ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Черных Наталья Михайловна

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

Специальность: 3.1.3. – Оториноларингология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Носуля Евгений Владимирович

Иркутск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ ТИРЕОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 17
1.1 Характеристика природно-климатических и медико-географических условий Иркутской области 20
1.2 Хронический ринит при эндокринных заболеваниях (распространённость, клинические формы) 25
1.3 Хронический ринит при гипотиреозе 30
1.4 Роль оксида азота в патогенезе хронического ринита при гипотиреозе 33
1.5 Роль ростового фактора TGF-β1 в возникновении ринита при патологии щитовидной железы 39
1.6 Субъективные проявления ринита при патологии щитовидной железы 43
1.7 Качество жизни пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза 45
1.8 Эндоскопические изменения в полости носа при патологии щитовидной железы 48
1.9 Состояние других ЛОР-органов при гипотиреозе 49
1.10 Лечение патологии ЛОР-органов при гипотиреозе 52
ГЛАВА 2 ОБЬЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 58
2.1 Дизайн исследования 58
2.2 Исследование жалоб и данных анамнеза 62
2.3 Эндоскопия ЛОР-органов 63
2.4 Клинико-функциональные исследования 64
2.4.1 Исследование носового дыхания 64
2.4.2 Исследование мукоцилиарного транспорта 64
2.4.3 Исследование обоняния 65
2.4.4 Определение концентрации метаболитов NO в носовом секрете сыворотке крови 65

2.4.5 Определение содержания трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) в носовом секрете и сыворотке крови 66
2.4.6 Эндокринологическое обследование 66
2.4.7 Ультразвуковое исследование щитовидной железы 66
2.4.8 Аллергологическое обследование 67
2.4.9 Исследование качества жизни пациентов 67
2.4.10 Контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе 68
2.4.11 Статистические методы исследования 68
ГЛАВА 3 РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ 74
3.1 Распространённость патологии щитовидной железы в Иркутской области ... 74
3.2 Распространённость хронического ринита при гипотиреозе у населения Иркутской области 75
ГЛАВА 4 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ НОСА У ОБСЛЕДОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 78
4.1 Состояние щитовидной железы у пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза 78
4.2 Состояние ЛОР-органов при гипотиреозе 81
4.2.1 Эндоскопические признаки хронического ринита при гипотиреозе..**Ошибка! Закладка не определена.**
4.3 Показатели качества жизни у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе 84
4.4 Состояние дыхательной функции носа у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе 90
4.4.1 Субъективная оценка носового дыхания по данным анкетирования 90
4.4.2 Оценка проходимости полости носа по данным передней активной риноманометрии 90

4.5 Состояние мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки носа у пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза 94
4.6 Состояние обоняния у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе .. 97
ГЛАВА 5 РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА TGF-β1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ 105
5.1 Содержание метаболитов NO при хроническом рините с гипотиреозом 105
5.2 Содержание трансформирующего фактора роста β (TGF-β1) при хроническом рините при гипотиреозе 109
ГЛАВА 6 ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУБЪЕКТИВНЫХ И ОБЪЕКТИВНЫХ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ 116
6.1 Субъективные признаки хронического ринита у пациентов с гипотиреозом 116
6.1.1 Диагностическое значение симптома «Назальная обструкция в ночное время» 118
6.1.2 Диагностическое значение симптома «Нарушение обоняния» 120
6.1.3 Диагностическое значение симптома «Слизистое вязкое отделяемое из носа» 121
6.1.4 Диагностическое значение симптома «Парестезии (зуд) в носу, приступы чихания» 123
6.1.5 Диагностическое значение симптома «Кашель, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки» 124
6.2 Объективные симптомы хронического ринита при гипотиреозе 125
6.2.1 Диагностическое значение симптома «Слизистое вязкое (муцинозное) отделяемое» 126
6.2.2 Диагностическое значение симптома «Отёчно-гипертрофические изменения» 126
6.3 Алгоритм диагностики хронического ринита при гипотиреозе 128

ГЛАВА 7 КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ 133
7.1 Обоснование коррекции симптомов ринита при гипотиреозе 133
7.2 Влияние интраназальных глюкокортикостероидов на субъективную оценку ринологических симптомов и данные эндоскопии носа у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе 135
7.3 Динамика показателей качества жизни пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами 137
7.4 Изменение объективных показателей носовой проходимости у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами 140
7.5 Изменение МЦТ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами 141
7.6 Динамика содержания метаболитов NO в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами 142
7.7 Динамика содержания трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами 143
ГЛАВА 8 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 147
ОБСУЖДЕНИЕ 153
ВЫВОДЫ 174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 177
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 180
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 207
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 210

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Недостаток йода и других микроэлементов в окружающей среде ведёт к нарушению нормальной функции щитовидной железы (ЩЖ) [Балаболкин М. И. и др., 2007; Дедов И. И., 2016; Hughes K., Eastman S., 2012]. 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, болезней сердечно-сосудистой системы, а повышенный риск развития йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) является реальным для 2 млрд жителей Земли [Мельниченко Г. А., 1999; Дедов И. И. и др., 2006; Балаболкин М. И. и др., 2007; Трошина Е. А. и др., 2012; Платонова Н. М., 2015; Vanderpump M. P. J., 2011; Madariaga A. G. et al., 2014; López-Macías I. et al., 2018; Taylor P. N. et al., 2018].

Гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на активность основных метаболических процессов, поддержание гомеостаза организма, а их недостаточность играет важную роль в развитии многочисленных заболеваний – артериальной гипертензии, подагры, остеоартроза, ожирения, бесплодия [Балаболкин М. И. и др., 2007; Петунина Н. А., Трухина Л. В., 2011; Дедов И. И., 2016; Taylor P. N. et al., 2018]. Однако сообщения о взаимосвязи дисфункции ЩЖ и заболеваний верхних дыхательных путей, в частности ринита, носят ограниченный характер.

Одним из следствий гипофункции ЩЖ является постоянная назальная обструкция, которая рассматривается в качестве важного клинического проявления – так называемого хронического ринита – при гипотиреозе. Несмотря на то, что ринит является распространённым заболеванием и встречается у 20 % взрослого населения во всём мире [Garay R., 2004; van Rijswijk J. B. et al., 2005;

Bachert C. et al., 2006; Sacre Hazouri J. A., 2010; Hellings P. W. et al., 2017], его клинические проявления 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.

Степень разработанности проблемы

Существенный вклад в изучение распространённости, патогенеза, диагностики, лечения патологии ЩЖ и отоларингологических проявлений гипотиреоза внесли отечественные и зарубежные исследователи [Агеева С. А., 1975; Дедов И. И. и др., 2006; Балаболкин М. И. и др., 2007; Трошина Е. А. и др., 2012; Платонова Н. М., 2015; Taylor N. et al., 2018]. В проведённых работах установлено, что у 85,5 % пациентов с гипотиреозом выявляется хронический фарингит с выраженными отёчными изменениями слизистой оболочки (СО) глотки [Агеева С. А., 1975; Reiss M., 1998]; к частым проявлениям патологии ЩЖ относят симметричный студневидный отёк голосовых складок и, в некоторых случаях, подскладковой области в сочетании с умеренной гиперемией и сухостью слизистой гортани [Солтан М. А., 1988]; отмечается роль недостаточности тиреоидных гормонов в развитии отёка Рейнке [White A. et al., 1991; Wedrychowicz B. et al., 1992]. Одними из проявлений гипотиреоза являются тугоухость, связанная с дисфункцией слуховой трубы, которая встречается у 47,8 % пациентов [Тарасова Г. Д., Волкова Г. В., 2007], и сенсоневральная тугоухость и кохлеовестибулярные нарушения – у 20 % пациентов [Агеева С. А., 1975].

Вместе с тем, несмотря на то, что наличие зависимости между гипотиреозом и изменениями 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. На протяжении столетия были опубликованы отдельные

работы, посвящённые взаимосвязи заболеваний носа, околоносовых пазух с дисфункцией ЩЖ, в частности с гипотиреозом [Агеева С. А., 1975; Солтан М. А., 1988; Proetz A. W., 1948; Walsh T. E., 1950]. До настоящего времени не проводилось изучение распространённости хронического ринита при гипотиреозе в йоддефицитных регионах Российской Федерации (РФ).

В последние годы в клиническую практику внедрены высокоинформативные методы, позволяющие оценивать влияние гормонов ЩЖ на различные регуляторные функции организма. Однако до настоящего времени не изучены процессы, лежащие в основе отёчно-пролиферативных изменений СО полости носа и её ремоделирования на фоне дефицита тиреоидных гормонов, в частности тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [Марченко Ж. С., Лукина Г. В.; 2005; Moncada S., Higgs E. A., 2006; Constantino G. de T., Mello J. F. Jr., 2009; Carrillo-Sepulveda M. A. et al., 2010].

Существенный вклад в формирование важных, с точки зрения патогенеза ринита, процессов вносит оксид азота (NO), который в повышенных концентрациях обладает выраженным провоспалительным действием и рассматривается в качестве потенциального маркера при заболеваниях СО носа [Wodehouse T. et al., 2003; Rolla G. et al., 2005; Selimoglu E., 2005; Frendo M. et al., 2018]. Избыточная продукция NO сопровождается повреждением мерцательного эпителия, нарушением капиллярного кровотока, увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, возникновением тканевой гипоксии и локальным отёком СО носовой полости [Голиков П. П., 2004; Ким И. А., 2009]. Учитывая зависимость содержания метаболитов NO (нитриты + нитрататы) в плазме крови от уровня свободного Т4 (свТ4) [Балаболкин М. И. и др., 2007], изучение их концентрации в назальном секрете и сыворотке крови пациентов с хроническим (гипотиреоидным) ринитом является актуальным с точки зрения понимания механизмов развития клинико-функциональных нарушений в полости носа и их коррекции.

Одним из основных факторов индукции фиброза в дыхательных путях и потенцирования апоптоза клеток респираторного эпителия, хемотаксиса

макрофагов, Т-лимфоцитов и поддержания воспалительных изменений СО 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], средний уровень которого у пациентов с субклиническим гипотиреозом выше, чем у здоровых лиц [Arpaci D. et al., 2016]. В настоящее время хорошо известно, что для хронического инфекционно-воспалительного процесса в полости носа, наряду с активацией Th1-клеток, характерны высокие уровни интерферона γ (IFN-γ) и гиперпродукция TGF-β [van Zele T. et al., 2006, Kou W. et al., 2012], однако сведения о роли TGF-β1 в патогенезе хронического ринита при гипофункции ЩЖ отсутствуют.

Важным разделом изучения клинических аспектов хронического ринита при гипотиреозе является анализ субъективных проявлений, особенностей эндоскопии полости носа и функциональных нарушений. В настоящее время созданы и апробированы диагностические алгоритмы, разработанные для других фенотипов ринита, в частности для острого инфекционного ринита [Czubak J. et al., 2021; Hagemann J. et al., 2021], аллергического ринита (АР) [Аллергический ринит…, 2020; Bousquet J. et al., 2020].

Анализ опубликованных результатов клинических исследований не подтверждает эффективность заместительной гормональной терапии при рините, ассоциированном с гипотиреозом [Dykewicz M. S., 2007]; отсутствуют объективные данные, позволяющие оценить влияние других методов медикаментозного лечения на проявления гипотиреоидного ринита, 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.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы являются работы отечественных и зарубежных исследователей в области патологии верхних дыхательных путей, эндокринологии, эпидемиологии неинфекционных заболеваний, медицинской статистики.

Методология оформления диссертационной работы в соответствии с целью и задачами исследования включает последовательное применение современных методов и теоретический анализ их результатов. Исследование распространённости, особенностей клинических проявлений, диагностики хронического ринита у пациентов с гипотиреозом выполнено в рамках обсервационного исследования, дизайн которого представлен сравнительным открытым исследованием с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, функциональных и статистических методов исследования. Результаты исследования систематизированы и изложены в соответствующих главах.

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).

Тема диссертации, предмет, материалы и методы исследования обсуждены и получили положительное заключение на заседании Экспертной комиссии по этике научных исследований ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от 21.12.2011).

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.

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.

Личное участие автора

Автором лично выполнен информационный поиск с анализом отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации. Самостоятельно разработан дизайн исследования, обследованы пациенты, включённые в исследование, полностью выполнен объём клинико-функциональных исследований, осуществлён забор биологического материала для биохимических и иммунологических исследований. Проведены анализ и интерпретация показателей качества жизни (КЖ) пациентов, статистическая обработка показателей, полученных в ходе выполнения работы, их систематизация и окончательное оформление текста диссертации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.3 «Оториноларингология», диссертационная работа является научно-практическим исследованием, направленным на совершенствование диагностики и лечения хронического ринита при гипотиреозе. В процессе исследования определены наиболее информативные субъективные и объективные диагностические признаки и разработан алгоритм дифференциальной диагностики хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом. Получены новые данные о патогенезе

хронического (гипотиреоидного) ринита, обосновано назначение топической терапии глюкокортикостероидами с целью коррекции симптомов ринита и ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов.

Область диссертационного исследования включает исследование распространённости хронического ринита при гипотиреозе, изучение патогенеза, разработку и усовершенствование методов диагностики и лечения этого заболевания, что соответствует пункту 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространённости ЛОР-заболеваний» и пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний» паспорта специальности 3.1.3 «Оториноларингология».

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 объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 213 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав (обзор литературы, материалы и методы, главы собственных исследований, клинические примеры, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Работа иллюстрирована 31 рисунком и 39 таблицами. Библиографический указатель включает 266 источников, в том числе 95 публикаций отечественных и 171 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ ТИРЕОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ЙДЗ являются одними из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний человека. По данным ВОЗ (2007), повышенный риск развития данной патологии существует для 2 млрд жителей Земли, различные формы зоба зарегистрированы у 700 млн населения земного шара, среди них у 43 млн в результате йодной недостаточности выявлена умственная отсталость, а у 11 млн – явный кретинизм [Балаболкин М. И. и др., 2007; Трошина Е. А. и др., 2012; Платонова Н. М., 2015; World Health Organization et al., 2007; Zimmermann M. B., 2009; Vanderpump M. P., 2011; Madariaga A. G. et al., 2014; Taylor P. N. et al., 2018].

Актуальность ЙДЗ обусловлена двумя обстоятельствами. Во-первых, тесной связью с биогеохимическими особенностями внешней среды, и в частности, значительной распространённостью территорий с низким содержанием йода в окружающей среде. В связи с эволюцией геологических ситуаций под влиянием антропогенных процессов в биосфере происходит расширение границ таких йоддефицитных территорий [Муратова Н. М., 2002]. Как известно, патология ЩЖ по сравнению с другими эндокринопатиями отличается наиболее тесной зависимостью от поступления в организм йода и других микроэлементов. Дефицит йода, являющегося структурным компонентом гормонов ЩЖ, приводит к развитию тиреоидной патологии, нарушению гормонального гомеостаза и угнетению важнейших процессов, обеспечивающих жизнедеятельность организма – тканевого дыхания, кроветворения, иммуногенеза и ряда других [Селиверстова Т. Г., 1999; Велданова М. В., 2001; Савченков М. Ф., 2009; Петунина Н. А., Трухина Л. В., 2011; Платонова Н. М., 2015; Дедов И. И., 2016].

Другим обстоятельством, обусловливающим значение ЙДЗ, является значительная распространённость тиреоидной патологии, которая занимает лидирующее положение в структуре всех эндокринопатий. Было установлено, что в странах Африки эутироидный зоб встречался в 54,7 % случаев, болезнь Грейвса – в 13 %, гипотиреоз – в 8,8 %, а тиреоидит – в 6,6 %; распространённость эндемического зоба составила от 28 до 70 % среди жителей [El Sidibé H., 2007; Saha S. et al., 2019].

Распространённость заболеваний ЩЖ в Австралии среди лиц в возрасте 50 лет и старше составляла 10 % [Gaitan E. et al., 1991; Empson M. et al., 2007; Hughes K., Eastman C., 2012].

В развитых европейских странах, в частности в Великобритании, клинические проявления патологии ЩЖ выявлялись у 50 % населения, в 10 % случаев регистрировался аномальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ); в Чехии отмечалось также увеличение манифестного гипотиреоза; в Испании гипофункция ЩЖ была обнаружена у 5,7 % населения [Wang C., Crapo L. M., 1997; Vanderpump M. P., 2011; Bilek R. et al., 2017; López-Macías I. et al., 2018; Taylor P. N. et al., 2018].

Проблема ЙДЗ имеет большое медико-социальное значение и для населения России, на большей части территории которой отмечаются низкое содержание йода в биосфере и высокая распространённость очагов эндемического зоба.

