



Т.А. Пархоменко, Л.В. Кот

Комплексне лікування поліпозного риносинуситу в пацієнтів з аспіриновою тріадою шляхом проведення специфічної десенситизації

¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

²ДЗ «Дорожня клінічна лікарня станції Донецьк

ДП «Донецька залізниця», м. Донецьк

Ключові слова: поліпозний риносинусит, аспіринова тріада, лікування, Ас. Salicylicum.

Поліпозний риносинусит (ПРС) залишається однією з невирішених проблем сучасної ринології. Поширеність ПРС становить 1–4 % в популяції [1, 3, 13]. Еозинофільні поліпи становлять 85–90 % від усіх носових поліпів [12]. Серед пацієнтів з поліпами, що рецидивують, ознаки хронічного еозинофільного процесу спостерігаються в 75 % випадків, при цьому сенсibilізація до алергенів виявляється лише у 8,3 % хворих [8]. За даними D.L. Hamilos, D.M. Lung (1995) [9], у пацієнтів, які страждають від поліпів носа, визначається непереносимість ацетилсаліцилової кислоти у 8–36 % випадків. У більш ніж половини пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти є поліпи в носі. Нині неалергічний риніт з еозинофільним синдромом (NARES-синдром) вважається попередником аспіриніндукованої астми (AIA). NARES-синдром становить більше 15 % всіх ринітів [11]. ПРС часто стає дебютом аспіринової тріади (АТ), бронхіальні симптоми приєднуються пізніше [14]. АТ становить собою клінічний симптомокомплекс поєднання непереносимості ацетилсаліцилової кислоти, бронхіальної астми (БА) та поліпів порожнини носа. Згодом було встановлено, що цей симптомокомплекс виникає у відповідь на прийом будь-яких нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), а інтенсивність нападу задухи, викликаного прийомом НПЗП, значною мірою зумовлена виваженістю антициклооксигеназної дії препарату [7].

В основі патогенезу АТ лежить порушення метаболізму арахідонової кислоти. НПЗП, що інгібують фермент циклооксигеназу, викликають активізацію альтернативного шляху метаболізму арахідонової кислоти, що каталізується 5-ліпоксигеназою. Продукти ліпоксигеназного шляху розпаду арахідонової кислоти — лейкотрієни — слугують потуж-

ними прозапальними медіаторами, у сотні й тисячі разів активнішими, ніж гістамін і простагландини [4, 14]. АТ — це варіант неалергічної форми БА [5], але в основі гіперреактивності верхніх і нижніх дихальних шляхів також лежить стійке хронічне еозинофільне запалення [11]. Добре відомо, що скарги на носові симптоми домінують у пацієнтів з АІА [4]. ПРС при АТ відрізняється важчим перебігом: він тотальний, уражає всі навколоносові пазухи (ННП), що призводить до стійкого пригнічення всіх функцій носа (дихальної, нюхальної, видільної). Часто розвиваються ускладнення — гнійні синусити, деструкції кісткових стінок ННП [2]. Частота рецидивування поліпів у хворих з АТ в 7 разів вище, ніж в осіб з алергічною БА [2]. Лікування поліпозу носа спрямоване на усунення поліпів і симптомів риносинуситу; відновлення функцій носа (дихання, нюх, мукоциліарний кліренс); запобігання рецидивів [1, 10]. Отримати стійку ремісію з повним відновленням функцій не вдається. Найбільш раціональним вважається медикаментозне лікування, здатне пригнічувати основні ланки розвитку поліпозу, і як крайня міра — хірургічне втручання [13]. Стандарт консервативної терапії ПРС — системні й топічні кортикостероїди (КС) [1, 6]. Однак відомо, що інгаляційні КС практично не впливають на механізм запалення, пов'язаний з дією лейкотрієнів. Тому більшість пацієнтів протягом року змушені вдаватися до хірургічного лікування, в середньому раз на $(11,3 \pm 4,2)$ місяця [9]. Така висока частота оперативних втручань свідчить про відсутність або низький рівень ефективності раціональних консервативних методів терапії ПРС при АТ. Для консервативного лікування хронічного ПРС, що перебігає на тлі АІА, застосовуються різні методики: крім

традиційних засобів (топічні та системні КС), використовують елімінаційну дієту, специфічну терапію, що включає лізин-ацетилсаліцилову кислоту для місцевого застосування, блокатори лейкотрієнових рецепторів, протівірусні препарати — ацикловір, циклоферон. Сьогодні з'явилися й нові підходи (місцеві аплікації фуросеміду, застосування рокситроміцину, антитіл до інтерлейкіну-5, γ -інтерферону), а також десенситизація [5].

