

ДАБЛ-БАБЛ

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГІАЛУРОНОВОЇ
КИСЛОТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЛІПОЗНОГО РИНОСИНУСИТУ В
ДИТЯЧОМУ ВІЦІ**

ЗМІСТ:

1. Вступ.....	3
2. Розділ 1:	4
1.1 Етіологія та патогенез поліпозного риносинуситу	4
1.2 Симптоми поліпозного риносинуситу	9
1.3 Діагностика поліпозного риносинуситу	10
1.4. Лікування поліпозного риносинуситу.....	11
3. Розділ 2: Загальні відомості про гіалуронову кислоту.....	14
4. Розділ 3: Матеріали та методи дослідження.....	15
5. Розділ 4: Результати та обговорення.....	16
6. Висновки	19
7. Література.....	20
8. Додатки.....	26
9. Анотація.....	29

ВСТУП:

Хронічний риносинусит належить до широко розповсюджених захворювань та визначається як «ураження пазух, що триває понад 3 місяці на рік». Діагностується ХРС у від 10,9 % до 15,5 % всього населення провідних країн Європи та Сполучених Штатів та вважається другою за поширеністю серед усіх хронічних хвороб [23] . В даний час проблема хронічного риносинуситу є однією з найактуальніших в оториноларингології, тому що це захворювання є одним з найпоширеніших недуг людини [31].

В Україні у 2014 захворюваність складала 427,3 випадки на 100000 населення [5]. Хворі на хронічний риносинусит з назальним поліпозом становлять близько 15–25 % оториноларингологічних хворих [14]. Щорічно число хворих із запаленням навколоносових пазух збільшується в середньому на 1,5-2%.

Важливо підкреслити не тільки медико-біологічну, а й соціально-економічну значимість даної проблеми. Розроблено і вивчаються анкети якості життя дітей, які страждають синуситом. За даними фахівців зі Сполучених Штатів, якість життя пацієнтів з цим захворюванням знижується значніше, ніж при хронічній обструктивній хворобі легень або навіть ішемічній хворобі серця.

На сьогоднішній день застосування місцевих методів лікування показали значний терапевтичний прогрес, оскільки вони здатні зменшити запалення слизової оболонки і поліпшити стан тканин. Тому в нашому дослідженні ми приділяємо увагу гіалуронової кислоти, яка є перспективною молекулою, що була запропонована у світі для лікування пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

РОЗДІЛ 1:

1.1 Етіологія та патогенез поліпозного риносинуситу:

Існує три теорії етіології поліпозного риносинуситу, а саме: інфекційно-алергічна, аутоімунна і нейротрофічна, які вважаються домінуючими щодо виникнення поліпозного риносинуситу. Прихильники інфекційно-алергічної концепції вважають, що носові поліпи виникають внаслідок хронічного запального процесу і являють собою гіперпластичні розростання слизової оболонки, що розвивається на тлі хронічних риносинуситів [2, 4, 3, 7].

На думку Бикова В.П. [4], недостатність механізмів, що очищують слизову оболонку від продуктів запальної альтерації сприяє персистенції запалення і локальному набряку із подальшим розвитком проліферативного процесу і склерозом її стромального компоненту. Саме такі етапні морфологічні зміни разом із набряковим пролапсом слизової, в якому об'єднані механізми запального і лімфатичного набряку, сприяють розвитку поліпів. В залежності від переважання в етіопатогенезі поліпозного риносинуситу того, чи іншого процесу, самі поліпи можуть дещо відрізнитись. Так, вони можуть бути наслідком хронічного гнійного запалення слизової оболонки клітин гратчастого лабіринту. Як правило – це односторонні поліпи, після видалення не схильні до рецидивів, при гістологічному дослідженні в яких спостерігаються фіброзні зміни із нейтрофільною інфільтрацією їх стромі. При запаленні із алергічним компонентом носові поліпи, як правило, білатеральні, ростуть швидше та завжди рецидивують після видалення. При гістологічному дослідженні в них визначається виражений набряк і еозинофільна інфільтрація стромі.

Відповідно до аутоімунної теорії патогенезу поліпозного риносинуситу, внаслідок хронічного запалення слизова оболонка сама набуває властивостей антигену, до якого в організмі утворюються аутоантитіла. Цитотоксична дія імунних комплексів викликає подальші деструктивні зміни у ній [12, 46]. У

випадках, коли до алергічного запалення приєднується ще й аутоімунний процес поліпи особливо швидко рецидивують. На тлі набряку та еозинофільної інфільтрації у стромі таких поліпних розростань визначаються ознаки аутоагресії [7, 9, 26, 29, 38].

Багатофакторна теорія виникнення назальних поліпів, висловлена [16], передбачає, що для їх розвитку необхідне поєднання двох умов: по-перше – порушення біологічних процесів в організмі та по-друге – вплив певних факторів зовнішнього середовища. Серед останніх виділяють неінфекційні алергени (пилкові, виробничі, лікарські, тощо), інфекційні агенти (віруси, бактерії, гриби) та механічні, фізичні або хімічні подразники. Однією із найбільш переконливих гіпотез виникнення поліпів у носовій порожнині та навколоносових пазухах є теорія епітеліального рубцювання, або теорія утворення нових залоз. Пошкодження епітелію, викликане альтерацією, запальним набряком і клітинною інфільтрацією є пусковим механізмом для утворення поліпів. Саме ці зміни призводять до пролапсу власного шару слизової, яка вибухає через дефект епітелію. Очевидно, що при дисрегенераторних процесах, тобто коли епітелій не повністю закриває дефект, формується поліп. В подальшому у стромі цього утворення формуються власні залози, а також нові кровоносні і лімфатичні судини [14, 39]. При гістологічному дослідженні у стромі переважної більшості поліпів визначається еозинофільне запалення, причинами якого є або підвищена міграція останніх, або подовження терміну їх життя, або комбінація цих двох чинників. Згідно сучасним уявленням, еозинофіли беруть участь в імунних реакціях тканин на інвазію великих мікроорганізмів або паразитів, що не фагоцитуються [18, 29]. В зв'язку з цим, логічною виглядає грибоквіа теорія патогенезу поліпозного риносинуситу, суть якої полягає в наступному. Т-лімфоцити активують еозинофіли, які мігрують у серомукозний секрет, що покриває поверхню слизової оболонки. В останньому завжди присутні гриби, які потрапляють туди в процесі очищення повітря. Внаслідок виділення

