

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНита НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЦИЛИАРНОГО АППАРАТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

^{1, 2, 3}Алексеенко С., ¹Дворянчиков В.В., ^{1, 2}Артюшкин С.А., ¹Рязанцев С.В.,
^{1, 3}Барашкова С.В., ¹Кривопалов А.А., ¹Туриева В.В., ⁴Тиньков А.А.

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: v.turieva@niilor.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Целью исследования явилось изучение влияния сопутствующего аллергического ринита (АР) на состояние функции цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у детей с хроническим риносинуситом (ХРС) в послеоперационном периоде. Обследован 131 ребенок с ХРС в возрасте от 4 до 17 лет. Всем обследуемым была выполнена функциональная эндоскопическая риносинусохирургия (ФЭРСХ). В зависимости от наличия сопутствующего аллергического ринита обследуемые распределены на группы: ХРС и сопутствующий АР ($n = 20$ пациентов), а также с ХРС без АР ($n = 111$). Оценка тяжести синоназальной патологии осуществлялась с использованием опросника Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (SNOT-20), а также шкал оценки результатов эндоскопического и рентгенологического исследования полости носа и околоносовых пазух Lund-Kennedy и Lund-Mackay соответственно. Исследование состояния цилиарного аппарата, морфологии слизистой оболочки полости носа проводилось с использованием метода видеоцитоморфометрии. Установлено, что после ФЭРСХ состояние пациентов достоверно ($p < 0,001$) улучшалось вне зависимости от наличия АР. В то же время наличие АР оказывало значительное влияние на процесс восстановления цилиарной функции и морфологии слизистой оболочки носа в послеоперационном периоде. В частности, у пациентов с ХРС и АР к 12 месяцам послеоперационного периода отмечалось вдвое меньшее количество клеток с подвижными цилиями ($p = 0,009$), снижение синхронности бieniaия цилий ($p = 0,035$), уменьшение выживаемости клеток на 26 % ($p = 0,025$) и повышение количества клеток с выраженной дистрофией на 90 % ($p = 0,030$) при сравнении с пациентами без АР. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие сопутствующего АР замедляет восстановление функциональной активности цилиарного аппарата слизистой оболочки носа после эндоскопической риносинусохирургии при ХРС.

Ключевые слова: аллергический ринит, хронический риносинусит, мукоцилиарный транспорт, цилиарная дисфункция, функциональная эндоскопическая риносинусохирургия.

THE IMPACT OF ALLERGIC RHINITIS ON CILIARY FUNCTION OF NASAL MUCOSA IN CHILDREN WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS IN POSTOPERATIVE PERIOD

^{1, 2, 3}Alekseenko S., ¹Dvoryanchikov V.V., ^{1, 2}Artyushkin S.A., ¹Ryazantsev S.V.,
^{1, 3}Barashkova S.V., ¹Krivopalov A.A., ¹Turieva V.V., ⁴Tinkov A.A.

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, e-mail: v.turieva@niilor.ru;

²Mechnikov Northwest State Medical University Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg;

³Rauchfuss Children's Municipal Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies, Saint Petersburg;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The objective of the study is investigation of the impact of allergic rhinitis on ciliary function in children with chronic rhinosinusitis in postoperative period. A total of 131 pediatric patients aged 4–17 years old were involved in the present study. All patients were subjected to functional endoscopic sinusal surgery. Depending on the presence of allergic rhinitis all examinees were divided into two groups, namely patients with CRS and AR ($n = 20$) and AR-free CRS patients ($n = 111$). Assessment of sinusal pathology was performed using Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (SNOT-20) questionnaire, as well as endoscopic and radiological investigation with subsequent

evaluation of Lund-Kennedy and Lund-Mackay scores, respectively. Investigation of ciliary function, morphology, and cytology of nasal mucosa was performed using videocytometric analysis. The obtained data demonstrate that sinonasal pathology was significantly ($p < 0,001$) reduced after surgical treatment of CRS independently of AR status. At the same time, AR possessed a significant impact on reparation of nasal mucosa ciliary function and morphology in the postoperative period. Specifically, at 12 months after the surgery pediatric patients with CRS and AR were characterized by a twofold lower relative number of cells with motile cilia ($p = 0,009$), twofold lower number of cases of ciliary beat synchronicity ($p = 0,035$), a 26 % reduction in cell survival ($p = 0,025$), as well as 90 % higher number of cases with severe epithelial dystrophy ($p = 0,030$) as compared to AR-free CRS patients. Therefore, the obtained data demonstrate that AR significantly affects postoperative mucosal reparation in CRS patients after functional endoscopic sinusal surgery.

