальной гипертензии и показателями тяжести течения ХПРС), позволило объективно доказать клинко-патогенетическую роль коморбидной внутренней патологии (бронхиальной астмы и гипертонической болезни) в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита.

Оценка результатов лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ

Оценка шкалы качества жизни SNOT-22 (баллы) у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех группах. Максимальное снижение значений получено в VIa aTh2+ группе по сравнению с остальными aTh2+ ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп Va, IIa, Ia и IVa, IIIa сопоставимы. Значения групп IVa, IIIa достоверно лучше, чем в Va, Ia, IIa. Максимальное снижение значений шкалы качества жизни SNOT-22 (баллы) получено в Ib, IVb, VIb группах по сравнению с остальными bTh2- ($p < 0,001$). Значения внутри пар группами Ib, IVb, VIb bTh2- и Vb, IIIb bTh2- сопоставимы таблица 13.

Таблица 13. Показатели шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	90,98±0,84	89,07±0,89	90,02±0,98	33,45±0,68	31,03±0,97	32,24±0,57	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	95,72±0,85	95,33±0,97	95,52±0,87	34,44±0,79	36,05±0,78	35,24±0,96	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	98,94±0,98	98,64±0,95	98,79±0,67	31,67±0,86	33,11±0,65	32,39±0,58	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	93,42±0,97	93,73±0,56	93,57±0,56	30,23±0,98	31,1±0,76	30,67±0,79	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	90,98±0,28	90,94±0,78	90,96±0,35	33,45±0,09	33,71±0,87	33,58±0,45	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	95,72±0,59	95,6±0,78	95,66±0,78	7,436±0,67	31,45±0,98	19,44±0,78	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	94,29±0,78	93,88±0,67	94,08±0,57	28,44±0,95	32,74±0,67	30,59±0,89	-

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m - ошибка репрезентативности.

Анализ обонятельной функции носа у всех обследуемых пациентов после лечения показал снижение значения этого показателя. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ и VI bTh2 группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп IVa, Va и IIIa, IIa, Ia сопоставимы. Значения групп IVa и Va достоверно лучше, чем в IIIa, IIa, Ia. Максимальное снижение значений получено в VIb и Ib bTh2- группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп IVb, Vb и IIIb, IIb сопоставимы. Значения групп IVb и Vb достоверно лучше, чем в IIIb, IIb. В таблице 14 приведены соответствующие результаты.

Таблица 14. Показатели обонятельной функции носа у пациентов с ХПРС до и после лечения; М±m

Группы	Показатели обонятельной функции носа у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения						
	До лечения (балл-%)			После 16 недель (балл-%)			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	2- 23,55±0,56 3- 76,44±0,09	2- 15,31±0,09 3- 84,68±0,78	2- 19,43±0,45 3- 80,56±0,76	0-18,1±0,87 1-21,19±0,65 2-34,34±0,34 3-27,31±0,87	0-23,2±0,76 1-7,56±0,67 2-34,58±0,09 3-34,65±0,89	0-20,65±0,87 1-14,37±0,98 2-33,99±0,57 3-30,98±0,34	pa<0,001 ;pb<0,001
II	2- 30,59±0,87 3- 69,41±0,57	2- 12,04±0,76 3- 89,49±0,46	2- 21,31±0,65 3- 79,45±0,34	0-16,85±0,36 1-12,55±0,65 2-37,22±0,76 3-33,19±0,46	0-17,9±0,86 1-14,69±0,67 2-34,59±0,45 3-32,82±0,56	0-17,37±0,57 1-13,62±0,87 2-35,9±0,98 3-33±0,67	pa<0,001 ; pb<0,001
III	2-35,6±0,65 3-64,39±0,35	2-16,08±0,35 3-83,91±0,32	2-25,84±0,76 3-74,15±0,35	0-15,84±0,23 1-20,24±0,55 2-30,91±0,65 3-32,99±0,63	0-13,6±0,45 1-17,56±0,76 2-32,22±0,76 3-35,61±0,46	0-14,72±0,65 1-18,9±0,86 2-32,06±0,86 3-34,3±0,76	pa<0,001 ; pb<0,001
IV	2-37,15±0,25 3-62,84±0,43	2-19,13±0,65 3-80,86±0,23	2-28,14±0,56 3-71,85±0,24	0-32,55±0,76 1-16,19±0,52 2-29,07±0,36 3-22,17±0,13	0-18,66±0,68 1-13,99±0,62 2-31,69±0,24 3-36,95±0,32	0-25,6±0,18 1-15,09±0,25 2-30,3±0,74 3-29,56±0,52	pa<0,001 ; pb<0,001
V	2-36,48±0,36 3-63,52±0,64	2-41,54±0,13 3-58,45±0,42	2-39,01±0,64 3-60,98±0,31	0-32,02±0,46 1-16,35±0,21 2-28,04±0,42 3-24,19±0,12	0-19,22±0,32 1-15,05±0,34 2-31,69±0,23 3-34,03±0,46	0-25,62±0,54 1-15,7±0,14 2-29,87±0,45 3-29,11±0,53	pa<0,001 ; pb<0,001

Продолжение таблицы 14

VI	2- 31,77±0,52 3- 68,23±0,53	2- 21,47±0,34 3- 78,52±0,14	2- 26,62±0,14 3- 73,37±0,35	0-58,25±0,52 1-6,25±0,54 2-28,55±0,63 3-6,69±0,65	0- 27,59±0,35 1- 19,05±0,63 2- 33,65±0,52 3- 19,68±0,15	0-43,06±0,53 1-12,66±0,42 2-31,1±0,64 3-13,18±0,14	pa<0,001 ; pb<0,001
Среднее	2- 32,52±0,65 3- 67,47±0,32	2- 20,93±0,76 3- 79,32±0,78	2- 26,72±0,36 3- 73,39±0,56	0-28,98±0,12 1-15,46±0,43 2-31,2±0,35 3-24,42±0,75	0- 20,03±0,46 1- 14,65±0,56 2- 33,24±0,32 3- 32,29±0,45	0-24,5±0,25 1-15,06±0,76 2-32,22±0,45 3-28,35±0,56	-

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m- ошибка репрезентативности.

Анализ эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у всех обследуемых пациентов после лечения показал снижение значения этого показателя. Максимальное снижение значений получено в IVa, VIa aTh2+, Ib, VIb bTh2- группах по сравнению с остальными (p<0,001).

Максимальное снижение значений получено в IVa aTh2+ группе по сравнению с остальными aTh2+ (p<0,001). Значения внутри пар групп Ia, Va; IIIa, IIa; IVa и VIa сопоставимы. Значения групп IVa и VIa достоверно лучше, чем в Ia, Va, IIIa, IIa. В таблице 15 приведены соответствующие результаты.

