На правах рукописи

ЧЕРНЫХ

Наталья Михайловна

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ В УСЛОВИЯХ ЙОДДЕФИЦИТНОГО РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

3.1.3 – Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Иркутск– 2023

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Научный консультант:

Носуля Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий учебного отдела ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Официальные оппоненты:

Юнусов Аднан Султанович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по детству ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России».

Мирошниченко Нина Александровна – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Магомедов Магомед Маллаевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 202__ г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 72.1.012.01 на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ по адресу: 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ или на сайте www.nikio.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 202__ г.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук Лучшева Ю.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хронический ринит встречается у 20 % населения и подразделяется на аллергический, инфекционный и неаллергический/неинфекционный (у 50 % пациентов) [Bachert C. et al., 2006]. К особой форме неаллергического/неинфекционного ринита относят гормональный ринит, который наблюдается при эндокринной дисфункции различного генеза [van Rijswijk J. B. et al., 2005; Dykewicz M. S. et al., 2007; McRae P., 2008]. Недостаточно изученным эндотипом неаллергического/неинфекционного ринита является ринит, ассоциированный с гипотиреозом, впервые описанный в начале XX века F. J. Novak (1927). Одним из следствий гипофункции щитовидной железы (ЩЖ) является постоянная назальная обструкция, которая рассматривается в качестве важного клинического симптома хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом [Агеева С. А., 1975; Proetz A. W., 1948].

Клинические проявления ринита при гипотиреозе не всегда соответствуют типичной симптоматике, что наряду с недостаточной осведомлённостью врачей о назальных проявлениях тиреоидной патологии является источником ошибочных диагностических заключений, а общепринятые методы консервативного и хирургического лечения в этих случаях не приводят к желаемым результатам.

Несмотря на то, что, по данным отечественных учёных и оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) частота встречаемости заболеваний ЩЖ среди населения земного шара составляет примерно 6 %, что сопоставимо с уровнем распространённости сахарного диабета и болезней сердечно-сосудистой системы, а повышенный риск развития йоддефицитных заболеваний является реальным для 2 млрд жителей Земли [Дедов И. И. и др., 2006; Платонова Н. М., 2015; Taylor P. N. et al., 2018], до настоящего времени всестороннее изучение распространённости, патогенеза,

клинических проявлений и особенностей лечения хронического ринита при гипотиреозе в йоддефицитных регионах РФ не проводилось.

Степень разработанности темы проблемы

Существенный вклад в изучение распространённости, патогенеза, диагностики, лечения патологии ЩЖ и оториноларингологических проявлений гипотиреоза внесли отечественные и зарубежные исследователи [Агеева С. А., 1975; Балаболкин М. И. и др., 2007; Proetz A. W., 1948]. Вместе с тем, несмотря на то, что наличие зависимости между гипотиреозом и изменениями слизистой оболочки (СО) полости носа впервые было отмечено в начале XX века [Novak F. J., 1927], проблема хронического ринита на фоне тиреоидной дисфункции остаётся одним из наименее изученных разделов современной оториноларингологии. До настоящего времени не изучены процессы, лежащие в основе отёчно-пролиферативных изменений СО полости носа и её функциональных нарушений на фоне дефицита тиреоидных гормонов, в частности, тироксина и трийодтиронина.

Существенный вклад в формирование важных с точки зрения патогенеза ринита изменений вносит оксид азота (NO), избыточная продукция которого сопровождается повреждением мерцательного эпителия, увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, возникновением тканевой гипоксии и локальным отёком СО носовой полости [Голиков П. П., 2004; Ким И. А., 2009], однако до настоящего времени не изучены локальные концентрации NO и его метаболитов в назальном секрете, их содержание в сыворотке крови и влияние на механизмы развития нарушений в полости носа при хроническом рините на фоне гипотиреоза.

Одним из основных факторов индукции фиброза в дыхательных путях и потенцирования апоптоза клеток респираторного эпителия, хемотаксиса макрофагов, Т-лимфоцитов и поддержания воспалительных изменений респираторного тракта является трансформирующий ростовой фактор β

(TGF-β, transforming growth factor β) [Суркова Е. А. и др., 2008; Fichtner-Feigl S. et al., 2006]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют доказательства роли TGF-β1 в патогенезе хронического ринита при гипофункции ЩЖ.

Кроме этого, анализ результатов клинических исследований не подтверждает эффективность заместительной гормональной терапии при рините, ассоциированном с гипотиреозом [Dykewicz M. S. et al., 2007], отсутствуют объективные данные, позволяющие оценить влияние других методов медикаментозного лечения на проявления хронического ринита при гипотиреозе, в связи с чем эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения хронического ринита при гипотиреозе на основе анализа его распространённости, изучения патогенетических механизмов и клинических проявлений в йоддефицитных регионах (на примере Восточной Сибири).

Задачи исследования

1. Определить распространённость хронического ринита у пациентов с гипофункцией щитовидной железы, проживающих в йоддефицитном регионе.
2. Исследовать особенности, структуру, частоту, чувствительность, специфичность и диагностическую информативность субъективных признаков хронического ринита при гипотиреозе.
3. Изучить влияние хронического ринита при гипотиреозе на качество жизни пациентов.
4. Исследовать характер, структуру, частоту, чувствительность, специфичность и диагностическую информативность эндоскопических изменений полости носа у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе.

5. Изучить особенности и диагностическую значимость назальной обструкции, нарушений обоняния и мукоцилиарной активности слизистой оболочки носа при хроническом рините, ассоциированном с гипотиреозом.

6. Определить содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови и назальном секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и оценить их уровни в зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания.

7. Изучить содержание трансформирующего ростового фактора TGF-β1 в сыворотке крови и назальном секрете пациентов с хроническим ринитом и оценить его вклад в возникновение клинико-функциональных нарушений при рините, ассоциированном с гипотиреозом.

8. На основе полученных данных разработать алгоритм диагностики хронического ринита при гипотиреозе.

9. Предложить патогенетически обоснованное лечение с целью контроля симптомов хронического ринита у пациентов с гипотиреозом.

Научная новизна исследования

1. Впервые изучена распространённость хронического ринита при гипотиреозе в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири на примере Иркутской области.

2. Впервые исследованы и систематизированы особенности и диагностическая информативность субъективных и эндоскопических признаков ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

3. Впервые изучено влияние хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, на качество жизни пациентов.

4. Впервые определены параметры функционального состояния полости носа по данным передней активной риноманометрии, ольфактометрии и оценки мукоцилиарного транспорта у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе.

5. Впервые изучена роль метаболитов оксида азота и трансформирующего ростового фактора TGF-β1 в патогенезе ринита на фоне гипотиреоза.

6. На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

7. Впервые показано, что важным компонентом эффективного контроля симптомов хронического ринита при гипотиреозе является не только заместительная монотерапия левотироксином, но и её сочетание с интраназальными глюкокортикостероидами, ингибирующими синтез и экспрессию патогенетически значимых метаболитов и цитокинов в назальном секрете.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные результаты исследования распространённости хронического ринита на фоне гипотиреоза использованы при формировании базы данных Министерства здравоохранения Иркутской области «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью» и планировании объёмов оториноларингологической помощи при хроническом рините пациентам с гипотиреозом и диспансеризации в эндемичном йоддефицитном регионе.

2. Выявленные наиболее информативные и диагностически значимые субъективные проявления и объективные симптомы ринита у пациентов с гипотиреозом могут найти применение при оценке эффективности лечения хронического ринита.

3. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, может быть использован оториноларингологом в амбулаторных и стационарных лечебно-профилактических учреждениях.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Распространённость хронического ринита при гипотиреозе среди населения, проживающего на территории эндемичного йоддефицитного региона, составляет 2529,8 ± 20,2 чел. на 100 тыс. населения и существенно превышает опубликованные данные по распространённости аллергического и неаллергического негормонального ринита.

2. Хронический ринит является одним из ранних проявлений гипотиреоза и оказывает более выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, чем аллергический и неаллергический негормональный ринит.

3. Частота и выраженность наиболее информативных диагностических признаков хронического ринита при гипотиреозе отличается от клинических проявлений аллергического и неаллергического негормонального ринита, что следует учитывать при дифференциальной диагностике этих заболеваний.