По данным современных исследований, уровень потребления йода с продуктами питания в стране в 3 раза ниже рекомендованных норм, а распространённость ЙДЗ составляет от 10 до 35 % [Велданова М. В., 2001; Дедов И. И. и др., 2006; Трошина Е. А. и др., 2012; Платонова Н. М., 2015; Соболева Д. Е., 2017]. Основным видом ЙДЗ является гипотиреоз. Распространённость его субклинической формы (отсутствие клиники гипотиреоза при изменениях гормонального профиля) в структуре эндокринной патологии достигает 10–12 % [Фадеев В. В., 2010].

На этом фоне существуют территориальные различия распространённости тиреоидной патологии. За период 1983–2000 гг. только среди населения Сибири

выявлено увеличение частоты заболеваний ЩЖ в 9,2 раза – с 4,3 % до 39,3 % [Селятицкая В. Г., 1998].

В ряде регионов Сибири (Новосибирская область) отмечается увеличение заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), диффузным нетоксическим зобом (ДНТЗ). В структуре патологии ЩЖ преобладают узловые образования (ДНТЗ и диффузный узловой зоб (ДУЗ)) [Шилина М. М. и др., 2008; Рымар О. Д. и др., 2012].

Несмотря на профилактические мероприятия и тенденцию к снижению частоты зоба у детей, эпидемический порог, позволяющий говорить о ликвидации зобной эндемии, не достигнут [Дедов И. И. и др., 2006].

Таким образом, недостаток йода и других микроэлементов в окружающей среде ведёт к нарушению нормальной функции ЩЖ, что нередко проявляется выраженными морфологическими изменениями, чаще всего трансформирующимися в эндемический зоб и другие йоддефицитные состояния [Шилина М. М. и др., 2008; Hughes K., Eastman C., 2012].

Вместе с тем современная трактовка ЙДЗ включает не только болезни ЩЖ, но также нарушения физического развития, нервно-психические расстройства, репродуктивные нарушения, обусловленные недостаточностью тиреоидной функции, что придаёт данной проблеме междисциплинарное значение. Хорошо известна взаимосвязь между гипотиреозом и ожирением, бесплодием, артериальной гипертензией, подагрой и остеоартрозом [Муратова Н. М., 2002; Балаболкин М. И. и др., 2007; Дедов И. И., 2016].

Вместе с тем в литературе имеются немногочисленные сообщения о взаимосвязи патологии верхних дыхательных путей с дисфункцией ЩЖ, в частности с гипотиреозом. Патологические изменения ЛОР-органов при изменениях тиреоидного гормонального статуса не всегда укладываются в традиционные представления о конкретном заболевании, а стандартные методы консервативного и хирургического лечения в этих случаях зачастую не приводят к желаемым результатам в связи с недостаточной осведомлённостью врачей об оториноларингологических проявлениях тиреоидной патологии. При этом

ведущее место в структуре ЛОР-заболеваний при гипотиреозе занимают патологические изменения СО полости носа.

1.1 Характеристика природно-климатических и медико-географических условий Иркутской области

Иркутская область расположена в центральной части азиатского континента, на юге Восточной Сибири. Южная граница области находится на 51° 18' северной широты, а северная – на 65-й параллели, к северу от Магадана и Якутска [Карта России: Административно-территориальное…] (Рисунок 1).

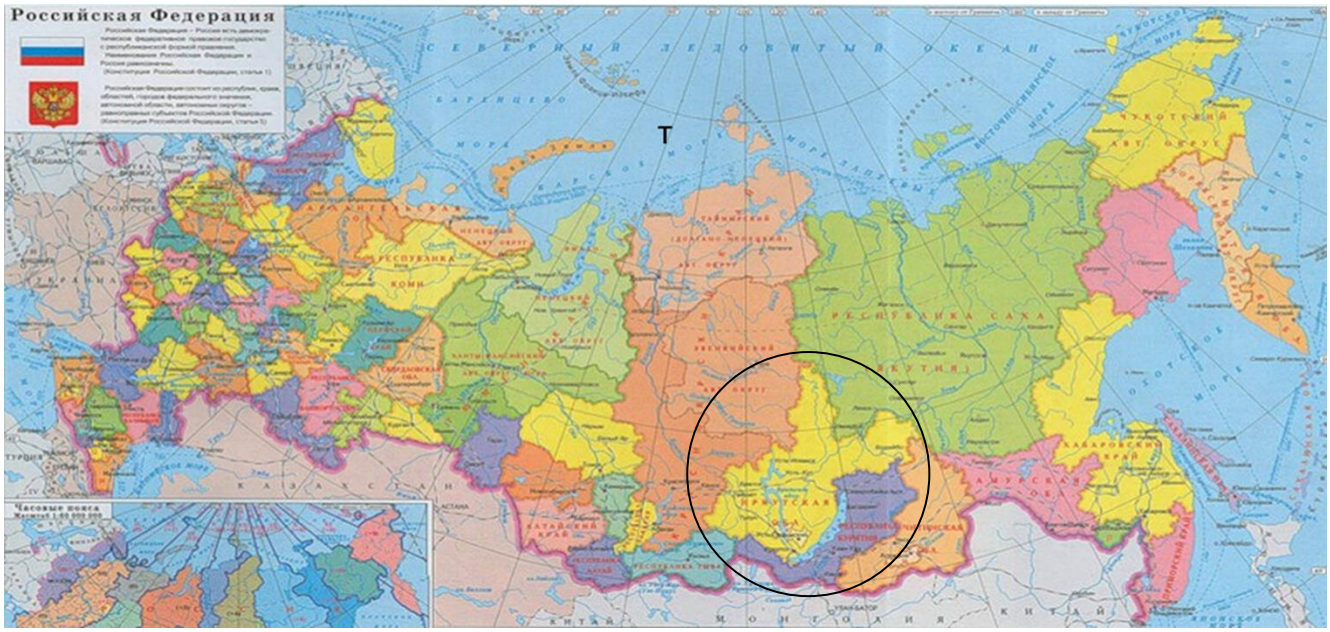


Рисунок 1 – Карта России, Иркутская область

Резко континентальный, сухой климат Иркутской области способствует развитию сухостепной растительности и почв с непромывным типом водного режима, что создаёт условия для малоподвижности йода. Речные воды и атмосферные осадки из-за низкой минерализации обладают самой малой концентрацией йода, что вместе с почвой определяет дефицит йода для растений, животных и человека в биогеохимических провинциях. Биогеохимический фактор является определяющим за счёт гидрохимической, геохимической обстановки

и пищевого баланса (40–50 % суточного пищевого баланса обеспечивается местными продуктами) [Покатилов Ю. Г., 1992].

Как известно, по показателям содержания йода в воде можно судить об уровне йода на изучаемой территории в целом. При этом низкие значения этих показателей свидетельствуют о существовании вероятности зобной эндемии, обусловленной этим природным фактором [Савченков М. Ф., 2009].

Известно, что концентрация этого микроэлемента в воде на уровне 0,010 мг/дм^3 обеспечивает отсутствие риска ЙДЗ у населения [Савченко П. С., 1961]. Результаты исследований распределения йода в различных водоисточниках Прибайкалья, проведённые Институтом геохимии СО РАН, свидетельствуют о том, что практически во всех обследованных реках региона концентрация йода меньше допустимого уровня его содержания в питьевой воде. По этим данным, низкие уровни йода характерны также для озера Байкал и истока реки Ангары – в зоне водозабора (пос. Листвянка): соответствующие показатели или оказались менее 0,0010 мг/дм^3, или были практически в 10 раз ниже необходимого уровня для питьевых вод и колебались в пределах 0,0010–0,0024 мг/дм^3 [Объекты исследования лаборатории проблем…].

В месте водозабора, расположенном на реке Ангара, в городе Иркутске содержание йода в воде составляет 2,1–2,5 мкг/л, на станции водоподготовки до очистки – 2,2–2,4 мкг/л, на станции водоподготовки после очистки – 1,5–2,2 мкг/л, что отражает 10-кратное снижение содержания йода в воде по сравнению с рекомендуемым уровнем. На севере области среднее содержание йода в воде в городе Братске составило 0,2–0,4 мкг/л, в городе Усть-Илимске – 1,7–1,8 мкг/л; то есть были определены показатели заметно ниже рекомендуемого уровня. Таким образом, проведённые исследования в разных районах Иркутской области показали низкое содержание йода в воде, что позволяет предположить вероятность зобной эндемии, обусловленную природным фактором в типичном регионе Восточной Сибири [Мануева Р. С., 2001]. Вышеперечисленные данные сопоставимы с исследованиями уровня йода в воде на территории Западной

Сибири и Севера, что свидетельствует об одном порядке приведённых величин в условиях зобной эндемии [Селятицкая В. Г., 1998].

Кроме исследования воды на содержание йода, подобные исследования проводились с местными продуктами питания, которые, как и вода, являются индикаторами природной йодной недостаточности. Так, например, количество йода, поступающего с питьевой водой и продуктами питания на территории г. Братска Иркутской области, обеспечивает лишь 37,5–50,0 % суточной потребности в йоде. Основной вклад йода в суточный рацион детей Братска вносят: молочные продукты – 38,4 %, мясо – 24,0 %, рыба и морепродукты – 22,4 % [Шин Н. С., 2014].

Наряду с суровыми климатическими условиями, способствующими низкому уровню самоочищения биосферы, неблагоприятное влияние на содержание йода в окружающей среде и здоровье населения оказывает высокий уровень антропогенного воздействия на среду обитания.

Качество воздуха в крупных городах Иркутской области остаётся неудовлетворительным и характеризуется высоким уровнем индустриального загрязнения [Государственный доклад «О состоянии и об охране…, 2015]. Загрязнение территории области различными примесями является следствием выбросов предприятий теплоэнергетики, угольной, деревообрабатывающей промышленности, большого количества мелких котельных, жилого сектора с печным отоплением, автотранспорта.

Очень высокое загрязнение окружающей среды в ряде городов области (Братск, Зима, Иркутск, Шелехов, Саянск, Усолье-Сибирское, Черемхово) определяется наличием в атмосферном воздухе бенз(а)пирена, формальдегида, диоксида азота, взвешенных веществ, а в некоторых городах дополнительно – фторида водорода (Шелехов), сероуглерода (Братск), хлорида водорода (Зима, Саянск), диоксида серы (Черемхово). При этом средние концентрации одной или более примесей, по данным за 2014 г., превышали предельно допустимую концентрацию (ПДК) в 13 (72,0 %) городах области. В гг. Братск, Иркутск, Усолье-Сибирское, Шелехов средние за год концентрации превышают ПДК

по трем-пяти примесям, в гг. Ангарск, Вихоревка, Черемхово – по двум примесям, в городах Зима, Саянск, Свирск, Усть-Илимск, в посёлках Листвянка, Слюдянка – по одной примеси. В 28,0 % обследованных населённых пунктов области средние за год концентрации вредных веществ не превышают ПДК [Государственный доклад «О состоянии и об охране…, 2015].

Все эти факторы создают дополнительные предпосылки к возникновению дисбаланса микроэлементов, недостатка йода в окружающей среде, возникновения йоддефицитных состояний и значительной распространённости патологии ЩЖ среди населения региона [Муратова Н. М., 2002; Карчевский А. Н., 2003].

В этом плане отрицательную роль играют повышенные концентрации фтора в атмосферном воздухе и почве, в частности уровень загрязнения атмосферного воздуха фтористым водородом. В первую очередь речь идёт о регионах с локализацией предприятий алюминиевой промышленности. Так, оценка загрязнения атмосферного воздуха в отдельных районах г. Братска показала, что его можно охарактеризовать как «очень сильное». Среднегодовая концентрация фтористого водорода в атмосферном воздухе Центрального района за период 2000–2011 гг. оказалась значительно выше, чем в другом (пос. Энергетик) [Шин Н. С., 2014].

В таких неблагоприятных условиях происходит накопление фтора в тканях организма, что отрицательно сказывается на состоянии здоровья местного населения [Ефимова Н. В. и др., 2009; Шалина Т. И. и др., 2009]. В значительной степени это связано с конкурентными взаимоотношениями фтора и йода, вследствие чего йод вытесняется из тиреоидного гормона ЩЖ (Т4), возникает её компенсаторное увеличение и образование зоба [Бойчук Е. Б. и др., 2000].

Снижение тиреоидного статуса – первичный субклинический гипотиреоз и периферический гипотиреоз, синдром низкого уровня Т3 – наблюдается у рабочих основных профессий алюминиевого производства, подвергающихся длительному воздействию фторидов. Выявлена взаимосвязь между выраженностью и частотой снижения функции ЩЖ, длительностью работы в данном производстве с одной стороны и тяжестью флюороза – с другой,

что подтверждает зависимость нарушений тиреоидной функции от воздействия фтора на организм [Михайлец Н. Д., 1997].

В этом плане обращают на себя внимание эпидемиологические особенности патологии ЩЖ среди детей, заключающиеся в том, что на территории Иркутской области с сочетанным влиянием йоддефицита и фтористых соединений относительный риск клинически выраженных форм тиреоидной патологии выше, чем при отсутствии данного сочетания [Шин Н. С., 2014].

Перечисленные обстоятельства в значительной степени определяют сравнительно низкий уровень общественного здоровья в регионе. По этому показателю Иркутская область входит в число 15 регионов РФ, которые характеризуются низким уровнем здоровья [Касимов Н. С. и др., 2014].

Частота встречаемости йоддефицитных состояний у детей, проживающих в городах Иркутской области, достигает 60–87 % (Иркутск – 82,2 %; Ангарск – 66,7 %; Братск – 60,1 %; Усть-Илимск – 83,3 %). Патология эндокринной системы, обмена веществ, йоддефицит занимают первое место в структуре заболеваемости 14-летних подростков, опережая патологию органов пищеварения (на втором месте), заболевания опорно-двигательного аппарата (третье место). Нарушения эндокринной системы, обмена веществ и йоддефицит – основные заболевания у подростков в Приангарье [Нарушения эндокринной системы, обмена веществ…].

Распространённость ЙДЗ у взрослых жителей г. Иркутска по данным экскреции йода (йодурии) составляет 63,5 %, в том числе выраженные формы – 28,4 %. Средний уровень патологии ЩЖ по данным пальпации среди взрослых составил 70,7 %. По данным УЗИ в популяции узлообразование ЩЖ встречается у 18,1 % обследованных; неоднородную структуру ЩЖ обнаружили у 28,8 % взрослых. Клинически выраженное нарушение тиреоидной функции, которое диагностировалось как симптомы гипотиреоза, составило 23,8 %. Выявлена прогрессирующая с возрастом частота встречаемости таких случаев, проявляющаяся в большей мере у женщин, чем у мужчин. В порядке убывания распространённости патология ЩЖ представлена следующим образом:

диффузное увеличение ЩЖ, узловой зоб, АИТ, кистозная дегенерация, возрастная инволюция [Муратова Н. М., 2002].

Таким образом, патология ЩЖ, возникновение и распространённость которой непосредственно связаны с воздействием на организм неблагоприятных климато-географических, производственных и медико-социальных факторов, является своеобразным маркером экологического неблагополучия, а высокая распространённость эндемического зоба ставит проблемы своевременной диагностики, лечения и профилактики этого заболевания в ранг одного из наиболее актуальных разделов современной медицины.

Территория Иркутской области является эндемичным регионом, биосфера которого бедна йодом, являющимся структурным компонентом гормонов ЩЖ, участвующих в регуляции тканевого дыхания, гормонального гомеостаза, кроветворения, иммунологических реакций.

Результаты многочисленных исследований и данные нормативных документов свидетельствуют о существенном влиянии геохимических особенностей территории, природно-климатических факторов региона на уровень распространённости заболеваний ЩЖ среди населения Иркутской области и состояние здоровья населения региона. В течение последних лет среди жителей Иркутской области наблюдался подъём впервые выявленной заболеваемости многоузловым эндемическим зобом, а также субклиническим гипотиреозом и тиреоидитом [Резолюция круглого стола «Проблема…, 2013].

1.2 Хронический ринит при эндокринных заболеваниях (распространённость, клинические формы)

Проблема определения ринита, несмотря на его широкую распространённость и «простоту» диагностики, представляет известные трудности, обусловленные полиэтиологичностью и, соответственно, разными механизмами развития заболевания, и до сих пор является неразрешимой. Ринит – острое или хроническое заболевание СО носа, вызываемое патогенными или раздражающими факторами окружающей среды либо развивающиеся

при некоторых соматических заболеваниях (вегетососудистая дистония, заболевания эндокринной системы и обмена веществ) [Лопатин А. С., 2010]. Хронический ринит – неспецифический и специфический воспалительный процесс СО и в ряде случаев – костных стенок полости носа [Оториноларингология: национальное…, 2022].