Таблица 15. Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения; M±m

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения						
	До лечения (балл-%)			После 16 недель (балл-%)			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	4- 28,73±0,86 6- 35,78±0,79 8- 35,48±0,58	4- 13,67±0,35 6- 63,05±0,87 8- 23,27±0,79	4-21,2±0,76 6- 49,41±0,56 8- 29,37±0,34	0- 34,24±0,35 1- 32,91±0,82 2- 32,84±0,53	0- 13,32±0,54 1- 24,17±0,46 2- 2-62,5±0,53	0-23,78±0,24 1-28,54±0,53 2-47,67±0,89	pa<0,001; pb<0,001
II	4-5,25±0,74 6- 63,82±0,67 8- 30,92±0,85	4-1,85±0,36 6- 67,16±0,56 8- 30,99±0,68	4-3,55±0,75 6- 65,49±0,46 8- 30,95±0,78	0- 19,03±0,23 1-43,8±0,54 2- 37,16±0,57	0-7,46±0,53 1-3,6±0,74 2- 88,86±0,36	0-13,24±0,78 1-23,78±0,56 2-63,01±0,74	pa<0,001; pb<0,001

Продолжение таблицы 15

III	4-9,52±0,35 6-55,59±0,67 8-34,89±0,57	4-21,39±0,57 6-53,65±0,46 8-24,95±0,25	4-15,45±0,66 6-54,62±0,23 8-29,92±0,46	0-13,66±0,63 1-49,59±0,67 2-36,74±0,85	0-5,9±0,56 1-13,64±0,76 2-80,39±0,78	0-9,81±0,54 1-31,61±0,74 2-58,57±0,97	pa<0,001; pb<0,001
IV	4-5,52±0,89 6-56,85±0,36 8-37,62±0,85	4-29,38±0,78 6-48,25±0,76 8-22,36±0,56	4-17,45±0,84 6-52,55±0,67 8-29,99±0,53	0-28,32±0,78 1-42,22±0,57 2-29,45±0,46	0-1,03±0,85 1-21,9±0,36 2-77,06±0,35	0-14,67±0,85 1-32,06±0,67 2-53,25±0,97	pa<0,001; pb<0,001
V	4-6,9±0,69 6-58,18±0,47 8-34,91±0,96	4-27,93±0,45 6-48,15±0,68 8-23,91±0,47	4-17,41±0,48 6-53,17±0,68 8-29,41±0,08	0-27,82±0,26 1-39,35±0,48 2-32,82±0,26	0-6,24±0,68 1-26,7±0,36 2-67,05±0,54	0-17,03±0,74 1-33,02±0,76 2-49,93±0,47	pa<0,001; pb<0,001
VI	4-1,65±0,74 6-69,3±0,63 8-29,03±0,23	4-26,92±0,27 6-46,09±0,63 8-26,98±0,74	4-14,29±0,47 6-57,7±0,25 8-28±0,44	0-26,7±0,23 1-42,99±0,76 2-30,31±0,16	0-0,96±0,73 1-43,51±0,57 2-55,51±0,34	0-13,83±0,55 1-43,25±0,93 2-42,91±0,76	pa<0,001; pb<0,001
Среднее	4-16,79±0,54 6-55,17±0,54 8-28,02±0,77	4-13,24±0,26 6-56,49±0,74 8-30,26±0,58	4-14,65±0,87 6-54,8±0,85 8-30,54±0,98	0-16,81±0,48 1-31,72±0,73 2-51,45±0,36	0-13,25±0,76 1-32,34±0,45 2-54,4±0,7	0-16,12±0,76 1-32,05±0,65 2-51,82±0,57	-

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Лучевая шкала (Lund- Maskau) через шесть месяцев после лечения показала у пациентов с ХПРС Th2+ повышенное затенение ОНП во IIa группе по сравнению с Ia, IIIa, IVa, Va и VIa группами. Минимальное значение получено в VIa группе. Внутри групп IIa, IIIa, IVa и Ia, Va результаты сопоставимы и свидетельствуют о возможности достигать сопоставимых результатов при понижении нагрузочной дозы мометазона фуруата таблица 16. Максимальное значение шкалы Lund- Maskau получено в IIb группе, минимальное в VIb группе. Внутри групп IIb, IIIb, IVb и Ib, Vb результаты сопоставимы и свидетельствуют о возможности достигать сопоставимых результатов при понижении нагрузочной дозы мометазона фуруата таблица 16.

Таблица 16. Показатели лучевой шкалы Lund- Maskau у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund- Maskau у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	22,17±0,87	22,71±0,53	22,44±0,86	5,47±0,97	8,97±0,97	7,22±0,80	pa<0,001; pb<0,001
II	19,98±0,76	21,45±0,	20,71±0,98	12,11±0,79	14,47±0,08	13,29±0,57	pa<0,001; pb<0,001
III	22,28±0,45	21,67±0,76	21,98±0,07	11,21±0,08	13,63±0,69	12,42±0,24	pa<0,001; pb<0,001
IV	20,71±0,86	21,48±0,63	21,09±0,68	10,47±0,93	11,12±0,86	10,79±0,35	pa<0,001; pb<0,001
V	21,64±0,23	21,28±0,57	21,46±0,77	5,47±0,86	10,3±0,07	7,89±0,74	pa<0,001; pb<0,001
VI	20,28±0,87	22,94±0,68	21,61±0,98	1,95±0,79	8,01±0,96	4,98±0,68	pa<0,001; pb<0,001
Среднее	21,18±0,43	21,92±0,79	21,55±0,68	7,78±0,8	11,08±0,85	9,43±0,97	-

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Во всех группах при оценке уровней ИЛ-1a, ИЛ-8, ИЛ-5 у всех обследуемых пациентов после лечения выявлено уменьшение значений показателей. В таблицах 17,18 приведены соответствующие результаты.

Таблица 17. Средние уровни интерлейкинов ИЛ-1a, ИЛ-8, ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов исследуемых группах.