4. Существенный вклад в формирование стойких отёчно-гипертрофических изменений слизистой оболочки носа и функциональных нарушений при хроническом рините при гипотиреозе вносит гиперпродукция TGF-β1 и метаболитов NO, в связи с чем для достижения медикаментозно индуцированной ремиссии назальных симптомов, кроме заместительной гормональной терапии, показано курсовое применение топических глюкокортикостероидов.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику оториноларингологических отделений Клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», ОГБУЗ «Усть - Илимская городская больница», ГАУЗ «Агинская окружная больница» Забайкальского края. Результаты диссертационного исследования используются при

формировании баз данных Министерства здравоохранения Иркутской области, в учебно-педагогическом процессе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России при проведении практических занятий и чтении лекций студентам, ординаторам, аспирантам и ЛОР-врачам.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Иркутского отделения Российского общества оториноларингологов (Иркутск, 2010, 2014, 2017), 18-м съезде оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2011), конференции Российского общества ринологов с международным участием (Красноярск, 2012), 2-м, 3-м, 4-м, 6-м, 7-м, 8-м, 10-м, 11-м Петербургских форумах оториноларингологов (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2017, 2018, 2019, 2021, 2022), конференции Российского общества ринологов (Санкт-Петербург, 2014), 13-м, 15-м, 16-м Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2014, 2016, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии у взрослых и детей» (Иркутск, 2014), International Society of Infection and Allergy of the Nose and the International Rhinology Society supported by the Pan Arab Rhinology Society (ISIAN-IRS-PARS; Dubai, UAE, 2014), 3rd Congress of European Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery (ORL-HNS; Prague, Czech Republic, 2015), Конференции оториноларингологов Сибирского федерального округа «Современные вопросы оториноларингологии» (Иркутск, 2015), XIX съезде оториноларингологов России (Казань, 2016), Междисциплинарной научно-практической конференции, посвящённой 95-летию преподавания оториноларингологии в Восточной Сибири (Иркутск, 2017), 4-м

Всероссийском форуме оториноларингологов России с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (Москва, 2018), Междисциплинарной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию создания Иркутского областного научного ЛОР-общества «Современные вопросы оториноларингологии» (Иркутск, 2018), Межрегиональной конференции «Современные вопросы оториноларингологии», посвящённой 100-летию Иркутского государственного медицинского университета (Иркутск, 2019).

Апробация работы состоялась 01.12.2022 на расширенном совместном заседании Проблемной комиссии «Хирургия, травматология и анестезиология» и кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 21 от 01.12.2022).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 35 печатных работ, из них 18 – в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 213 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы (266 источников, в том числе 95 публикаций отечественных и 171 – зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 31 рисунками и 39 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С целью изучения распространённости хронического ринита при гипотиреозе на территории Иркутской области и его удельного веса в структуре патологии носа и околоносовых пазух (ОНП) была проанализирована обращаемость в поликлиники (№ 1, № 4, № 8) г. Иркутска и городов Иркутской области (г. Шелехов, Зима, Тайшет, Черемхово, Усть-Илимск) за период с 2014 по 2016 гг. Всего было проанализировано 63 281 обращений в поликлиники г. Иркутска и Иркутской области.

В профильных подразделениях (оториноларингологическом отделении, эндокринологическом кабинете консультативно-диагностической поликлиники) Клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено открытое сравнительное проспективное исследование в период с 2009 по 2020 гг. В исследовании приняли участие 580 пациентов с установленным диагнозом гипотиреоза, длительно (в среднем 4,8 года) находившихся под наблюдением и получавших заместительную терапию левотироксином. С момента появления симптомов ринита у обследованных до установления диагноза гипотиреоза прошло в среднем 1,3±0,4 года. По результатам комплексного обследования из исследования были исключены 137 человек по следующим причинам: 84 пациента – в связи с наличием у них аллергического ринита (АР); 48 пациентов – с клинически значимой деформацией носовой перегородки; 5 пациентов – в связи с наличием хронического риносинусита.

Оставшиеся 302 из 443 обследованных, у которых были выявлены признаки хронического (неаллергического, неинфекционного) ринита, составили основную группу. Критерии включения в основную группу (хронический ринит, гипотиреоз):

1) наличие субъективных и эндоскопических симптомов ринита;

2) наличие тиреоидной патологии – гипотиреоза по результатам обследования у эндокринолога и данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ.

Среди обследованных основной группы преобладали лица женского пола (98,7 %), средний возраст которых составил 53,3 ± 1,2 года, что соответствует общим закономерностям возрастно-полового распределения лиц с патологией ЩЖ. У всех пациентов основной группы были исключены иные формы хронического ринита – инфекционный, атрофический, аллергический, вазомоторный (профессиональный, медикаментозный, психогенный, пищевой, неаллергический с эозинофильным синдромом).

Результаты обследования пациентов основной группы сопоставлялись с данными, полученными при обследовании лиц с негормональным неаллергическим ринитом (n = 112), АР (n = 128) и ринологически здоровых людей (n = 104). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

С целью контроля симптомов назальной обструкции у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (n = 60) применялся интраназальный глюкокортикостероид (ИНГКС) – инсуффляции мометазона по 2 дозы (100 мкг) в каждую половину носа 2 раза в сутки в течение 60 дней. У всех пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата, побочные эффекты отсутствовали.

Методы обследования пациентов

Клиническое обследование пациентов основывалось на анализе жалоб и данных анамнеза заболевания, результатах стандартного осмотра ЛОР-органов с эндоскопией полости носа, эндокринологического и аллергологического исследований, функциональных исследований, определения содержания метаболитов оксида азота и TGF-β1 в плазме крови и назальном секрете больных хроническим ринитом при гипотиреозе.

Исследование жалоб и данных анамнеза. Для оценки характера и частоты ринологических симптомов при гипотиреозе использовали специально созданную анкету-опросник, которая включала данные анамнеза, характеристику субъективных ощущений и другие вопросы. Выраженность симптома пациенты оценивали самостоятельно (в баллах) с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), различая следующие позиции: 0 баллов – отсутствие симптома; 1–3 балла – незначительное нарушение, которое не оказывает существенного влияния на самочувствие и повседневную активность пациента; 4–6 баллов – отчётливое нарушение, оказывающее умеренное влияние на самочувствие и повседневную активность пациента; 7–10 баллов – выраженная степень проявления симптома, оказывающая отчётливое отрицательное влияние на самочувствие и повседневную активность пациента

Исследование проходимости полости носа проводили методом передней активной риноманометрии (ПАРМ) на риноманометре РС 300 (ATMOS, Германия) при постоянном давлении 150 Па. При этом регистрировали значения объёмного воздушного потока, проходящего через правую и левую половины носа, суммарный объёмный поток (СОП), а также суммарное сопротивление (СС) и сопротивление каждой половины носа в отдельности. При интерпретации результатов ПАРМ учитывали различия между интервалами значений соответствующих показателей. В частности, параметры СОП в интервале от 699 до 500 $см^3/с$ и колебания СС в пределах 0,29–0,39 $Па/см^3/с$ расценивались, как 1-я (лёгкая) степень нарушения носового дыхания; СОП от 499 до 300 $см^3/с$ и СС в пределах 0,4–0,49 $Па/см^3/с$, как 2-я (среднетяжёлая) степень; СОП $\leq$ 299 $см^3/с$ и значения СС $\geq$ 0,5 $Па/см^3/с$, как 3-я (тяжёлая) степень назальной обструкции [Черных Н. М., 2011].

Исследование мукоцилиарного транспорта выполняли при помощи сахаринового теста (1/4 часть таблетки пищевого сахарина помещали на

поверхность нижней носовой раковины и отмечали время появления у пациента вкусовых ощущений в минутах).

Исследование обоняния осуществляли с помощью пахучих веществ ольфакторного и ольфакторно-тригеминально-глоссофарингеального действия. Для количественной оценки обоняния применяли различные разведения настойки валерианы (от 0,8 до 0,0062 – всего 8 разведений) и уксусной кислоты (от 0,8 до 0,0007 – всего 11 разведений). Референсные значения порогов обоняния составили для восприятия и распознавания пахучих веществ ольфакторного действия 0,0125 и 0,025, смешанного действия – 0,025 и 0,5, соответственно [Кицера А. Е., 1976].

Концентрацию метаболитов NO (нитритов + нитратов (NO_x)**) в носовом секрете и сыворотке крови** регистрировали колориметрическим методом по окраске в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли, измеряя оптическую плотность при длине волны 540 нм.

Определение содержания трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) в носовом секрете и сыворотке крови осуществляли твёрдофазным иммуноферментным методом (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) с использованием стандартных диагностических систем Bender Medsystems (Австрия) на микропланшетном фотометре Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Исследование качества жизни (КЖ) пациентов осуществляли с помощью русскоязычной версии опросника SF-36 (The Short Form 36). Результаты исследования рассчитывали с помощью существующих «ключей» параметров физического и психического здоровья [Ware J. E. et al., 1993].

Статистические методы исследования

Расчёт объёма достаточного количества единиц наблюдения проводили с использованием формулы бесповторной выборки [Мерков А. М., Поляков Л. Е., 1974]. Основную группу составили 302 пациента, что обеспечило достоверность выборочного исследования с учётом рассчитанного ранее объёма (226 обследованных).