токсичних білків, які містяться в цитоплазмі еозинофілів: основного протеїну, еозинофільного катіонного протеїну, еозинофільної пероксидази та еозинофільного нейротоксину відбувається знищення грибкових елементів. Висока концентрація цих токсичних білків підвищує в'язкість муцинового секрету і пошкоджує слизову оболонку, викликаючи у ній хронічне запалення та зростання поліпів [29, 33]. Можливо, що саме еозинофіли відповідальні за порушення епітеліальної архітекtonіки та набряк сполучнотканинної стромы поліпів. Основний лужний протеїн еозинофілів, блокуючи натрієві насоси, впливає на електролітний обмін в епітеліоцитах. Це викликає деструктивні зміни в епітеліальних клітинах, призводить до розвитку інтерстиціального набряку у власному шарі слизової оболонки, що також сприяє розвитку і зростанню поліпів [29, 33]. У відповідності з результатами роботи міжнародної консенсусної конференції EPOS-2007 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), поліпозний риносинусит визначається як хронічне продуктивне Тх-2залежне еозинофільне запалення, що призводить до ремоделювання слизової оболонки, її набряку із подальшим пролапсом і формуванням носових поліпів [26]. Про незалежний характер запального процесу вказують, як зміни у системному та місцевому імунітеті у хворих на поліпозний риносинусит, так і превалювання продукції спектру незалежних прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 та ін.). Саме останні обумовлюють переважно еозинофільний та ІgЕ-залежний характер хронічного запалення у слизовій оболонці порожнини носа та навколоносових пазух. В імунопатогенезі поліпозного риносинуситу помітна роль належить функціональній активності CD4+Тх-2 субпопуляції Т- лімфоцитів. Такий різновид запального процесу закономірно призводить, поперше, до гіперпродукції прозапальних цитокінів (ФНО-а – фактор некрозу пухлини-альфа, ІЛ-1, ІЛ-5, ІЛ-8, ІЛ-13), еозинофільних факторів запалення, факторів росту (TGF – Transforming Growth Factor), факторів ангиогенезу та неоангиогенезу, деяких хемокінів, молекул клітинної адгезії (ICAM-1 – Inter-

Cellular Adhesion Molecule -1, VCAM-1 – Vascular-Cell Adhesion Molecule-1, E-селетину, P-селектину), а, по-друге, до активації імунокомпетентних клітин та до їх активної участі у формуванні запалення у слизовій оболонці [32, 43, 45, 44]. За результатами досліджень [6, 29] показана участь у цих процесах активованих Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+), натуральних кіллерів, активованих еозинофілів (CD34+клітин), В-лімфоцитів (CD20+клітин), плазматичних клітин, лаброцитів та інших клітинних елементів, які містять IgE-рецептори. Концентрація ключового цитокіна, відповідального за активацію та кумуляцію еозинофілів у вогнищі запалення, а саме - ІЛ-5, а також рецепторів до нього, у хворих на поліпозний риносинусит у 1200 разів перевищує норму [30]. Оскільки поліпозний риносинусит досить часто комбінується із бронхіальною астмою та із непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів, тобто є складовою частиною «аспіринової» тріади, то в останні роки інтенсивно вивчається ще один патогенетичний механізм його виникнення, а саме порушення метаболізму арахідонової кислоти. У «аспірин-чутливих пацієнтів» метаболізм арахідонової кислоти відбувається не за циклооксигеназним шляхом, а за альтернативним – ліпоксигеназним із посиленою продукцією лейкотрієнів і простагландинів. Останні відносяться до сімейства ненасичених жирних кислот, які за своєю прозапальною активністю в рази переважають гістамін. Нестероїдні протизапальні препарати містяться в багатьох продуктах, деяких харчових барвниках і консервантах та постійно потрапляють в організм хворих, де викликають рецидиви еозинофільного запалення в слизовій оболонці носової порожнини і навколоносових пазух та обумовлюють зростання «аспіриніндукованих» поліпів [13, 10, 17, 14]. Отже, представлені дані щодо патогенезу назальних поліпів свідчать про багатогранність цього патологічного процесу. Очевидно, що поліпозний процес в носовій порожнині і навколоносових пазухах являє собою наслідок продуктивного запалення, який виникає в результаті імунопатологічних змін при хронічних інфекційноалергічних риносинуситах. Назальні поліпи покриті поліморфним