Группы	Уровни интерлейкинов ИЛ-1a, ИЛ-8, ИЛ-10 (пг/мл)					
	ИЛ-1a		ИЛ-8		ИЛ-10	
	До	После	До	После	До	После
I	3,17±0,57	1,95±0,34	44,97±0,35	14,56±0,35	10,86±0,74	11,85±0,45
II	2,85±0,46	2,01±0,23	39,48±0,46	16,64±0,46	12,25±0,57	15,05±0,34
III	3±0,53	1,87±0,35	38,5±0,75	15,97±0,57	11,47±0,67	13,15±0,23
IV	2,85±0,57	1,88±0,46	45,07±0,68	14,94±0,68	13,98±0,86	12,6±0,14
V	3,07±0,68	1,61±0,57	44,44±0,46	15,06±0,79	13,58±0,79	12,35±0,66
VI	3,29±0,79	0,83±0,86	33,68±0,35	12,04±0,53	13,93±0,46	8,48±0,47
Среднее	3,03±0,35	1,69±0,97	41,02±0,75	14,86±0,	12,67±0,35	12,24±0,68

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Уровни ФНО-α показали увеличение значений после лечения в группах IIa, IIb. Максимальное снижение значений получено в VI bTh2+ и VI bTh2- (p<0,001). Оценка уровней ИЛ- 4 (пг/мл) после лечения показала повышение этого показателя в группах IIa, IIIa, Va, Ib, IIb, IIIb, IVb, Vb. Максимальное снижение значений получено в VIa, Ia Th2+ группах по сравнению с остальными (p<0,001). В таблице 18 приведены соответствующие результаты.

Таблица 18. Средние уровни интерлейкинов ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО-α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов исследуемых группах

Группы	Уровни интерлейкинов ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО-α (пг/мл)					
	ИЛ-5		ИЛ-4		ФНО-α	
	До	После	До	После	До	После
I	14,97±0,67	6,86±0,75	7,89±0,34	10,78±0,74	23,73±0,53	17,76±0,54
II	18,45±0,56	8,32±0,57	9,26±0,23	12,38±0,68	21,88±0,35	22,48±0,34

Продолжение таблицы 18

III	18,09±0,45	8,31±0,21	8,92±0,76	12,41±0,64	23,46±0,64	21,53±0,64
IV	18,19±0,34	7,46±0,32	9,22±0,87	11,78±0,35	23,38±0,75	19,46±0,76
V	18,73±0,23	7,56±0,34	7,33±0,98	10,81±0,75	24,69±0,68	17,83±0,78
VI	17,71±0,35	5,01±0,45	8,62±0,63	9,33±0,68	24,66±0,77	12,34±0,98
Среднее	17,69±0,64	7,25±0,57	8,54±0,25	11,24±0,79	23,63±0,96	18,57±0,26

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Анализ показателей САД Д, мм рт.ст. у обследуемых пациентов после лечения выявил снижение значения этого показателя в группах Ia, IIa, IIIa, IVa, Va, VIa. В таблице 19 приведены соответствующие результаты.

Таблица 19. Показатели САД Д, мм рт.ст., у пациентов с Th2+ и Th2- ХИРС до и после лечения; M±m

Группы	Показатели САД Д, мм рт.ст. у пациентов с Th2+ и Th2- ХИРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	147,94±0,12	151,8±0,68	149,87±0,67	140,64±0,76	149,73±0,64	145,19±0,42	pa<0,001; pb<0,001
II	147,62±0,32	150,82±0,76	149,22±0,78	140,64±0,56	150,42±0,35	145,53±0,34	pa<0,001
III	147,78±0,34	151,9±0,97	149,84±0,89	140,66±0,45	148,7±0,57	144,68±0,45	pa<0,001; pb<0,001
IV	147,62±0,45	151,81±0,85	149,72±0,75	140,79±0,34	150,18±0,68	145,48±0,56	pa<0,001; pb<0,001
V	147,92±0,56	151,92±0,56	149,92±0,45	140,31±0,23	150,8±0,79	145,56±0,67	pa<0,001; pb<0,001
VI	147,8±0,67	150,85±0,35	149,33±0,34	140,13±0,33	150,8±0,65	145,47±0,78	pa<0,001; pb<0,001
Среднее	147,78±0,68	151,52±0,67	149,65±0,23	140,53±0,21	150,11±0,34	145,32±0,46	-

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Оценка показателей ОФВ1, %, от должного, у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное повышение значения этого показателя в группах IVa, VIb. Получено достоверно более сильное повышение показателей в группах bTh2+ фенотипа, по сравнению с группами aTh2- фенотипа (p<0,001). В таблице 20 приведены соответствующие результаты.

Таблица 20. ОФВ1, %, от должного, у пациентов с Th2+ и Th2- ХИРС до и после лечения; M±m

Группы	ОФВ1, %, от должного, у пациентов с Th2+ и Th2- ХИРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	78,34±0,54	74,51±0,24	76,42±0,15	88,94±0,23	86,32±0,24	87,63±0,34	pa<0,001; pb<0,001
II	78,52±0,34	75,24±0,23	76,87±0,36	88,52±0,34	88,46±0,34	88,49±0,23	pa<0,001; pb<0,001
III	79,43±0,23	76,25±0,74	77,84±0,23	87,37±0,75	87,74±0,45	87,55±0,25	pa<0,001; pb<0,001
IV	79,47±0,21	74,51±0,55	76,99±0,24	89,42±0,56	87,68±0,56	88,55±0,68	pa<0,001; pb<0,001
V	78,33±0,68	74,78±0,34	76,56±0,35	88,42±0,86	87,83±0,67	88,12±0,56	pa<0,001; pb<0,001
VI	79,25±0,75	76,6±0,43	77,92±0,64	89,05±0,57	89,41±0,86	89,23±0,76	pa<0,001; pb<0,001
Среднее	78,88±0,35	75,31±0,54	77,1±0,67	88,61±0,64	87,91±0,79	88,26±0,23	-

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m- ошибка репрезентативности.

Пациентов в группах aTh2+ достоверно большее количество по результатам исследования чем пациентов в группах bTh2- (240 человек (53,69%) aTh2+ и 207 человек (46,30%) bTh2-). Пациенты bTh2- групп (46,30% от всех пациентов ХПРС) нуждаются в лекарственном мониторинге инГКС, поскольку ГИБТ им не показана. Число пациентов, абсолютно нуждающихся в ГИБТ 14,54% от всех пациентов с ХПРС.

В результате полученных данных у пациентов в группах bTh2- схемы консервативной терапии 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 4 раза в день, (800 мкг суточная доза мометазона фууроата) имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона) и 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата).

Результаты лечения пациентов по схеме оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата) сопоставимы с результатом схемы 2 дозы 3 р.д (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата).

В результате полученных данных в группах aTh2+ схемы консервативной терапии 2 дозы 3 р.д (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 4 раза в день, (800 мкг суточная доза мометазона фууроата) имеют более высокую эффективность чем протоколы 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона фууроата) и 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата).

Результаты лечения пациентов в группах aTh2+ по схеме оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата) сопоставимы с результатом схем 2 дозы 3 р.д (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата).