Для экстраполяции выборочных результатов на генеральную совокупность (т. е. население Иркутской области) с оценкой доверительных границ использовали следующую формулу [Белицкая Е. Я., 1972; Мерков А. М., Поляков Л. Е., 1974]:

$$P_{\text{ген.}} = P_{\text{выб.}} \pm tm,$$

где $P_{\text{ген.}}$ – значение показателя в генеральной совокупности;

$P_{\text{выб.}}$ – значение показателя в выборочной совокупности;

t – доверительный коэффициент Стьюдента;

m – ошибка показателя.

$$P_{\text{выб.}} = \frac{\text{число пациентов с патологией ЩЖ на территории, имеющих хронический ринит}}{\text{численность выборки (население Иркутской области)}} \times 100000$$

$$m = \sqrt{\frac{P_{\text{выб.}} \times (100000 - P_{\text{выб.}})}{n}},$$

где n – число единиц наблюдения в выборочной совокупности.

Полученные результаты анализировали с использованием пакета статистических программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Для проверки совокупностей на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Для количественных данных рассчитывали средние значения и их ошибки ($M \pm m$). С учётом нормального распределения производили расчёт с использованием критерия Стьюдента с 95%-м доверительным интервалом; парного критерия Стьюдента (для зависимых выборок). Для анализа таблиц сопряжённости применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления связи между параметрами вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r), Хи-квадрат

с поправкой Йетса и соответствующий ему уровень статистической значимости. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью определения диагностической значимости симптомов хронического ринита при гипотиреозе учитывали значение таких показателей, как чувствительность, специфичность при сравнении пациентов с хроническим ринитом, ассоциированном с гипотиреозом, АР, неаллергическим негормональным ринитом. Показатели чувствительности и специфичности в интервале их значений - 70-90% расценивали как имеющие умеренные диагностическое значение, а 90-100% - как высокие [Литвин А.А. и др., 2008; Тишков А.В. и др., 2012].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распространённость хронического ринита при гипотиреозе и клиническая характеристика пациентов

В соответствии с использованной методикой статистического анализа, распространённость хронического ринита при гипотиреозе в Иркутской области составила 2529,8 ± 20,2 чел. на 100 тыс. населения. Полученные результаты свидетельствуют о значительной (2529,8 на 100 тыс.) распространённости в популяции хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, что почти в 2 (1,8) раза превышает распространённость среди взрослого населения острого синусита – 1420 случаев на 100 тыс. взрослого населения [Крюков А. И. и др., 2012]. Хронический ринит на фоне гипотиреоза в Иркутской области встречается в 15 раз чаще, чем АР. По данным эпидемиологических исследований, 10–25 % населения страдают АР, но по официальной статистике – до 1 % (167,2 на 100 тыс. населения). Это обусловлено гиподиагностикой заболевания, нежеланием пациентов обращаться за медицинской помощью по поводу ринита [Назарова Е. В., Ильина Н. И., 2012]. Как известно, применявшийся в исследовании выборочный метод отличается статистической достоверностью результатов, что позволяет сделать заключение о высокой распространённости хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом и свидетельствует об актуальности

изучения особенностей его клинического течения у населения йоддефицитных территорий, к которым принадлежит Иркутская область.

По данным комплексного эндокринологического обследования, у большинства пациентов с гипотиреозом и симптомами хронического ринита ЩЖ (90,0%) не была увеличена. При пальпаторном исследовании увеличение ЩЖ в соответствии с критериями ВОЗ (2007) было выявлено лишь у 25 (8,3%) пациентов с хроническим ринитом, которое соответствовало 1-й и в редких случаях – 2-й степени ($n = 5$; 1,7%). У большинства обследованных ($n = 272$; 90,0%) размеры ЩЖ были оценены как 0-я степень увеличения – железа не видна и не пальпируется. По данным ультразвукового исследования, нормальная и пониженная эхогенность ткани ЩЖ регистрировалась практически с одинаковой частотой (51,7% и 48,3 %, соответственно; $p > 0,05$). Отмечено преобладание неоднородной структуры тиреоидной ткани у 82,7% пациентов, у 41,7% обследованных были выявлены очаговые изменения ЩЖ, у 31,8% – признаки тиреоидита. Нозологические формы патологии ЩЖ, сопровождавшиеся гипотиреозом, которые были выявлены у обследованных, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Нозологические формы патологии щитовидной железы у обследованных с хроническим ринитом (n=302)

Нозологические формы патологии щитовидной железы	Частота встречаемости хронического ринита	
	n	*Доля,* %
Аутоиммунный тиреоидит	96	31,8
Многоузловой зоб	126	41,7
Послеоперационный гипотиреоз	55	18,2
Диффузный йоддефицитный зоб	25	8,3
Всего	302	100,0

Среднее содержание гормонов ЩЖ у пациентов основной группы составило: тиреотропный гормон (ТТГ) – 4,01 ± 0,43 мкМЕ/мл; свободный тироксин (свТ4) – 14,3 ± 0,3 пмоль/л (при норме для ТТГ 0,23–3,4 мкМЕ/мл;

для свТ4 – 10,2–23,5 пмоль). По уровню ТТГ пациенты были распределены следующим образом: компенсированный гипотиреоз – 62,0% (n = 187), некомпенсированный гипотиреоз – 38,0% (n = 115). Все обследованные находились под наблюдением эндокринолога и получали заместительную терапию L-тироксином в дозе от 12,5 до 150 мг в сутки не менее 1 года; компенсация тиреоидной недостаточности не достигалась у 38,0% пациентов, несмотря на заместительную терапию тиреоидными гормонами.

Субъективные признаки хронического ринита при гипотиреозе

Длительность возникновения симптомов ринита при компенсированном гипотиреозе составила 6,1±0,4 года, а при некомпенсированной форме - 3,3±0,1 года. Субъективная оценка показала, что у пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом отмечались жалобы на нарушение носового дыхания (98,3%), ринорею (81,5 %) и нарушение обоняния (23,2%). *Выраженную назальную обструкцию* (7–10 баллов по ВАШ) более чем в 4 раза чаще обнаруживали в группе пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом (14,9%), чем при других формах хронического ринита (аллергического и неаллергического негормонального – 3,1% и 3,6%, соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом чаще встречались *среднетяжелые* (60,9% больных) и *выраженные* (39,1% обследованных) нарушения дыхательной функции носа, а у обследованных с компенсированным гипотиреозом - напротив, в 2 раза чаще (66,8% обследованных) наблюдались *легкие* (1-3 балла по ВАШ) симптомы назальной обструкции.

Ещё одной важной особенностью назальной обструкции при гипотиреозе, по сравнению с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом, является чёткая *временная зависимость с более выраженными проявлениями в ночное время* (у 85,4% пациентов), (чувствительность признака составила 85,4%, специфичность - 70%, соответственно), что свидетельствует о дифференциально-диагностической значимости этого симптома.

Одним из признаков хронического ринита независимо от его этиологии являются *обонятельные расстройства*. У пациентов с некомпенсированным гипотиреозом *нарушения обоняния* встречались в 1,5 раза чаще (у 32,0% обследованных), чем при компенсированном (у 22,0%). Чувствительность этого признака при сравнении основной группы и обследованных с АР и неаллергическим негормональным ринитом была одинаковой и составила - 23,2%, а специфичность - достаточно высокой – 76,6% и 83,9%, соответственно, что свидетельствует о том, что данный симптомом следует учитывать при диагностике хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

Жалобы на *вязкие слизистые выделения* из носа регистрировали с высокой частотой как среди пациентов с хроническим ринитом и некомпенсированным уровнем тиреоидных гормонов (90,4% больных), так и с компенсированным гипотиреозом (77,0%). Анализ признака «*Наличие вязкого слизистого отделяемого»* позволил установить, что его чувствительность составляет 81,5 %, что свидетельствует о высокой вероятности наличия *вязких слизистых выделений* из носа у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе по сравнению с обследованными с ринитом другой этиологии. Специфичность данного признака составила 50,0% при сравнении основной группы с АР и 89,2% - при сопоставлении пациентов с гипотиреозом и неаллергическим негормональным ринитом.

Исследование КЖ пациентов с хроническим ринитом, ассоциированным с гипотиреозом, показало, что наиболее значимые интегральные показатели физического (PH, Physical Health) и психологического (MH, Mental Health) компонентов здоровья гормонального ринита (51,1 ± 2,0 и 53,2 ± 2,1) отличались в худшую сторону от аналогичных показателей у пациентов с аллергическим (65,1 ± 2,7 и 64,9 ± 3,0; $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) и неаллергическим негормональным (61,2 ± 2,7 и 63,1 ± 2,7; $p < 0,01$) ринитом (Рисунок 1).