В международных согласительных документах по диагностике и лечению ринита данное заболевание определяют как воспаление СО полости носа, характеризующееся двумя и более основными симптомами: затруднение носового дыхания, выделения из носа, зуд и чихание [Bachert C. et al., 2006]. К сожалению, на сегодняшний день существуют определённые противоречия как в общепринятой формулировке определения ринита, так и в его классификации.

Единой классификации хронических ринитов до настоящего времени нет. Многочисленные попытки создать приемлемую классификацию, учитывающую особенности этиологии, патогенеза, морфологии, ещё не завершены и продолжаются до настоящего времени. Наиболее общепринятая современная классификация хронического ринита в России содержит катаральный, гипертрофический, атрофический и вазомоторный (нейровегетативный) формы [Оториноларингология: национальное…, 2022]. В историческом аспекте важно отметить роль отечественных учёных в изучении особого вида ринита – вазомоторного, который включал две формы – нейровегетативную и аллергическую. Последняя в дальнейшем была выделена в отдельный фенотип [Дайняк Л. Б., 1966; Руководство по оториноларингологии, 1997].

Некоторые учёные сообщают о целесообразности выделения ещё одной группы ринитов – проявления системных заболеваний (эндокринных – гормональный ринит; простагландиновых нарушений – неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, а также некоторые другие формы, такие как озена и полипозный риниты) [Ланцов А. А., Рязанцев С. В., 1997].

По данным зарубежных авторов, хронический ринит встречается у 20 % населения и подразделяется на аллергический, инфекционный и неаллергический/неинфекционный (у 50 % пациентов с неаллергическим/неинфекционным ринитом

причина заболевания неизвестна, поэтому его часто называют идиопатическим). Безусловно, замена термина «вазомоторный» ринит на «идиопатический» в связи с объединением в одну группу разнородных понятий вызывает сложности при дифференцированной диагностике и лечении ринита.

В последние годы выделяют подгруппы ринита, называемые фенотипами, которые соответствуют вышеописанным видам; была добавлена смешанная форма, представляющая собой сочетание перечисленных ранее типов [Garay R., 2004; van Rijswijk J. B. et al., 2005; Bachert C. et al., 2006; Sacre Hazouri J. A., 2010; Papadopoulos N. G., Guibas G. V., 2016; Hellings P. W. et al., 2017; Scadding G. K. et al., 2017; Segboer C. et al., 2018; Sur D. K. C., Plesa M. L., 2018; Meng Y. et al., 2019; Avdeeva K. S. et al., 2021]. Деление на эндотипы неаллергического/неинфекционного ринита основано на множестве патофизиологических механизмов, лежащих в основе возникновения заболевания, но в основном различают классический воспалительный, нейрогенный и другие (неизвестные) пути развития. К воспалительному типу, кроме инфекционного ринита, относится также и АР; при отсутствии миграции в СО полости носа воспалительных клеток предполагают наличие нейрогенного механизма (ринит пожилых людей, гормональный, вкусовой, медикаментозный, некоторые формы профессионального). В основе идиопатического ринита нет нарушений адренергической, холинергической или пептидергической систем. Стимуляция данного эндотипа ринита может быть вызвана такими медиаторами воспаления, как гистамин, брадикинин, никотин, капсаицин, хлор, – в основном, через потенциальный рецепторный катионный канал, подсемейство А, также известный как транзиентный рецепторный потенциал, анкирин 1 или TRPA1 [Hellings P. W. et al., 2017].

Среди пациентов с хроническим ринитом чаще (77,5 % обследованных) встречаются лица с идиопатическим ринитом, реже – с гипертрофическим (17,5 %) и атрофическим (5 %) [Степанов Е. Н., 2011].

В популяционных исследованиях установлено, что неаллергический ринит диагностируется приблизительно у 17 млн. населения США; 26 млн. имеют

сочетание неаллергического и АР. Неаллергическая форма ринита чаще наблюдается у взрослых, преимущественно лиц женского пола (71 %), и характеризуется постоянством симптомов – назальной гиперреактивностью и эозинофилией носового секрета, которая обнаруживается у 1/3 пациентов [Settipane R. A., Lieberman P., 2001].

Отмечается, что распространённость неаллергического/неинфекционного ринита в 3 раза меньше, чем аллергического, – 9,6 % и 29,8 % соответственно. Постоянно (ежедневно) назальные симптомы беспокоят 23 % пациентов с неаллергическим ринитом [Bachert C. et al., 2006]. Различные типы неаллергического ринита более распространены среди лиц 50 лет и старше [Georgitis J. W., 2001]. У 2 % больных неаллергическим/неинфекционным ринитом обнаруживается гипотиреоз [Settipane R. A., Lieberman P., 2001; Settipane R. A., Charnock D. R., 2007].

К особой форме неаллергического/неинфекционного или вазомоторного ринита относят гормональный ринит, который наблюдается при эндокринной дисфункции различного генеза [Лопатин А. С., 2010; van Rijswijk J. B. et al., 2005; Bachert C. et al., 2006; Dykewicz M. S., 2007; McRae P., 2008]. К сожалению, в литературе отсутствуют определение термина «гормональный ринит» и его классификация; авторы лишь перечисляют возможные состояния, которые могут привести к развитию данного заболевания: период пубертата, различные фазы менструального цикла, беременность, гипотиреоз, акромегалия [Пискунов Г. З., Пискунов С. З., 2011].

Несмотря на то, что механизмы возникновения гормонального ринита окончательно не изучены, полагают, что определённое влияние на возникновение воспаления в полости носа оказывают *половые гормоны*. Так, известно, что повышенное содержание в крови эстрогенов приводит к назальной обструкции и гиперсекреции слизи, а эстрадиола и прогестерона – к экспрессии гистаминовых рецепторов эпителия и микроваскулярных эндотелиальных клеток СО полости носа, миграции эозинофилов и их дегрануляции [Bachert C. et al., 2006]. Результаты иммуногистохимических исследований показали наличие в СО носа β-

эстрогеновых рецепторов и отсутствие рецепторного аппарата для прогестерона и α-эстрогена. Выявлена корреляция между количеством β-эстрогеновых рецепторов и развитием симптомов ринита [Philpott C. M. et al., 2008].

Единичные сообщения свидетельствуют об изменениях СО носа у пациентов, страдающих *сахарным диабетом*. Согласно опубликованным данным, у 45,3 % пациентов с сахарным диабетом регистрируются субъективные назальные симптомы, преимущественно в виде сухости, неприятных ощущений в носу, носоглотке, образования корочек, снижения обоняния (4,4 %), а также рецидивирующие носовые кровотечения, заложенность носа (4,1 %) [Кофанов Р. В., 1973; Митин Ю. В., Щербак А. В., 1988]. Полагают, что назальная обструкция в этих случаях обусловлена поражением вегетативной нервной системы, что способствует возникновению вазомоторных расстройств [Кофанов Р. В., 1973; Митин Ю. В., Щербак А. В., 1988; Müller M., Betlejewski S., 2003].

У 4,4 % больных сахарным диабетом встречалась гипосмия [Кофанов Р. В., 1973; Le Floch J. P. et al., 1993; Weinstock R. S. et al., 1993; Naka A. et al., 2010], у 7,6 % – передний сухой ринит, у 1,7 % – перфорация перегородки носа (вследствие периферических трофических расстройств), у 4,1 % – полипозный синусит. В целом, по данным литературы, частота и характер течения хронического ринита у больных сахарным диабетом мало отличаются от течения заболевания у людей, не страдающих данной патологией [Кофанов Р. В., 1973].

Назальная обструкция и нарушение обоняния являются характерными симптомами *аденомы гипофиза (пролактиномы)* [Husson A., 1969; Cherpillod J., Haury J. A., 1980; Cole I. E., Keene M., 1981]. Постоянным симптомом ринита при акромегалии является стойкий отёк СО носа. При аденоме гипофиза пациенты предъявляют жалобы на нарушение носового дыхания и головную боль, часто встречается синдром обструктивного апноэ сна [Tokunaga T. et al., 1988; Mickelson S. A. et al., 1994]. Высокий уровень гормона роста/инсулиноподобного фактора роста 1 вызывает гипертрофию СО носа и околоносовых пазух (ОНП), генерализованный отёк мягких тканей, её полипозное перерождение (у 88 % больных

перечисленные изменения локализуются в основной пазухе, у 62 % – в решетчатой) [Skinner D. W., Richards S. H., 1988; Fatti L. M. et al., 2001; Flitsch J. et al., 2009].

Для пациентов с *адренокортикоидной недостаточностью (болезнь Адиссона, пангипопитуитаризм)* характерна более высокая обонятельная чувствительность по сравнению со здоровыми людьми. Отмечается, что при лечении таких пациентов преднизолоном пороги ольфакторной чувствительности возвращались к норме, начиная с первого дня терапии. Считается, что это может быть обусловлено общими влияниями на нервную систему, в особенности на сенсорные рецепторы [Henkin R. I., Bartter F. C., 1966].

С учётом существующих данных гормональный ринит можно определить как специфическую форму идиопатического ринита, связанную с гормональным дисбалансом, в частности с изменением фонового уровня различных гормонов, участвующих в регуляции кровотока и секреторной деятельности СО полости носа [Settipane R. A., Lieberman P., 2001].

1.3 Хронический ринит при гипотиреозе

Существование зависимости между гипотиреозом и изменениями СО полости носа впервые отметил F. J. Novak (1927), который рассматривал возникающие в таких случаях признаки вазомоторного ринита как один из симптомов микседемы, в частности её локализованного типа, при котором наибольшие нарушения наблюдались в СО носа.

В дальнейшем было показано, что одной из ведущих причин затруднения носового дыхания при гипотиреозе являлся ограниченный отёк слизистой носа и носоглотки [Шипачев В. Г., 1930; Вожжова А. И., 1941; Başal Y. et al., 2018]. Существование зависимости между гипотиреозом и изменениями СО носа подтверждалось купированием симптомов назальной обструкции на фоне применения экстракта ЩЖ [Novak F. J., 1927; Hollender A. R., 1956]. Позже для обозначения совокупности признаков ринита у больных был предложен термин «вазомоторный ринит, вызванный гипотиреозом» [Walsh T. E., 1950].

Частота встречаемости идиопатического ринита при гипотиреозе колеблется от 16,9 до 70 % [Загорянская М. Е., 1970; Линьков В. И. и др., 2001]. Отмечается синхронность появления первых признаков данного заболевания и симптомов снижения функции ЩЖ [Линьков В. И. и др., 2001].

Значительно реже (в 3,7 % случаев) идиопатический ринит встречается у больных гипертиреозом [Загорянская М. Е., 1970].

В последние годы были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о достаточно высокой частоте обнаружения у пациентов с аутоиммунной тиреоидной болезнью аллергического и вазомоторного (неаллергического) ринита (10,4 % и 14,7 % соответственно) [Reisacher W. R., 2008; Abd El-Aziz M. F. et al., 2010].

Подчёркивается отчётливое отрицательное влияние АР на клиническое течение болезни Грейвса и АИТ Хашимото. В частности, показано, что при АР происходит увеличение антитиреоидных антител в плазме, а также повышение уровня иммуноглобулина Е (IgE). При этом окружающие антигены не только индуцируют местные аллергические реакции, но и стимулируют тиреоидные иммунные реакции к Th2-пролиферации и усугубляют Th2-зависимую аутоиммунную тиреоидную болезнь [Takeoka K. et al., 2003; Degirmenci P. B. et al., 2015].

В условиях экспериментального гипотиреоза показано возникновение утолщения СО носа, в основном за счёт базального слоя эпителия, его метаплазия с потерей ресничек, набухание и фрагментация коллагеновых волокон [Proud G. O., Lange R. D., 1957]. Гипотиреоз способствует повышению парасимпатической активности, что приводит к вазодилатации, а также к высвобождению ТТГ, который стимулирует продукцию кислых мукополисахаридов, повышающих отёчность носовых раковин и гипертрофию желез СО носа. Изменение молекулярной формы вещества кислых мукополисахаридов в результате повышения осмотического давления приводит к развитию отёка и повышению в эластичной и коллагеновой ткани осадка. Повышение содержания гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата было обнаружено при претибиальной и гипотиреотической микседеме. Это объясняется

действием ТТГ, который стимулирует продукцию кислых мукополисахаридов [Балаболкин М. И. и др., 2007; Eyigor H. et al., 2012].

Другие авторы также отмечают, что практически во всех случаях была выявлена гипертрофия желез СО полости носа. При гипотиреозе было выявлено повышение соотношения основного вещества к коллоидным железам. Ткань носовых раковин представляла аморфный материал, часто отсутствовала нормальная клеточная инфильтрация. Большинство клеток было представлено большими мезенхимальными клетками, связанными с формированием основного вещества. Повышение отёчности носовых раковин в гипометаболическом статусе рефлекторно повышает количество полимеризации основного вещества. Связанная с этим гипертрофия желез СО полости носа объясняет чрезмерную назальную секрецию [Weisskopf A., 1960] (Рисунок 2).

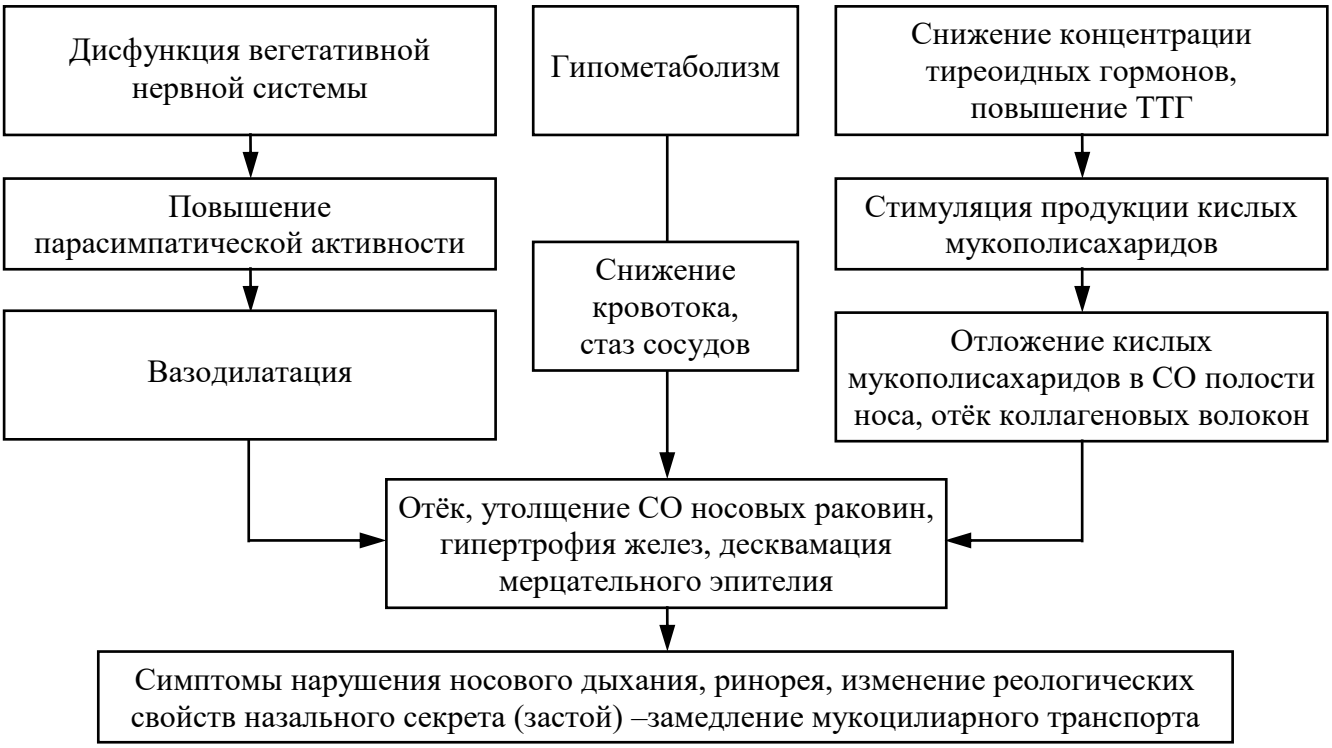


Рисунок 2 – Схема патогенеза хронического ринита при гипотиреозе [Proetz A. W., 1948; Proud G. O., Lange R. D., 1957; Weisskopf A., 1960; Ritter F. N., 1967]

При гипотиреозе возникает гиперреактивность СО носа и увеличение количества слизистых желез СО [Weisskopf A., 1960]. Мукопротеиновый отек СО полости носа способствует хронической назальной обструкции. Изменение характера назальной секреции, а также наличие мукоидного вещества является дополнительным раздражителем и источником постназальной ринореи [Hilger J. A., 1956].