Метод десенситизації заснований на феномені розвитку толерантності до повторного прийому НПЗП. Найпоширеніша схема пероральної десенситизації, що використовується для лікування АТ, така: пацієнт приймає ацетилсаліцилову кислоту кожні 3 год у збільшуваних дозах (1-й день — 3–30–60 мг; 2-й день — 100–300–600 мг), після кожного прийому здійснюється моніторинг функції зовнішнього дихання (ФЗД). При виникненні явищ бронхоспазму проводять відповідне лікування. Дозу, що викликала реакцію, не збільшують до моменту зникнення бронхоспазму. Під час прийому пацієнтом щодня 600 мг ацетилсаліцилової кислоти толерантність до НПЗП може зберігатися невизначено довго. Після відміни препарату толерантність зникає протягом 2–14 діб. На жаль, тривалий прийом великих доз ацетилсаліцилової кислоти викликає побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту в багатьох хворих. За щоденного прийому 500 мг ацетилсаліцилової кислоти такі явища розвиваються у 20 %, а за прийому 1300 мг — у 46 % осіб [11]. На підставі власного досвіду та даних гомеопатичної літератури ми звернули увагу на високу ефективність в окремих випадках гомеопатичного препарату *Ac. Salicylicum*. Показаннями до призначення згідно з гомеопатичними канонами слугували гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти у вигляді кропивниці, дерматитів, виявів із боку верхніх і нижніх дихальних шляхів. У цьому зв'язку ми запропонували метод лікування ПРС у пацієнтів з АТ за допомогою гомеопатичного препарату *Ac. Salicylicum*.

Мета роботи — підвищення ефективності консервативного лікування поліпозного риносинуситу в пацієнтів з аспіриновою тріадою за допомогою гомеопатичного препарату *Ac. Salicylicum*.

Матеріали та методи

В обстеження залучено 27 пацієнтів з АТ (12 чоловіків і 15 жінок) віком від 30 до 65 років, які звернулися до ринологічного центру ДКЛ станції Донецьк із приводу ПРС. Давність захворювання коливалася від 3 до 20 років. Оперативне лікування в анамнезі було проведено у 14 (51,8 %) пацієнтів: одноразово — у 5 (18,5 %), від 2 до 8 разів —

у 9 (33,3 %). Серед повторно оперованих період ремісії становив у середньому (16 ± 3) міс.

У всіх пацієнтів симптоми ураження носа й ННП виявилися первинно, бронхіальні симптоми приєдналися в терміни від 1-го до 5-ти років від початку захворювання. Усі пацієнти раніше приймали топічні КС інтраназально, періодично (більш 6 міс), із них лише 6 (22,2 %) осіб використовували мометазон по 2 дози (по 50 мкг) у кожную половину носа один раз на добу постійно. У всіх хворих без оперативного лікування в анамнезі перебіг БА був легким персистентним, вони постійно застосовували «Серетид» 25/50 мкг по 2 інгаляції двічі на добу. У пацієнтів з оперативним лікуванням в анамнезі (поліпотомія) спостерігався легкий і середнього ступеня тяжкості персистентний перебіг БА. Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних симптомів, частотою використання деконгестантів, функціональних показників назальної прохідності за даними риноманометрії та зовнішнього дихання за даними спірометрії.

Інтенсивність клінічних симптомів ПРС (закладеність носа, втрата нюху, ринорея, свербіж у носі, чхання, головний біль) оцінювали в динаміці на підставі щоденника самоспостереження пацієнта та риноскопичної картини до лікування та на тлі проведеної терапії. Виразність симптомів позначали в балах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 10 балів: 0 балів — відсутність симптомів, 10 балів — максимальна виразність симптомів.

Дихальну функцію порожнини носа оцінювали за допомогою методу передньої активної риноманометрії (ПАРМ) з використанням комп'ютерного риноманометра Flowhandy ZAN100 USB виробництва фірми «nSpire Health GmbH» (Німеччина), оснащеного програмним забезпеченням «Zan GPI 3xx». Вимірювали: назальний потік праворуч (R150), назальний опір праворуч (Res-R), назальний потік зліва (L150), назальний опір зліва (Res-L), сумарний потік (Sum 150), сумарний опір (Res-T). Прилад градуїований на фіксований опір 150 Па, тому в разі вираженого утруднення носового дихання, коли низький назальний потік не долає заданого опору, апарат показує нульові значення. Оцінювали також дані ФЗД. В усіх хворих досліджували кров на еозинофілію. У пацієнтів, яким було виконано оперативне лікування, також проводилося гістологічне дослідження видалених поліпів.