Keywords: allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, mucociliary transport, ciliary dysfunction, functional endoscopic sinusal surgery.

Хронический риносинусит (ХРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, характеризующееся затруднением носового дыхания и выделениями из носа, а также наличием головных болей и снижением обоняния в течение более чем 12 недель [1]. Согласно современным оценкам, распространенность ХРС у детей и взрослых составляет 5–15 % и 11–13 % соответственно [2]. Значимость ХРС в педиатрической практике обусловлена не только его локальными проявлениями, но и системным влиянием на организм, одним из которых является развитие бронхиальной астмы [3].

Исходя из определения ХРС, основным механизмом патогенеза данного заболевания является хроническая воспалительная реакция, однако нарушение мукоцилиарного транспорта также вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование ХРС [1]. В частности, показано, что выраженность дисфункции цилиарного аппарата связана как с тяжестью клинического течения ХРС [4], так и эффективностью его лечения [5]. В ходе ранее проведенных нами исследований продемонстрировано, что, несмотря на значительное улучшение общего состояния после проведения ФЭРСХ, восстановление функционирования цилиарного аппарата у детей занимает длительный период вплоть до года [6]. При этом нарушение МЦТ наряду с персистированием воспаления может рассматриваться в качестве фактора снижения эффективности ФЭРСХ. В этой связи изучение факторов, вносящих вклад в нарушение МЦТ при ХРС, в том числе в послеоперационном периоде, является актуальной фундаментальной и практической задачей [7].

Аллергический ринит (АР) рассматривается в качестве часто встречающейся (26,9 % случаев) сопутствующей патологии у детей с ХРС [8]. Несмотря на роль эозинофильного воспаления в качестве механизма, опосредующего взаимосвязь между АР и ХРС [9], высказывается предположение, что нарушение МЦТ может обуславливать предрасположенность к ХРС у пациентов с АР [10]. Так, в ряде исследований отмечалось увеличение длительности сахаринового теста у пациентов с аллергическим ринитом [11]. У детей с АР отмечалось достоверное увеличение длительности сахаринового теста, причем время транзита сахарина было напрямую взаимосвязано с тяжестью патологии [12], а также количеством симптомов заболевания [13].

В связи с этим целью исследования явилось изучение влияния сопутствующего аллергического ринита на состояние функции цилиарного аппарата слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у детей с ХРС в послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Протокол настоящего исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия). Исследование выполнено в полном соответствии с этическими стандартами и нормами Хельсинской декларации (1964 г.). Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса (Санкт-Петербург, Россия). Перед проведением исследования получено информированное согласие родителей или законных опекунов на участие детей в научно-исследовательской работе.

В ходе работы обследован 131 ребенок с ХРС в возрасте от 4 до 17 лет. В зависимости от наличия сопутствующего аллергического ринита обследуемые распределены на группы с ХРС и сопутствующим АР, включающей 20 пациентов, а также пациентов с ХРС без АР, в состав которой вошло 111 детей. Наряду с наличием аллергического ринита также регистрировались другие сопутствующие патологии, такие как вазомоторный ринит, гипертрофия раковин, искривление носовой перегородки и хронический тонзиллит. Всем обследуемым проводилось оперативное лечение ХРС с использованием функциональной эндоскопической риносинусохирургии (ФЭРСХ) в соответствии со стандартными методиками.

Комплексное обследование выраженности синоназальной патологии у пациентов проводилось до операции и после операции. В частности, оценка качества жизни пациентов с синоназальной патологией проводилась с использованием шкалы Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (SNOT-20) [14]. Эндоскопическое исследование состояния слизистой оболочки носа осуществлялось с применением эндоскопического оборудования KARL STORZ Endoskope (Германия). Данные о наличии корок, рубцов, полипов, отделяемого и отека слизистой оболочки носа интерпретировались с использованием шкалы Lund-Kennedy [15]. Мультиспиральная компьютерная томография проводилась с использованием томографа Somatom Emotion (Siemens Medical Solutions, Германия) для определения степени затенения верхнечелюстной, лобной и клиновидной пазух, передних и задних решетчатых клеток и остиомеatalного комплекса. Полученные данные были использованы для оценки рентгенологических признаков выраженности синоназальной патологии с использованием суммарной оценки по шкале Lund-Mackay [16].