Результаты лечения пациентов в группе VI aTh2+ по схеме Дупилумаб 300.0 мг., 1 раз в 2 недели имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 3 р.д (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата) и оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата).

Результаты лечения пациентов в группах aTh2+ по схеме 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 3 р.д (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата), оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата) имеют более высокую эффективность по сравнению с теми же режимами при лечении пациентов в группах bTh2-.

У пациентов в группах aTh2+ достоверно лучшие показатели результатов лечения ХПРС, чем у пациентов в группах bTh2-. У пациентов в группах aTh2+ достоверно лучшие показатели результатов лечения коморбидной внутренней патологии чем пациентов в группах bTh2-.

Результаты лечения пациентов в группе VI aTh2+ по схеме Дупилумаб 300.0 мг., 1 раз в 2 недели имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата), 2 дозы 3 р.д (600 мкг суточная доза мометазона фууроата), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата) и оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фууроата) как у пациентов в aTh2+ группах, так и у пациентов с bTh2- групп.

Результаты лечения пациентов II aTh2+ группы (2 дозы 2 раза в день, 400 мкг суточная доза), объективно сопоставимы с результатами пациентов III aTh2+ группы (1 доза 3 раза в день, 300 мкг суточная доза), что показывает возможность достигать сопоставимых результатов применением меньшей гормональной нагрузки с помощью лекарственного мониторинга инГКС.

Результаты лечения пациентов II bTh2- группы (2 дозы 2 раза в день, 400 мкг суточная доза), объективно сопоставимы с результатами пациентов III bTh2- группы (1 доза 3 раза в день, 300 мкг суточная доза), что показывает возможность достигать сопоставимых результатов применением меньшей гормональной нагрузки с помощью лекарственного мониторинга инГКС.

Сравнение усилителей проницаемости слизистой для интраназальных глюкокортикостероидов в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью

Первым этапом проводили тестирование на наличие мометазона фууроата в диализате полипозных тканей для исключения возможного химического взаимодействия между молекулами мометазона фууроата и мочевиной, ипратропия бромидом, дупилумабом. Мометазон содержащий диализат получали при перфузии нативных фрагментов тканей и аппликации мометазона фууроата с мочевиной, ипратропия бромидом, дупилумабом. Пример хроматограммы представлен на рисунке 15.

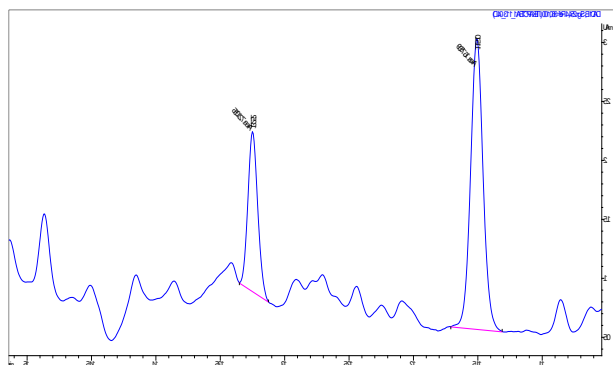


Рисунок 15 - Хроматограмма пика, соответствующего стандартному раствору мометазона фууроата в комбинации с мочевиной.

Результаты исследования аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фууроата), 2 доз (100000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 4 доз (200000 нг мометазона фууроата) и мочевины 10% представлены в таблице 21.

Таблица 21. Результаты полученных концентраций мометазона фууроата при аппликации 1,2,3,4 доз мометазона фууроата и мочевины на площадку обмена *in vitro*

Доза	Интерстициальная концентрация в тканях C_i нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово- измененная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	147±1,63	133±1,32	103±1,82
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	189±1,92	150±1,53	131±1,39
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	271±3,25	205±2,16	187±1,49
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	396±4,13	275±3,96	261±2,48

С помощью результатов, полученных методикой аспирационного пузыря в третьей главе о концентрации инГКС *in vivo* у пациентов, проводили экстраполяцию экспериментальных данных методики микродиализа *in vitro* на методику аспирационного пузыря *in vivo* таблица 22.

Таблица 22. экстраполяция данных, полученных о концентрации мометазона фуората изолированно и в комбинации с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом (методика аспирационного пузыря *in vivo*)

Доза	Интерстициальная концентрация в тканях C_i нг/мл <i>in vivo</i> (экстраполяция)											
	П	П	П	П	Г	Г	Г	Г	Р	Р	Р	Р
	Н	М	Д	И	Н	М	Д	И	Н	М	Д	И
1	75±2,2 5	91±1,6 3	81±1,3 6	91±1,4 7	56±4,7 4	74±1,3 2	62±1,9 4	70±1,6 4	32±3,7 5	43±1,8 2	35±1,3 2	41±1,7 1
2	82±3,7 4	106±1, 92	89±1,9 3	98±1,9 5	67±2,6 3	87±1,5 3	75±1,6 83	86±1,5 7	39±4,6 3	54±1,3 9	44±1,6 2	52±1,8 3

Продолжение таблицы 22

3	120±4, 18	156±3, 25	131±2, 14	145±2, 13	97±2,8 5	128±2, 16	111±1, 86	126±2, 52	72±2,3 6	98±1,4 9	83±1,4 8	97±2,3 2
4	170±3, 92	221±4, 13	188±2, 37	207±2, 41	125±3, 16	165±3, 96	144±2, 86	163±2, 35	107±2, 61	148±2, 48	125±2, 91	146±2, 16

Примечание: п- полипозная слизистая, г- гипертрофированная слизистая, р- рубцово-измененная слизистая. н- концентрация мометазона фууроата в слизистой без добавок, м- концентрация мометазона фууроата в слизистой с мочевиной, д- концентрация мометазона фууроата в слизистой с дупилумабом, и- концентрация мометазона фууроата в слизистой с ипратропия бромидом.

Экспериментальные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово- измененной слизистой при комбинации мометазона фууроата с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом. В каждой из комбинации мометазона фууроата с мочевиной/дупилумабом/ипратропия бромидом биодоступность мометазона фууроата максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово- измененной ткани. Результаты свидетельствуют о высоком нереализованном потенциале возможностей терапии топическими инГКС у пациентов с ХПРС. Применение усилителей проницаемости может повысить концентрацию мометазона фууроата в полипозной ткани при одной и той же нагрузочной дозе (к примеру 50000 нг мометазона фууроата) с 75±2,25 нг/мл, до 91±1,63 нг/мл при применении мочевины, до 81±1,36 нг/мл при применении дупилумаба, до 91±1,47 нг/мл при применении ипратропия бромида.