епітелієм, який може бути багатошаровим циліндричним, призматичним або багаторядним із переважанням миготливих, келихоподібних або навіть мікрворсинчатих епітеліоцитів. В епітелії можуть формуватись двоконтурні структури із низкодиференційованими вставними клітинами, розташованими поряд із базальною мембраною та призматичними епітеліоцитами в його апікальних відділах. Іноді на поверхні «старих» поліпів визначається багатошаровий плоский або перехідний епітелій, що свідчить про його метаплазію. Остання виникає внаслідок тривалого подразнення епітеліального покриву поліпа різними зовнішніми чинниками. В метаплазованому епітелії іноді зустрічаються ділянки дисплазії та зовсім рідко – зони інвертованої папіломи. [17, 19, 21]. Строма назальних поліпів представлена набряклою сполучною тканиною, в якій визначаються ацинуси і вивідні протоки серомукозних залоз, кровоносні мікросудини та поодинокі нервові терміналі. В окремих її локусах можуть зустрічатись вогнища ангіоматозу, фіброзу, гіалінозу, геморагій, а також ділянки гіперплазованих або кістознорозширених залоз. Внаслідок розходження та розриву ретикулярних волокон у стромі поліпів можуть утворюватись лакуни, заповнені трансудатом. Поряд з ними визначаються розширені лімфатичні судини. Це свідчить про недостатність лімфообігу в поліпах та дозволяє припустити, що набряк їх стромы пов'язаний не тільки з явищами запалення, але й із лімфостазом. По мірі збільшення розмірів поліпів в них зменшується вираженість запальної реакції, проте збільшується набряк, явища лімфостазу і склерозу стромы, а також метаплазії епітелію [10, 17, 13, 15]. У набряклій сполучній тканині поліпа визначаються фібробласти, що формують його опорний каркас, а також виражена лейкоцитарна інфільтрація, яка носить периваскулярний, перигландулярний, а іноді дифузний характер. Основу клітинних інфільтратів складають сегментоядерні лейкоцити, лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги та еозинофіли. Саме останні є домінуючими запальними клітинами у стромі носових поліпів, особливо при «аспіриновій» тріаді [6, 19, 15].

В залежності від вираженості того чи іншого компонента крім звичайних слизових розрізняють: аденоматозні, залозисто-кистозні, міксоматозні, ангіоматозні поліпи, а також перехідно-клітинні та поліпи, що епідермізуються. В стромі аденоматозного поліпу визначається гіперплазія ацинусів і вивідних протоків серомукозних залоз. Залозисто-кистозний поліп являє собою різновид аденоматозного поліпу, строма якого містить одну або декілька порожнин, розширених мукозним продуктом секреції. Міксоматозний поліп – це м'яке напівпрозоре утворення, що містять велику кількість слизу. У випадках, коли строма поліпа особливо інтенсивно васкуляризована, його класифікують як ангіоматозний [18, 1]. Проведені імуногістохімічні дослідження свідчать, що в назальних поліпах спостерігається високий рівень експресії VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – специфічного фактору росту ендотеліальних клітин [32, 43]. Отже, в ході росту поліпозного розростання поступово формується його певний ангіогенний потенціал, який реалізується через секрецію ангіогенних факторів насамперед таких, як VEGF. Очевидно, що саме завдяки цьому в стромі поліпа відбуваються процеси неоваскуляризації.

1.2 Симптоми поліпозного риносинуситу:

Головним симптомом цієї форми риносинуситу є утворення множинних слизових поліпів, що здатні до нестримного росту. Останні представляють собою розростання слизової оболонки навколоносових пазух, які тонкою ніжкою проростають через їх природні співустя у носову порожнину, де обтурують середній і загальний носові ходи. При цьому множинний поліпоз, як правило, свідчить про їх етмоїдальне походження [14 26, 20].

При поліпозному риносинуситі суттєво знижується якість життя хворих. Це обумовлено різким утруднення, а нерідко повною відсутністю носового дихання, гіпо- або аносмією, постійною ринореєю, відчуттям важкості або болем в ділянках навколоносових пазух, станом хронічної гіпоксії, частим головним болем, загальною слабкістю та швидкою стомлюваністю [8, 47].

Через зростання поліпів у людини з'являється відчуття стороннього тіла в носовій порожнині. Якщо поліпи невеликі, ці відчуття менше виражені, але дискомфорт все одно має місце. При розвитку захворювання і відсутності лікування поліпозний риносинусит провокує утворення гнійних вогнищ. На цьому етапі спостерігається виділення з пазух носа гнійних згустків, закладеність вух і утруднення при ковтанні. Згідно сучасним уявленням, носові поліпи не мають нічого спільного із новоутвореннями, хоча внаслідок метаплазії епітелію існує певна імовірність їх малігнізації. Вони являють собою проміжну ланку між гіперплазією слизової оболонки та справжнім новоутворенням [14, 1].

1.3 Діагностика:

1. Анамнез хвороби.

2. Огляд ЛОР-органів:

- передня риноскопія

- задня риноскопія

3. Методи діагностики:

обов'язкові:

- рентгенографія приносних пазух в прямій проекції

- діагностична пункція верхньощелепних пазух

- мікробіологічне обстеження

додаткові:

- контрастна рентгенографія приносних пазух в прямій та боковій проекції

- ультразвукове обстеження приносних пазух носа

- проведення біопсії поліпозної тканини, або в випадку однобічного процесу
- комп'ютерна та магнітнорезонансна томографія
- алергологічне обстеження
- функціональні обстеження порожнини носа (акустична ринометрія, ринопневмометрія, ринотахометрія) [49].

1.4 Лікування:

1. Консервативне лікування

Рекомендовано в якості стартової терапії використовувати інтраназальні глюкокортикостероїди.

Рекомендовано в разі недостатньої ефективності терапії інтраназальними кортикостероїдами, раннього рецидиву поліпозного процесу або при наявності протипоказань до операції використання системних глюкокортикостероїдів короткими курсами [11 37, 48].

Рекомендовано використання антагоністів лейкотрієнових рецепторів як доповнення до терапії інтраназальними глюкокортикостероїдами при наявності супутньої бронхіальної астми або тріади Відаля [48, 42]. В якості препарату вибору зараз використовується монтелукаст по 5мг на добу перорально. Курс – 1-3 місяці.

2. Хірургічне лікування:

Методики вибору:

- двобічна чи однобічна поліпоектомія
- носова поліпотомія
- при розповсюдженні процесу у приносіві пазухи – комбіноване

втручання, в залежності від ступеня розповсюдженості

- хірургічні втручання по видаленню поліпів з корекцією супутньої патології порожнини носа (викривлення носової перегородки, хронічний гіпертрофічний риніт)

Альтернативні методики:

- ендоскопічне видалення поліпів з порожнини носа та (або) з уражених пазух за допомогою ендоскопічного хірургічного інструментарію та (або) мікродебрайдерної техніки.