Исследование состояния цилиарного аппарата, морфологии слизистой оболочки носа проводилось с использованием метода видеоцитоморфометрии [17] в предоперационном периоде, а также через 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции. Образец слизистой оболочки носа получали посредством браш-биопсии из средней носовой раковины. Впоследствии полученные клеточные слои смывались в пробирку типа Эппendorф посредством орошения щетки 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида, подогретого до температуры 37 °С. С использованием дозатора 50 мкл клеточной суспензии вносились на предметное стекло с последующим исследованием на микроскопе Nikon Eclipse E200 (Nikon, Япония) и записи 5 последовательных видеофайлов с частотой 70–100 кадров в секунду с применением видеокамеры Basler (Basler AG, Германия). Полученные видеофайлы анализировались с применением программного пакета Multimeter software (MMCSoft, Россия). Помимо этого, полученный образец наносился на предметном стекле посредством цитоцентрифуги Cyto-Tek (Sakura, Япония) с последующим окрашиванием препарата гематоксилином Харриса по Папаниколау и эозино-метиленовым синим по Май-Грюнвальду.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась посредством программного пакета Statistica 11.0 (Statsoft, Tulsa, OK, США). Вследствие отсутствия нормального распределения данных, описательные статистики для количественных показателей включали медиану и соответствующие границы межквартильного интервала. Данные о качественных характеристиках групп обследования представлены в виде процентного выражения присутствия признака от общего количества наблюдений в группе. Оценка достоверности изменения показателей осуществлялась с использованием критерия знаков. Сравнительный анализ показателей между группами проведен с применением U-критериев Манна – Уитни. Различия являлись статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа демографических и клинических характеристик пациентов установлено, что сколько-нибудь значимых различий в возрасте, поле и локализации патологического процесса у пациентов с ХРС с АР и без такового выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики детей с ХРС

в зависимости от наличия сопутствующего АР

Показатель	ХРС без АР	ХРС с АР	p value
Пол, М/Ж, %	61/39	60/40	0,949
Возраст, лет	13,1±3,2	12,3±3,4	0,132

Сторона патологического процесса, %			
Правая	35	34	0,564
Левая	19	29	
Двусторонний	46	37	
Вазомоторный ринит, да (%)	51	51	0,993
Гипертрофия раковин, да (%)	21	27	0,433
Искривление носовой перегородки, да (%)	36	46	0,199
Хронический тонзиллит, да (%)	24	15	0,262
Данные представлены в виде процентного отношения случаев относительно общего количества наблюдений в группе.			
Данные о возрасте обследуемых представлены в виде средней арифметической величины и соответствующих значений стандартного отклонения			

При сравнении интегральных маркеров выраженности синоназальной патологии у пациентов с ХРС в зависимости от наличия АР (табл. 2) установлено, что обследуемые с ХРС без АР характеризуются на 12 % более высокими значениями суммарной оценки по шкале SNOT-20 до операции по сравнению с группой пациентов с ХРС и АР. Сколько-нибудь значимых отличий в оценке по шкалам Lund-Kennedy и Lund-Mackay в предоперационном периоде среди групп выявлено не было. Проведение ФЭРСХ приводило к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению суммарной оценки по шкалам SNOT-20, Lund-Kennedy и Lund-Mackay в обеих группах. При этом достоверных отличий в величине послеоперационной оценки выраженности синоназальной патологии с использованием указанных шкал выявлено не было.

Таблица 2

Оценка маркеров синоназальной патологии у детей с ХРС до и после оперативного лечения в зависимости от наличия аллергического ринита

Период	XPC без АР	XPC с АР	p value
SNOT20			
До операции	38 (33–43)	34 (29–40)	0,013 †
После операции	25 (23–28) *	24 (24–26) *	0,976
Lund-Mackay			
До операции	6 (2–8)	4 (3–8)	0,430

После операции	1 (0–2) *	0 (0–2) *	0,139
Lund-Kennedy			
До операции	8 (4–8)	8 (4–8)	0,838
После операции	3 (0–4) *	2 (0–4) *	0,173

Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного
 интервала; * – достоверность отличий между пред- и послеоперационными значениями при
 $p < 0,05$; † – достоверность отличий между группами пациентов с ХРС с АР и без такового
 при $p < 0,05$