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС с использованием усилителя проницаемости (мочевины), можно будет использовать следующие режимы дозирования мометазона фууроата в полипозной ткани: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 91/106 нг/мл, 300/600 мкг -общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фууроата в тканях- 21 час, отсутствие концентрации- 3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 145/182 нг/мл, 400/800-общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фууроата в тканях-24 часа.

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС с использованием усилителя проницаемости (дупилумаб), можно будет использовать следующие режимы дозирования мометазона фууроата в полипозной ткани: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 81/189 нг/мл, 300/600 мкг -общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фууроата в тканях-21 час, отсутствие концентрации-3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 129/152 нг/мл, 400/800-общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фууроата в тканях- 24 часа.

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС с использованием усилителя проницаемости (ипратропия бромид), можно будет использовать следующие режимы дозирования мометазона фууроата в полипозной ткани: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 91/98 нг/мл, 300/600 мкг - общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фууроата в тканях- 21 час, отсутствие концентрации- 3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 145/167 нг/мл, 400/800-общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона фууроата в тканях- 24 часа.

Обсуждение результатов лечения коморбидных форм ХПРС и анализ приверженности к лечению устойчивых форм ХПРС

Оптимизация комплекса рациональной диагностики и лечения коморбидных форм хронического полипозного риносинусита включала в себя анализ наличия устойчивых к инГКС форм заболевания в структуре изолированного ХПРС и коморбидного сочетания ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оптимизации мероприятий диагностического этапа. Анализ результатов лечения коморбидных форм ХПРС для оптимизации мероприятий терапевтического этапа и анализ приверженности при лечении устойчивых форм ХПРС.

Количество пациентов с коморбидными формами относящихся к устойчивым формам ХПРС в группах 2В и 3С попавших в устойчивый паттерн (пациенты с (ХПРС+БА) +пациенты (ХПРС+БА+АГ)) = 98 человек (21,92) %. Пациенты с изолированным ХПРС 27 человек (6,04%) от общей выборки, относятся к устойчивым формам ХПРС таблица 23.

Таблица 23. количество чувствительных, зависимых и устойчивых форм ХПРС в зависимости от наличия коморбидной патологии

Группа	Чувствительная 207 чел.		Зависимая 115 чел.		Устойчивая 125 чел.	
	aTh2+	bTh2-	aTh2+	bTh2-	aTh2+	bTh2-
	114(25,5)	93(20,8)	61(13,64)	54(12,08)	65(14,54)	60(13,42)
ХПРС	98	85	43	43	14	13
ХПРС+БА	9	5	11	6	22	26
ХПРС+БА+АГ	7	3	7	5	29	21
Всего	207(46,3%)		115(25,72%)		125(27,96%)	

Достоверная доля пациентов с коморбидными формами ХПРС во всех устойчивых формах- 78,4% (от всех устойчивых форм ХПРС) и 21,92 от всех пациентов исследования. Доля пациентов без коморбидных форм занимает 21,26% выборки устойчивых форм и 6,04% всей выборки.

В группе с ХПРС были выявлены пациенты, у которых присутствовала концентрация мометазона фуората, однако отсутствовал клинический эффект (высокая вероятностью наличия истинной устойчивости)- 15 человек (3,35%). С учетом наличия пациентов с высокой вероятностью истинной устойчивости, достоверная доля пациентов с коморбидными формами ХПРС во всех устойчивых формах- 78,4% (от всех устойчивых форм ХПРС) и 21,92% от всех пациентов исследования. Доля пациентов без коморбидных форм и без истинной устойчивости занимает 13,6% выборки устойчивых форм и 3,8% всей выборки.

Учитывая, что 78,4%- устойчивых форм ХПРС составляют коморбидные формы заболевания, в клинической практике рационально оптимизировать комплекс диагностики и лечения ХПРС путем ранней диагностики коморбидных форм хронического полипозного риносинусита для улучшения результатов лечения пациентов и преодоления устойчивости к инГКС. Диагностический алгоритм выявления коморбидных форм хронического полипозного риносинусита не требует дополнительных затрат и прост для применения в амбулаторных условиях.

Показатели, характеризующие тяжесть ХПРС в группах 2-В, 3-С после лечения значительно хуже чем показатели характеризующие тяжесть течения чувствительных и устойчивых форм ХПРС в группе 1-А. Значения показателей, характеризующие тяжесть течения устойчивых форм ХПРС после лечения в группах Ia-VIa и Ib-VIb сопоставимы с значениями показателей, характеризующих тяжесть течения ХПРС после лечения в группах 2-В, 3-С. Значения показателей, характеризующие тяжесть течения чувствительных и зависимых форм ХПРС после лечения в группах Ia-VIa и Ib-VIb сопоставимы с значениями показателей, характеризующих тяжесть ХПРС после лечения в группе 1-А. Анализируя полученные данные, объективно показана роль коморбидной внутренней патологии (бронхиальной астмы и гипертонической болезни) в результатах лечения хронического полипозного риносинусита при всех схемах лечения ХПРС.

В результате полученных данных у пациентов в группах bTh2- схемы консервативной терапии 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона фуората), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фуората), 2 дозы 4 раза в день, (800 мкг суточная доза мометазона фуората) имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона фуората) и 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фуората).

Результаты лечения пациентов по схеме оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фуората) сопоставимы с результатом схемы 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона фуората), 1 доза 4 раза в день, (400 мкг суточная доза мометазона фуората).

Оценка затрат на медикаментозную терапию включала в себя общую оценку стоимости препаратов на лечение одного пациента и сравнительный анализ затрат медикаментозной терапии в исследуемых группах при лечении пациентов с ХПРС. Получены данные, достоверно свидетельствующие о большей финансовой нагрузке на пациента при наличии у него устойчивой формы ХПРС таблица 24.

Таблица 24. Собственные затраты пациентов на медикаментозную терапию в течение месяца (на одного пациента в руб.)

Группы препаратов	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Топические ГКС	673,54±65,25	673,54±65,25	673,54±65,25
Антибиотики	0	1023,73±32,43	1023,73±32,43
Блокаторы лейкотриеновых рецепторов	0	985,48±43,5	985,48±43,5
Деконгестанты	62,41±3,4	62,41±3,4	62,41±3,4
Устройство для промывания носа	321,35±63,9	321,35±63,9	321,35±63,9
Будесонид	0	0	611,54
Затраты на 1 месяц	1057,3±12,4	3066,51±45,3	3678,05±54,2
Затраты на 4 месяца	4229,2±27,2	12266,04±13,7	14712,2±36,1
Затраты на 6 месяцев	6343,8±35,3	18399,06±45,2	22068,3±56,3
Затраты на 12 месяцев	12687,6±56,2	36798,12±37,2	44136,6±76,2

Получены данные, достоверно свидетельствующие о наличии услуги реализуемой в убыток и как следствие росту кредиторской задолженности уже в момент первой госпитализации пациента при лечении устойчивой формы ХПРС. Примерные затраты медицинского учреждения на лечение пациента (один случай госпитализации, 7 койко- дней в рублях) представлены в таблице 25.