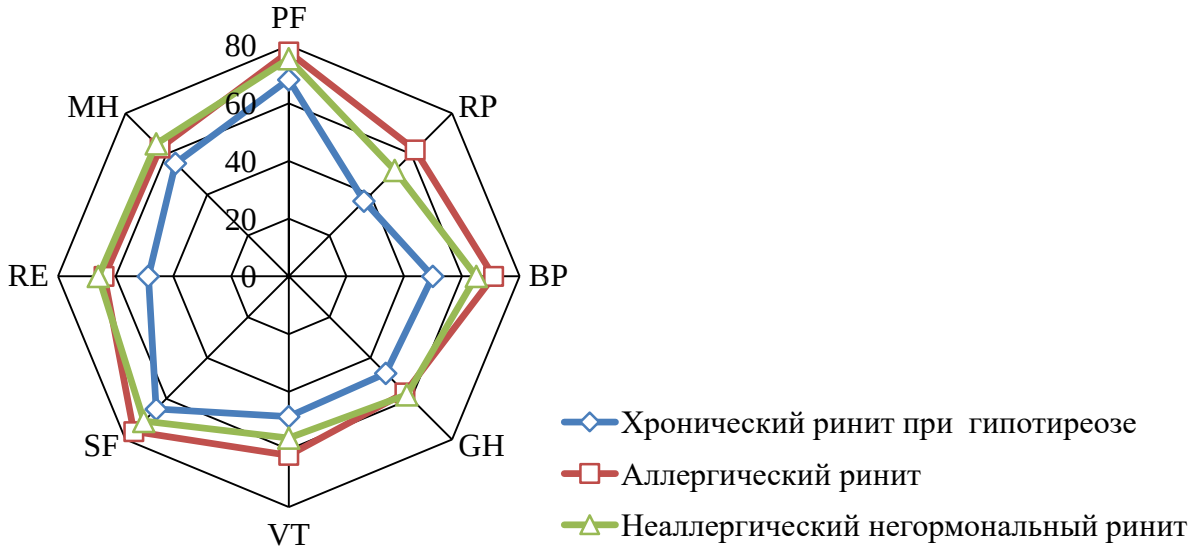


Рисунок 1 – Средние показатели качества жизни у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом

Полученные данные свидетельствуют о более существенном отрицательном влиянии на все параметры КЖ симптомов хронического ринита при гипотиреозе, чем при аллергии или неаллергическом негормональном рините.

Эндоскопические признаки хронического ринита при гипотиреозе

Согласно полученным данным, у 282 (93,4%) обследованных с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза была выявлена стойкая гиперемия СО носовой полости, несколько реже у пациентов в носовых ходах определялось вязкое слизистое отделяемое (n=246, 81,5 %) и отёчно-гипертрофические изменения носовых раковин (n=236, 78,1 %).

Чувствительность такого признака, как *«Наличие вязкого слизистого (муцинозного) отделяемого в полости носа»* при сравнении обследованных с хроническом ринитом на фоне гипотиреоза и АР составила 81,5 %, специфичность – 50,0%. Результаты, полученные у больных основной группы и обследованных с неаллергическим негормональным ринитом, были высокими – 81,5% (чувствительность) и 89,3% (специфичность), что свидетельствует о диагностической значимости данного симптома.

Чувствительность признака *«Отёчно-гипертрофические изменения слизистой оболочки полости носа»* при сравнении пациентов с ринитом на фоне гипотиреоза и АР составила 78,1 %, специфичность –23,4% и была сопоставима с данными полученными у пациентов с неаллергическим негормональным ринитом (78,1% и 35,9%, соответственно). Следовательно, данные эндоскопические признаки имеют умеренное диагностическое значение для постановки диагноза хронический ринит, ассоциированный с гипотиреозом.

Результаты функциональных исследований

Учитывая, что ведущим симптомом хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, является назальная обструкция, функциональное исследование носового дыхания играет важную роль при диагностике данной патологии. Результаты *объективного контроля проходимости носа с помощью ПАРМ* показали, что средние значения СОП и СС у пациентов с ринитом при гипотиреозе (473,6 ± 21,0 $см^3/с$ и 0,4 ± 0,03 $Па/см^3/с$) были сопоставимы с соответствующими показателями у обследованных с аллергическим (432,0 ± 18,8 $см^3/с$ и 0,41 ± 0,03 $Па/см^3/с$) и неаллергическим негормональным (482,1 ± 20,3 $см^3/с$ и 0,44 ± 0,01 $Па/см^3/с$) ринитом. Средние значения СОП и СС у пациентов с компенсированным гипотиреозом (492,3 ± 18,1 $см^3/с$ и 0,39 ± 0,01 $Па/см^3/с$) отличались от аналогичных показателей у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом (429,6 ± 20,0 $см^3/с$ и 0,42 ± 0,01 $Па/см^3/с$; соответственно, $p<0,05$). У 66,8 % пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе были выявлены 2-я и 3-я степени назальной обструкции. При этом среднетяжёлые (2-й степени) проявления затруднения носового дыхания (у 43,3% обследованных) регистрировалось почти в 1,5–1,8 раза чаще, чем лёгкие (у 28,1 % пациентов) и тяжёлые (у 23,5%). Выраженные нарушения носового дыхания по данным ПАРМ при рините, ассоциированном с гипотиреозом (23,5%) и АР (21,8%), встречались в 2 раза чаще, чем при негормональном неаллергическом рините (10,7%). Выраженные проявления назальной

обструкции встречались только у обследованных с некомпенсированным гипотиреозом, а легкие и среднетяжелые нарушения носового дыхания - у пациентов с компенсированной недостаточностью гормонов ЩЖ.

Одним из важнейших защитных механизмов СО полости носа является *МЦТ*. Показатели сахаринового теста при хроническом рините с гипотиреозом (17,0 ± 0,9 мин) были сопоставимы с показателями МЦТ у обследованных с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом (15,7 ± 1,2 и 17,7 ± 1,07 мин, соответственно; $p > 0,05$), что свидетельствует об уязвимости мукоцилиарной функции в целом независимо от этиологии ринита. Среднее значение МЦТ у пациентов с компенсированным гипотиреозом было достоверно меньше (15,9±0,6 мин), чем с некомпенсированным (19,4±0,7 мин, соответственно; $p<0,001$). У обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе почти в 2 раза чаще наблюдались выраженные изменения времени мукоцилиарной активности, превышавшие 20-минутный период (у 25,0% обследованных), чем у пациентов с АР (13,3%) и неаллергическим негормональным ринитом (14,2%).

Одним из распространённых симптомов при хроническом рините и гипотиреозе было *снижение обоняния*. У пациентов с ринитом, ассоциированном с гипотиреозом, почти в 3 раза были повышены пороги восприятия ольфакторных стимулов, по сравнению с больными АР и неаллергическим негормональным ринитом (23,8% и 6,3%, соответственно; $p < 0,001$). Выявлено снижение распознавания ольфакторных стимулов (53,7% и 20,3%, соответственно; $p < 0,001$), в 6 раз чаще встречались отклонения от нормативных значений порогов восприятия смешанных запахов (18,2% и 3,1%, соответственно; $p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о преобладании у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе обонятельных нарушений смешанного характера. Клиническое значение этого факта заключается в существовании выраженной

комбинированной обонятельной дисфункции при хроническом рините, ассоциированном с гипотиреозом.

Метаболиты NO в носовом секрете сыворотке крови

Существенный вклад в формирование отёчных изменений СО полости носа при хроническом рините на фоне гипотиреоза вносит NO, содержание метаболитов которого в назальном секрете (1210,2 ± 69,3 мкМ) и сыворотке крови (49,3 ± 5,4 мкМ) превышало соответствующие показатели в группах сравнения: у ринологически здоровых - 1041,5 ± 20,8 мкМ и 25,2 ± 1,0 мкМ, соответственно ($p < 0,001$), у обследованных с АР - 1013,4 ± 41,3 мкМ и 35,3 ± 3,8 мкМ, соответственно ($p < 0,05$) и неаллергическим негормональным ринитом - 924,1±32,7 мкМ и 34,8 ± 4,2 мкМ, соответственно ($p < 0,05$). Содержание NO_x в сыворотке крови у пациентов с выраженной степенью нарушения носового дыхания (55,9 ± 1,8 мкМ) было выше по сравнению с аналогичными показателями не только у обследованных без симптомов назальной обструкции (27,0 ± 1,2 мкМ; $p < 0,001$), но и у лиц с лёгкими (35,8 ± 3,7 мкМ; $p < 0,001$) и среднетяжёлыми изменениями дыхательной функции носа (47,7 ± 3,0 мкМ; $p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Содержание уровня NO_x в назальном секрете и сыворотке крови в зависимости от степени тяжести назальной обструкции у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе (n=60)

Степень нарушения носового дыхания по ВАШ	Уровень NO_x в сыворотке крови	Уровень NO_x в назальном секрете
	$M \pm m$	$M \pm m$
Легкая (1–3 балла) (1)	35,8 ± 3,7 $p_{1–2} < 0,05$	1166,5 ± 28,9 $p_{1–2} < 0,05$
Среднетяжёлая (4–6 баллов) (2)	47,7 ± 3,0 $p_{2–3} < 0,05$	1262,0 ± 36,2 $p_{2–3} < 0,05$
Выраженная (7–10 баллов) (3)	55,9 ± 1,8 $p_{3–4} < 0,05$	1370,1 ± 29,7 $p_{3–4} < 0,05$
Нет нарушения (0 баллов) (4)	27,0 ± 1,2 $p_{1–4} < 0,05$	1081,2 ± 24,8 $p_{1–4} < 0,05$

Примечание: $p_{1–2}$, $p_{2–3}$, $p_{3–4}$, $p_{1–4}$ – статистическая значимость различий показателей метаболитов оксида азота у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

Из таблицы 2 следует, что выраженность клинических проявлений хронического ринита при гипотиреозе зависит от содержания метаболитов NO как в носовом секрете, так и в сыворотке крови ($p < 0,05–0,001$).