При анализе состояния цилиарного аппарата слизистой оболочки носа в послеоперационном периоде установлено значительное влияние АР на функционирование цилий у пациентов с ХРС (табл. 3). В частности, у пациентов с ХРС без АР через 3 месяца после оперативного лечения отмечается достоверное ($p = 0,050$) снижение доли клеток с подвижными цилиями относительно предоперационных показателей на 38 %. При этом через 9 и 12 месяцев доля клеток с подвижными цилиями в данной группе пациентов превышает исходные значения на 75 % ($p = 0,037$) и 100 % ($p = 0,077$) соответственно. У пациентов с ХРС на фоне АР выраженное практически троекратное снижение доли клеток с подвижными цилиями отмечается через 6 месяцев после ФЭРСХ ($p = 0,070$). Несмотря на некоторое увеличение доли клеток с подвижными цилиями через 9 и 12 месяцев после операции, величина данного параметра не достигает предоперационных значений к концу периода наблюдения. При этом стоит отметить, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в предоперационных значениях данного показателя, доля клеток с подвижными цилиями в 9 и 12 месяцев послеоперационного периода у пациентов с ХРС с АР была вдвое ниже таковой в группе сравнения. Частота биения цилий у обследуемых с ХРС была относительно стабильна. В то же время в конце послеоперационного наблюдения (12 месяцев) частота биения цилий у пациентов с ХРС без АР превышала таковую в группе сравнения на 8 %, однако данные различия лишь приближались к уровню статистической значимости.

Длина цилий у пациентов с ХРС имела некоторую тенденцию к снижению вплоть до 6 месяцев послеоперационного периода. В то же время к 12 месяцам после ФЭРСХ отмечалось приближающееся к значимому ($p = 0,064$) увеличение значений данного показателя на 7 % по сравнению с предоперационными показателями. В группе пациентов с ХРС с сопутствующим АР после оперативного лечения также отмечалось снижение длины цилий, являющееся более чем двукратным по сравнению с исходными значениями ($p = 0,061$). В то же время через 12 месяцев после ФЭРСХ в данной группе детей также отмечалась тенденция к увеличению

изучаемого показателя, составляющего 5 % ($p = 0,080$) по сравнению с базальными значениями. Стоит при этом отметить, что сколько-нибудь значимых отличий у пациентов с ХРС в зависимости от наличия АР на этапах послеоперационного периода выявлено не было.

Также оценивался характер биения цилий с оценкой синхронности их движений. Установлено, что до операции частота синхронного и асинхронного движения цилий у пациентов с ХРС была примерно равной вне зависимости от наличия АР. В то же время через 9 ($p = 0,009$) и 12 ($p = 0,040$) месяцев после ФЭРСХ у пациентов с ХРС без сопутствующего АР отмечалось достоверное увеличение случаев синхронного биения цилий. Напротив, у обследуемых с ХРС в сочетании с АР через 12 месяцев после оперативного лечения отмечалось достоверное уменьшение синхронности цилий с преобладанием случаев асинхронного биения ресничек. При групповом сравнении у пациентов с ХРС и сопутствующим АР отмечались достоверно более выраженные нарушения характера биения ресничек по сравнению с группой пациентов без сопутствующего АР.

Таблица 3

Показатели цилиарной функции эпителия слизистой оболочки полости носа
в послеоперационном периоде в зависимости от наличия АР у пациентов с ХРС

Период	ХРС без АР	ХРС с АР	p value
Доля клеток с подвижными цилиями, %			
До операции	40 (10–80)	60 (10–80)	0,332
Через 3 мес.	25 (1–60) *	60 (40–80)	0,029 †
Через 6 мес.	20 (1–70)	22 (0–75)	0,888
Через 9 мес.	70 (30–80)	33 (6–55)	0,025 †
Через 12 мес.	80 (40–90)	40 (15–70)	0,009 †
Частота биения цилий, Гц			
До операции	7,8 (4,7–9,7)	7,1 (6–8,4)	0,307
Через 3 мес.	6,4 (0–8,2)	7,9 (7–9)	0,048 †
Через 6 мес.	7,4 (0–8,5)	3,6 (0–8,2)	0,487
Через 9 мес.	7,4 (6–9,7)	8,2 (2,7–8,8)	0,984
Через 12 мес.	7,8 (6,4–8,6)	7,2 (0–8,3)	0,075
Длина цилий, мкм			
До операции	5,7 (4,2–6,5)	6,1 (5,2–6,5)	0,409
Через 3 мес.	5,4 (0–6,2)	5,9 (4,6–6,7)	0,096
Через 6 мес.	4,5 (0–6,4)	2,6 (0–5,9)	0,294
Через 9 мес.	5,9 (4,2–6,7)	5,6 (4,1–6,2)	0,442

Через 12 мес.	6,1 (5,5–6,5)	6,4 (5,8–6,5)	0,444
Синхронность биения цилий, % (синхронное/асинхронное)			
До операции	41/59	48/52	0,399
Через 3 мес.	30/70	38/62	0,093
Через 6 мес.	47/53	63/38	0,622
Через 9 мес.	46/54 *	25/75	0,086
Через 12 мес.	57/43 *	25/75 *	0,035 †
Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала, а также процентного отношения случаев относительно общего количества наблюдений в группе; * – достоверность отличий между пред- и послеоперационными значениями при $p < 0,05$; † – достоверность отличий между группами пациентов с ХРС с АР и без такового при $p < 0,05$			