В результате нарушения регенеративного процесса (снижение тиреоидных гормонов) у пациентов наблюдается нарушение целостности СО полости носа, уменьшается периферическая циркуляция, теряется тонус, нарастает внутриклеточный отёк. Следствием перечисленных сдвигов могут быть различные изменения СО, например, бледность, повышенная влажность, выраженная отёчность, которая встречается чаще при тяжёлых проявлениях гипотиреоза [Proetz A. W., 1948].

К сожалению, имеющееся небольшое количество экспериментальных исследований, касающихся влияния тиреоидных гормонов на СО носа, проводились в середине прошлого столетия, и это не прояснило в полной мере патогенез ринита у пациентов с гипотиреозом. В этом плане определённый интерес представляют современные данные о биологической роли и вкладе в развитие хронического воспаления СО носа при гипотиреозе ростовых факторов и NO.

1.4 Роль оксида азота в патогенезе хронического ринита при гипотиреозе

NO является универсальным регулятором множества процессов в организме, таких как клеточная сигнализация, уничтожение патогенов и релаксация гладкой мускулатуры. В повышенных концентрациях NO обладает выраженным провоспалительным действием и рассматривается в качестве потенциального маркера при заболеваниях носа.

В респираторном тракте человека основным источником продукции выделяемого NO являются полость носа и ОНП. Вероятно, ОНП являются

первичным местом синтеза NO, т. к. его содержание в синусах значительно больше, чем в полости носа, и, возможно, представляют собой резервуар для его хранения [Andersson J. A. et al., 2002; Maniscalco M., 2017].

В верхних дыхательных путях концентрации NO существенно выше, чем в нижних отделах дыхательной системы. В респираторном тракте NO оказывает влияние на защитную функцию, модуляцию цилиарной активности, является медиатором для адекватной вентиляции лёгких.

На концентрацию NO оказывают влияние возраст, курение, физические нагрузки и лекарства. NO отражает иммунный статус дыхательной системы, поддерживает состояние адекватной антибактериальной и антивирусной защиты [Lundberg J. O., 2008; Scadding G., Scadding G. K., 2009].

Несмотря на то, что точная роль NO в физиологии носа плохо изучена, при первичной цилиарной дискинезии, муковисцидозе определялись низкие уровни NO, а при синуситах, полипозе и АР и бронхиальной астме, наоборот, выявлены высокие показатели [Lefevere L. et al., 2000; Wodehouse T. et al., 2003; Rolla G. et al., 2005; Selimoglu E., 2005; Carraro S. et al., 2010; Frendo M. et al., 2018]. NO – важный маркер воспаления в дыхательных путях; его измерение используется для мониторинга эффективности противовоспалительной терапии при бронхиальной астме. При синусите концентрация NO в выдыхаемом воздухе значительно меньше, что объясняется отёком СО полости носа – после лечения уровень NO увеличивался. При хроническом синусите уровень NO значительно ниже, чем при хроническом рините, что может быть использовано как «полезный маркер» для ранней диагностики хронического воспаления ОНП [Kharitonov S. A., Barnes P. J., 1996; Vural C., Güngör A., 2003; Pravettoni V. et al., 2008; Zhang J. et al., 2019].

Наряду с этим NO рассматривается как ремоделирующий агент, стимулируя экспрессию коллагена фибробластами. Ремоделирование в верхних дыхательных путях идёт менее интенсивно, чем в нижних отделах дыхательного тракта [Constantino G. de T., Mello J. F. Jr., 2009]. NO, кроме вазодилатации, ингибирует

пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, регулирует взаимодействие между лейкоцитами и сосудистой стенкой [Moncada S., Higgs E. A., 2006].

Повышение NO может также быть результатом экссудации плазмы, секреции слизи, повышения пролиферации Th2, отвечающих за эозинофильное воспаление. Использование для лечения глюкокортикостероидов (ГКС) уменьшает уровень NO-синтазы и содержание NO [Голиков П. П., 2004; Barnes P. J., 1995; Barnes P. J., Kharitonov S. A., 1996]. NO опосредует увеличение сосудистой проницаемости и пропотевание альбумина, вызываемое гистамином, брадикинином и аллергеном, а также участвует в механизме назальной обструкции при действии брадикинина (но не гистамина или аллергена) [Lane A. P. et al., 1997].

NO участвует в регуляции мукоцилиарного транспорта (МЦТ). Так, при воспалении афферентными нейронами выделяется вещество P, стимулирующее реснитчатый эпителий посредством синтеза NO [Schlosser R. J. et al., 1995; Yang B. et al., 1997]. При хроническом синусите обнаружена корреляция между концентрацией назального NO и показателями мукоцилиарного клиренса, такими как частота биения ресничек и время транспорта сахарина. При остром гайморите у детей концентрация NO в полости носа снижалась в 3 раза по сравнению с нормой и возвращалась к нормальным величинам после антибиотикотерапии, тогда как при инфекциях верхних дыхательных путей без синусита концентрация NO не отклонялась от нормы и не менялась при лечении антибиотиками. У больных хроническим синуситом продукция NO снижена, что может иметь патогенетическое значение из-за ухудшения мукоцилиарного клиренса и противомикробной защиты [Lindberg S. et al., 1996].

Выраженность и длительность изменений мукоцилиарной активности при хронических ринитах связаны и с изменениями железистого аппарата, нарушением секреторной функции СО полости носа. Отчётливое замедление МЦТ нередко обусловлено метаплазией мерцательного эпителия, отсутствием ресничек, наличием отёка СО [Asai K. et al., 2000]. Связь NO с функцией

реснитчатого эпителия иллюстрирует резкое снижение концентрации NO во выдыхаемом воздухе при синдроме неподвижных ресничек (например, при синдроме Картагенера), при котором нарушение мукоцилиарного клиренса проявляется частыми респираторными инфекциями [Dpotsch J. et al., 1996]. NO принимает участие в антимикробной защите организма путём включения в механизмы неспецифического иммунитета и тканевого повреждения через фагоцитоз и апоптоз. Увеличение содержания NO вызывает гибель патогенных микроорганизмов либо останавливает их рост за счёт апоптоза клеток-носителей и выделения токсичных субстанций для патогена [Сомова Л. М., Плехова Н. Г., 2006].

В повышенных концентрациях NO обладает выраженным провоспалительным действием и рассматривается в качестве потенциального маркера при заболеваниях носа. При воспалении под влиянием цитокинов, а также эндотоксинов и липополисахаридов происходят активация индуцибельной NO-синтазы и избыточное накопление NO. С гиперпродукцией NO связывают усиление микрогемодинамических нарушений, что приводит к токсическому повреждению эпителия дыхательных путей, дилатации артериол, замедлению капиллярного кровотока, усилению воспаления. Перечисленные процессы вносят существенный вклад в формирование таких важных с точки зрения ринита механизмов, как нарушение капиллярного кровотока, увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, возникновение тканевой гипоксии, метаболических сдвигов и локальный отёк СО носа и ОНП [Голиков П. П., 2004; Ким И. А., 2009; Lim H.B. et al., 1998; Schlosser R. J. et al., 2000]. Это, в частности, обусловлено накоплением продуктов метаболизма NO – свободных радикалов, которые вызывают токсическое повреждение эпителия дыхательных путей и способствуют усилению воспаления [Freeman B., 1994; Pasto M. et al., 2001]. Разнообразные биологические свойства NO определяют его значение и патогенетическую роль в развитии хронического воспаления СО полости носа.

В последние годы в литературе широко обсуждается роль микробиоты респираторного тракта в нитратном дыхании (денитрификация, выделение бактериями газообразного NO, нитрит - и нитратредуктазный путь), которое является процессом анаэробного дыхания микроорганизмов, а в эволюционном плане – предшественником аэробного (кислород-зависимого) [Соодаева С.К. и др., 2016]. Исследования показали, что гены денитрификации позволяют расти бактериям анаэробно, а фермент нитритредуктаза вносит значительный вклад в вирулентность возбудителя [Weber I. et al., 2000; Abdelhamed H. et al., 2021]. Этот важный метаболический путь, обусловленный конкурентным образованием NO, обеспечивает основу для симбиотических взаимодействий в организме. Микроорганизмы, осуществляющие нитратное дыхание, относятся к факультативным анаэробам (обладают полной дыхательной системой), которыми преимущественно представлен микробный пейзаж дыхательных путей [Коленчукова О. А. и др., 2011; Schreiber F. et al., 2010].

В состав нормальной микрофлоры входят многие виды бактерий, которые разделены на группы. К первой группе относится постоянно обитающая индигенная микрофлора, ко второй – транзиторная (пассажная) микрофлора. Индигенными обитателями СО полости носа являются коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis, S. album, S. lentus, S. haemolyticus, S. warneri*) и грамположительные палочки рода *Corynebacterium*. Реже выделяются нейссерии (*N. subflava, N. sicca*), зеленящие и негемолитические стрептококки (*S. sangius, S. mitis, S. salivarius*), грамотрицательная палочка *Haemophilius influenzae*, грампозитивные кокки рода *Micrococcus* и палочки рода *Bacillus*. Также к транзиторной группе относятся представители семейства *Enterobacteriacea* и пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*). Из анаэробной микрофлоры эпизодически обнаруживаются анаэробные стрептококки (*Peptostreptococcus* spp.) [Бабич Е. М. и др., 1999; Коленчукова О. А. и др., 2011; Извин А. И., Катаева Л. В., 2009; Лопатин А. С., 2010; Yan M. et al., 2013].

Устойчивость СО полости носа к различным патогенам обеспечивается сбалансированной деятельностью мукоцилиарной системы и секрецией муцина,

лизоцима, которые обладают бактерицидным действием. Поэтому большинство учёных указывают на довольно ограниченное представительство микробов, участвующих в формировании ассоциаций [Коленчукова О. А. и др., 2011; Пискунов Г. З., Пискунов С. З., 2011; Yan M., 2013].

При анализе частоты встречаемости микроорганизмов на слизистой оболочке носа было выявлено, что у больных с хроническим ринитом и хроническим синуситом наиболее часто встречается грамположительная кокковая флора с явным преобладанием микроорганизмов рода *Staphylococcus.* У пациентов с хроническим синуситом и хроническим ринитом стафилококки были обнаружены в соотношении 82 % и 78 % соответственно; второе место по частоте занимали грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriacea* – соответственно 32 % и 21 %. Остальные микроорганизмы высевались значительно реже – менее чем в 19 % случаев [Коленчукова О. А. и др., 2011]. Увеличение концентрации бактерий семейства *Enterobacteriacea*, которые являются представителями условно-патогенной микрофлоры, может свидетельствовать о дисбиотическом состоянии слизистой оболочки носовых ходов, а также об их возможной роли в развитии воспаления [Коленчукова О. А. и др., 2011]. Кроме того, некоторые авторы отмечают угнетающее действие на мерцательный эпителий СО полости носа неклостридиальной анаэробной флоры [Кондрашов П. А., Батыжева А. А., 2011) и высокую встречаемость хламидийной инфекции у пациентов с вазомоторным ринитом [Капустина Т. А. и др., 2013].

К сожалению, отсутствуют литературные данные о микробном пейзаже СО полости носа у пациентов с хроническим ринитом на фоне тиреоидной патологии и его роли в продукции NO и развитии хронического воспаления, что определяет актуальность изучения данного вопроса в дальнейшем.

Таким образом, NO играет важную роль в развитии воспалительного процесса в СО носа при хронических ринитах различного генеза. У пациентов с хроническим ринитом на фоне дисфункции ЩЖ одной из вероятных причин хронического воспаления в полости носа могут быть метаболические нарушения,

в частности дисбаланс в синтезе NO, который индуцирует ангиогенез, оказывает пермиссивную (потенцирующую) роль в эндотелин-индуцированной миграции эндотелиальных клеток [Schlosser R. J. et al., 2000]. Образование NO из L-аргинина в эндотелии сосудов контролируется NO-синтазой, который в свою очередь ингибируется эндогенными соединениями (асимметрический диметиларгинин (ADMA, asymmetric dimethylarginine)) или путём денитрификации. Согласно проведённым исследованиям, у пациентов с гипертиреозом соотношение L-аргинина/ADMA снижено, что свидетельствует о снижении синтеза NO. При этом уровень свТ4 в сыворотке крови имел прямую корреляцию с ADMA и обратную корреляцию – с содержанием в плазме нитритов + нитратов. Все три изоформы NO являются мишенями для тиреоидных гормонов. При гипертиреозе наблюдается увеличение продукции NO, который участвует в вазодилатации и формировании аномального сосудистого тонуса. Гипо- и гипертиреоз, например, связаны с пониженной и повышенной максимальной эндотелий-зависимой вазодилатацией соответственно [Балаболкин М. И. и др., 2007].

NO-образование снижается при гипотиреозе и увеличивается при гипертиреозе [Carrillo-Sepulveda M. A. et al., 2010; Napoli R. et al., 2010]. К сожалению, значение NO и/или его метаболитов при хроническом рините при гипотиреозе не изучено. Учитывая вышеизложенное, определённую актуальность представляют исследование содержания метаболитов NO в назальном секрете и сыворотке крови пациентов с ринитом, ассоциированным с дисфункцией ЩЖ, изучение связи уровня NO с различными клинико-функциональными показателями с целью использования этих индексов в качестве маркера хронического воспаления СО носа.

1.5 Роль ростового фактора TGF-β1 в возникновении ринита при патологии щитовидной железы

Одну из ключевых ролей в патогенезе хронического воспаления СО дыхательных путей играют белки внеклеточного матрикса – в частности, коллаген I и III типов, фибронектин, протеогликаны и ряд других, баланс которых

обеспечивает необходимый уровень физиологических восстановительных процессов в тканях, а изменение их количественных и качественных характеристик способствует формированию структурных изменений и ремоделирования СО. В настоящее время хорошо известно, что для хронического воспалительного процесса в полости носа и ОНП наряду активацией Th1-клеток характерны высокие уровни IFN-γ и гиперпродукция TGF-β [García-López M. A. et al., 2001; van Zele T. et al., 2006; Kou W. et al., 2012].

Это связано с участием TGF-β в процессах пролиферации, дифференциации и миграции клеток. В частности, TGF-β рассматривается в качестве одного из основных факторов индукции фиброза в дыхательных путях и потенцирования апоптоза клеток респираторного эпителия, хемотаксиса целого ряда клеток, в том числе макрофагов, Т-лимфоцитов [Суркова Е. А. и др., 2008; Fichtner-Feigl S. et al., 2006].

TGF-β1 принадлежит к семейству ростовых факторов, имеет пять изоформ и синтезируется практически всеми клетками организма. Он является типичным полифункциональным цитокином, который регулирует большинство биологических процессов: изменение пролиферации клеток; в большинстве случаев – подавление, усиление формирования внеклеточного матрикса за счёт активации его компонентов и подавления деградации, – а также имеет иммуносупрессивный эффект [Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 2008].

Ремоделирующий феномен на верхних дыхательных путях хорошо описан X. Li et al. (2010) на примере хронического риносинусита (ХРС). По данным авторов, TGF-β служит главным регулятором для различных ремоделирующих факторов синусита. ХРС делится на два типа с различными воспалительными клетками и медиаторными профилями, отличие между которыми состоит в особенностях ремоделирования СО носа, таких как утолщение базальной мембраны, сквамозная метаплазия, отложения коллагена и железистая гиперплазия. ХРС с полипами характеризуется Th2-эозинофильным воспалением с повышением уровня интерлейкинов (IL) -5 и -13, эотаксина и эозинофильного катионного белка по сравнению с ХРС без полипов, для которого характерны

Th1-реакции с повышением фактора некроза опухоли (ФНО) и TGF-β. В этом плане TGF-β рассматривается как плеотропный и мультифункциональный ростовой фактор, являющийся ключевым регулятором продукции экстрацеллюлярного матрикса и ремоделирования, что подтверждается различиями в содержании коллагена в группах больных ХРС. Низкий уровень TGF-β и коллагена у пациентов с полипами может быть отражением недостатка восстановления ткани, указывающим на рыхлую соединительную ткань, отёк в сильно воспалённой ткани, а также образование псевдокист.