В післяопераційному періоді – лікування симптоматичне: антибіотики, знеболюючі, гіпосенсибілізуючі препарати. Тампони видаляються з порожнини носа на 2 – 3-й день після операції, та на 4 – 5-й день з післяопераційної порожнини. Післяопераційна порожнина промивається розчинами антисептиків.

Тривалість знаходження хворого в стаціонарі - від 1 до 2 тижнів, в залежності від обсягу хірургічного втручання. Повне одужання та призначення протирецидивного лікування здійснюється амбулаторно [49].

РОЗДІЛ 2: Загальні відомості про гіалуронову кислоту:

Гіалуронова кислота (гіалуронан, гіалуронат) - це складна білково-вуглеводна речовина - природний компонент сполучної, нервової тканини і слизових. Вона входить до складу багатьох біологічних середовищ організму – слини, синовіальної рідини (суглобового мастила), крові і т. д. В організмі продукується деякими бактеріями, наприклад, стрептококом або стафілококом.

Гіалуронат є природним полісахаридом, який складається з лінійного ланцюга фрагментів D-глюкуронової кислоти і N-ацетил-глюкозаміну, пов'язаних чергуванням β -3 і β 4 зв'язками.

Гіалуронова кислота діє як мастило для дихальних шляхів, і вона включається в тканину лікуючи і ремоделюючи її, модулює запальні реакції [41]. Вона також грає роль в регулюванні васкулярного тонуусу і у секретуванні слизової залози [34], також було повідомлено що гіалуронова кислота може запобігати бактеріальній адгезії [28] .

Гіалуронова кислота широко застосовується в різних галузях медицини, включаючи ортопедію, отоларингологію, естетичну медицину і пластичну хірургію, гастроентерологію, дитячу стоматологію і пневмологію [36, 27] , також розроблені нові місцеві препарати для доставки її у верхні дихальні шляхи за допомогою небулізованого, мікронізованого носового зрошення.

Нечисленні дослідження місцевого застосування гіалуронової кислоти у пацієнтів з отоларингологічними захворюваннями свідчать про те, що вона ефективна в якості допоміжного лікування у дітей з рецидивуючим або хронічним запаленням середнього вуха і хронічним аденоїдитом, у дорослих пацієнтів з ринітом або хронічним риносинуситом, а також у тих, хто переніс синопназальні операції. [41, 34, 40] мабуть, небулізована гіалуронова кислота позитивно впливає на ендоскопічний вид синопназального і носоглоткового відділів, про що свідчить значне зниження вмісту назального ексудату і

запальних клітин, а також покращення мукоциліарного кліренсу, мікробіологічного статусу і носової дихальної прохідності. Це призводить до зменшення кількості епізодів середнього отиту і поліпшення результатів аудіологічного і отоскопічного вигляду барабанної перетинки у дітей, схильних до отиту, а також до кращого контролю респіраторних симптомів і запальних явищ у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними носовими або синоназальними захворюваннями.

На території України дозволено використовувати гіалуронову кислоту у віці з 0 місяців.

Доведено, що місцево введений гіалуронат може значно поліпшити прохідність синусів і зменшити наявність носових кірок і виділень, що дозволяє швидко відновити слизову оболонку і підвищити комфорт пацієнтів, які перенесли вазотомію або септопластику [41, 34, 35, 25, 24] це, ймовірно, пов'язано з його позитивним впливом на процес загоєння і трофіки слизової оболонки.

РОЗДІЛ 3: МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ:

Дослідження було проведене на базі КЗ "Криворізька міська клінічна лікарня №8" Дніпропетровської обласної ради". У 2019 році туди звернулося 32 дитини з підтвердженим діагнозом хронічний риносинусит. Вік хворих складав від 7 до 17 років. Діагноз ставився на підставі загальноклінічного, лабораторного та інструментального досліджень. Обстеження пацієнтів включало в себе: опитувальник зі скаргами, що включає в себе 10 пунктів, дані риноскопії, рентген навколоносових пазух, сахариновий тест для оцінки мукоциліарного кліренсу. Пацієнти були розділені на 2 групи. 1 група пацієнтів отримували лікування інтраназальним введенням кортикостероїдного спрею 100 мкг, 2 група - інтраназальний кортикостероїд+ гіалуронова кислота 9мг через небулайзер . Результат лікування оцінювали через 1, 2 місяці лікування та через 3 місяці після відміни лікування. Статистичний аналіз проводився за допомогою програми Excel. Порівняння між групами лікування і між кожним параметром всередині груп були проаналізовані за допомогою непарного Т-критерія Ст'юдента.

РОЗДІЛ 4: РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ:

1. Оцінка суб'єктивних симптомів за опитувальником:

Опитувальник включав такі пункти як: чхання, кашель, постназальний затік, закладеність носа, зниження нюху, хрипіння, сухість носа, хворобливість/тиск в області обличчя, головний біль, гугнявість голосу. Оцінка була за шкалою в балах від 0 до 3х (відсутня, легке, помірне, важке) . В результаті були отримані такі дані:

- група 1: до лікування середній показник становив 16,3. Через 1-2 місяці лікування і через 3 місяці після його відміни становив відповідно: 11,75 - 8,3 - 9,125.

- група 2: до лікування середній показник становив 16,75. Через 1-2 місяці лікування і через 3 місяці після його відміни становив відповідно: 9,68 - 4,68 - 6,38.

2. Оцінка риноскопичних даних:

Оцінка проводилась за такими пунктами як: гіперемія/блідість/синюшність слизової оболонки носа, виділення з носа, оцінка поліпів, гіпертрофія/атрофія слизової оболонки, девіація носової перетинки. Оцінка була за шкалою в балах від 0 до 3х (відсутня, легке, помірне, важке). В результаті були отримані такі дані:

- група 1: до лікування середній показник становив 14,562. Через 1-2 місяці лікування і через 3 місяці після його відміни становив відповідно: 10,68 - 6,06 - 7,375.