Выживаемость клеток эпителия слизистой оболочки носа также характеризовалась разнонаправленными изменениями в послеоперационном периоде (табл. 4). В частности, у пациентов с ХРС без сопутствующего АР через 3 месяца после ФЭРСХ отмечалось достоверное снижение выживаемости клеток на 28 % по сравнению с предоперационными показателями ($p = 0,031$). В дальнейшем отмечалось увеличение значений данного показателя, причем через 12 месяцев после оперативного лечения у пациентов с ХРС без АР выживаемость клеток превышала исходные значения на 20 % ($p = 0,067$). У обследуемых с ХРС на фоне АР также имелась тенденция к снижению выживаемости эпителия через 3–6 месяцев после оперативного вмешательства, однако значения данного параметра в указанные сроки достоверно не отличались от предоперационных. Несмотря на некоторое увеличение выживаемости клеток к 9 месяцам послеоперационного периода, значения данного показателя к окончанию периода достоверно не отличались от предоперационных. При сравнении показателей выживаемости эпителия слизистой оболочки носа у пациентов с ХРС в зависимости от наличия АР установлено, что значения данного параметра у пациентов без сопутствующего аллергического ринита были достоверно выше таковых в группе сравнения на 36 %.

В группе пациентов с ХРС без АР через 3 месяца после операции отмечалось достоверное ($p = 0,001$) увеличение выраженности дистрофии мерцательного эпителия слизистой оболочки носа по сравнению с предоперационными показателями. Несмотря на то, что впоследствии отмечалось улучшение состояния эпителия, к концу периода наблюдения (12 месяцев) значения данного показателя восстанавливались до предоперационных. Иная картина отмечалась у пациентов с ХРС на фоне АР. В частности, через 6 и 9 месяцев после

проведения ФЭРСХ в данной группе пациентов отмечалось достоверное увеличение частоты случаев выраженной дистрофии эпителия на 70 % ($p = 0,041$) и 88 % ($p = 0,026$) относительно предоперационных значений. При этом к концу периода наблюдения частота случаев выраженной дистрофии эпителия у пациентов с ХРС с сопутствующим АР превышала таковую у пациентов с ХРС без АР на 90 %.

При анализе высоты клеток эпителия слизистой оболочки носа установлено, что в предоперационном периоде у пациентов с ХРС и АР в достоверно большем количестве случаев отмечались призматические клетки. Сколько-нибудь значимых изменений высоты клеток на различных этапах послеоперационного периода в обеих группах выявлено не было.

Таблица 4

Влияние АР на состояние морфологии эпителиоцитов слизистой оболочки носа
у пациентов с ХРС в послеоперационном периоде

Период	ХРС без АР	ХРС с АР	p value
Выживаемость клеток, мин			
До операции	25 (12–30)	25 (15–30)	0,902
Через 3 мес.	18 (0–30)	20 (10–28)	0,642
Через 6 мес.	25 (4–30)	18 (5–30)	0,932
Через 9 мес.	25 (20–30)	23 (15–30)	0,674
Через 12 мес.	30 (22–30)	22 (15–30)	0,025 †
Дистрофия эпителия, % (слабая/умеренная/выраженная)			
До операции	16/36/48	10/46/44	0,787
Через 3 мес.	0/8/92 *	0/20/80	0,504
Через 6 мес.	3/33/64	0/25/75 *	0,143
Через 9 мес.	10/41/49	0/17/83 *	0,645
Через 12 мес.	19/41/39	0/26/74	0,030 †
Высота клеток, % (призматические, кубические, плоские)			
До операции	50/37/9	81/8/8	0,005 †
Через 3 мес.	38/28/31	67/20/13	0,122
Через 6 мес.	47/18/29	31/38/31	0,284
Через 9 мес.	55/24/21	50/33/17	0,910
Через 12 мес.	61/31/8	58/21/21	0,565
Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала, а также процентного отношения случаев относительно общего количества наблюдений в группе; * – достоверность отличий между пред- и послеоперационными			

значениями при $p < 0,05$; † – достоверность отличий между группами пациентов с ХРС с АР и без такового при $p < 0,05$