Выявлена обратная заметная корреляционная связь между уровнем NO_x в носовом секрете и значениями суммарного объёмного потока воздуха, проходящего через носовую полость ($r = - 0,63$; $p < 0,05$), а также прямая заметная связь между содержанием NO_x в назальном секрете и суммарным сопротивлением полости носа по данным ПАРМ ($r = 0,61$; $p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 – Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем NO_x в назальном секрете и сыворотке крови и состоянием носовой проходимости у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе по данным ПАРМ (n=60)

Сравниваемые парные показатели	Статистические показатели			
	$M \pm m$	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	Вид связи	Уровень статистической значимости
Суммарный объёмный поток	473,6 ± 21,0	–0,038	обратная, слабая	$p > 0,05$
Уровень NO_x в сыворотке крови	49,3 ± 5,4			
Суммарный объёмный поток	473,6 ± 21,0	–0,63	обратная, заметная	$p < 0,05$
Уровень NO_x в назальном секрете	1210,2 ± 69,3			
Суммарное сопротивление	0,4 ± 0,03	0,031	прямая, слабая	$p > 0,05$
Уровень NO_x в сыворотке крови	49,3 ± 5,4			
Суммарное сопротивление	0,4 ± 0,03	0,61	прямая, заметная	$p < 0,05$
Уровень NO_x в назальном секрете	1210,2 ± 69,3			

Содержание трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) в носовом секрете и сыворотке крови

Одним из основных факторов формирования стойкой назальной обструкции при хроническом рините у пациентов с гипотиреозом являются гипертрофические изменения СО, в формирование которых существенный вклад вносит трансформирующий ростовой фактор TGF-β1. Полученные результаты показали, что средние значения TGF-β1 в назальном секрете пациентов основной группы (33800,85 ± 615,8 пкг/мл) отличались от соответствующих показателей, полученных при обследовании ринологически здоровых лиц (31331,7 ± 692,2 пкг/мл; $p < 0,05$). Концентрация TGF-β1 в назальном секрете в основной группе (33800,85 ± 615,8 пкг/мл) превышала аналогичные значения у обследованных с АР (31241,4 ± 594,7 пкг/мл; $p < 0,01$) и неаллергическим негормональным ринитом (30780,2 ± 787,7 пкг/мл; $p < 0,01$). Средний уровень TGF-β1 в сыворотке крови обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе составил 11443,2 ± 1003,1 пкг/мл и не отличался от такового у обследованных с АР и неаллергическим негормональным ринитом (10917,1 ± 948,2 и 12516,3 ± 1108,1 пкг/мл, соответственно; $p > 0,05$) и ринологически здоровых лиц (12198,7±937,7 пкг/мл, соответственно; $p > 0,05$).

Содержание TGF-β1 в носовом секрете у пациентов с гипотиреозом с выраженной степенью нарушения носового дыхания (35417,1 ± 512,1 пкг/мл) отличалось не только от показателей у обследованных основной группы без симптомов назальной обструкции (31112,1 ± 452,2 пкг/мл; $p < 0,001$), но и от показателей, полученных у пациентов с лёгкими (32526,5 ± 419,7 пкг/мл) и среднетяжёлыми (33968,7 ± 431,3 пкг/мл) изменениями дыхательной функции носа ($p < 0,001$). Полученные данные показали, что существует статистически подтверждённая обратная заметная связь между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и значением СОП (r = –

0,67; $p < 0,05$), а также прямая корреляционная связь между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и СС полости носа ($r = 0,62$; $p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 – Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем содержания TGF-β1 в назальном секрете и состоянием носовой проходимости у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (n=60)

Сравниваемые парные показатели	Статистические показатели			
	$M \pm m$	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	Вид связи	Уровень статистической значимости
Суммарный объёмный поток	473,6 ± 21,0	–0,7	обратная, заметная	$p < 0,05$
Уровень TGF-β1 в сыворотке крови	11443,2 ± 1003,1			
Суммарный объёмный поток	473,6 ± 21,0	–0,67	обратная, заметная	$p < 0,05$
Уровень TGF-β1 в назальном секрете	33800,85 ± 615,8			
Суммарное сопротивление	0,4 ± 0,03	0,7	прямая, заметная	$p < 0,05$
Уровень TGF-β1 в сыворотке крови	11443,2 ± 1003,1			
Суммарное сопротивление	0,4 ± 0,03	0,62	прямая, заметная	$p < 0,05$
Уровень TGF-β1 в назальном секрете	33800,85 ± 615,8			

Исследование взаимосвязи между количеством TGF-β1 и состоянием МЦТ у обследованных с гипотиреозом показало, что существует прямая, заметная ($r = 0,62$; $p < 0,05$) корреляционная связь «сахаринового времени» и содержания TGF-β1 в носовом секрете. Выявлена прямая высокая корреляционная связь ($r = 0,7$; $p < 0,05$) между содержанием TGF-β1 и NO_x в носовом секрете у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе.

Следовательно, выраженность клинических проявлений хронического ринита при гипотиреозе зависит от уровня TGF-β1 в носовом секрете и содержания NO_x как в сыворотке крови, так и в назальном секрете. Полученные данные с высокой степенью вероятности могут быть связаны с наличием структурных изменений в слизистой оболочке полости носа,

обуславливающих более выраженные клинические проявления ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

Контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования для контроля симптомов хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, интраназальных кортикостероидов, отличительной чертой фармакологического действия которых является доказанная способность ингибировать продукцию метаболитов оксида азота и цитокинов, оказывать противоотёчное действие [Голиков П. П., 2004; Silvestri M. et al., 2002; Uchida J. et al., 2004]. Как показало исследование, тяжёлые проявления назальной обструкции (7 баллов и более), несмотря на проведение заместительной терапии гипотиреоза, встречались у 20,0% больных, нарушение носовой проходимости лёгкой (1–3 балла) и средней (4–6 баллов) степени регистрировались с одинаковой частотой – у 40,0% обследованных. Через 1 месяц после применения ИНГКС (по 2 дозы,100 мкг, в каждую половину носа 2 раза в сутки) тяжёлые проявления назальной обструкции были выявлены у 11,7% обследованных, нарушение носового дыхания среднетяжёлой и лёгкой степени регистрировалось у 31,7% пациентов и 30,0%, соответственно, а у 26,6% анкетированных затруднение носового дыхания отсутствовало. После окончания курса лечения ИНГКС продолжительностью 2 месяца, отсутствие признаков нарушения носового дыхания отметили 61,6 % обследованных, лёгкая и средняя степень назальной обструкции регистрировалась в 2 раза реже, чем до лечения – у 21,7% и 16,7% пациентов, соответственно ($p < 0,001$), а пациенты с тяжёлыми проявлениями затруднения носового дыхания отсутствовали.

Наличие выраженного вязкого слизистого отделяемого из полости носа до лечения отмечали 23 (38,3%) больных с хроническим ринитом при гипотиреозе, среднетяжёлые проявления этого симптома беспокоили

13 (21,7%) обследованных, у 24 (40,0%) - этот симптом отсутствовал. На 30-й день лечения наличие выраженных выделений из носа отметили 10 (16,7%) обследованных, средняя и лёгкая выраженность этого симптома регистрировалась у 7 (11,7%) и 5 (8,3%) человек, соответственно, а у большинства больных (n=38, 63,3%) – выделения отсутствовали. После окончания курсового применения ИНГКС лёгкие проявления этого симптома наблюдалась у 18,3 % обследованных, а число пациентов с отсутствием выделений из носа увеличилось в 2 раза (с 40,0% до лечения до 81,7% после лечения; $p < 0,001$).

Проведенное исследование позволило оценить влияние ИНГКС на КЖ пациентов с хроническим ринитом, ассоциированным с гипотиреозом. Наиболее важные интегральные показатели РН- (41,3 ± 1,3) и МН-компонентов здоровья (52,8 ± 1,3) пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе до лечения ИНГКС были ниже, чем после лечения (53,3 ± 1,8 и 57,8 ± 1,4, $p < 0,01$), что свидетельствует об улучшении параметров КЖ на фоне лечения.

Выраженные отёчно-гипертрофические изменения СО полости носа в процессе лечения ИНГКС имели положительную динамику: наблюдалось снижение числа удельного веса обследованных с данным симптомом с 60,0 % до 38,8 % ($p < 0,001$). Однако частота среднетяжёлых проявлений риноскопических изменений (4–6 баллов) до и после лечения статистически не отличались (40,0% и 31,6 %, соответственно; $p > 0,05$).