Таблица 25. Экономические результаты госпитализации пациентов с гормончувствительной, гормонзависимой, гормонустойчивой формой (из расчета на один случай госпитализации, 7 койко- дней в рублях).

Статьи затрат/доходов	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Госпитализация	20433,9±54,4	26880,82±36,3	61871,36±26,3
Полученный тариф	60 580,92±65,7	60 580,92±37,1	60 580,92±77,3
Разница	40147,02±45,1	33700,1±86,1	-1290,44±25,5
Разница на 2 госпитализации	80294,04±27,3	67400,2±58,3	-2580,88±93,1
Разница на 3 госпитализации	120441,06±78,1	101100,3±79,1	-3871,32±76,3

Получены данные, достоверно свидетельствующие о значительной финансовой нагрузке при использовании в лечении методов ГИБТ. Примерные затраты медицинского учреждения на лечение 10 пациентов с применением ГИБТ представлены в таблице 26.

Таблица 26. Затраты медицинского учреждения на медикаментозную терапию с использованием ГИБТ в течение одного месяца (на 10 пациентов в руб.)

Группы препаратов	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Затраты на 1 месяц	-	220298,18±541	854200,68±728
Затраты на 4 месяца	-	878806,1±763	3416820,72±853
Затраты на 6 месяцев	-	1318211,772±719	5125240,08±481
Затраты на 12 месяцев	-	2636423,45±817	10250480,16±471

Выявлено большое количество повторных обращений среди пациентов с устойчивой формой, по сравнению с чувствительной и зависимой.

Таблица 27. Частота госпитализаций пациентов с ХПРС в течение года после выписки в зависимости от типа процесса

	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Пациенты	207*	115	125
Однократно	12*	22*	21*
Дважды	5*	11*	13*
Трижды	4*	6*	35*
Не обращались за помощью	186*	76*	56*
Общее количество обращений	34*	62*	102*
Стоимость случая ТФОМС	18 336±2034,2*	25432±3054,1*	30143±3077,1*
Общая стоимость лечения при повторных госпитализациях	623424±31021,2*	1576784±2043,1*	3074586±3012,1*

Примечание: * - $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с гормончувствительной формой

Оценивая результаты лечения коморбидных форм ХПРС и устойчивых форм ХПРС, а также их приверженность лечению, определили рациональный алгоритм лечения коморбидных форм ХПРС:

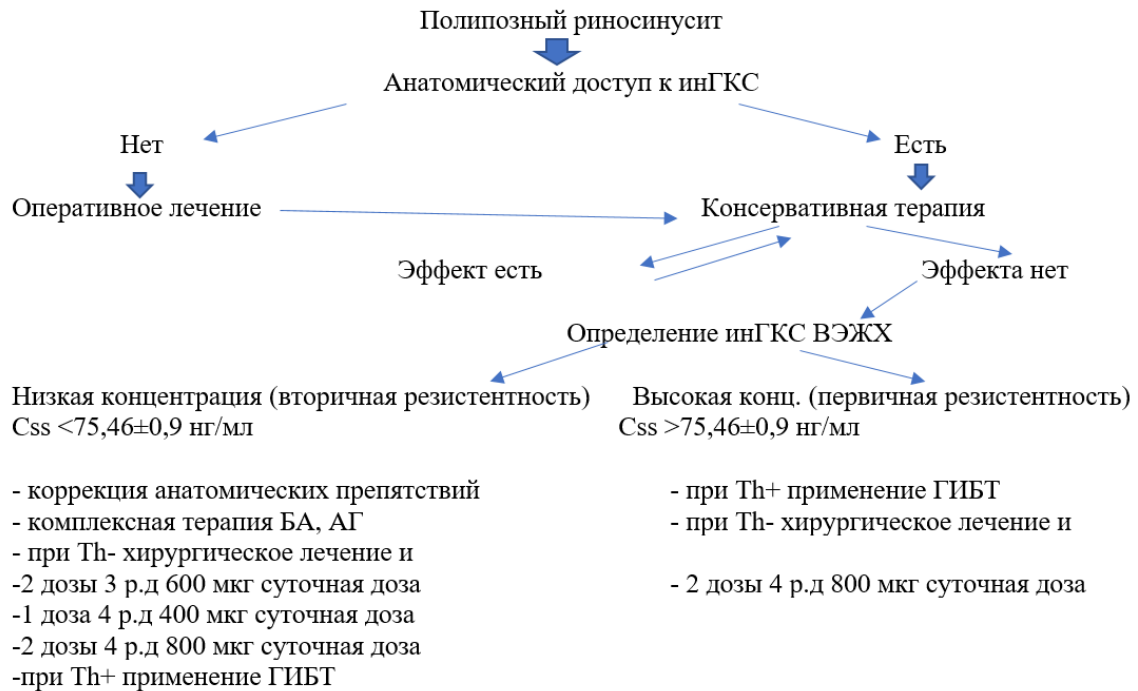


Схема 5 - Алгоритм лечения устойчивых форм ХПРС

Алгоритм лечения устойчивых форм ПР: скрининговый дексаметазоновый тест на вторичную устойчивость, подтверждающий тест на концентрацию мометазона фууроата методом ВЭЖХ, терапевтический лекарственный мониторинг инГКС для коррекции лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном диссертационном исследовании показана взаимосвязь показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем с показателями тяжести изолированного ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Доказано наличие устойчивых к инГКС форм заболевания как при изолированном ХПРС, так и при его коморбидных сочетаниях. Использована оригинальная методика определения концентрации инГКС (мометазона фууроата) в интерстициальных тканях методом ВЭЖХ. Показана возможность использования фрагментов носовых полипов в качестве биологической модели для оценки концентрации инГКС и других ксенобиотиков. Усовершенствован метод забора интерстициальной жидкости с помощью методики аспирационного пузыря, позволяющий безболезненно и безинъекционно (по сравнению с микродиализом) получать жидкость из слизистых оболочек пациентов с ХПРС. Альтернативные режимы применения инГКС как для базовой терапии ХПРС, так и для преодоления устойчивости коморбидных форм ХПРС на основе лекарственного мониторинга помогут осуществлять более эффективное лечение пациентов с ХПРС и предупреждать у них рецидивы полипоза. Результаты анализа потребности изолированных и коморбидных форм ХПРС в применении генно-инженерных биологических препаратов (дупилумаб) позволят выполнять планирование потребности медицинского учреждения в препаратах данной группы.