В ходе исследования также проведена цитологическая оценка браш-биоптатов с целью выявления маркеров инфильтрации слизистой оболочки носа воспалительными клетками (табл. 5). Вне зависимости от наличия АР у пациентов с ХРС в послеоперационном периоде отмечалось увеличение количества нейтрофилов в браш-биоптатах. В то же время сколько-нибудь значимых различий в значениях данного показателя среди групп выявлено не было. В то же время к концу периода наблюдения (12 месяцев) у пациентов с ХРС на фоне АР было выявлено достоверно меньшее количество лимфоцитов в браш-биоптатах слизистой оболочки носа относительно соответствующих показателей в группе сравнения. Значимых отличий в количестве эозинофилов в зависимости от наличия АР выявлено не было, причем медиана данного показателя на всех этапах наблюдения в обеих группах не превышала нуля (данные в таблице не представлены).

Таблица 5

Количество нейтрофилов и лимфоцитов в браш-биоптатах слизистой оболочки носа у детей с ХРС после эндоскопической риносинусохирургии в зависимости от наличия АР

Период	ХРС без АР	ХРС с АР	p value
Нейтрофилы справа до опер-1 (в поле зрения, х400)			
До операции	6 (1–18)	6 (1–35)	0,770
Через 3 мес.	20 (2–40)	15 (8–30)	0,882
Через 6 мес.	4 (0–25)	10 (2–23)	0,312
Через 9 мес.	10 (4–23)	13 (5–30)	0,479
Через 12 мес.	10 (1–22)	5 (1–15)	0,499
Лимофоциты справа до опер-1 (в поле зрения, х400)			
До операции	1 (0–5)	1 (0–5)	0,787
Через 3 мес.	4 (1–7)	3 (3–4)	0,504
Через 6 мес.	1 (0–3)	2 (1–8)	0,143
Через 9 мес.	3 (1–5)	4 (1–8)	0,645
Через 12 мес.	3 (1–5)	1 (1–3)	0,030 †

Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала; * – достоверность отличий между пред- и послеоперационными значениями при $p <$

< 0,05; † - достоверность отличий между группами пациентов с ХРС с АР и без такового при
p < 0,05

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более выраженном нарушении цилиарной функции реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа в послеоперационном периоде у пациентов с ХРС и сопутствующим АР, чем без такового. Несмотря на существующее предположение о роли воспалительной реакции как фактора, обуславливающего взаимосвязь между АР и ХРС [18], результаты проведенного нами исследования показали, что данная коморбидность может быть в значительной степени обусловлена дисфункцией цилиарного аппарата респираторного эпителия.

В целом полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с результатами ранее проведенных работ, свидетельствующих о нарушении функционирования цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у пациентов с АР. В частности, установлено, что у детей с обострением АР отмечается не только снижение частоты биения цилий, но и уменьшение доли клеток с подвижными цилиями [19]. При этом снижение частоты биения цилий было напрямую взаимосвязано с длительностью АР [20]. В то же время химиохирургическое лечение аллергического ринита с использованием аппликации трихлоруксусной кислоты не только снижает выраженность симптомов АР, но и сокращает длительность сахаринового теста [21], также подтверждая наличие взаимосвязи между нарушением МЦТ и развитием АР.

Ультраструктурный анализ цилий у пациентов с ХРС и АР продемонстрировал наличие сходных нарушений, таких как дефекты центральных и периферических микротрубочек, нарушения цилиарной мембранны, а также дезориентацию центральных микротрубочек [22].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что снижение частоты и амплитуды биения цилий на 57,8 % и 73,1 % при экспериментальном АР ассоциировано со снижением подвижности цилий при воздействии аллергена, тогда как воздействие гистамина после кратковременной (30 мин) стимуляции также приводило к достоверному снижению подвижности цилий [23]. Данное наблюдение также согласуется с указаниями цилиостатического эффекта гистамина [24]. Высказывается предположение, что нарушение мукоцилиарного клиренса у пациентов с АР может являться следствием IgE-опосредованной гиперчувствительности [25].

Возможным механизмом нарушений МЦТ при АР может также являться гиперсекреция слизи вследствие избыточной экспрессии MUC5AC, индуцированной ИЛ-17А [26], ИЛ-6, ФНОа [27], ИЛ-31 [28] и гистамином [29].

В то же время в ходе настоящего исследования нами не выявлено значимых различий в количестве эозинофилов в зависимости от наличия АР у пациентов с ХРС, несмотря на то, что в ходе ряда ранее проведенных работ отмечалось увеличение количества эозинофилов в мазке из носа при АР, коррелирующее с длительностью сахаринового теста [30], что может объясняться доминированием нейтрофилассоциированных воспалительных реакций при ХРС.