- група 2: до лікування середній показник становив 14,75. Через 1-2 місяці лікування і через 3 місяці після його відміни становив відповідно: 9,8 - 4,43 - 5,81.

3. Сахаринний тест:

Методика проведення тесту: фрагмент сахарину поміщається на 1 см позаду переднього краю нижньої носової раковини, а хворий сидить нахиливши голову вперед на 10 градусів. Досліджується час мукоциліарного транспорту (оцінка часу переміщення сахарину, поміщеного на слизисту носа, до носоглотки коли з'являється відчуття солодкого смаку). Норма становить до 15 хвилин.

В результаті були отримані такі дані:

- група 1: до лікування середній показник становив 16,62. Через 1-2 місяці лікування і через 3 місяці після його відміни становив відповідно: 15,62 - 13,18 - 14,25.

- група 2: до лікування середній показник становив 16,75. Через 1-2 місяці лікування і через 3 місяці після його відміни становив відповідно: 13,87 - 11,5 - 12,68.

4. Оцінка рентгенологічних даних:

Шкала рентгенологічних даних включала такі пункти: відсутність помутніння, часткове помутніння, повне помутніння. Оцінка була за шкалою в балах від 0 до 2х. В результаті були отримані такі дані:

- група 1: до лікування середній показник становив 1,625. Через 3 місяці після його відміни становив: 0,75.

- група 2: до лікування середній показник становив 1,625. Через 3 місяці після його відміни становив : 0,55.

Як ми бачимо лікування інтраназальними кортикостероїдами з гіалуроновою кислотою виявилось найбільш ефективною терапією, досягнувши статистично значущого поліпшення: в контролі скарг як через 2 місяці терапії (4,68 проти 16,75 в початковому стані; $p < 0,01$), так і через 3 місяці після припинення терапії (6,37; $p < 0,01$); риноскопичної картини як

через 2 місяці лікування (4,43 проти 14,75 до початку лікування; $p < 0,01$), так і через 3 місяці після припинення терапії (5,81; $p < 0,01$); рентгенологічного дослідження (1,625 до початку терапії та 0.55 через 3 місяці після припинення лікування; $p < 0,01$); результати сахариногового тесту, як через 2 місяці терапії (11,5 проти 16,75 до початку лікування; $p < 0,01$), так і через 3 місяці після припинення терапії (12,68; $p < 0,01$).

ВИСНОВКИ:

- Хронічний поліпозний риносинусит розглядається зараз як комплексна медико-біологічна та медико-соціальна проблеми;
- Гіалуронова кислота є перспективною молекулою для лікування пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів;
- Місцево ведений гіалуронат значно поліпшує прохідність союсть придаткових пазух носу, запобігає бактеріальній адгезії, регулює активність ферментів необхідних для гомеостаза слизової оболонки дихальних шляхів, грає важливу роль в процесі загоєння та відновлення слизової оболонки;
- Комбінація гіалуронової кислоти з інтраназальним кортикостероїдом призводить до значного синергізму в контролі поліпозного риносинуситу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Абрикосов А.И. Аллергия и вопросы патологии / Абрикосов А.И. // – М.: Медицина, 1963. – 276 с.
2. Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты формирования носовых полипов / Н.А. Арефьева // Российская ринология. - 1994. - № 1. - С.30 - 31.
3. Быкова В.П. Морфологические и иммунобиологические аспекты патогенеза полипоза носа / В.П. Быкова // Российская ринология. - 1998. - № 2. – С.17- 18.
4. Быкова В.П. Почему и как растут носовые полипы. Морфогенез полипоза полости носа с позиций современной патологии / В.П. Быкова // Folia Otorhinolaryngologiae et Patologiae Respiratoriae. - 1998. - Т.4. – С.54-61.
5. ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», 2016.
6. Ильинская Е.В. Особенности распределения и ультраструктуры иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке больных хроническим полипозным риносинуситом / Е.В. Ильинская, Г.П. Захарова // Российская оториноларингология. – 2005. – №1, Т.14. – С.6-10.28.
7. Лопатин А.С. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита / А.С. Лопатин // Пульмонология. – 2003. – № 5. – С.110-115.
8. Мамасалиев А.М. Качество жизни больных полипозным риносинуситом / А.М. Мамасалиев // Российская оториноларингология. – 2002. – № 2. – С.31-33.
9. Николаев М.П. Современные аспекты патогенеза и лечения полипозного риносинусита / М.П. Николаев // Московский медицинский журнал. – 1999. – № 5. – С.12-14.

10. Пискунов Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – М.: Миклош, 2002. – 390 с.
11. Пискунов С.З. и др. К вопросу о патогенезе и морфогенезе антрохоанальных полипов. Рос ринология 1997; 3: с.22-27.
12. Портенко Г.М. Об аутоиммунном механизме полипозных риносинуситов / Г.М. Портенко, С.А. Абрамов // Вестник оториноларингологии. – 1985. – №4. – С.29-32.
13. Портенко Г.М. Полипозные риносинуситы / Г.М. Портенко // – М., 2002. – 158 с.
14. Пухлик С. М. Полипозный риносинусит / С. М. Пухлик // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2010. - № 3. - С. 5-10.
15. Рязанцев С.В. Морфофункциональное состояние стромы носовых полипов / С.В. Рязанцев, Т.П. Шустова, Е.В. Шкабарова // Рос. Ринология. – 2002. – №3. – С.18-23.
16. Рязанцев С.В. Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух / С.В. Рязанцев // Актуальная оториноларингология. – 2002. – № 3. – С.16-23.
17. Рязанцев С.В. Состояние эпителиального покрова носовых полипов / С.В. Рязанцев, Т.И. Шустова, Е.В. Шкабарова // Рос. ринология. – 2002. – № 3. – С.24-26.
18. Серов В.В. Воспаление / В.В. Серов, В.С. Пауков // – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
19. Тудор Е.М. Гистологическое и электронно-микроскопические особенности носовых полипов, слизистой носа и бронхов / Е.М. Тудор, И.И. Абабий, А.М. Сандул // Российская ринология. – 2006. – № 2. – С.16-19.