ВЫВОДЫ

1. Существует достоверная взаимосвязь показателей дыхательной (ОФВ1), сердечно-сосудистой (САД Д), иммунной (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО-α) систем с показателями тяжести изолированного ХПРС (анамнез приема ГКС и хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund-Maskaу, уровней эозинофилии и аносмии) и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

2. Вторичная устойчивость к инГКС при коморбидных сочетаниях ХПРС составляет 78,4% (при изолированном ХПРС 21,6%). Гормонустойчивые формы требуют терапии генно-инженерными биологическими препаратами в 14,54% (25,72% при гормонзависимой форме). Гормончувствительные формы ХПРС (46,3%) не требуют применения генно-инженерной терапии.

3. Использование лекарственного мониторинга позволяет достигнуть ремиссии изолированных и коморбидных форм ХПРС путем повышения интерстициальной концентрации инГКС за счет увеличения кратности их приема (при пониженных или сопоставимых нагрузочных дозах).

4. Использование ипратропия бромиды повышает концентрацию мометазона фууроата до $207 \pm 2,41$ нг/мл (Cmax) в эксперименте на тканях пациентов с коморбидными формами ХПРС. Использование мочевины повышает концентрацию мометазона фууроата до $221 \pm 4,13$ нг/мл (Cmax). Топическое использование дупилумаба в качестве усилителя проницаемости достоверно повышает концентрацию мометазона фууроата до $188 \pm 2,37$ нг/мл (Cmax) в сравнении с изолированной аппликацией мометазона фууроата Cmax ($170 \pm 3,92$ нг/мл).

5. В качестве метода преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с ХПРС следует рассматривать следующие схемы дозирования: двойную трехкратную (8.00, 16.00, 24.00) дозу (суточная доза 600 мкг мометазона фууроата; C_i 82 нг/мл; 21 час активности в тканях), одинарную четырехкратную (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) дозу (суточная доза 400 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 119 нг/мл; 24 часа активности в тканях), двойную четырехкратную дозу (суточная доза 800 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 140 нг/мл; 24 часа активности в тканях) а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС или Дупилумаб 300.0 мг, 1 раз в 2 недели (при Th2+ форме ХПРС).

6. Разработанный оптимальный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм ХПРС позволяет избежать появления услуги, реализуемой в убыток для учреждения, как при использовании методов ГИБТ для преодоления устойчивости ХПРС, так и без них.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с коморбидной бронхиальной астмой и гипертонической болезнью при ХПРС, показано проведение комплексного обследования, включающего оценку показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также тест с аспирационным пузырем на концентрацию инГКС (Cmax < $75,46 \pm 0,9$ нг/мл спустя 3 часа после аппликации 50 мкг мометазона фууроата).

2. Для преодоления устойчивости Th2- коморбидных форм ХПРС следует применять методику лекарственного мониторинга ГКС или оперативное лечение в комбинации с инГКС. Для преодоления устойчивости Th2+ коморбидных форм ХПРС следует применять методику лекарственного мониторинга ГКС или оперативное лечение в комбинации с инГКС, а при их неэффективности генно-инженерную биологическую терапию.

3. При изолированной форме ХПРС в рамках профилактических мероприятий следует использовать альтернативный режимы для базовой (2 дозы 2 раза в день) схемы дозирования мометазона фууроата: 1 доза 3 раза в день, с достижением максимальной концентрации (C_i) 75 нг/мл, 300 мкг - общая суточная доза, 21 час активности в тканях.

4. Для профилактики низкой приверженности терапии инГКС и ГИБТ необходимо начинать систематический контроль полноты и эффективности выполнения рекомендованных лечебно-профилактических мероприятий на амбулаторном этапе первичного звена медицинской помощи.

5. Следует проводить исследования возможности увеличения интерстициальной концентрации инГКС (при пониженных или сопоставимых нагрузочных дозах) путем применения усилителей проницаемости слизистой оболочки для инГКС в целях повышения эффективности терапии ХПРС и снижения нежелательных побочных эффектов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой разработкой темы проведенного диссертационного исследования является продолжение изучения методов определения концентрации инГКС в интерстициальной ткани при ХПРС (будесонид, флутиказон и т.д.). Так же с помощью методики аспирационного пузыря необходимо дальнейшее изучение интерстициальной жидкости с целью уточнения локального иммунного статуса при различных фенотипах ХПРС.

Клиническое исследование усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС, даст возможность понизить нагрузочные дозы инГКС с обеспечением более высокой локальной эффективности и биодоступности. Перспективными также являются разработки топического применения генно-инженерных биологических препаратов с целью увеличения локальной концентрации и снижения системной нагрузки на организм пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Парцерняк А.С. Взаимосвязь уровня фактора роста фибробластов 21 и липопротеинов у мужчин молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией / А.С. Парцерняк, **М.А. Афлитонов**, Ю.Ш. Халимов, С.А. Парцерняк, А.А. Топанова, Г.А. Прощай // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – № 5. – С. 493-499
2. **Афлитонов М.А.** Физические маркеры оценки прогноза течения хронических риносинуситов / М.А. Афлитонов, Е.В. Безрукова, С.Ю. Наумов, С.А. Артюшкин // Head and Neck / Голова и шея. – 2019. – Т. 2. – № 1. – С. 75-76
3. **Афлитонов М.А.** Сенсорная система воздушных сигналов / М.А. Афлитонов, С.Ю. Наумов, С.А. Артюшкин, Е.В. Безрукова // Биомедицинский журнал медлайн.ру. – 2020. – Т. 21. – № 1321. – С. 1165–1177.
4. **Афлитонов М.А.** Оптимизация интраоперационного удаления эозинофильно индуцированного содержимого околоносовых пазух с использованием местных антисептиков / М.А. Афлитонов, С.Ю. Наумов, С.А. Артюшкин, Е.В. Безрукова // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 65–73.
5. Наумов С.Ю. Индекс одонтогенности синусита (OSI) / С.Ю. Наумов, С.А. Артюшкин, О.А. Дроздова, **М.А. Афлитонов**, Е.С. Наумов // Российская оториноларингология. – 2021. – Т. 5. – № 1810. – С. 58–62.
6. Варюшина Е.А. Исследование локального воспалительного ответа при разных формах хронического полипозного риносинусита / Е.А. Варюшина, Е.В. Безрукова, Е.В. Воробейчиков, Э.В. Кравченко, Ю.В. Сухарева, **М.А. Афлитонов**, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 539–552.
7. **Афлитонов М.А.** Роль физических показателей окружающей среды в формировании пристеночного отека и полипозного изменения слизистой оболочки околоносовых пазух / М.А. Афлитонов, Е.В. Безрукова, С.А. Артюшкин, А.В. Воронов, С.Ю. Наумов // Российская оториноларингология. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 8–16.
8. **Афлитонов М.А.** Терапевтический лекарственный мониторинг топических глюкокортикостероидов: использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для обнаружения мометазона фуората в полипах носа / М.А. Афлитонов, Е.Г. Стрельникова, Е.В. Безрукова, С.А. Артюшкин, А.В. Воронов // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 327–333.
9. **Афлитонов М.А.** Патоморфология фармакорезистентности хронического риносинусита / М.А. Афлитонов, Е.Г. Стрельникова, А.Н. Горшков, Е.А. Варюшина, Е.В. Безрукова, С.А. Артюшкин // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 396–403.
10. Парцерняк А.С. Мелатонин как ключевой фактор психосоматических и метаболических нарушений при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии / А.С. Парцерняк, В.Н. Цыган, М.А.