Учитывая ранее выявленный факт длительного восстановления цилиарной функции слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у пациентов с ХРС в послеоперационном периоде, а также взаимосвязь цилиарной дисфункции в послеоперационном периоде с риском развития осложнений и рецидивов ХРС [6], высказывается предположение, что нарушение функционирования цилиарного аппарата, связанное с АР, может являться фактором риска снижения эффективности хирургического лечения ХРС. Данное предположение также подтверждается установленной ролью АР в качестве фактора обострения ХРС [31]. Более того, отсутствие значимых различий в количестве воспалительных клеток в образцах браш-биопсии свидетельствует о том, что выявленные нарушения МЦТ не обусловлены усилением воспалительной реакции.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие сопутствующего АР замедляет восстановление функциональной активности цилиарного аппарата слизистой оболочки носа после эндоскопического риносинусохирургического лечения ХРС. Как следствие, полученные данные свидетельствуют о возможной роли нарушений цилиарной функции слизистой оболочки носа в качестве связующего звена между аллергическим ринитом и ХРС, также указывая на значимость восстановления мукоцилиарного транспорта в консервативном лечении АР, а также профилактике рецидивов после оперативного лечения ХРС у пациентов с ХРС и АР.

Список литературы

1. Stevens W.W., Lee R.J., Schleimer R.P., & Cohen N.A. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2015. vol. 136. no. 6. P. 1442–1453. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.009.
2. Snidvongs K., Sangubol M., & Poachanukoon O. Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. Current allergy and asthma reports. 2020. vol. 20. no. 8. P. 29. DOI: 10.1007/S11882-020-00924-6.
3. Hamilos D.L. Pediatric chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy. 2015. vol. 29. no. 6. P. 414–420. DOI: 10.2500/AJRA.2015.29.4238.
4. Алексеенко С.И., Дворянчиков В.В., Артюшкин С.А., Барашкова С.В., Аникин И.А.,

Исаченко В.С. Взаимосвязь между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синоназальной патологии у детей с хроническим риносинуситом. // Российская оториноларингология. 2022. Т. 21. № 1. С. 8–18. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-1-8-18.

5. Singh M., Chandra M., Gupta S.C., Sharma D. Role of measurement of nasal mucociliary clearance by saccharine test as a yard stick of success of functional endoscopic sinus surgery. Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India. 2010. vol. 62. no. 3. P. 289–295. DOI: 10.1007/S12070-010-0074-9.
6. Alekseenko S., Karpischenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Anikin I. Ciliary function and sinonal mucosal cytology in pediatric patients with chronic rhinosinusitis during a year after functional endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2021. vol. 59. no. 3. P. 319–327. DOI: 10.4193/RHIN20.642.
7. Алексеенко С.И., Карпищенко С.А., Артюшкин С.А., Корнеенков А.А., Мельник Б.О. Оценка эффективности одномоментной септопластики при выполнении эндоскопических риносинусохирургических вмешательств в детском возрасте // Российская оториноларингология. 2021. Т. 20. № 2 (111). С. 8–13. DOI: 10.18692/1810-4800-2021-2-8-13.
8. Sedaghat A.R., Phipatanakul W., & Cunningham M.J. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2014. vol. 78. no. 2. P. 343–347. DOI: 10.1016/J.IJPORL.2013.12.006
9. Kariyawasam H.H., Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. Current opinion in otolaryngology and head and neck surgery. 2013. vol. 21. no. 1. P. 79–86. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835ac640.
10. Vlastos I., Athanasopoulos I., Mastronikolis N.S., Panogeorgou T., Margaritis V., Naxakis S., Goumas P.D. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. Ear, nose and throat journal. 2009. vol. 88. no. 4. P. 17–19.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19358114> (date of access: 05.12.2022).
11. Mahakit P., Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. Asian Pacific journal of allergy and immunology. 1995. vol. 13. no. 2. P. 119–121.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8703239> (date of access: 05.12.2022).
12. Batmaz S.B., Alicura Tokgöz S. Relationship between nasal mucociliary clearance and disease severity in children with allergic rhinitis: A comparative cross-sectional study. Allergologia et immunopathologia. 2020. vol. 48. no. 2. P. 137–141. DOI: 10.1016/j.aller.2019.06.007.
13. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis. The Laryngoscope. 2009. vol. 119. no. 8. P. 1458–1462. DOI: 10.1002/lary.20146.