TGF-β – это хемоаттрактант для фибробластов, который стимулирует их пролиферацию и отложение коллагена, продукцию экстрацеллюлярного матрикса. TGF-β индуцирует тканевые ингибиторы металлопротеаз, которые разрушают коллаген. Баланс в тканевой репарации и ремоделировании регулируется TGF-β, что играет важную роль в отложении и разрушении экстрацеллюлярного матрикса на стенке дыхательных путей [Chakir J. I. et al., 2003; Constantino G. de. T., Mello J. F. Jr., 2009; Sejima T. et al., 2012].

В норме в эндотелии дыхательных путей (бронхов) TGF-β не определяется, а его появление во внеклеточном пространстве эндотелия рассматривается в качестве прогностического критерия патологического фиброза [Bartram U., Speer C. P., 2004].

В экспериментальных исследованиях на мышах было смоделирован системный склероз – полиорганное заболевание, поражающее кожу, желудочно-кишечный тракт, лёгкие и др. Была показана, например, важность микробиоты кишечника в патогенезе данного заболевания, которое сопровождалось уменьшением бутират-продуцирующих бактерий и численности *Bacteroidetes*, увеличением *Firmicutes* с последующей экспрессией профибротических и противовоспалительных генов [Park H. J. et al., 2021]. Дисбактериоз выявляется при многих заболеваниях, микробиота влияет на гомеостаз путём синтеза метаболитов, осуществляющих свою системную функцию. Выделяют три основные группы метаболитов: короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты триптофана и производные амина, включая N-оксид триметиламина.

Особое внимание уделяется влиянию микробных метаболитов на иммунную систему, включая изменения в профиле иммунных клеток и дисбаланс цитокинов, которые характерны для ряда дерматологических заболеваний [Ishikawa H. et al., 2008; Gebrayel P. et al., 2022; Stec A. et al., 2023]. N-оксид триметиламина перепрограммирует фибробласты кожи, эндотелиальные клетки сосудов, клетки предшественники адипоцитов в миофибробласты. Примечательно, что фермент флавинсодержащая монооксигеназа, необходимый для синтеза N-оксид триметиламина, обнаружен в фибробластах кожи, а его экспрессия стимулировалась TGF-β1. Это свидетельствует о значении микробиоты в ремоделировании сосудов и развитии фиброза посредством перепрограммирования клеток стромы с вовлечением микробных метаболитов в патогенез [Kim S. J. et al., 2022].

Известно, что при ХРС на фоне эозинофильной инфильтрации происходит повреждение эндотелия и базальной мембраны. Повреждение эндотелия, подобно триггеру, запускает ремоделирование СО носа, повышение митотических и фиброгенных ростовых факторов из различных воспалительных клеток, особенно эозинофилов, которые приводят к отложению коллагена, ангиогенезу и пролиферации гладкомышечных клеток [Saitoh T. et al., 2009]. В эксперименте на мышах при моделировании АР была показана сигнальная роль TGF-β на эпителиальные клетки СО носа, которая может способствовать развитию гиперплазии бокаловидных клеток [Ouyang Y. et al., 2010].

Процесс накопления коллагена в СО носа коррелирует с повреждением эндотелия и толщиной базальной мембраны и может быть необратимым, топические стероиды подавляют TGF-β-индуцированную пролиферацию фибробластов и дифференцировку. Отложения коллагена более характерно для ХРС без полипоза [Bassiouni A. et al., 2013].

Данные других авторов, наоборот, демонстрируют повышение транскрипции TGF-β в ответ на лечение IL-4, предполагая, что через IL-4-опосредованный механизм происходят пролиферация стромы и образование полипов, а также повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF,

vascular endothelial growth factor). При этом транскрипция TGF-β в 3,2 раза выше у пациентов с полипозом, чем у пациентов с ХРС без полипов [Wittekindt C. et al., 2002; Bradley D. T., Kountakis S. E., 2005; Kirtsreesakul V., 2005; Pawankar R., Nonaka M., 2007; Lin S. K. et al., 2008; Yamin M. et al., 2015; Xiang R. et al., 2019].

В настоящее время опубликовано крайне мало данных о роли TGF-β1 в патогенезе хронического воспаления СО носа, а в отношении ринита при дисфункции ЩЖ такие данные отсутствуют. Имеются единичные работы об изучении маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с субклиническим гипотиреозом, которые показали, что средние уровни С-реактивного белка, эндокана, TGF-βl в группе пациентов были выше, чем в контрольной группе ($p = 0{,}001$; $p = 0{,}012$; $p = 0{,}025$; $p < 0{,}01$ соответственно) [Arpaci D. et al., 2016]. Учитывая вышеизложенное, определённую актуальность представляют исследование уровня TGF-β1 в назальном секрете и сыворотке крови пациентов с ринитом, ассоциированным с дисфункцией ЩЖ, изучение связи уровня TGF-β1 с различными клинико-функциональными показателями с целью использования этих индексов в качестве маркера хронического воспаления СО носа при данном состоянии.

Таким образом, согласно данным литературы, при тиреоидной патологии регистрируются отчётливые структурные и функциональные изменения состояния СО полости носа, патогенез которых мало изучен.

1.6 Субъективные проявления ринита при патологии щитовидной железы

Лидирующее положение среди жалоб со стороны ЛОР-органов при гипотиреозе занимает назальная обструкция**.** Затруднение носового дыхания при гипотиреозе выявлялось у 58–83 % пациентов, а частота данного симптома увеличивалась по мере нарастания тяжести гипофункции ЩЖ [Агеева С. А., 1975; Линьков В. И. и др., 2001; Тарасова Г. Д., Волкова Г. В., 2007; Hubert L., 1924; Ritter F. N., 1967].

Гипосмия развивалась у 20 % пациентов с гипотиреозом; 81,5 % обследованных беспокоили выделения из носа [Агеева С. А., 1975; Линьков В. И. и др., 2001; Ritter F. N., 1967; McConnell R. J. et al., 1975].

Экспериментальные данные о состоянии обоняния при патологии ЩЖ носят противоречивый характер. Было показано, в частности, что у экспериментальных животных с индуцированным гипотиреозом регистрировалась аносмия, которая исчезала после проведения заместительной терапии тироксином [Beard M. D., Mackay-Sim A., 1987].

В серии других исследований не удалось выявить влияние гормональных изменений на обонятельную функцию [Brosvic G. M. et al., 1996]. По данным количественной тимидиновой ауторадиографии было показано решающее регуляторное влияние тиреоидных гормонов на нейрогенез обонятельного рецепторного слоя у крыс, в частности в раннем младенчестве (постгрудничковом периоде) [Paternostro M. A., Meisami E., 1994].

Установлено, что пропилтиоурацил-индуцированнный (ПТУ) гипотиреоз приводит к нарушению неврального развития обонятельного эпителия, хотя зрелые рецепторные нейроны были не полностью потеряны. Результаты исследования выявили уменьшение созревания, меньшую эпителиальную поверхность и меньшее созревание обонятельных рецепторных нейронов. Данные других авторов также свидетельствуют о важной роли тиреоидных гормонов в созревании нейронов обонятельных рецепторов. Не было обнаружено статистически значимых различий в толщине и плотности клеток обонятельного эпителия между животными (взрослыми крысами) контрольной группы и с ПТУ-индуцированным гипотиреозом. Однако количество нейронов обонятельных рецепторов, положительных на нейронспецифическую энолазу или белковый генный продукт 9.5, уменьшалось с увеличением продолжительности лечения ПТУ [Dhong H. J. et al., 2003].

В клинических наблюдениях обонятельная дисфункция у пациентов с АИТ и гипотиреозом встречается реже, чем, например, нарушение носового дыхания: незначительное повышение порогов восприятия и распознавания пахучих

веществ ольфакторного и смешанного действия регистрировалось у 17–20 % обследованных [Агеева С. А.; 1975; Солтан М. А., 1988; McConnell R. J. et al., 1975; Baskoy K. et al., 2016]. Была обнаружена положительная корреляция между уровнями свободного Т3 (свТ3) и порогом восприятия запаха, показателями идентификации ($p < 0{,}001$), но не было обнаружено статистически значимой связи между уровнем ТТГ или свТ4 и параметрами обоняния [Günbey E. et al., 2015].

Считается, что одним из ведущих механизмов снижения обоняния при гипотиреозе могут быть характерные для этого заболевания изменения центральной нервной системы, связанные с отёком ткани головного мозга и замедлением обменных процессов. Полагают, что это в известной степени сказывается на функциональной активности обонятельного рецептора и других звеньев обонятельного анализатора [Солтан М. А., 1988]. Об отрицательном влиянии гипотиреоза на активность центральных отделов обонятельного анализатора свидетельствует снижение способности к идентификации запахов у таких пациентов [Walczak M. et al., 2002].

Несмотря на то, что после курса лечения гипотиреоза обоняние обычно восстанавливается, дизосмия может быть причиной отсутствия интереса к пище, анорексии. Кроме этого, обонятельная дисфункция при гипотиреозе нередко ассоциируется с нарушением вкуса (обычно при этом снижается способность к распознаванию сладкого и солёного), что крайне отрицательно сказывается на КЖ пациентов [McConnell R. J. et al., 1975; Uchiyama F. et al., 1992].

Несколько реже у пациентов с гипотиреозом встречались головная боль (20 %) и ринорея (16 %) [Günel C. et al., 2010].

1.7 Качество жизни пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза

Согласно современным взглядам, КЖ рассматривают как интегральный субъективный показатель физического, психического и социального функционирования индивида [Новик А. А., Ионова Т. И., 2002; Rijken M. et al., 2005].

Хронический ринит независимо от его этиологии оказывает выраженное отрицательное воздействие практически на все компоненты, составляющие КЖ. Это подтверждается данными, полученными при использовании опросника SF-36 (The Short Form 36), которые показали, что хронические заболевания носа и ОНП оказывают наиболее отчётливое негативное влияние на КЖ по сравнению с патологией других ЛОР-органов. При этом наибольшее отрицательное влияние на КЖ связано с наличием гипертрофического ринита, полипозного риносинусита, хронического гнойного риносинусита [Затолока П. А., 2010].

При оценке КЖ пациентов с АР по опроснику SF-36 средние значения были статистически значимо ниже в сравнении с общей популяцией по следующим шкалам: 1) общее состояние здоровья (GH, General Health) – 50,1 ± 8,7; 2) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE, Role-Emotional) – 51,2 ± 23,4; 3) жизненная активность (VT, Vitality) – 45,4 ± 9,5; 4) социальное функционирование (SF, Social Functioning) – 50,6 ± 8,6; 5) психическое здоровье (MH, Mental Health) – 46,1 ± 9,5 ($p < 0,001$) [Самуйлов Ю. Ю., 2008]. Проведённые исследования по оценке психического состояния (наличие депрессии, тревожных расстройств) у пациентов с ХРС показали значительное количество ментальных нарушений и демонстрировали существенное влияние психической коморбидности на КЖ этих пациентов [Kleemann D. et al., 2019].

Большинство авторов считают SF-36 золотым стандартом для оценки КЖ пациентов с заболеваниями носа [Wang P. C. et al., 2003; Erbek S. S. et al., 2007].

Более детальные сведения о КЖ больных АР были получены при использовании комбинации анкет, например, SF-36 и RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) [Huang Z. Z. et al., 2010]. В этом исследовании было показано, что назальные симптомы у пациентов с АР (ринорея, чихание, заложенность носа) приводят к существенному снижению КЖ. При этом наиболее существенное отрицательное влияние на КЖ больных АР, согласно полученным данным, оказывала назальная обструкция. Роль назальных

симптомов АР в снижении КЖ, уменьшении ежедневной и социальной активности была подтверждена с помощью RQLQ [Shiomori T. et al., 2007].

Показана высокая чувствительность и достоверность результатов оценки КЖ пациентов с острым синуситом, полученных с помощью опросника HRQL (Health-Related Quality of Life) [Atlas S. J. et al., 2005].

Для исследования КЖ при патологии носа и ОНП были разработаны другие анкеты-опросники, однако результаты их применения носят весьма противоречивый характер. Это связано с тем, что в ряде случаев они предназначены для решения узких специфических задач – изучения эффективности хирургического лечения патологии носа и ОНП, сравнительной оценки особенностей течения острого и хронического риносинусита [Lund V. J., 2001]. Например, согласно данным анализа 11 анкет, разработанных для исследования КЖ пациентов с ХРС, только 4 из них учитывали и перекрывали основные симптомы заболевания, а первым немецким опросником, достоверным для оценки КЖ у пациентов с ХРС, был Sino-Nasal Outcome Test 20-22 (SNOT-20-22) [Baumann I., 2009; Slovick A. et al., 2016]. Однако совместное применение опросников SF-36 и SNOT-20-22 для оценки результатов консервативного и хирургического лечения риносинусита не выявило различий показателей КЖ между этими двумя видами терапии [Ragab S. M. et al., 2010]. Другие опросники (Chronic Sinusitis Survey (CSS), Rhinosinusitis Outcome Measure 31; Sinonasal Outcome Test 16) показали высокую достоверность при обследовании пациентов после хирургического лечения и не во всех случаях были адекватны при изучении эффективности консервативной терапии синусита [Linder J. A., Singer D. E., 2003].

У пациентов с ХРС тест CSS оказался более чувствительным, чем SF-36, однако тот факт, что SF-36 был менее чувствительным, чем CSS, не является, по мнению авторов исследования, аргументом для отказа в использовании при ХРС данного опросника [Gliklich R. E., Metson R., 1995]. Возможно, именно эти различия являются причиной отсутствия существенной разницы в показателях

физического и психического компонентов КЖ при обследовании пациентов с патологией носа и здоровых лиц [Арустамян И. Г., Сопко О. Н., 2013].

Таким образом, КЖ у пациентов с патологией носа и ОНП является важной составляющей оценки общего уровня здоровья, в связи с чем соответствующие показатели должны дополнять традиционное обследование пациентов. Однако результаты изучения КЖ при патологии носа весьма противоречивы и отличаются соответствующими данными, а сведения о КЖ при гормональном рините в литературе отсутствуют. Это определяет место и значение оценки КЖ в рамках традиционного обследования пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе, которые, с одной стороны, являются самостоятельным показателем здоровья, а с другой – повышают объективность результатов диагностики заболевания и эффективности его лечения.

1.8 Эндоскопические изменения в полости носа при патологии щитовидной железы

При гипотиреозе традиционно дифференцируют два типа изменений в полости носа: чаще – покраснение, сухость и образование корочек на поверхности СО (39,3 % наблюдений), реже – пастозность/отёчность, бледность (14,7 % случаев) или влажность СО носа, полипозные изменения и/или гипертрофию носовых раковин (46 % случаев) [Proetz A. W., 1950; Hollender A. R., 1956; Ritter F. N., 1967; Günel C. et al., 2010].

Согласно данным других авторов, различные изменения в полости носа встречались чаще – у 97 % больных гипотиреозом. Более чем в половине (55,5 %) наблюдений отмечались сухость, гиперемия и пастозность СО за счёт отёка подэпителиального слоя, а у 41,5 % – отёк и бледная окраска (восковая прозрачность) [Агеева С. А., 1975; Novak F. J., 1927]. Отмечается, что отёчные нижние носовые раковины обычно хорошо сокращались под действием деконгестантов [Walsh T. E., 1950].

Примерно у половины (45,5 %) больных с гипотиреозом субатрофия сочеталась с вазомоторными изменениями СО полости носа. Полагают, что эта

форма ринита наиболее часто встречается при тяжёлых проявлениях гипотиреоза [Агеева С. А., 1975].

В отдельных случаях отёчные изменения СО у больных могут распространяться на мягкие ткани наружного носа. Известно, в частности, описание случая локальной микседемы спинки носа у пациентки с болезнью Грейвса [Akasu F. et al., 1989].

При АИТ отёк СО полости носа сопровождается гиперемией при одновременном снижении её температуры и выделительной функции. В этих случаях отёк носовых раковин рассматривается как локальное проявление микседемы, являющейся следствием отёка *tunica propria* и отложением в ней муцинозного вещества [Солтан М. А., 1988].

Полагают, что на фоне АИТ возникают реальные предпосылки для развития ХРС [Jeevanan J. et al., 2004].

Достаточно часто при гипотиреозе нарушается выделительная активность СО полости носа. В частности, при гипотиреозе у 81,5 % больных наблюдается гиперсекреция, что, как полагают, связано с избыточным накоплением в межклеточном пространстве СО мукополисахаридов, и это более характерно для тяжёлых форм заболевания [Агеева С. А., 1975].

Угнетение выделительной функции и понижение температуры СО носа при АИТ, вероятнее всего, связано с преобладанием симпатической импульсации [Proetz A. W., 1948; Солтан М. А., 1988].