Значения СОП по данным ПАРМ после лечения (574,4 ± 11,3 см^3/с) были больше, чем до лечения (475,2 ± 7,09 см^3/с; $p < 0,001$). Среднее значение СС у обследованных после лечения (0,32 ± 0,007 Па/см^3/с) оказалось меньше, чем соответствующие показатели до лечения ИНГКС (0,35 ± 0,005 Па/см^3/с; $p < 0,01$).

Среднее время МЦТ у обследованных до лечения ИНГКС составило 18,2 ± 0,3 мин, после лечения – 15,2 ± 0,25 мин ($p < 0,001$).

На фоне применения ИНГКС было выявлено статистически значимое снижение содержания NO_x в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом. Концентрация TGF-β1 в сыворотке крови до и после лечения ИНГКС сохранялась на относительно стабильном уровне. В носовом секрете содержание TGF-β1 после лечения оказалось ниже, чем до применения ИНГКС (Таблица 5).

Таблица 5 – Содержание NO_x и TGF-β в носовом секрете и сыворотке крови у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения интраназальными глюкокортистероидами(n=60)

Показатели	До лечения	После лечения	*p*
Содержание NO_x (мкМ) в носовом секрете	806,1 ± 23,0	515,8 ± 18,6	< 0,001
Содержание NO_x (мкМ) в сыворотке крови	47,4 ± 3,5	43,1 ± 0,8	>0,05
Содержание TGF-β1 в носовом секрете (пкг/мл)	31927,5 ± 408,0	29040,0 ± 506,3	< 0,001
Содержание TGF-β1 сыворотке крови (пкг/мл)	11076,0 ± 707,4	10052,0 ± 1004,9	> 0,05

Примечание: *p* – статистическая значимость различий показателей

Следовательно, применение ИНГКС обеспечивало контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе по сравнению с только заместительной монотерапией левотироксином и представляет перспективное направление терапии хронического ринита на фоне гипотиреоза, которую целесообразно начинать даже при минимальных проявлениях назальной обструкции у больных с субклиническими формами гипотиреоза.

При интерпретации результатов исследования следует учитывать, что вероятными причинами преобладания выраженных проявлений назальной обструкции у пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза являются следующие:

1. Стойкий так называемый муцинозный (миксематозный) отёк слизистой оболочки полости носа, обусловленный накоплением под

влиянием дефицита тиреоидных гормонов в тканях гликозаминогликанов, отличающихся повышенной гидрофильностью.

2. Усиление синтеза и экспрессии TGF-β1 и связанные с этим пролиферативные процессы в слизистой оболочке носа и ремоделирование эпителия.

3. Высокое содержание в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе NO_x и связанные этим нарастание эндотелиальной дисфункции, вазодилатация, развитие отёка слизистой оболочки носа.

4. Нарушение тонуса сосудов, снижение функционального состояния микроциркуляторного русла, переполнение кавернозных тел нижних носовых раковин, активация парасимпатических влияний, свойственные тиреоидной недостаточности, что играет важную роль в усилении назальной обструкции в ночное время суток.

Таким образом, ключевым моментом патогенеза хронического ринита при гипотиреозе является формирование изменений СО полости носа неинфекционного генеза, которое сопровождается не только отёчными, но и пролиферативными изменениями, что способствует развитию стойкой назальной обструкции, продукции вязкого слизистого секрета на поверхности СО полости носа.

Исходя из полученных нами результатов и данных литературы, в патогенезе хронического ринита при гипотиреозе условно можно выделить две фазы – метаболическую и медиаторную. Изменение обмена веществ на фоне дефицита тиреоидных гормонов (метаболическая фаза) сопровождается усилением продукции и накоплением кислых мукополисахаридов в базальной мембране, стенках сосудов и слизистых железах СО полости носа, изменением онкотического давления. Перечисленные процессы сопровождаются набуханием коллагеновых волокон, нарастанием проницаемости сосудистой стенки, отёком СО носа.

Увеличение длительности и прогрессирование метаболических процессов способствует развитию второй (медиаторной) фазы патогенеза

хронического ринита при гипотиреозе – дальнейшему накоплению кислых продуктов, повышению сосудисто-тканевой проницаемости, повреждению клеточных мембран, усилению синтеза и выделения биологически активных веществ – NO и ростового фактора TGF-β1. Вторая фаза характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, вазодилатацией и нарастанием отёчных изменений, стимуляцией пролиферативных процессов, ремоделирования и фиброза СО полости носа.

Следовательно, первая (метаболическая) фаза развития хронического ринита при гипотиреозе характеризуется закономерными в условиях дефицита гормонов ЩЖ изменениями физико-химических процессов, повышением онкотического давления в СО. В дальнейшем это способствует развитию другой, медиаторной, фазы воспаления с формированием стойких проявлений назальной обструкции.

Таким образом, результаты проведенного исследования не только подтверждают высказанные много лет назад предположения о микседематозной (отёчной) природе назальной обструкции при хроническом рините у пациентов с гипофункцией ЩЖ, но и позволяют сформулировать обоснованное предположение о наличии у таких пациентов комбинированных (отёчно-пролиферативных) изменений СО носа, что обусловлено интенсификацией на фоне гипотиреоза синтеза и экспрессии NO и ростового фактора TGF-β1.

Полученные данные носят фундаментальный характер в плане понимания особенностей патогенеза хронического ринита на фоне гипотиреоза и решения вопросов контроля его симптомов.

Вышеперечисленные данные позволили сформулировать определение хронического ринита при гипотиреозе как форму или эндотип неаллергического/неинфекционного хронического ринита, возникновение которого обусловлено снижением уровня гормонов ЩЖ и развитием на этом фоне отёчно-пролиферативных изменений СО носа, клинические проявления которых характеризуются выраженной назальной обструкцией,

усиливающейся в ночное время, и эндоскопическими изменениями в виде вязкого слизистого отделяемого, отёка и/или гипертрофии СО полости носа. Данная нозологическая форма характеризуется наличием определённых, присущих хроническому риниту при гипотиреозе дифференциально-диагностических признаков (Таблица 6).

Таблица 6 – Дифференциальные признаки хронического ринита при гипотиреозе

Признаки	Хронический ринит при гипотиреозе	Аллергический ринит	Неаллергический негормональный ринит
Носовое дыхание (субъективная оценка)	выраженные нарушения	лёгкие нарушения	лёгкие и умеренные нарушения
Время суток с максимальной назальной обструкцией	ночь	утро	утро
Зуд в носу, чихание, кашель	нет	выраженные нарушения	умеренные нарушения
Отделяемое	вязкое слизистое	слизистое/ серозное	серозное
Отёк/гипертрофия	да	да	да
Наличие патологии ЩЖ	да	нет	нет
Общесоматические симптомы, связанные с гипотиреозом	да	нет	нет
Качество жизни снижено	выраженные нарушения	умеренные нарушения	умеренные нарушения

Обнаружение перечисленных, обладающих высокой диагностической значимостью, признаков при скрининге населения в эндемичных по гипотиреозу регионах позволяет со значительной долей вероятности предполагать наличие хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

Клинико-статистический анализ результатов опроса пациентов с симптомами хронического ринита, в частности субъективной оценки степени выраженности затруднения носового дыхания (по ВАШ) и колебаний максимальных проявлений этого симптома в течение суток, позволил сформировать алгоритм диагностики хронического ринита, ассоциированного с тиреоидной недостаточностью (рис.2).