Антюхин, **М.А. Афлитонов**, Е.Б. Киреева, Ю.Ш. Халимов // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 46-54

11. A.N. Gorshkov. An Ultrastructural and Immunohistochemical Assessment of Polyposis Tissue in Chronic Polyposis Rhinosinusitis / A.N. Gorshkov, E.A. Varyushina, E.A. Bezrukova, **M.A. Aflitonov**, A.S. Simbirtsev // Cell and Tissue Biology. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 83–95.

12. M.A. Aflitonov. Frontal sinus approach in complicated Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / **M.A. Aflitonov**, A.V. Voronov, V.V. Dvoryanchikov, S.A. Artyushkin, E.V. Bezrukova // Caspian J. Intern. Med. – 2023. – Т. 14. – № 4. – С. 757–761.

13. **Афлитонов М.А.** Влияние топических лекарственных средств на локальные концентрации IL-5 и мометазона фуората при хроническом полипозном риносинусите / М.А. Афлитонов, Е.Г. Стрельникова, Е.В. Безрукова, С.А. Артюшкин, Е.А. Варюшина, Е.А. Моисеева // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 379–388.

14. Безрукова Е.В. Клиническая эффективность и механизм действия рекомбинантного ifn α -2b и ifn α -2b в сочетании с γ -d-глутамил-l-триптофаном при хроническом полипозном риносинусите с сопутствующей бронхиальной астмой / Е.В. Безрукова, Е.А. Варюшина, **М.А. Афлитонов**, С.А. Артюшкин, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26. – № 4. – С. 861-872.

Патенты

15. Патент № RU2772686C1 Российская Федерация, МПК A61B 1/00, A61B 6/00, A61B 6/02. Способ диагностики одонтогенного риносинусита: № 2021108342: заявлено 26.03.2021: опубликовано 24.05.2022 / Яременко А.И., Артюшкин С.А., Наумов С.Ю., Наумов Е.С., Дроздова О.А., **Афлитонов М.А.**; правообладатель: ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России» (RU). — 14 с.: ил.

16. Патент № RU2821647C1 Российская федерация, МПК G01N 33/48. Способ забора интерстициальной биологической жидкости из слизистой оболочки: № 20231229532: заявлено 15.11.2023: опубликовано 25.06.2024 / **Афлитонов М.А.**, Артюшкин С.А., Моисеева Е.А., Варюшина Е.А., Безрукова Е.В.; правообладатель: Афлитонов М.А., Александрович; — 6 с.: ил.

Список других печатных работ по теме диссертации

17. **Афлитонов М.А.** Оценка связи сезонных изменений слизистой оболочки околоносовых пазух с УФ индексом и метеорологическими параметрами / М.А. Афлитонов, Е.В. Безрукова, А.А. Федотова, Е.В. Воробейчиков, С.Н. Шаповалов // Труды XXV всероссийской ежегодной конференции по физике солнца. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 76.

18. **Афлитонов М.А.** Стратификация прогноза течения хронических риносинуситов / М.А. Афлитонов, С.А. Артюшкин, Е.В. Безрукова // Материалы медицинского форума "II неделя образования в елизаветинской больнице. – 2018. – Т. 1. – № 2. – С. 93-95.

19. **Афлитонов М.А.** Верификация лекарственных веществ, влияющих на локальный клиренс мометазона фуората / М.А. Афлитонов, С.А. Артюшкин, Е.В. Безрукова // Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи. Тезисы VII Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием. – 2023. – Т. 1. – № 2. – С. 131-132.

20. **Афлитонов М.А.** Определение концентрации будесонида в полипозной слизистой носа / М.А. Афлитонов, Е.А. Моисеева, С.А. Артюшкин, Е.В. Безрукова // Научная конференция: Современные взгляды на лечение патологий лор-органов». – 2024. – Т. 1. – № 1. – С. 159.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АИРЗ- аспирин-индуцированное респираторное заболевание

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АП- аспирационный пузырь

АСТ*- тест по контролю над астмой

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВДП- верхние дыхательные пути

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ- высокоэффективная жидкостная хроматография

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИБТ- генно-инженерная биологическая терапия

ГКС- глюкокортикостероиды

Д – день

ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЗС – задняя стенка левого желудочка
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 иГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИЛ – интерлейкин
 ИММ – индекс массы миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 инГКС- интраназальные глюкокортикостероиды
 ИР – инсулинорезистентность
 КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 КЖ- качество жизни
 КСО – конечный систолический объем
 КСР – конечный систолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛС- лекарственное средство
 МА- моноклональных антител
 МД- микродиализ
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 МК- мукоцилиарный клиренс
 МС – метаболический синдром
 мтДНК – митохондриальная ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота
 Н – ночь
 НАД – никотинамидденуклеотид
 НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
 ОНП-околоносовые пазухи
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 сиГКС-системные глюкокортикостероиды
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 СОАС- синдромом обструктивного апноэ сна
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ТГ – триглицериды
 УО – ударный объём
 УП- усилители проницаемости
 ФВ – фракция выброса
 ХПРС- хронический полипозный риносинусит
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭД- эндотелиальная дисфункция
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ –эхокардиография
 FENO, ppb (Parts per billion) – концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (миллиардная доля)
 GAD-7 – шкала оценки тревоги (генерализованного тревожного состояния)
 PHQ-9 – опросник для оценки депрессии
 SNOT-22- тест оценки качества жизни у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом
 C_i- интерстициальная концентрация препарата
 C_{max}- максимальная концентрация препарата
 C_{ss}- равновесная концентрация
 Th2- - подгруппа Т-клеток
 Th2+ - подгруппа Т-клеток