МЦТ при гипотиреозе у пациентов замедлен, на фоне проведения заместительной терапии левотироксином отмечается его улучшение [Günel C. et al., 2010; Uysal I. O. et al., 2013; Kulekci Ozturk S. et al., 2021].

Таким образом, эндоскопические изменения в полости носа при гипотиреозе отличаются определённым разнообразием, что, по-видимому, связано с наличием множества патогенетических механизмов, участвующих в возникновении и развитии ринита на фоне гипотиреоза. В частности, важную роль могут играть развивающиеся при дисфункции ЩЖ нарушения иммунной системы, нейрососудистые изменения.

1.9 Состояние других ЛОР-органов при гипотиреозе

У 85,5 % пациентов с гипотиреозом выявляются жалобы на сухость, першение в горле. Считается, что характерным признаком микседемы (одной из наиболее тяжёлых форм гипотиреоза) при фарингоскопии является исчезновение сосудистого рисунка СО глотки [Агеева С. А., 1975; Reiss M., 1998]. Это может происходить в результате утолщения и разрастания эпителия или в связи с интенсивной инфильтрацией и отёчностью подэпителиального слоя. СО глотки в этих случаях выглядит истончённой, бледной с восковидным оттенком, рельеф её сглажен [Агеева С. А., 1975].

Фарингоскопическая картина при АИТ характеризуется покраснением и отёчностью СО глотки, особенно нёбной занавески, включая язычок, увеличением размеров язычной миндалины, инъекцией сосудов на её поверхности [Солтан М. А., 1988].

Для гипотиреоза характерны грубый, хриплый голос, быстрая утомляемость и слабость голоса, понижение диапазона за счёт исчезновения высоких звуков.

У пациентов с АИТ при ларингоскопии определяется симметричный студневидный отёк голосовых складок и, в некоторых случаях, СО подскладковой области в сочетании с умеренной гиперемией и сухостью слизистой гортани, а также полипозные изменения. Основой таких изменений в гортани является отложение муцинозного вещества (полисахаридов) в голосовых складках [Солтан М. А., 1988]. Описаны тяжёлые случаи микседемы (отёка) гортани, которые приводили к летальному исходу и требовали проведения искусственной вентиляции лёгких и трахеостомии [Iftikhar M. H. et al., 2021].

В литературе можно встретить упоминание роли тиреоидных гормонов в развитии отёка Рейнке, но ряд проведенных исследований не подтвердили эту гипотезу [White A. et al., 1991; Wedrychowicz B. et al., 1992].

Взаимосвязь между состоянием ЩЖ и остротой слуха была известна в конце XIX века, когда был описан синдром Пендреда – генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования,

характеризующееся наличием зоба и сенсоневральной тугоухости [Pendred V., 1896]. Ген, ответственный за развитие синдрома, локализован на 7q31 хромосоме и экспрессируется, главным образом, в ЩЖ. Указанный ген кодирует синтез белка пендрина, физиологическая функция которого заключается в транспорте хлора и йода через мембрану тироцитов. Благодаря этому нарушаются процессы органификации йода (дефект тиреоидной пероксидазы) и синтеза тиреоидных гормонов, что ведёт к развитию зоба и гипотиреоза различной степени тяжести [Arwert L. I., Sepers J. M., 2008; Borck G. et al., 2009].

При врождённом гипотиреозе у 80 % пациентов слуховые пороги были нормальными, а у 20 % выявлялась различная степень сенсоневральной тугоухости, которая согласовывалась с гистологическими находками у животных с врождённой гипофункцией ЩЖ. При этом обнаруживалась незрелость Кортиевого органа, включая волосковые клетки и текториальную мембрану [Debruyne F. et al., 1983; Mey K. et al., 2019]. Другие авторы, наоборот, отмечали при гипотиреозе развитие тугоухости, преимущественно по кондуктивному типу, связанную с дисфункцией слуховой трубы, которая встречалась у 47,8 % пациентов [Тарасова Г. Д., Волкова Г. В., 2007].

Одними из проявлений гипотиреоза являются кохлеовестибулярные нарушения (головокружение невращательного характера, нарушение координации движений), которые проявлялись лёгкой атаксией и неустойчивостью в позе Ромберга. При тяжёлой форме гипотиреоза отмечаются изменения барабанной перепонки, утолщение и пастозность кожи наружных слуховых проходов, у 8,5 % – нарушения функции слуховой трубы [Агеева С. А., 1975]. Исследование слуха, по данным тональной пороговой аудиометрии, показало, что при гипотиреозе поражается преимущественно звуковоспринимающий аппарат (74 %). У 64 % больных гипотиреозом с нормальным слухом выявлено парадоксальное восприятие ультразвука (повышение порога восприятия), который назвали «латентной гипотиреозной кохлеопатией», однако при этом не исключена и возможная роль центральных

нарушений в возникновении этого явления [Агеева С. А., 1975; Khechinaschvili S. et al., 2007].

1.10 Лечение патологии ЛОР-органов при гипотиреозе

До середины прошлого столетия для лечения гипотиреоза применяли экстракты ЩЖ животных, что представляло собой определённые трудности, связанные с невозможностью точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, что, к сожалению, не обеспечивало стойкий эутиреоз.

В современной тиреодологии «золотым стандартом» терапии гипотиреоза является применение синтетического левотироксина (L-тироксин), так как данный препарат по структуре не отличается от Т4 человека и позволяет легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз [Фадеев В. В., 2010; Jonklaas J. et al., 2014]. Тяжесть и длительность гипотиреоза являются основными критериями, определяющими тактику врача в момент начала лечения. Как правило, заместительную терапию манифестного гипотиреоза начинают у пожилых с дозы 12,5 мкг/сут. L-тироксина, при наличии сопутствующей сердечной патологии – 6,25 мкг/сут. Далее дозу постепенно увеличивают индивидуально до постоянной поддерживающей, у молодых пациентов на протяжении 3–4 нед., у пожилых – в течение 2–3 мес.; при сопутствующей сердечной патологии – в течение 4–6 мес. Полную поддерживающую дозу L-тироксина определяют из расчёта 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела (для женщин – около 100 мкг/сут., для мужчин – около 150 мкг/сут.), при тяжёлой сопутствующей патологии – 0,9 мкг/кг (Рисунок 3).

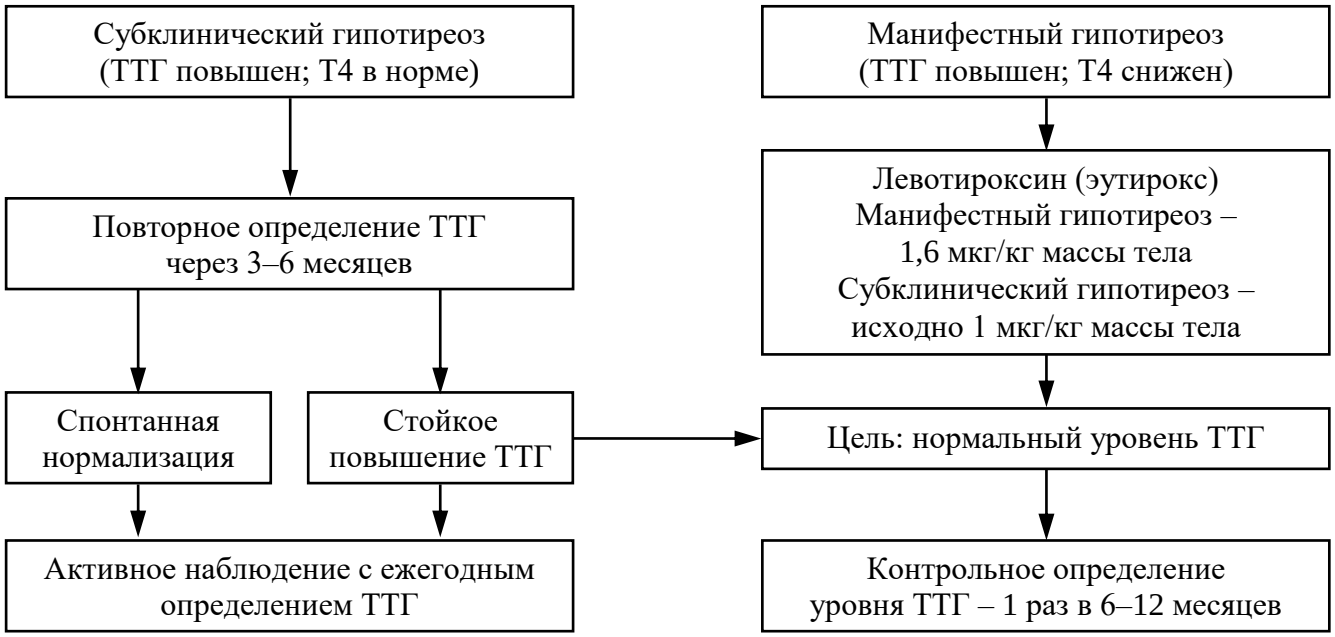


Рисунок 3 – Схема лечения гипотиреоза (по В. В. Фадееву (2010))

При значительном ожирении расчёт ведётся на 1 кг «идеального веса». До настоящего времени не существует единого мнения о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. По мнению большинства исследователей, заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе показана при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л и наличии антител к тиреоглобулину и/или микросомальной фракции (пероксидазе тиреоцитов). Целью лечения является нормализация уровня ТТГ, что, как правило, достигается назначением тироксина в дозе 1 мкг/кг в сутки (50–75 мкг) (Рисунок 3) [Мельниченко Г. А., 1999; Фадеев В. В., 2010; Трошина Е. А. и др., 2012; Jonklaas J. et al., 2014]. Это обусловлено тем, что лишь небольшое число пациентов, имеющих субклинический гипотиреоз, переходит в явный гипотиреоз, при этом факторами риска перехода являются более высокий уровень ТТГ, более низкий резерв ТТГ при пробе с тиролиберином и наличие антител [Huber G. et al., 1998].

Таким образом, при субклиническом гипотиреозе необходимая польза и риск применения Т4 определяются индивидуально. При отказе от лечения в случае субклинического гипотиреоза рекомендуют динамическое наблюдение за уровнем ТТГ с интервалом 6 месяцев [Трошина Е. А. и др., 2012].

Как уже отмечалось, в литературе отсутствуют данные, которые бы подтверждали полную эффективность заместительной терапии ринита при гипотиреозе гормонами ЩЖ [Dykewicz M. S. et al., 2007]. Отмечен положительный эффект от заместительной терапии при гипотиреозе со стороны ЛОР-органов, но выздоровление наблюдалось не всегда. В результате проведённого лечения у обследованных улучшилось восприятие ультразвука при «латентной гипотиреоидной кохлеопатии», уменьшились вестибулярные расстройства и атаксия, нормализовался голос [Козлов М. Я., 1970; Агеева С. А., 1975]. Отдельные исследователи наблюдали снижение выраженности симптомов ринита при интраназальном применении тиреоидных гормонов в виде суспензии, порошка или раствора у пациентов с отёком носовых раковин [Hubert L., 1924; Загорянская М. Е., 1970; Агеева А., 1975]. Лечение левотироксином пациентов с субклиническим гипотиреозом показало улучшение обоняния и вкуса на фоне заместительной терапии в течение 3 месяцев [Baskoy K. et al., 2016].

Наряду с этим отмечалась недостаточная эффективность только заместительной гормональной терапии, на фоне которой улучшение/нормализация функционального состояния СО носа регистрировались у 68 % пациентов с гипотиреозом [Загорянская М. Е., 1970; Чумаков В. И., Агеева С. А., 1982]. Эти данные подтверждаются результатами более позднего исследования, в котором было показано отсутствие статистически значимой разницы между оценками симптомов обструкции носа и показателями пиковой скорости носового вдоха у больных гипотиреозом при нормализации уровня ТТГ после лечения левотироксином натрия [Kulekci Ozturk S. et al., 2021].

Следовательно, заместительная терапия тироксином, которая в обязательном порядке назначается при гипофункции ЩЖ, у значительной части пациентов не сопровождается приемлемым уровнем снижения выраженности симптомов нарушения носового дыхания, что свидетельствует о существовании других механизмов возникновения назальной обструкции хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом. Между тем в настоящее время накоплены убедительные теоретические и экспериментальные данные, свидетельствующие

о существенном вкладе в патогенез назальной обструкции TGF-β и NO, которые служат главными регуляторами процессов ремоделирования СО, стимулируют экспрессию коллагена фибробластами, способствуют вазодилатации [Голиков П. П., 2004; Moncada S., Higgs E. A., 2006; Constantino G. de T. L., Mello J. F. Jr., 2009].

Глюкокортикостероиды (ГКС, гормоны надпочечников) принимают участие в регуляции деятельности ЩЖ. Сведения об их влиянии противоречивы: в частности, отмечены активация ТТГ и угнетение тиреолиберина кортизолом, а также подавляющее влияние дексаметазона на ТТГ [Wilber J. F., Utiger R. D., 1969; Martos-Sitcha J. A. et al., 2019]. Большинство авторов сходятся во мнении, что при гипотиреозе снижается содержание уровня кортизола в крови; с этим, возможно, связано сохранение так называемых «конституциональных, скелетных» симптомов на фоне заместительной терапии гормонами ЩЖ. Это с большой долей вероятности свидетельствует о необходимости поиска латентной недостаточности надпочечников у данной категории пациентов [Copinschi G. et al., 1971; Roosens B. et al., 1982; Yamamoto T., 2015]. Кроме этого, в литературе также описаны случаи лечения претибиальной микседемы инъекциями кортикостероидов с положительным эффектом [Fatourechi V., 2005].

В связи с этим при стойких отечно-гипертрофических изменениях в полости носа тиреогенного происхождения предпринимались попытки применения системной терапии преднизолоном (по 40–60 мг в сутки с постепенным снижением дозы в течение 10–14 дней) в сочетании с тиреоидином, а при отсутствии результата – 0,5%-й преднизолоновой мази (местно), или 3–4 инъекций дексаметазона в нижние носовые раковины [Кицера А. Е. и др., 1988; Солтан М. А., 1988]. Однако такое применение преднизолона (дексаметазона) в связи с высокой (более 80 %) биодоступностью этих препаратов сопровождается нежелательными эффектами, что ограничивает их использование в подобных случаях [Simmons M. W., 1960]. Кроме этого, при инъекции гормонов в носовые раковины существует риск серьёзных осложнений, в связи с чем эти методы

исключены из современных рекомендаций по лечению хронического ринита [Johns K. J., Chandra S. R., 1989; Rettinger G., Christ P., 1989].

С современной точки зрения, перечисленные методы лечения не могут быть рекомендованы для практического применения, так как они предусматривают интраназальное применение системных препаратов. Применение тиреоидных гормонов в виде суспензии, порошка или раствора не позволяет точно дозировать данные препараты, что может оказать отрицательное влияние на уровень этих гормонов в условиях заместительной терапии.

Лечение АР и риносинусита при патологии ЩЖ заключается в комплексном использовании антигистаминных препаратов, специфической иммунотерапии и лекарственных средств, направленных на нормализацию тиреоидной функции [Гамзатова Э. Г., 2007].

В то же время в настоящий момент нет сведений об эффективности применения при гормональном рините современных интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС), которые, наряду с минимальной биодоступностью, характеризуются выраженным противовоспалительным действием, в первую очередь за счёт подавления экспрессии цитокинов, уменьшения сосудистой проницаемости, выраженного противовоспалительного действия. Кроме этого, ГКС способствуют уменьшению уровня NO-синтазы и продукции NO [Barnes P. J., 1995; Голиков П. П., 2004; Ким И. А., 2009], а также подавляют экспрессию фибробластами ростовых факторов [Silvestri M. et al., 2002; Uchida J. et al., 2004]. Учитывая немногочисленную информацию в литературе о механизмах развития гормонального ринита, данная проблема нуждается в дальнейшем изучении и поиске патогенетически обоснованной коррекции данного состояния.

Резюме

Таким образом, по данным литературы, патология ЩЖ является причиной значительных изменений со стороны верхних дыхательных путей, что важно учитывать при неэффективности лечения патологии ЛОР-органов.

Следует отметить особую актуальность этой проблемы в регионах с низким содержанием йода в биосфере.

Хронический ринит, ассоциированный с патологией ЩЖ, является наименее изученным эндотипом хронического ринита:

– существуют значительные противоречия в оценках распространённости хронического ринита на фоне гипотиреоза в йоддефицитных регионах;

– отсутствуют обоснованные данные о патогенезе структурно-функциональных изменений СО носа при тиреоидной недостаточности;

– не изучена диагностическая информативность субъективных и объективных симптомов хронического ринита у пациентов с гипотиреозом;

– нет данных о влиянии хронического ринита, ассоциированного с гипофункцией ЩЖ на КЖ пациентов;

– не доказана эффективность заместительной терапии хронического ринита при гипотиреозе;

– не разработаны алгоритм диагностики и принципы коррекции симптомов хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, что отрицательно влияет на КЖ таких пациентов.