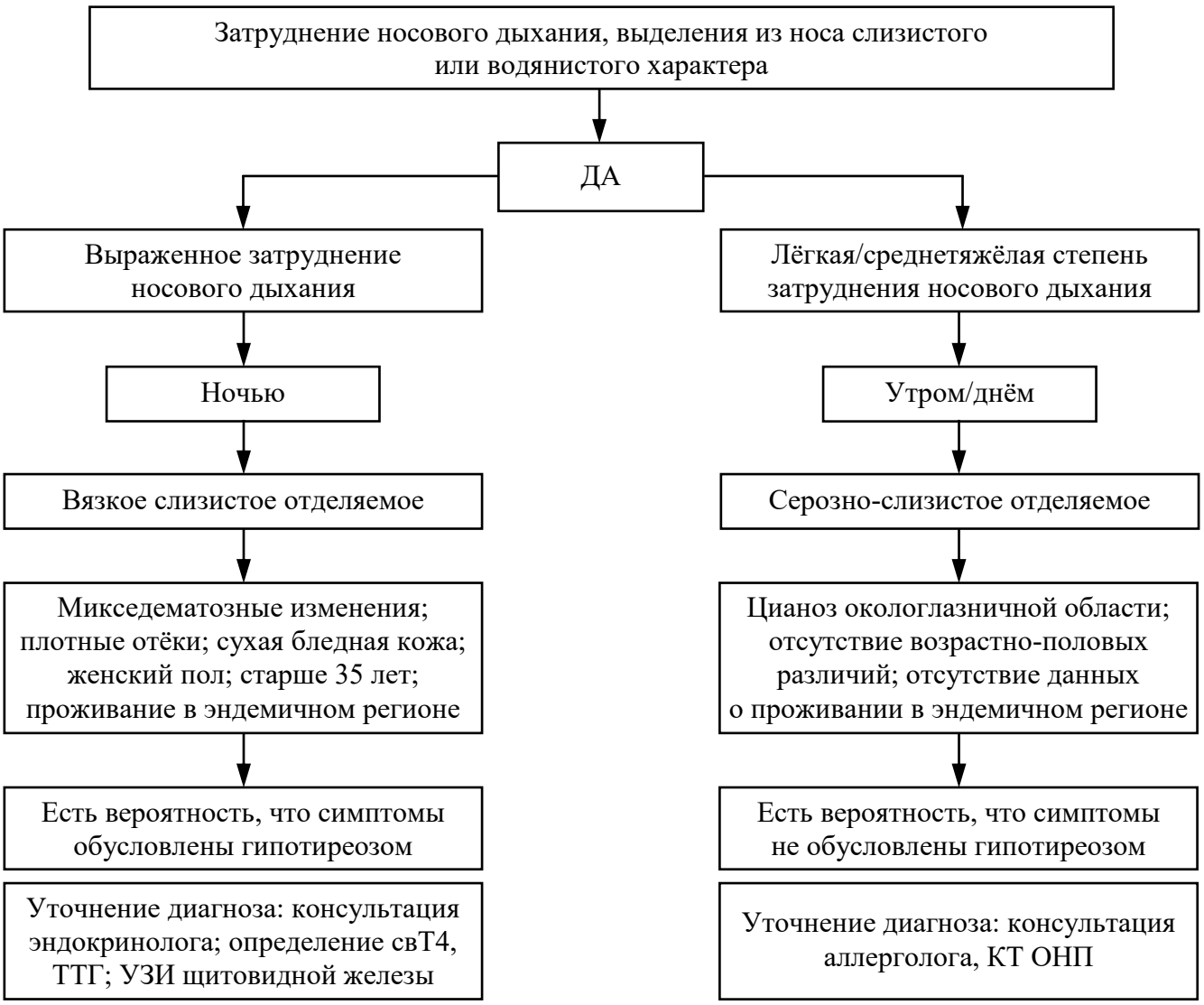


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом

При этом диагноз хронического ринита при гипотиреозе выставляется на основании двух и более симптомов, беспокоящих пациента на протяжении более 3 месяцев:

– затруднение носового дыхания, преимущественно в ночное время и выраженной степени тяжести (7–10 баллов по ВАШ);

– снижение обоняния;

– ринорея (вязкое отделяемое слизистого характера);

– гипофункция ЩЖ (консультация эндокринолога).

Это позволит начинать лечение ИНГКС даже при минимальных проявлениях назальной обструкции у больных гипотиреозом, когда у большинства пациентов отсутствует выраженное угнетение цилиарной активности и не развивается гипертрофия СО носа.

Таким образом, полученные в ходе выполнения настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что хронический ринит на фоне гипотиреоза характеризуется рядом дифференциально-диагностических признаков, которые должны учитываться при обследовании пациентов с назальной обструкцией, проживающих в йоддефицитных регионах страны. При этом обнаружение диагностически значимых симптомов хронического ринита при гипотиреозе на первичном скрининге должно рассматриваться в качестве косвенного признака гипофункции ЩЖ и как показание для целенаправленного эндокринологического обследования.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость хронического неаллергического неинфекционного ринита, ассоциированного с гипотиреозом, в популяции, проживающей в йоддефицитном регионе, составляет 2529,8 ± 20,2 чел. на 100 тыс. населения, что в 2 раза превышает распространённость острого синусита среди взрослого населения и в 10 раз – частоту аллергического ринита.

2. При хроническом рините на фоне гипотиреоза более высокой чувствительностью, по сравнению с другими эндотипами хронического ринита, обладают такие субъективные признаки, как ощущение выраженной заложенности носа, усиливающейся в ночное время суток (чувствительность признака – 85,4%) и жалобы на наличие вязкого слизистого отделяемого из носа (чувствительность признака – 81,5 %).

3. Качество жизни пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе характеризуется статистически более низкими показателями физического

(51,1 ± 2,0) и психологического (53,2 ± 2,1) компонентов здоровья, по сравнению с аналогичными показателями у лиц с аллергическим (65,1 ± 2,7 и 64,9 ± 3,0, соответственно) и неаллергическим негормональным (61,2 ± 2,7 и 63,1 ± 2,7, соответственно) ($p < 0,05–0,001$) ринитом.

4. К характерными объективным (эндоскопическим) признакам хронического ринита при гипотиреозе, по сравнению с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом относятся наличие вязкого слизистого (муцинозного) отделяемого на поверхности слизистой оболочки полости носа (чувствительность признака – 81,5%,) и отёчно-гипертрофические изменения слизистой оболочки полости носа (чувствительность –78,1%).

5. При хроническом рините, ассоциированном с гипотиреозом, регистрировались более выраженные показатели назальной обструкции (по данным ПАРМ) и угнетения мукоцилиарной активности слизистой оболочки полости носа, которые встречается в два раза чаще, чем при других формах хронического ринита, и отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости обонятельной дисфункции.

6. У пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза имеется высокий уровень метаболитов оксида азота в носовом секрете (1210,2 ± 69,3 мкМ), чем в сыворотке крови (49,3 ± 5,4 мкМ; $p < 0,001$) и наличие обратной заметной корреляционной связи между уровнем NO_x в носовом секрете и значениями суммарного объёмного потока воздуха ($r = 0,63$; $p < 0,05$) и прямой заметной связи между содержанием NO_x в назальном секрете и суммарным сопротивлением полости носа ($r = 0,61$; $p < 0,05$) (по данным ПАРМ), что свидетельствует об участии метаболитов оксида азота в патогенезе назальной обструкции при гипотиреозе.

7. Содержание TGF-β1 в назальном секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (33800,85 ± 615,8 пкг/мл) значимо выше, чем в сыворотке крови (11443,2 ± 1003,1 пкг/мл; $p < 0,001$), а концентрация этого цитокина в носовом секрете пациентов с выраженной степенью нарушения

носового дыхания (35417,1 ± 512,1 пкг/мл) превышает аналогичные показатели не только у лиц без назальной обструкции (31112,1 ± 452,2 пкг/мл; $p < 0,001$), но и у пациентов с лёгкими (32526,5 ± 419,7 пкг/мл) и среднетяжёлыми (33968,7 ± 431,3 пкг/мл) изменениями дыхательной функции носа ($p < 0,001$), что свидетельствует о вкладе повышенного синтеза и экспрессии ростового фактора TGF-β1 в формирование назальной обструкции при гипотиреозе.

8. Наличие у лиц, проживающих в эндемичных йоддефицитных регионах, жалоб на выраженное затруднение носового дыхания (7–10 баллов по ВАШ), усиливающегося в ночное время суток, а также определяемых при эндоскопии вязкого слизистого отделяемого в носовых ходах и застойной гиперемии слизистой оболочки полости носа должно расцениваться как вероятный признак гипотиреоза и являться показанием к консультации эндокринолога.

9. Стандартная заместительная гормонотерапия щитовидной железы с курсовым применением интраназальных кортикостероидов оказывает положительное влияние на выраженность субъективных и объективных проявлений ринита при гипофункции щитовидной железы, что подтверждается статистически значимым снижением средней концентрации метаболитов оксида азота и содержания TGF-β1 в носовом секрете ($p < 0,001$), 2-кратным уменьшением ($p < 0,05$) числа пациентов с лёгкой и среднетяжёлой степенями заложенности носа (по ВАШ), увеличением до 60% числа больных без нарушения носового дыхания ($p < 0,001$), уменьшением или исчезновением выделений из носа у 80% пациентов ($p < 0,001$), а также - улучшением их качества жизни по сравнению с обследованными, не получавшими интраназальные глюкокортикостероиды.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагноз хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, выставляется на основании подтверждённой эндокринологом гипофункции щитовидной железы и следующих симптомов, беспокоящих пациента на протяжении более 3 месяцев:

– стойкое затруднение носового дыхания тяжёлой степени (7 и более баллов по ВАШ);

– усиление назальной обструкции в ночное время суток;

– снижение обоняния;

– наличие вязкого слизистого отделяемого из носа.

2. При обследовании/диспансеризации пациентов, проживающих в йоддефицитных регионах в обязательном порядке рекомендуется уточнять наличие ведущих симптомов хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом с целью ранней диагностики гипофункции щитовидной железы и своевременного начала заместительной гормонотерапии.