20. Филатов В.Ф. Полипозный этмоидит / В.Ф. Филатов, С.В. Филатов // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 2. – С.11-14.
21. Шамсиев Д.Ф. Состояние покровного эпителия воспалительных полипов носа / Д.Ф. Шамсиев // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 37-40.
22. Aydil U. Investigation of fungi in massive nasal polyps: microscopy, culture, polymerase-chain reaction and serology / U. Aydil, A. Kalkanci, A. Ceylan [et al.] // Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 4. – P.417-422.
23. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, N comorbidities, and economic burden. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2015;14:Doc11
24. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, et al. (2014) Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology 4: 484–487.
25. Casale M, Ciglia G, Frari V, et al. (2013) The potential role of hyaluronic acid in postoperative radiofrequency surgery for chronic inferior turbinate hypertrophy. American Journal of Rhinology & Allergy 27: 234–236
26. Couto L.G. Histological aspects of rhinosinusal polyps / L.G. Couto, A.M. Fernandes, D.F. Brand [et al.] // Rev. Bras. Otorrinolaringol. – 2008. – Vol.74, № 2. – P. 207-212.
27. D’Ercole S, Nanussi A, Tieri M, et al. (2015) Hyaluronic acid-based medical device and oral disorders: Can it be used in paediatric dentistry? Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents 29: 999–1005.
28. Drago L, Cappelletti L, De Vecchi E, et al. (2014) Antiadhesive and antibiofilm activity of hyaluronic acid against bacteria responsible for respiratory

tract infections. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica* 122: 1013–1019

29. Fan G.K. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis /G.K. Fan, H. Wang, H. Takenaka // *Acta Otolaryngol.* – 2007. – Vol. 127, № 5. – P. 521-526.

30. Figueiredo C.R. Inflammatory genes in nasal polyposis / C.R. Figueiredo, I.D. Silva, L.L. Weckx // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 16, № 1. – P.18-21.

31. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2007; 45; 20: 1—139.

32. Fruth K. Vascular endothelial growth factor expression in nasal polyps of aspirin-intolerant patients / K. Fruth, C. Zhu, E. Schramek [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 138, № 3. – P.286-293.

33. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis / R. Jankowski // *Acta Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 116, № 2. – P.160-163.

34. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, et al. (2013) Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 45: 103–108.

35. Gelardi M, Taliente S, Fiorella ML, et al. (2016) Intranasal T-LysYal® as adjunctive therapy for patients after functional endoscopic sinus surgery. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 30: 277–284.

36. Gutowski KA (2016) Hyaluronic acid fillers: Science and clinical uses. *Clinics in Plastic Surgery* 43: 489–496.

37. Kozlov V.S., Savlevich E.L., Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this

disease. Вестник оториноларингологии 2015; № 4: с.107-111.

38. Kim J.W. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps / J.W. Kim, S.L. Hong, Y.K. Kim [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 925-930.

39. Lazard D.S. Injury and epithelial wound healing: a pathophysiologic hypothesis for nasal and sinus polyposis / D.S. Lazard, V. Prulire-Escabasse, J.F. Papon [et al.] // Presse Med. – 2007. – Vol. 36, № 7-8. – P.1104-1108.

40. Macchi A, Castelnuovo P, Terranova P, et al. (2013) Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: Results of a randomised controlled study. International Journal of Immunopathology and Pharmacology 26: 127–135.

41. Macchi A, Terranova P, Digilio E, et al. (2013) Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing Pignataro et al. functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. International Journal of Immunopathology and Pharmacology 26: 137–145.

42. Mashkova T.A., Maltsev A.B. Clinical and laboratory evaluation of nasal obstruction in patients with polypoid rhinosinusitis. Российская оториноларингология 2015г; № 6: с. 43-45.

43. Muluk N.B. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of nasal polyps / N.B. Muluk, P. Atasoy, O.K. Arıkan [et al.] // J. Otolaryngol. – 2007. – Vol. 36, № 6. – P.357-366.

44. Park S.K. Roles of vascular endothelial growth factor, Angiopoietin 1, and Angiopoietin 2 in nasal polyp / S.K. Park, H.I. Kim, Y.I. Yang // – 2009. – Vol. 119, № 2. – P. 409-413.

45. Pawankar R. Inflammatory mechanism and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps / R. Pawankar, M. Nonaka // Curr. Allergy Asthma

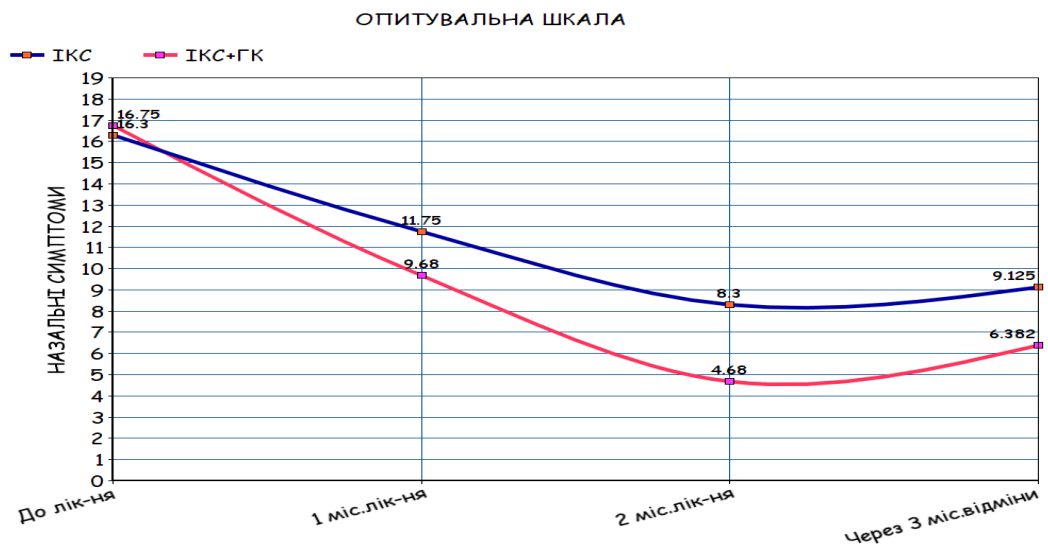
Res. – 2007. – Vol. 3, № 3. – P.202-208.