Решение перечисленных выше задач в йоддефицитных регионах страны является актуальным направлением современной оториноларингологии, реализация которого позволит повысить эффективность дифференциальной диагностики различных эндотипов ринита и в частности хронического ринита при гипофункции ЩЖ, разработать рекомендации по коррекции симптомов данного заболевания с учётом особенностей его патогенеза.

ГЛАВА 2
ОБЬЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В профильных подразделениях (оториноларингологическом отделении, эндокринологическом кабинете консультативно-диагностической поликлиники) Клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (ИГМУ) было проведено открытое сравнительное проспективное исследование в период с 2009 по 2020 гг.

Включение в исследование осуществлялось методом случайной выборки и было согласовано с каждым пациентом.

С целью изучения распространённости хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, было обследовано 580 пациентов, наблюдавшихся на момент выполнения работы в эндокринологическом кабинете Клиник ИГМУ с установленным диагнозом гипотиреоза, длительно (в среднем 4,8 года) 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 АР; 48 пациентов – с клинически значимой деформации 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.

С целью сопоставления полученных результатов были сформированы три группы сравнения (n = 344), которые составили ринологически здоровые пациенты (n = 104), а также пациенты с аллергическим (n = 128) и неаллергическим негормональным (n = 112) ринитом.

Критерии включения в основную группу (хронический ринит, гипотиреоз):

1) наличие субъективных и эндоскопических симптомов ринита (различные сочетания заложенности носа, ринореи, нарушения обоняния);

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

Критерии исключения из основной группы:

1) наличие деформаций внутриносовых структур, затрудняющих носовое дыхание;

2) наличие острых (хронических) инфекционно-воспалительных изменений СО носа и ОНП, носоглотки, затрудняющих носовое дыхание;

3) наличие подтверждённого АР;

4) наличие беременности;

5) наличие декомпенсированного течения соматической патологии.

У всех пациентов основной группы были исключены иные формы хронического ринита – инфекционный, атрофический, аллергический, вазомоторный (профессиональный, медикаментозный, психогенный, пищевой, неаллергический с эозинофильным синдромом).

Пациенты с негормональным неаллергическим (вазомоторным) ринитом составили группу сравнения 1 (n = 112).

Критерий включения в группу сравнения 1 (неаллергический негормональный ринит) – наличие субъективных и эндоскопических проявлений ринита (различные сочетания заложенности носа, ринореи).

Критерии исключения из группы сравнения 1:

1) наличие деформаций внутриносовых структур, затрудняющих носовое дыхание;

2) наличие острых (хронических) инфекционно-воспалительных изменений СО носа и ОНП, затрудняющих носовое дыхание;

3) наличие подтверждённого АР;

4) наличие патологии ЩЖ (по результатам обследования у эндокринолога и по данным УЗИ ЩЖ);

5) наличие беременности;

6) наличие декомпенсированного течения соматической патологии.

Пациенты с АР составили группу сравнения 2 (n = 128).

Критерии включения в группу сравнения 2 (АР):

1) наличие субъективных и эндоскопических проявлений ринита (различные сочетания заложенности носа, ринореи, приступов чихания, парестезии в полости носа);

2) наличие подтверждённой результатами кожного тестирования сенсибилизации врачом-аллергологом.

Критерии исключения из группы сравнения 2 (АР):

1) наличие деформаций внутриносовых структур, затрудняющих носовое дыхание;

2) наличие острых (хронических) других неинфекционных и инфекционно-воспалительных изменений СО носа и ОНП, затрудняющих носовое дыхание;

3) наличие патологии ЩЖ (по результатам обследования у эндокринолога и по данным УЗИ ЩЖ);

4) наличие беременности;

5) наличие декомпенсированного течения соматической патологии.

Контрольную группу составили 104 ринологически здоровых пациента.

Все лица, включённые в исследование, проходили целенаправленное оториноларингологическое, эндокринологическое и аллергологическое обследования. Результаты обследования пациентов основной группы, групп сравнения сопоставлялись между собой (Рисунок 4).

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. Учитывая, что гипотиреоз встречается преимущественно у женщин, все обследованные в группах сравнения были лицами женского пола.

Из таблицы 1 видно, что во всех группах преобладали пациенты женского пола (от 60 до 70 %) старше 40 лет.

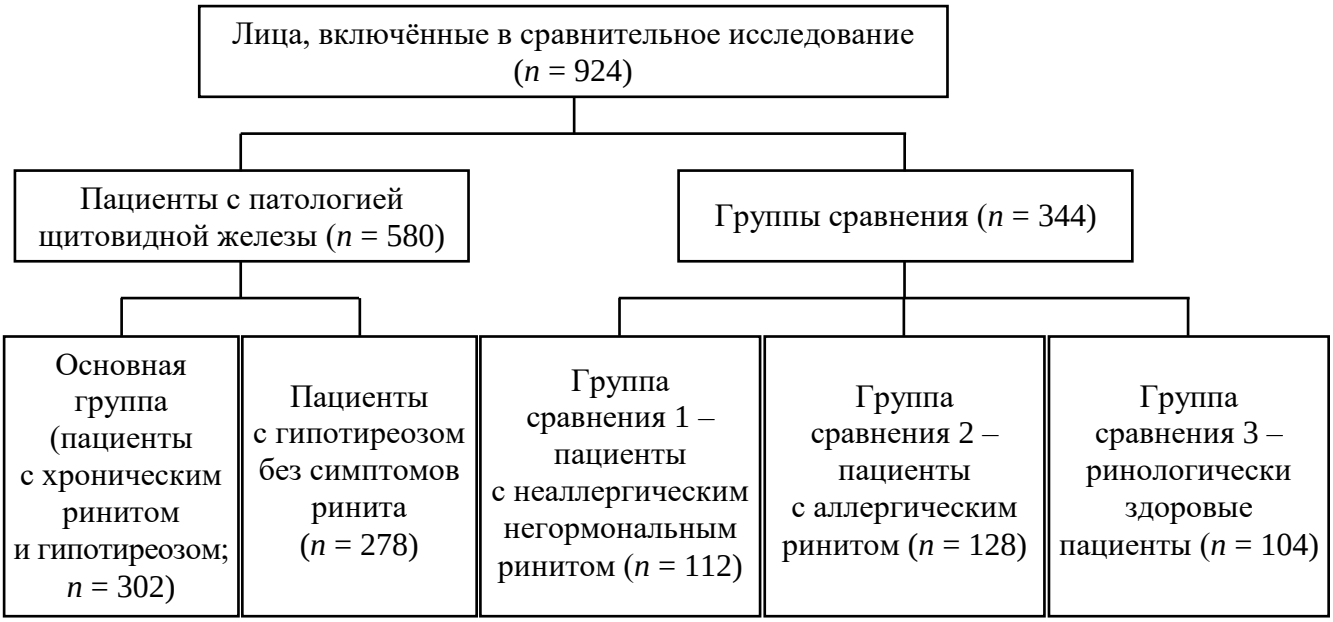


Рисунок 4 – Рандомизация пациентов, включённых в исследование

Таблица 1 – Возрастной состав обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и групп сравнения

Возраст (лет)	Основная группа (пациенты с хроническим ринитом и гипотиреозом)		Группы сравнения						Итого
			Ринологически здоровые пациенты		Пациенты с аллергическим ринитом		Пациенты с неаллергическим негормональным ринитом		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
До 19	3	1,0	3	2,9 $p > 0,05$	4	3,1 $p > 0,05$	4	3,5 $p > 0,05$	14
20–29	39	12,9	11	10,6 $p > 0,05$	13	10,1 $p > 0,05$	15	13,4 $p > 0,05$	78
30–39	54	17,9	17	16,3 $p > 0,05$	34	26,6 $p > 0,05$	18	16,1 $p > 0,05$	123
40–49	86	28,5	24	23,1 $p > 0,05$	34	26,6 $p > 0,05$	33	29,5 $p > 0,05$	177
50–59	53	17,5	21	20,2 $p > 0,05$	17	13,3 $p > 0,05$	15	13,4 $p > 0,05$	106
Старше 60	67	22,2	28	26,9 $p > 0,05$	26	20,3 $p > 0,05$	27	24,1 $p > 0,05$	148
Итого	302	100,0	104	100	128	100	112	100	646

Примечание: *p* – статистическая значимость различий показателей между пациентами с хроническим ринитом при гипотиреозе и группами сравнения

Из таблицы 1 следует, что обследованные во всех группах были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов основной группы составил 53,3 ± 1,2 года, ринологически здоровых – 50,3 ± 2,1 года, у обследованных с неаллергическим негормональным ринитом – 49,1 ± 2,2 года, у пациентов с АР – 48,2 ± 2,5 года ($p > 0,05$).

Методология исследования и использованные в работе методы предусматривали реализацию трёх этапов (Рисунок 5).

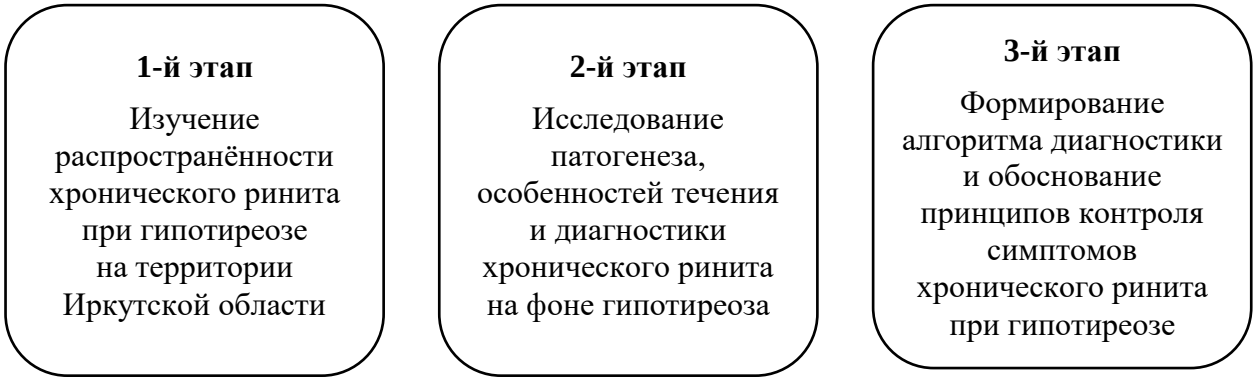


Рисунок 5 – Этапы изучения хронического ринита при гипотиреозе

2.2 Исследование жалоб и данных анамнеза

Для оценки характера и частоты ринологических симптомов при гипотиреозе использовали специально созданную анкету-опросник, которая состояла из 48 вопросов, включающих данные анамнеза, характеристику субъективных ощущений и другие (Приложение 1).

Субъективную оценку степени выраженности нарушения носового дыхания пациенты оценивали самостоятельно (в баллах) с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), различая следующие позиции:

– 0 баллов – отсутствие симптома нарушения носового дыхания;

– 1–3 балла – незначительное затруднение носового дыхания, которое не оказывает существенного влияния на самочувствие и повседневную активность пациента;

– 4–6 баллов – отчётливое затруднение носового дыхания, оказывающее умеренное влияние на самочувствие и повседневную активность пациента;

– 7–10 баллов – выраженное затруднение носового дыхания, оказывающее отчётливое отрицательное влияние на самочувствие и повседневную активность пациента.

2.3 Эндоскопия ЛОР-органов

Для оценки состояния ЛОР-органов использовали общепринятые в оториноларингологии методы обследования: переднюю и заднюю риноскопию, мезофарингоскопию, отоскопию, непрямую ларингоскопию.

Исследование полости носа выполнялось с помощью передних эндоскопов 0° (Richard Wolf, Германия), смотрового микроскопа Nagashima Medical Instruments (Япония), в соответствии с общепринятыми рекомендациями [Носуля Е. В., 2009; Оториноларингология: национальное…, 2016]. При этом обращали внимание на состояние СО полости носа, внутриносовых анатомических структур, наличие, характер и локализацию выделений, индивидуальных особенностей и патологических изменений носоглотки. Оценку степени гиперемии (от инъекции сосудов до багрово-красного цвета) и экссудации оценивали самостоятельно (в баллах) с помощью ВАШ:

– 0 баллов – отсутствие симптома;

– 1–3 балла – лёгкая степень проявлений;

– 4–6 баллов – умеренная степень проявлений;

– 7–10 баллов – выраженная степень проявлений.

С целью отличия отёка от гипертрофии СО полости носа проводилась проба с деконгестантом. Соответствующие данные фиксировались в протоколе исследования и индивидуальной карте пациента.

2.4 Клинико-функциональные исследования

2.4.1 Исследование носового дыхания

Исследование проходимости полости носа проводили методом передней активной риноманометрии (ПАРМ) на риноманометре РС 300 (ATMOS, Германия) при постоянном давлении 150 Паскаль. При этом регистрировали значения объёмного воздушного потока, проходящего через правую и левую половины носа, суммарный объёмный поток (СОП), а также суммарное сопротивление (СС) каждой половины носа в отдельности. Результаты представлялись в международной системе СИ (давление – Па, объёмный поток – $см^3/с$, сопротивление – $Па/см^3/с$).

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 СС $\geq$0,5 $Па/см^3/с$ и выше, как 3-я (тяжёлая) степень назальной обструкции [Черных Н. М., 2011].

2.4.2 Исследование мукоцилиарного транспорта

Исследование МЦТ выполняли при помощи сахаринового теста. Для этого таблетку пищевого сахарина (Berlin Chemie AG, Германия) разделяли на 4 равные части. Под визуальным контролем (передняя риноскопия) 1/4 часть таблетки помещали на дорсальную поверхность нижней носовой раковины, отступив 5 мм от её переднего конца, и отмечали время появления у пациента вкусовых ощущений (в минутах).

2.4.3 Исследование обоняния

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). Исследование обоняния начинали с предъявления обонятельных стимулов ольфакторного действия в минимальной концентрации и далее по возрастанию концентрации, различая порог восприятия (минимальное количество пахучего вещества, вызывающее ощущение запаха) и порог идентификации (минимальная концентрация одоривектора, при которой обследуемый мог охарактеризовать запах). В зависимости от значений порогов обоняния различали: нормосмию (показатели порогов восприятия и распознавания ольфакторного (0,0125 и 0,025) и смешанного (0,025 и 0,5) действия)), гипосмию (значение порогов выше нормативных, перечисленных выше), гипероcмию (значение порогов ниже нормативных) и аносмию [Кицера А. Е., 1976].

2.4.4 Определение концентрации метаболитов NO в носовом секрете сыворотке крови

Носовой секрет с поверхности СО полости носа собирали с помощью канюли, соединённой с электроаспиратором. Уровень метаболитов NO – нитритов + нитратов (NO_x) – 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.

2.4.5 Определение содержания трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) в носовом секрете и сыворотке крови

Изучение концентрации TGF-β1 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).

Носовой секрет для исследования с поверхности СО полости носа аспирировали с помощью канюли, соединённой с электроаспиратором, и помещали в микропланшет с 96 лунками. В качестве твёрдой фазы использовалась поверхность лунок микропланшета, на которую адсорбированы входящие в состав тест-системы известные антигены или антитела.

2.4.6 Эндокринологическое обследование

Проводили целенаправленный анализ жалоб, данных анамнеза, осмотр пациентов, пальпаторное исследование шеи, определение базального уровня ТТГ (норма – от 0,23 до 3,4 мкМЕ/мл), свТ4 (норма – от 10,2 до 23,5 пмоль/л). Методом пальпации эндокринологом проводилась оценка увеличения ЩЖ по ВОЗ (2007): 0-я степень – железа не видна и не пальпируется; 1-я степень – размеры ЩЖ больше крайней фаланги большого пальца руки исследуемого, зоб пальпируется, но не виден; 2-я степень – зоб пальпируется и виден.