Залежно від проведеної терапії хворих розділили на дві групи, рівнозначні за тривалістю й частотою попередніх оперативних втручань. У контрольній групі (10 осіб) пацієнти отримували

традиційне лікування: топічні КС (мометазон по 100 мг у кожену половину носа вранці) і підтримувальні дози «Серетиду» — 25/50 мкг по 2 інгаляції двічі в день. Хворим основної групи (17 осіб), крім традиційного лікування в тих же дозах, призначали гомеопатичний препарат Ас. Salicylicum. Застосовувалася класична, відповідна гомеопатичним принципам методика: трьохкратний щоденний прийом препарату в низьких розведеннях (С 6) натше (або в перервах між їжею) у вигляді гранул під язик протягом місяця з подальшим переходом на прийом препарату у високих розведеннях (С 200) щодня вранці натшесерце протягом 3-х місяців. Надалі призначалося розведення (С 1000) два рази на тиждень протягом 3-х місяців. Ефективність проведеної терапії оцінювали через 1, 6, 12 і 18 міс. Критеріями ефективності лікування слугували риноскопична картина, функція носового дихання та астма-рахунок.

Результати та обговорення

На момент обстеження у всіх пацієнтів відзначалися виражені носові симптоми. Превалювали скарги з боку верхніх дихальних шляхів: носове дихання було значно знижено у 19 (70,4 %) хворих, помірно знижене — у 9 (33,3 %). Нюх був повністю відсутній у 15 (55,5 %) і знижений — у 12 (44,4 %) осіб. На в'язке слизове виділення з носа скаржилися 20 (74 %), на слизово-гнійне — 7 (25,9 %) пацієнтів. У більшості обстежених переважало ротове дихання у зв'язку з утрудненням носового; це супроводжувалося сухістю в роті, порушенням сну, головним болем, емоційною нестійкістю, зниженням працездатності, що відповідало 9 — 10 балам за щоденником самопостереження (ВАШ), відзначалося зниження якості життя. Для полегшення носового дихання більшість пацієнтів — 24 (88,9 %) постійно використовували деконгестанти до 10 разів на добу. При риноскопії частіше переважали дрібні, множинні поліпозні утворення, виявлялася гіперемована, із синюшним відтінком слизова оболонка. За даними риноманометрії, у більшості пацієнтів — 16 (60 %) сумарний об'ємний потік (Flow Sum) у середньому склав 718,6 мл/с (середні показники норми — 1272 мл/с), сумарний носовий опір (Res-T) — 0,21 Па/мл/с. В 11 пацієнтів ринопневмометр при градієнті тиску 150 Па не фіксував покази через переважання ротового типу дихання.

На початку лікування в частини пацієнтів (6 осіб), які отримували препарат Ас. Salicylicum, спостерігалися симптоми, що відповідають клініці лікарського загострення, характерного для гомеопатичних препаратів: короткочасне підвищення температури, кропив'янка, послаблення випорож-

нення. Ці явища були короткочасними (1–2 дні) й минали без додаткового лікування. Через місяць після початку лікування в більшості пацієнтів першої групи — 11 (64,7 %) спостерігалася поліпшення носового дихання, знизилася частота використання судинозвужувальних крапель для носа. У частини хворих відновився нюх — 5 (29,2 %). Інтенсивність клінічних виявів за ВАШ пацієнти оцінювали як помірні (5–6 балів). При риноскопії спостерігалася розширення носових ходів, зменшення розмірів поліпів, зменшення виділень з порожнини носа, зменшення гіперемії слизової оболонки порожнини носа. За даними риноманометрії, реєструвалося поліпшення носового дихання, сумарний об'ємний потік (Flow Sum) у середньому в цієї групи хворих склав 932,4 мл/с (середні показники норми — 1272 мл/с), сумарний носовий опір (Res-T) — 0,16 Па/мл/с. Через 3 міс у 8 (47 %) пацієнтів основної групи спостерігалася виражене поліпшення носового дихання, що дало змогу перейти з постійного використання деконгестантів на періодичне. У 6 з них також відзначали відновлення нюху, згідно з ВАШ вони оцінювали вираженість симптомів захворювання на 3–4 бали; 9 (53 %) осіб клінічні вияви оцінювали як помірні (5–6 балів), вони продовжували використовувати деконгестанти постійно до 3-х разів на добу. За даними ринопневмометрії, середні значення становили: Flow Sum — 1048 мл/с; Res-T — 0,13 Па/мл/с. За результатами спостереження протягом наступних 12 міс у 8 (47,5 %) пацієнтів зберігалася позитивна динаміка, симптоми оцінювалися як «слабко виражені» — 1–3 бали. З них у 2-х пацієнтів на тлі позитивної динаміки спостерігалася самостійне відходження поодиноких поліпів.