46. Pietruszewska W. Etiology of nasal polyps: an update / W. Pietruszewska, I. Olejniczak, M. Jozefowicz-Korczyaska [et al.] // *Otolaryngol. Pol.* - 2006. - Vol.60, №4. - P. 551-557.

47. Radenne F. Quality of life in nasal polyposis / F. Radenne, C. Lamblin, L.M. Vandezande // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 104, № 1. – P.79-84.

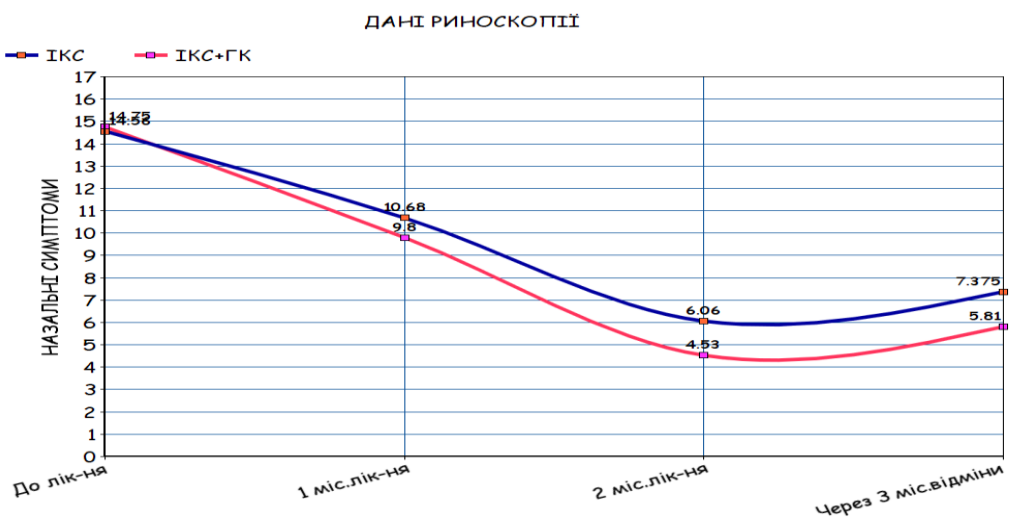
48. Weschta M., Rimek D., Formanek M. et al. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, double-blind clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113(6): p.1122-1128.

49. Протокол надання медичної допомоги хворим з поліпозним риносинуситом Код МКХ 10 J 33. Додаток до наказу МОЗ №181 від 24-03-2009.



	До лікування	1 міс.лік-ня	2 міс.лік-ня	Через 3 міс.після відміни
Інтраназальний кортикостероїд	16,3/t-2,13	11,75/t-1,75	8,3	9,125
Інтраназальний кортикостероїд+Гіалуронова кислота	16,75/t-2,13	9,68/t-1,75	4,68	6,38

Мал.1

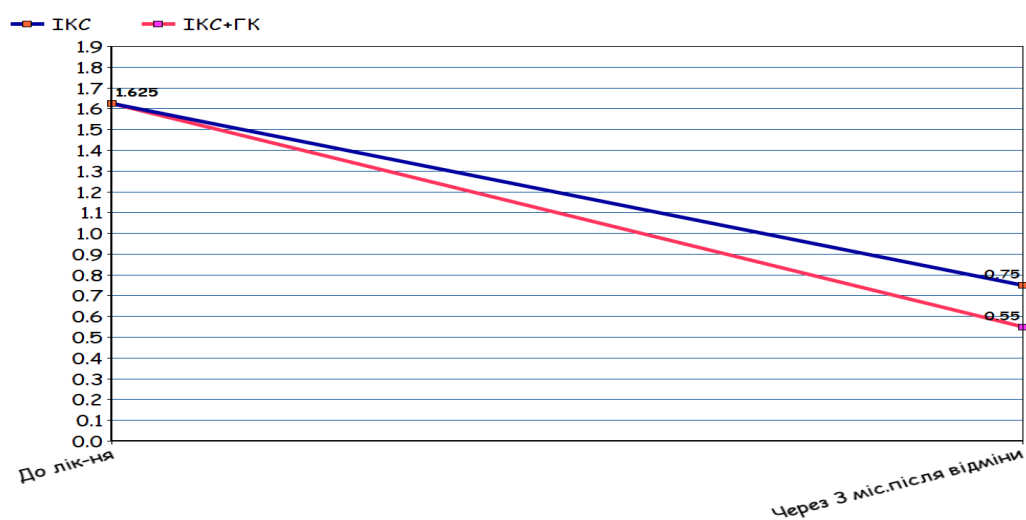


	До	1	2	Через 3
--	----	---	---	---------

	лікування	міс.лік- ня	міс.лік- ня	міс.після відміни
Інтраназальний кортикостероїд	14.562/t- 2,13	10.68/t- 1,75	4.681	6.38
Інтраназал. кортикостероїд+Гіалуронова кислота	14.75/t- 2,13	9.8/t- 1,75	4.43	5.81