3. В рамках заместительной гормонотерапии пациентам с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза рекомендуется назначение курсового лечения интраназальными глюкокортикостероидами в течение 2 месяцев (мометазона спрей по 2 дозы в каждую половину носа 2 раза в сутки) с целью контроля симптомов ринита.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Черных, Н. М. Особенности клинических проявлений ринита при дисфункции щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Российская оториноларингология. – 2010. – № 3. – С. 21–25.**

2. Черных, Н. М. Гормональный ринит у пациентов с сопутствующей патологией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Практическая медицина. – 2011. – № 1-3(50). – С. 96.

3. **Черных, Н. М. Функциональная диагностика степени нарушения носового дыхания / Н. М. Черных // Российская оториноларингология. – 2011. – № 1. – С. 146–147.**

4. **Черных, Н. М. Влияние гормональных нарушений на состояние мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Российская ринология. – 2012. – № 2. – С. 6.**

5. **Черных, Н. М. Мукоцилиарная активность у пациентов с патологией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Российская ринология. – 2012. – № 2. – С. 7.**

6. Черных, Н. М. Содержание метаболитов оксида азота при хроническом рините, ассоциированном с патологией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким, В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Материалы 11-го Российского конгресса оториноларингологов. – М., 2012. – С. 219–220.

7. **Черных, Н. М. Некоторые особенности клинических проявлений хронического ринита, ассоциированного с дисфункцией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Российская ринология. – 2013. – № 2. – С. 40–41.**

8. **Носуля, Е. В. Обонятельная дисфункция в практике оториноларинголога: анализ симптомов при различных патологических состояниях и у беременных / Е. В. Носуля, И. А. Ким, Г. Н. Борисенко, Н. М. Черных, Е. А. Шпакова // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 4. – С. 72–77.**

9. Черных, Н. М. Особенности состояния ЛОР органов у пациентов с эндокринной патологией по данным анкетирования / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, О. А. Некрасова, В. А. Максимов // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – № 1. – С. 124.

10. Черных, Н. М. Патогенетическая роль оксида азота в развитии нарушений мукоцилиарной активности у больных с дисфункцией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким, В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Материалы 2-го Петербургского форума оториноларингологов России. – СПб., 2013. – С. 294–295.

11. Черных, Н. М. Распространенность хронического ринита, ассоциированного с патологией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, О. А. Некрасова // Материалы 12-го Российского конгресса оториноларингологов. – М., 2013. – С. 167–168.

12. Черных, Н. М. Качество жизни у пациентов с хроническим ринитом на фоне дисфункции щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Материалы 3-го Петербургского форума оториноларингологов. – СПб., 2014. – С. 300.

13. **Черных, Н. М. Субъективная оценка симптомов ринита у пациентов с тиреоидной патологией / Н. М. Черных // Российская оториноларингология. – 2014. – № 1. – С. 222–225.**

14. **Черных, Н. М. Состояние мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа при изменениях гормонального статуса / Н. М. Черных // Российская ринология. – 2014. – № 4. – С. 57–60.**

15. Chernykh, N. M. Influence of metabolites of nitric oxide on mucociliary transport of the nasal mucosa in patients with thyroid dysfunction / N. M. Chernykh, E. V. Nosulya, I. A. Kim, V. A. Metelskaya, N. G. Gumanova // 33rd International Society of Infection and Allergy of the Nose and the International Rhinology Society supported by the Pan Arab Rhinology Society (ISIAN-IRS-PARS). – Dubai, UAE, 2014. – E-poster № 10.

16. **Черных, Н. М. Влияние содержания метаболитов оксида азота на мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки полости носа у пациентов с дисфункцией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким, В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 8. – С. 18–21.**

17. **Черных, Н. М. Нарушение носового дыхания у пациентов с эндокринной дисфункцией / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, Т. Э. Полетаева // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 8. – С. 10–12.**

18. **Черных, Н. М. Микробный пейзаж полости носа у пациентов с симптомами ринита на фоне тиреоидной дисфункции / Н. М. Черных, О. Г. Карноухова // Российская оториноларингология. – 2015. – № 1. – С. 132–134.**

19. **Черных, Н. М. Состояние обоняния при эндокринных нарушениях (обзор литературы) / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким // Российская ринология. – 2015. – № 2. – С. 57–61.**

20. Черных, Н. М. Состояние обоняния у пациентов с дисфункцией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, Т. Э. Полетаева, И. А. Ким // Материалы 14-го Российского конгресса оториноларингологов. – М., 2015. – С. 78–79.

21. Черных, Н. М. Частота хронических заболеваний носа и околоносовых пазух у лиц с дисфункцией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Материалы
4-го Петербургского форума оториноларингологов. – СПб., 2015. – С. 359.

22. Chernykh, N. M. Clinical features of hormonal rhinitis / N. M. Chernykh, E. V. Nosulya, I. A. Kim // 3rd Congress of European Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery (ORL-HNS). – Prague, Czech Republic, 2015. – Poster Board № P-309.

23. Черных, Н. М. Особенности клинических проявлений заболеваний ЛОР органов у пациентов с патологией щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля // Материалы 19-го съезда оториноларингологов России. – Казань, 2016. – С. 72–73.

24. **Черных, Н. М. Распространенность и клинические особенности гормональных ринитов (обзор литературы) / Н. М. Черных // Российская ринология. – 2016. – № 3. – С. 60–65.**

25. Черных, Н. М. Взаимосвязь эндокринных расстройств и нарушения носового дыхания / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким // Материалы 6-го Петербургского форума оториноларингологов России. – СПб., 2017. – С. 254.

26. Черных, Н. М. Состояние ЛОР-органов у пациентов с тиреоидной патологией / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким, В. А. Максимов, Г. М. Бардымова // Материалы 16-й Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии». – М., 2017. – С. 20–21.

27. Chernykh, N. M. Frequency of nasal breathing disorders in patients from iodine deficiency region / N. M. Chernykh, E. V. Nosulya, I. A. Kim // International

Federation of Oto-Rhino-Laryngology Societies Ear, Nose and Throat (IFOS ENT) World Congress. – Paris, France, 2017. – E-poster № 1313.

28. Chernykh, N. M. Microbial landscape of the nasal mucosa in patients with hormonal rhinitis / N. M. Chernykh, E. V. Nosulya, I. A. Kim // International Federation of Oto-Rhino-Laryngology Societies Ear, Nose and Throat (IFOS ENT) World Congress. – Paris, France, 2017. – E-poster № 1315.

29. **Черных, Н. М. Качество жизни у пациентов с хроническим ринитом на фоне дисфункции щитовидной железы / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким // Российская ринология. – 2018. – № 2. – С. 36–40.**

30. Черных, Н. М. Показатели качества жизни у пациентов с гормональным ринитом / Н. М. Черных, Е. В. Носуля, И. А. Ким, Л. Б. Секретарева // Материалы 7-го Петербургского форума оториноларингологов. – СПб., 2018. – С. 294–295.

31. **Крюков, А. И. Состояние ЛОР-органов при гипотиреозе / А. И. Крюков, Н. М. Черных, Е. В. Носуля, Н. Л. Кунельская, И. А. Ким, Е. В. Бирюкова, М. А. Юшкина, Т. А. Алексанян // Вестник оториноларингологии. – 2019. – № 84(6). – С. 83–89.**

32. Черных, Н. М. Оториноларингологические проявления гипотиреоза / Н. М. Черных, И. А. Ким, Е. В. Носуля, К. А. Салагубова // Голова и шея (Приложение): Материалы 8-го Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. – 2020. – № 2(8). – С. 53–54.

33. **Черных, Н. М. Эпидемиология гормонального ринита в йоддефицитном регионе Восточной Сибири / Н. М. Черных, Г. М. Гайдаров, Е. В. Носуля, И. А. Ким // Российская ринология. – 2020. – № 28(2). – С. 81–87.**

34. **Черных, Н. М. Роль ростового фактора TGF-β1в патогенезе хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом / Н. М. Черных // Российская ринология. – 2022. – № 30(4). – С. 256–260.**

35. **Крюков, А. И. Контроль симптомов гормонального ринита у пациентов с гипотиреозом – патогенетические и клинические аспекты / А. И. Крюков, Н. М. Черных, Е. В. Носуля, Н. Л. Кунельская, И. А. Ким, О. Г. Карноухова // Вестник оториноларингологии *(в печати).***

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МН	– психологический компонент здоровья (Mental Health)
NO	– оксид азота
NO_x	– метаболиты NO (нитриты + нитраты)
РН	– физический компонент здоровья (Physical Health)
SF-36	– The Short Form 36
TGF-β	– трансформирующий ростовой фактор β (transforming growth factor β)
АР	– аллергический ринит
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ИНГКС	– интраназальные глюкокортикостероиды
КЖ	– качество жизни
МЦТ	– мукоцилиарный транспорт
ПАРМ	– передняя активная риноманометрия
свТ4	– свободный тироксин
СО	– слизистая оболочка
СОП	– суммарный объёмный поток
СС	– суммарное сопротивление
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЩЖ	– щитовидная железа