У решти пацієнтів цієї групи спостерігалася погіршення носового дихання, як правило, після перенесених гострих респіраторних захворювань, 4 (23,5 %) пацієнтів оцінили симптоми як «помірно виражені», 5 (29 %) пацієнтам виконано виділення поліпів. За даними ринопневмометрії, середні значення в цій групі: Flow Sum — 1208 мл/с; Res-T — 0,12 Па/мл/с (рис. 1). У цих хворих спостерігалася позитивна динаміка ФЗД (приріст O_{FV_1} в середньому на $(8 \pm 2) \%$).

У частини пацієнтів контрольної групи — 3 (30 %), які отримували топічні ГК, спостерігалася стабілізація процесу з поліпшенням носового дихання (2 бали). За даними ринопневмометрії, середні значення в цій групі: Flow Sum — 604,6 мл/с; Res-T — 0,21 Па/мл/с (рис. 1). Однак у більшості — 7 (70 %) осіб спостерігалася прогресування росту поліпів з наростанням симптомів носової обструкції, у зв'язку з чим уже протягом 3 міс вони були прооперовані під прикриттям

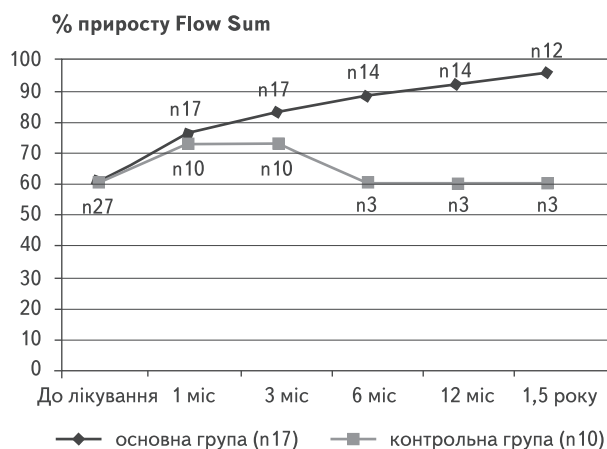


Рис. 1. Динаміка відносного приросту сумарного носового потоку у хворих основної та контрольної групи за період спостереження (n — кількість пацієнтів у групі)

системної КС-терапії з метою профілактики загострення БА.

Таким чином, у пацієнтів, які приймали гомеопатичний препарат *Ac. Salicylicum*, спостерігалась позитивна динаміка — у 8 (47,5 %) осіб, стабілізація процесу — у 4 (23,5 %); погіршення стану з наступним оперативним лікуванням — у 5 (29 %). Серед пацієнтів, які приймали стандартне лікування, стабілізація процесу спостерігалась лише у 3 (30 %) хворих, у 7 (70 %) на тлі погіршення носового дихання проведено оперативне лікування (рис. 2).

У всіх прооперованих хворих на тлі поліпшення носових симптомів спостерігалось погіршення перебігу бронхіальних симптомів. Астма-рахунок зріс у середньому на 1–5 нападів протягом першого післяопераційного місяця і знижувався до 1–3 щоденних нападів унаслідок збільшення обсягу інгаляційної або системної КС-терапії в наступні 5 міс спостереження. У післяопераційному періоді протягом першого місяця в жодного пацієнта не зберігся задовільний контроль симптомів астми. З групи повного контролю 3 осіб перейшли в групу часткового контролю і 1 пацієнт — у групу неконтрольованої БА. Троє хворих із групи добре контрольованої астми перейшли в неконтрольовану БА. Усім пацієнтам був потрібен перехід на вищий щабель медикаментозної терапії згідно з протоколами ведення БА.