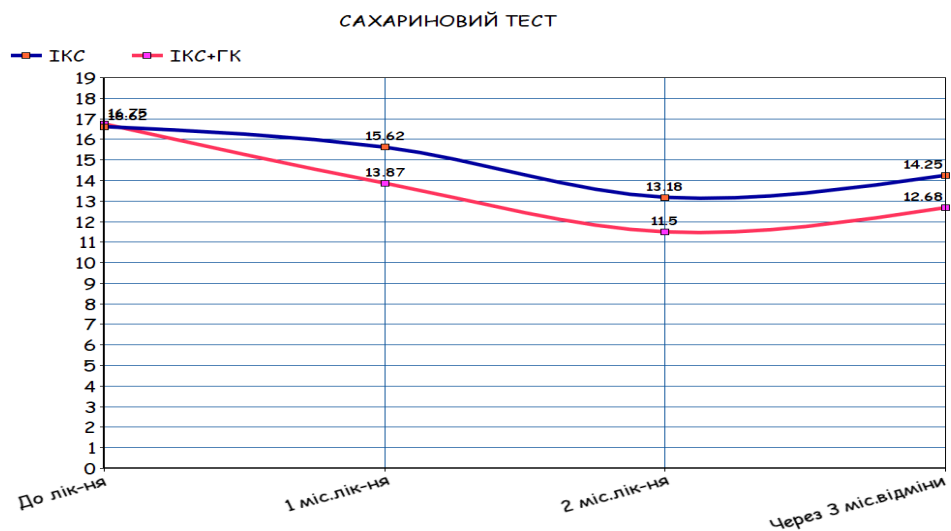
Мал.2

ДАНИ РЕНТГЕНУ



	До лікування	1 міс.лік- ня	2 міс.лік- ня	Через 3 міс.після відміни
Інтраназальний кортикостероїд	16.62/t- 2,13	15.62/t- 1,75	13.18	14.25
Інтраназал. кортикостероїд+Гіалуронова кислота	16.75/t- 2,13	13,87/t- 1,75	11,5	12,68

Мал.3



	До лікування	Через 3 міс.після відміни
Інтраназальний кортикостероїд	1,625/t-2,13	0,75/t-1,75
Інтраназ.кортикостероїд+Гіалуронова кислота	1,625/t-2,13	0,55/t-1,75

Мал.4



Критичні значення:

$t_{кр}$	
$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1.75	2.13

Мал.5

АНОТАЦІЯ:

Вступ: Питання адекватного лікування хронічного риносинуситу залишається на сьогоднішній день дуже актуальним, оскільки це захворювання є одним з найбільш поширених у всьому світі. Його діагностують приблизно у 15% населення Землі. В Україні в структурі захворювань ЛОР-органів займає 2 місце, з щорічним зростанням питомої ваги на 1.5 - 2%, що являє собою важливу соціальну проблему. На сьогоднішній день застосування місцевих методів лікування показали значний терапевтичний прогрес, оскільки вони здатні зменшити запалення слизової оболонки і поліпшити стан тканин. Тому в нашому дослідженні ми приділяємо увагу гіалуронової кислоти, яка є перспективною молекулою, що була запропонована у світі для лікування пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Мета роботи: оцінка ефективності застосування гіалуронової кислоти у лікуванні хворих на хронічний риносинусит дітей; підвищити ефективність лікування дітей хворих на хронічний риносинусит шляхом використання гіалуронової кислоти.

Матеріали та методи дослідження: Дослідження було проведене на базі КЗ "Криворізька міська клінічна лікарня №8" Дніпропетровської обласної ради". У 2019 році туди звернулося 32 дитини з підтвердженим діагнозом хронічний риносинусит. Вік хворих складав від 7 до 17 років. Діагноз ставився на підставі загальноклінічного, лабораторного та інструментального досліджень. Обстеження пацієнтів включало в себе: опитувальник зі скаргами, що включає в себе 10 пунктів, дані риноскопії, рентген навколоносових пазух, сахариновий тест для оцінки мукоциліарного кліренсу. Пацієнти були розділені на 2 групи. 1 група пацієнтів отримували лікування інтраназальним введенням кортикостероїдного спрею 50 мкг, 2 група - Інтраназальній кортикостероїд + гіалуронова кислота 9мг через

небулайзер . Результат лікування оцінювали через 1, 2 місяці лікування та через 3 місяці після відміни лікування. Статистичний аналіз проводився за допомогою програми Excel. Порівняння між групами лікування і між кожним параметром всередині груп були проаналізовані за допомогою непарного Т-критерія Ст'юдента (Мал.5).

Результати: Значне поліпшення показників скарг пацієнтів за опитувальною шкалою, риноскопичного обстеження, рентгенологічних показників та тесту кліренсу сахарину спостерігалось в обох групах через 1 місяць та через 2 місяці лікування. Але лікування інтраназальним кортистероїдом з гіалуроновою кислотою виявилось найбільш ефективною терапією, досягнувши статистично значущого поліпшення: в контролі скарг як через 2 місяці терапії (4,68 проти 16,75 в початковому стані; $p < 0,01$), так і через 3 місяці після припинення терапії (6,37; $p < 0,01$); риноскопичної картини як через 2 місяці лікування (4,43 проти 14,75 до початку лікування; $p < 0,01$), так і через 3 місяці після припинення терапії (5,81; $p < 0,01$); рентгенологічного дослідження (1,625 до початку терапії та 0.55 через 3 місяці після припинення лікування; $p < 0,01$); результати сахаринового тесту, як через 2 місяці терапії (11,5 проти 16,75 до початку лікування; $p < 0,01$), так і через 3 місяці після припинення терапії (12,68; $p < 0,01$).

Висновки:

- Хронічний поліпозний риносинусит розглядається зараз як комплексна медико-біологічна та медико-соціальна проблеми;
- Гіалуронова кислота є перспективною молекулою для лікування пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів;
- Місцево ведений гіалуронат значно поліпшує прохідність совусть придаткових пазух носу, запобігає бактеріальній адгезії, регулює активність ферментів необхідних для гомеостаза слизової оболонки дихальних шляхів, грає важливу роль в процесі загоєння та відновлення слизової оболонки;

- Комбінація гіалуронової кислоти з інтраназальним кортикостероїдом призводить до значного синергізму в контролі поліпозного риносинуситу.