14. Piccirillo J.F., Merritt M.G. Jr, Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020. vol. 126. no. 1. P. 41–47. DOI: 10.1067/mhn.2002.121022.
15. Huang Z.Z., Chen X.Z., Huang J.C., Wang Z.Y., Li X., Chen X.H., Lai X.P., Chang L.H., Zhang G.H. Budesonide nasal irrigation improved Lund-Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2019. vol. 276. no. 5. P. 1397–1403. DOI: 10.1007/s00405-019-05327-6.
16. Ting F., Hopkins C. Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis. *Current otorhinolaryngology reports*. 2018. vol. 6. no. 3. P. 271–275. DOI: 10.1007/s40136-018-0215-3.
17. Heffler E., Puggioni F., Peveri S., Montagni M., Canonica G., Melioli G. *World Allergy Organization Journal*. 2018. vol. 11. no. 7. DOI: 10.1186/s40413-018-0186-3.
18. Smart B.A. Pediatric rhinosinusitis and its relationship to asthma and allergic rhinitis. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*. 2005. vol. 18. no. 2. P. 88–98. DOI: 10.1002/ralr.22073.
19. Ozerskaya I., Maljavina U., Geppe N. Ciliary motility of nasal epithelium in children with asthma and allergic rhinitis. *European Respiratory Journal*. 2017. vol. 50. suppl 61. PA4498. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4498.
20. Ohashi Y., Nakai Y., Kihara S., Ikeoka H., Takano H., Imoto T. Ciliary activity in patients with nasal allergies. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1985. vol. 242. no. 2. P. 141–147. DOI: 10.1007/BF00454413.
21. Unsal Tuna E.E., Ozbek C., Koç C., Ozdem C. Evaluation of nasal symptoms and mucociliary function in patients with allergic rhinitis treated with chemosurgery using trichloroacetic acid. *American journal of otolaryngology*. 2008. vol. 29. no. P. 37–41. DOI: 10.1016/j.amjoto.2006.12.006.
22. Maurizi M., Paludetti G., Todisco T., Almadori G., Ottaviani F., Zappone C. Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis. *Rhinology*. 1984. vol. 22. no. 4. P. 233–240.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6522974/> (date of access: 05.12.2022).
23. Liu C., Pang C., Chen D.S., Wang J., Yi W.Q., Yu N., Chen L. In vivo visualization and analysis of ciliary motion in allergic rhinitis models induced by ovalbumin. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2022. vol. 247. no. 14. P. 1287–1297. DOI: 10.1177/15353702221088781.

24. Lee M.C., Kim D.W., Kim D.Y., Rhee C.S. The effect of histamine on ciliary beat frequency in the acute phase of allergic rhinitis. *American journal of otolaryngology*. 2011. vol. 32. no. 6. P. 517–521. DOI: 10.1016/j.amjoto.2010.11.003.
25. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. Impact of IgE-mediated hypersensitivity on nasal mucociliary clearance. *Archives of otolaryngology-head and neck surgery*. 2010. vol. 136. no. 8. P. 801–806. DOI: 10.1001/archoto.2010.131.
26. Tang H., Wang H., Bai J., Ding M., Liu W., Xia W., Luo Q., Xu G., Li H., Fang J., Nasal Health Group and China. Sensitivity of MUC5AC to topical corticosteroid is negatively associated with interleukin-17A in patients with allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2012. vol. 26. no. 5. P. 359–364. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3795.
27. Wang W., Zheng M. Mucin 5 subtype AC expression and upregulation in the nasal mucosa of allergic rhinitis rats. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012. vol. 147. no. 6. P. 1012–1019. DOI: 10.1177/0194599812460977.
28. Shah S.A., Ishinaga H., Hou B., Okano M., Takeuchi K. Effects of interleukin-31 on MUC5AC gene expression in nasal allergic inflammation. *Pharmacology*. 2013. vol. 91. no. 3–4. P. 158–164. DOI: 10.1159/000346609.
29. Wang Z., Li P., Li Y., Zhang Q., Qu Q., Qi Y. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi. *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2011. vol. 25. no. 20. P. 943–946. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/journals/101303164/> (date of access: 05.12.2022).
30. Mikolajczyk M., Janukowicz K., Majewska E., Baj Z. Impact of Allergic Rhinitis on Nasal Mucociliary Clearance Time in Children. *International archives of allergy and immunology*. 2019. vol. 174. no. 4. P. 297–303. DOI: 10.1159/000499740.
31. Kwah J.H., Somanı S.N., Stevens W.W., Kern R.C., Smith S.S., Welch K.C., Conley D.B., Tan B.K., Grammer L.C., Yang A., Schleimer R.P., Peters A.T. Clinical factors associated with acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020. vol. 145. no. 6. P. 1598–1605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.023.