Під час гістологічного дослідження виділених поліпів виявлено характерні ознаки хронічного запалення (виражений набряк, інфільтрація еозинофілами, тучними та плазматичними клітинами,

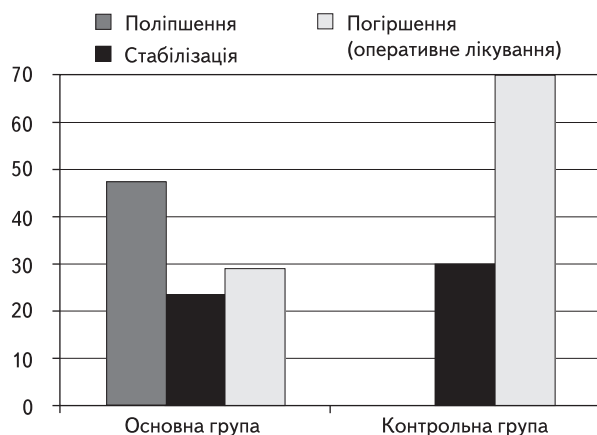
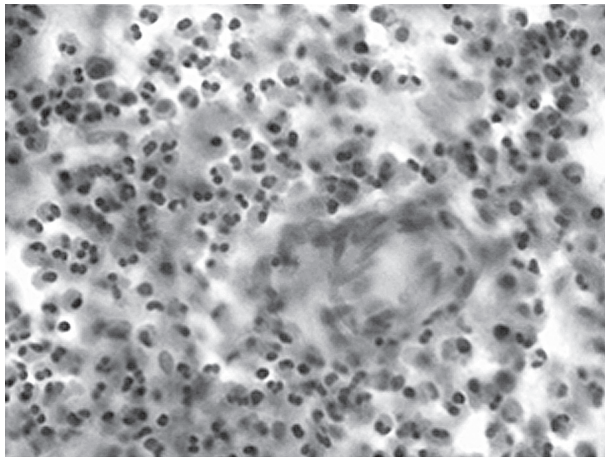


Рис. 2. Динаміка стану хворих із поліпозним риносинуситом на тлі лікування малими дозами *Ac. Salicylicum* в основній та в контрольній групі (%)

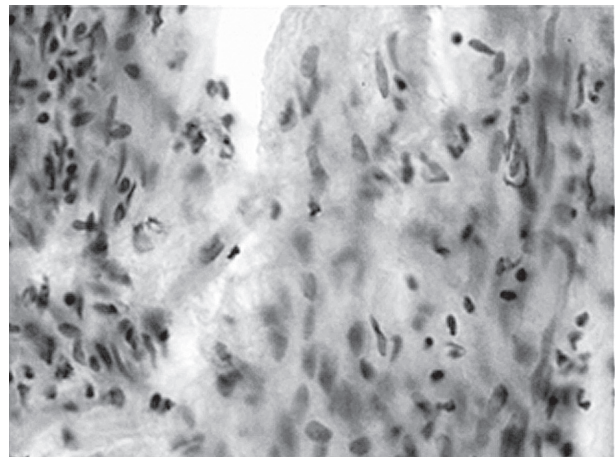
судинно-ексудативні реакції). Водночас у загальноклінічному аналізі крові у всіх хворих з АТ спостерігається мінімальна кількість еозинофілів, у середньому ($1,6 \pm 0,3$) %. Значення еозинофілів крові вище 5 % спостерігалось тільки у 4-х пацієнтів, що мали інші алергічні вияви (реакція на шерсть домашніх тварин, мийні засоби тощо). Максимально інтенсивна еозинофільна інфільтрація в гістологічних препаратах спостерігалась у 2-х пацієнтів, що не отримували топічні стероїди напередодні операції. При ПРС у хворих з АТ привертає увагу більш інтенсивна інфільтрація еозинофілами, ніж при поліпозному процесі іншої етіології (алергічної, запальної та ін.) (рис. 3).

Висновки

Розроблено нову схему медикаментозної терапії поліпозного риносинуситу в пацієнтів з аспіриніндукованою астмою, до якої входить десенситизація з використанням саліцилової кислоти в гомеопатичних дозах (*Ac. Salicylicum*). Десенситизація з використанням саліцилової кислоти в гомеопатичних дозах (*Ac. Salicylicum*) покращує носові симптоми і якість життя у хворих на поліпозний риносинусит з аспіриновою тріадою. Запропонована схема дає змогу оптимізувати лікування хворих з аспіриновою тріадою завдяки збільшенню тимчасового інтервалу до хірургічного втручання, яке викликає погіршення перебігу аспіриніндукованої астми й веде до збільшення обсягу підтримувальної терапії. Препарат абсолютно нешкідливий, не має протипоказань і добре переноситься пацієнтами.



а



б

Рис. 3. Гістологічна картина поліпа у хворого на АТ: велика кількість еозинофілів, розташованих у периваскулярній зоні. Зафарбування гематоксилином-еозином $\times 400\text{e}$ (а). Гістологічна картина поліпа у хворого на поліпозний риносинусит на тлі алергічної форми астми: в ексудаті поодинокі еозинофіли. Зафарбування гематоксилином-еозином $\times 400\text{e}$ (б)

Література

1. Лопатин А.С. Использование мометазона фуората в лечении полипозного риносинусита / Кочетков П.А. // Российская ринология. — 2009. — № 1. — С. 28—33.
2. Мирошниченко А.П. Особенности диагностики и лечения полипозного риносинусита у больных аспириноиндуцированной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Самарский государственный медицинский институт. — Самара, 2004. — 18 с.
3. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. — СПб: Нордмедиздат, 2011. — 344 с.
4. Пухлик С.М. Полипозный риносинусит: подходы к лечению // Ринология. — 2008. — № 1. — С. 48—51.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — 431 с.
6. Drake-Lee A.B. Medical treatment of nasal polyps // Rhinology. — 1994. — N 3. — P. 17—24.
7. Fischer A.R., Rosenberg M.A., Lilly C.M. et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1994. — N 12. — P. 24—27.
8. Gülfem E. Celik, John T. Schroeder, Robert G. Hamilton. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // Clin. Exp. Allergy. — 2009. — Vol. 39, N 10. — P. 1522—1531.
9. Hamilos D.L., Leung D.Y., Wood R. et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus non-allergic chronic sinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 22, N 96 (4). — P. 537—544.
10. Nami Shrestha Palikhe, Joo-Hee Kim, Hae-Sim Park. Update on Recent Advances in the Management of Aspirin Exacerbated Respiratory Disease // Yonsei Med. J. — 2009. — Vol. 50, N 50 (6). — P. 744—750.
11. Pamela A. Mudd, Rohit K. Katial, Raeful Alam, Samantha Hohensee et al. Variations in expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in nasal mucosa of aspirin-sensitive versus aspirin-tolerant patients with nasal polyposis // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2011. — Vol. 107, N 4. — P. 353—359.
12. Pedro Giavina-Bianchi, Marcelo Vivolo Aun, Carla Bisaccioni. Difficult-to-control asthma management through the use of a specific protocol // Clinics (Sao Paulo). — 2010. — Vol. 65, N 9. — P. 905—918.
13. Rachel U. Lee. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management / Donald D. Stevenson // Allergy Asthma Immunol. Res. — 2011. — Vol. 3, N 1. — P. 3—10.
14. Sungsoo Kim, Inseon S. Choi, Yeon-Joo Kim, Chang-Seong Kim et al. Airway Responsiveness to Inhaled Aspirin is Influenced by Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Patients // Korean J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 25, N 3. — P. 309—316.

Т.А. Пархоменко, Л.В. Кот

Комплексное лечение полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой способом проведения специфической десенситизации

Разработана новая схема медикаментозной терапии полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой астмой, включающей десенситизацию с использованием салициловой кислоты в гомеопатических дозах (Ac. Salicylicum) в комплексном лечении. Обследованы 17 пациентов основной группы и 10 пациентов группы сравнения. Продемонстрировано, что предложенная схема десенситизации улучшает носовые симптомы и качество жизни у больных с полипозным риносинуситом с аспириновой триадой, увеличивает временной интервал до хирургического вмешательства, которое вызывает ухудшение течения аспириновой астмы и ведет к увеличению объема поддерживающей терапии у больных с аспириновой триадой.

T.A. Parkhomenko, L.V. Kot

Complex treatment of polypoid rhinosinusitis in patients with aspirin triad with method of specific desensitization

A new scheme of the medicinal therapy of polypoid rhinosinusitis in patients with aspirin-induced asthma that include desensitization by means of salicylic acid in homeopathic doses (Ac. Salicylicum) in the complex treatment. The investigation involved 17 patients of the main group and 10 patients of the group of comparison. It has been shown that the proposed desensitization scheme resulted in the improvement of nasal symptoms and quality of life of patients with polypoid rhinosinusitis due to aspirin triad, increase of the time interval up to the surgical intervention, which aggravates the aspirin-induced asthma and results in the enlargement of the volume of the maintenance therapy of patients with aspirin triad.