2.4.7 Ультразвуковое исследование щитовидной железы

УЗИ ЩЖ осуществлялось на аппарате Toshiba XARIO XG (Япония) с датчиком, работающим на частоте 7 МГц. При этом определялись расположение ЩЖ, эхогенность, эхоструктура ткани железы, наличие новообразований – их локализация, количество, линейные размеры и объём; состояние лимфатических узлов шеи и других регионарных экстратиреоидных образований [Пыков М. И., Ватолин К. В., 2001; Балаболкин М. И. и др., 2007]. При интерпретации результатов исследования учитывали тот факт, что у взрослых женщин объем ЩЖ по данным

УЗИ в норме не превышает 18 мл, у взрослых мужчин – 25 мл. С учётом этого патологическим увеличением ЩЖ считали увеличение её объёма у женщин более 18 мл, у мужчин – более 25 мл [Петунина Н. А., Трухина Л. В., 2002]. По данным УЗИ различают диффузные и узловые изменения ЩЖ. Нормальной (однородной) является только мелкоячеистая структура железистой ткани, точечная гипоэхогенная зернистость которой не превышает в диаметре 1 мм. При визуализации на таком фоне отличающихся по эхогенности участков констатируется неоднородный (гетерогенный) характер эхографической структуры, который в зависимости от распространённости этих изменений может соответствовать диффузной (неузловой) или очаговой (узловой) патологии ЩЖ [Пыков М. И., Ватолин К. В., 2001; Балаболкин М. И. и др., 2007].

2.4.8 Аллергологическое обследование

Данные аллергологического обследования включали целенаправленный анализ жалоб, данных анамнеза, кожно-скарификационное тестирование с аллергенами, которое проводилось в осенне-зимний период, определение концентрации IgE, количества эозинофилов в риноцитограмме.

2.4.9 Исследование качества жизни пациентов

Изучение КЖ пациентов с гипотиреозом осуществлялось с помощью русскоязычной версии опросника SF-36 (The Short Form 36)(Приложение 2). Результаты исследования рассчитывались с помощью существующих «ключей» параметров физического функционирования (PF, Physical Functioning), ролевого физического функционирования (RP, Role-Physical Functioning), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), социального функционирования (SF), интенсивности боли (BP, Bodily Pain), общего здоровья (GH). Количественные результаты исследования качества жизни при этом могут изменяться в интервале от 0 (максимальное нарушение функции) до 100 (максимальное здоровье) [Ware J. E. et al., 1993] (Таблица 2).

Таблица 2 – Значение основных показателей качества жизни по опроснику SF-36

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	10–30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г	4–8	4
Интенсивность боли (BP)	7, 8	2–12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г	5–25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и	4–24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10	2–10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в	3–6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	5–30	25

2.4.10 Контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе

С целью разработки рекомендаций по лечению хронического ринита при гипотиреозе была сформирована группа пациентов ($n = 60$) с различными проявлениями нарушения дыхательной функции носа, которые в течение 2 месяцев на фоне заместительной гормональной терапии левотироксином применяли ИНГКС-спрей мометазона по 2 дозы (100 мкг) в каждую половину носа ежедневно 2 раза в день.

2.4.11 Статистические методы исследования

1. Определение объёма (выборки) наблюдений. С целью изучения распространённости гормонального ринита на территории Иркутской области и его удельного веса в структуре патологии носа и ОНП была проанализирована обращаемость в поликлиники (№ 1, № 4, № 8) г. Иркутска и городов Иркутской области (гг. Шелехов, Зима, Тайшет, Черемхово, Усть-Илимск) за период с 2014 по 2016 г. Всего было проанализировано 63281 обращение в поликлиники г. Иркутска и Иркутской области (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение лиц, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения амбулаторного звена Иркутской области по поводу заболеваний носа и околоносовых пазух (по годам исследования)

Год исследования	Количество проанализированных обращений	
	n	%
2014	20559	32,5
2015	21108	33,3
2016	21614	34,2
Итого	63281	100

Для определения частоты встречаемости гормонального ринита было проведено выборочное исследование пациентов, находившихся под наблюдением эндокринолога по поводу патологии ЩЖ.

По охвату единиц изучаемой совокупности это было выборочное исследование, предусматривающее отбор репрезентативной выборки, в которой определялась распространённость гормонального ринита с последующей экстраполяцией результатов на генеральную совокупность.

Расчёт объёма достаточного количества единиц наблюдения (n) проводили с использованием бесповторной выборки по формуле [Мерков А. М., Поляков Л. Е., 1974]:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2} = \frac{4 \times 17 \times 83}{25} = 226{,}0 \ (1),$$

где Δ – допустимая погрешность, которая определялась необходимой точностью результатов выборки, Δ = 5 % (0,05);

t – значение заданной доверительной вероятности, содержащееся в таблице и обеспечивающее результаты экстраполяции выборочного исследования на генеральную совокупность; $t = 2$ (т. е. доверительная вероятность = 95 %; $p < 0{,}05$);

p – показатель встречаемости ринита при гипофункции ЩЖ по данным литературы [Линьков В. И. и др., 2001; Abd El-Aziz M. F. et al., 2010];

q – альтернативный показатель, который равняется 100 % – p.

В наших исследованиях численность пациентов с патологией ЩЖ составила 580 человек, среди которых с гормональным ринитом было 302, что обеспечивает достоверность выборочного исследования с учётом рассчитанного ранее объёма (226 респондентов).

2. Определение распространённости гормонального ринита. Для перерасчёта распространённости гормонального ринита на генеральную совокупность (т. е. население Иркутской области) с учётом данных, полученных в результате изучения основной группы с патологией ЩЖ, было применено распространение выборочных результатов на генеральную совокупность (население Иркутской области – 2 408 901 чел. по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2017 году») с оценкой доверительных границ.

Окончательные данные были представлены следующей формулой [Белицкая Е. Я., 1972; Мерков А. М., Поляков Л. Е., 1974]:

$$P_{\text{ген.}} = P_{\text{выб.}} \pm tm \ (2),$$

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

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

t – доверительный коэффициент Стьюдента;

m – ошибка показателя.

$$P_{\text{выб.}} = \frac{\text{число пациентов с патологией ЩЖ на территории,имеющих хронический ринит}}{\text{численность выборки (население Иркутской области)}} \times 100000 \ (3)$$

$$m = \sqrt{\frac{P_{\text{выб.}} \times (100000 - P_{\text{выб.}})}{n}} \ (4),$$

где P – показатель (в %);

n – число единиц наблюдения в выборочной совокупности.

Таким образом, статистическая значимость результатов данного исследования обеспечена:

– использованием необходимого объёма выборки;

– определением предельной ошибки репрезентативности и вероятности непревышения ошибки выборки величины допустимой погрешности.

Выборочное исследование, проведённое в соответствии с изложенными выше методиками, обеспечивает репрезентативность выборки и позволяет объективно судить о распространённости гормонального ринита, ассоциированного с патологией ЩЖ, в популяции, проживающей в йоддефицитном регионе (на примере Иркутской области).

Полученные результаты исследования анализировались с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Для проверки совокупностей на нормальность распределения использовался критерий Колмогорова – Смирнова.

Для количественных данных рассчитывались средние значения и их ошибки ($M \pm m$). С учётом нормального распределения производился расчёт с использованием критерия Стьюдента с доверительным интервалом 95 %; парного критерия Стьюдента (зависимые выборки). Для анализа таблиц сопряжённости применялся двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления связи между параметрами вычислялись коэффициент корреляции Спирмена (r), Хи-квадрат с поправкой Йетса и соответствующий ему уровень значимости.

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 [А.А. Литвин и др., 2008; А.В. Тишков и др., 2012].

Результаты считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$ [Флетчер Р. и др., 1998; Сергиенко В. И., Бондарева И. Б., 2001; Ланг Т. А., Сесик М., 2016]. Обобщённые характеристики проведённых в ходе выполнения работы исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Объём и характеристика использованных в работе методов исследования

Методы исследования	Количество выполненных исследований		
	Основная группа	Пациенты с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом	Ринологически здоровые пациенты
Анализ жалоб и субъективных ощущений	362	240	104
Риноэндоскопическое исследование	362	240	104
Исследование функции носового дыхания методом ПАРМ	362	240	104
Исследование мукоцилиарного транспорта	362	240	104
Исследование обонятельной функции	362	240	104
Исследование содержания NO в сыворотке крови	60	60	30
Исследование содержания NO в назальном секрете	60	60	30
Исследование содержания TGFβ-1 в сыворотке крови	60	120	30
Исследование содержания TGFβ-1 в назальном секрете	60	120	30
Исследование качества жизни	362	240	104
Всего тестов	2412	1800	744

Резюме

Таким образом, использованные в настоящей работе методы являются современными, отличаются высокой информативностью и адекватностью цели и задачам исследования.

На основании применения выборочного метода возможно математическое обоснование экстраполяции показателей распространённости хронического ринита при гипотиреозе в выборке на всё население региона. При этом достигается большая, чем при сплошном обследовании, точность распознавания хронического ринита за счёт применения необходимых диагностических методов.

Избранные методологические подходы позволяют получить хорошо аргументированные данные о клинических (субъективных и объективных) проявлениях хронического ринита, исследовать механизмы развития патологических изменений в СО полости носа на фоне гипотиреоза и их влияние на КЖ пациентов.

Объём и дизайн исследования позволяют сформировать клинико-статистические группы пациентов, обследование которых обеспечивает определённость и обоснованность полученных результатов.

ГЛАВА 3
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ, В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1 Распространённость патологии щитовидной железы в Иркутской области

Ретроспективный анализ данных ОГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр Иркутской области» в соответствии с формой № 63 «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью» на 1000 населения за 2008–2012 гг. (по данным обращаемости в поликлиники) и Комиссии по здравоохранению и социальному развитию Общественной палаты Иркутской области от 27.11.2013 по проблемам профилактики заболеваний, связанных с дефицитом микронутриентов, показал следующее:

1. В 2012 г. В Иркутской области зарегистрировано 14,9 тыс. случаев ЙДЗ. Среди тиреоидной патологии лидирующее место занимает эндемический зоб (диффузный, многоузловой) – 30 пациентов на 1000 населения (80,4 %), на долю гипотиреоза и тиреоидита приходится 11 случаев на 1000 населения (9,8 %); статистически значимо редко встречается тиреотоксикоз – около 2 пациентов на 1000 населения.

2. Во всех возрастных группах ведущее место принадлежит диффузному (эндемическому) зобу**.** В целом за последние 5 лет отмечается тенденция роста по субклиническому гипотиреозу – на 54,8 %, многоузловому (эндемическому) зобу – на 44,6 %, тиреоидиту – на 9 %, тиреотоксикозу – на 7 %.

3. В подавляющем большинстве случаев АИТ протекал на фоне пониженной функции ЩЖ.

Уровень первичной заболеваемости взрослого населения Иркутской области (612,0 на 100 тыс.) был выше, чем в Российской Федерации (332,9 на 100 тыс.) в 2015 г. по болезням ЩЖ в 1,8 раза. Показатель впервые выявленной заболеваемости ЩЖ в Иркутской области в 2016 г. составлял 720,7 на 100 тыс.

населения, что в 2,2 раза превышает общероссийский – 331,6 на 100 тыс. В структуре заболеваемости взрослого населения, связанной с микронутриентной недостаточностью, первые места занимают: диффузный (эндемический) зоб – 35,0 %, другие формы нетоксического зоба – 28,0%, субклинический гипотиреоз – 13% [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического…», 2018].

Таким образом, для Иркутской области, относящейся к эндемичным регионам с низким содержанием йода в биосфере, проблема ЙДЗ и коморбидной патологии является актуальной.

3.2 Распространённость хронического ринита при гипотиреозе у населения Иркутской области

С целью уточнения распространённости хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, было обследовано 443 человека, который был диагностирован у 302 (68,2 %) пациентов, наблюдавшиеся у эндокринолога. Среди обследованных группы с хроническим ринитом и гипотиреозом 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.

Нозологические формы тиреоидной патологии, выявленные у обследованных пациентов, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Нозологические формы патологии щитовидной железы у обследованных с хроническим ринитом

Нозологические формы патологии щитовидной железы	Частота встречаемости хронического ринита	
	n	%
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

Из данных, представленных в таблице 5, следует, что более чем у 2/3 обследованных с гипотиреозом патология ЩЖ была представлена АИТ и многоузловым зобом.

С учётом данных, полученных в результате изучения фокусной группы с патологией ЩЖ, было применено распространение выборочных результатов на генеральную совокупность (население Иркутской области – 2 408 901 чел., в том числе взрослое – 1 841 471 чел. по данным Росстата за 2017 г., Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области) с оценкой доверительных границ.

Учитывая, что общая заболеваемость патологией эндокринной системы, расстройствами питания и нарушением обмена веществ в Иркутской области составляет 9646,1 на 100 тыс. населения, доля тиреоидной патологии – 38,6 % (3723,3 на 100 тыс.) [Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области]. В соответствии с приведёнными выше статистическими материалами было рассчитано значение показателя выборочной совокупности ($P_{\text{выб.}}$):

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

$$P_{выб.} = \frac{60940{,}8 \times 100000}{2408901} = 2529{,}8\ {}^{0}/_{0000}.$$

При этом ошибка показателя (m) составила:

$$m = \sqrt{\frac{P_{выб.} \times (100000 - P_{выб.})}{n}} = \sqrt{\frac{2529{,}8 \times (100000 - 2529{,}8)}{2408901}} = 10{,}1$$

С учётом экстраполяции полученных данных на генеральную совокупность распространённость хронического ринита при гипотиреозе в Иркутской области составила 2529,8 ± 20,2 чел. на 100 тыс. населения.

Выявленная частота встречаемости хронического ринита у пациентов с патологией ЩЖ не противоречит результатам других исследований, согласно которым этот показатель при гипотиреозе достигал 70 % [Загорянская М. Е., 1970; Линьков В. И. и др., 2001]. Однако, по другим данным, гипотиреоз

обнаруживается лишь у 2 % пациентов с неаллергическим ринитом, что может свидетельствовать о незначительном влиянии дисфункции ЩЖ на функциональное состояние СО полости носа и формирование хронического ринита [Settipane R. A., Charnock D. R., 2007].

Таким образом, несмотря на достаточно широкое освещение в литературе вопросов патогенеза, диагностики и лечения ряда заболеваний, ассоциированных с патологией ЩЖ, влияния изменений уровня тиреоидных гормонов на течение различных воспалительных и невоспалительных заболеваний [Старкова Н. Т., 2002; Яглова Н. В., 2010], сведения о распространённости хронического ринита, ассоциированного с тиреоидной патологией, в эндемичных по зобу регионах практически отсутствуют, а имеющиеся единичные данные о частоте этой патологии у лиц с гипотиреозом носят противоречивый характер.

Резюме

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]. По данным эпидемиологических исследований, 10–25 % населения страдают АР, но по официальной статистике – до 1 %. Это обусловлено гиподиагностикой заболевания, нежеланием пациентов обращаться за медицинской помощью по поводу ринита [Назарова Е. В., Ильина Н. И., 2012].

Такие колебания связаны с различными методами изучения распространённости заболеваний, а также с неоднородностью сравниваемых групп населения, включавшихся в исследования. Как известно, выборочный метод отличается высокой достоверностью результатов, что позволяет делать заключение о высокой распространённости хронического ринита при гипотиреозе и свидетельствует об актуальности изучения особенностей его клинического течения при патологии ЩЖ у населения йоддефицитных территорий, к которым принадлежит Иркутская область.

ГЛАВА 4
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ НОСА У ОБСЛЕДОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1 Состояние щитовидной железы у пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза

Для уточнения тиреоидного статуса у пациентов с хроническим ринитом, включённых в исследование, были проанализированы результаты первичного эндокринологического осмотра. Кроме этого, были изучены протоколы УЗИ, которое входит в стандарт обследования пациентов с заболеваниями ЩЖ.

При пальпаторном исследовании, в соответствии с критериями ВОЗ (2007), у 25 (8,3 %) пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе было выявлено увеличение ЩЖ, которое соответствовало 1-й и в редких случаях 2-й степени (n = 5; 1,7 %) – зоб пальпируется и виден. У большинства обследованных (n = 272; 90,0 %) размеры ЩЖ были оценены как 0-я степень увеличения – железа не видна и не пальпируется. Учитывая, что пальпация ЩЖ является малоинформативным методом диагностики, ведущее место в изучении патологии ЩЖ занимает ультразвуковое сканирование, позволяющее судить о структуре, форме, размерах и локализации железы.

Результаты УЗИ пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом показали, что средний объем ЩЖ у них составил 11,7 ± 0,8 мл, и лишь у 15,3 % обследованных было выявлено увеличение размеров ЩЖ (более 18 мл). Типичное расположение ЩЖ наблюдалось у всех обследованных.

У подавляющего числа (82,7 %) пациентов с хроническим ринитом структура тиреоидной ткани была неоднородной (Рисунок 6), однородная структура встречалась лишь в 17,3 % случаев (p < 0,001) (Рисунок 7). Нормальная

и пониженная эхогенность ткани ЩЖ регистрировались практически с одинаковой частотой (51,7 % и 48,3 % соответственно; $p > 0,05$).

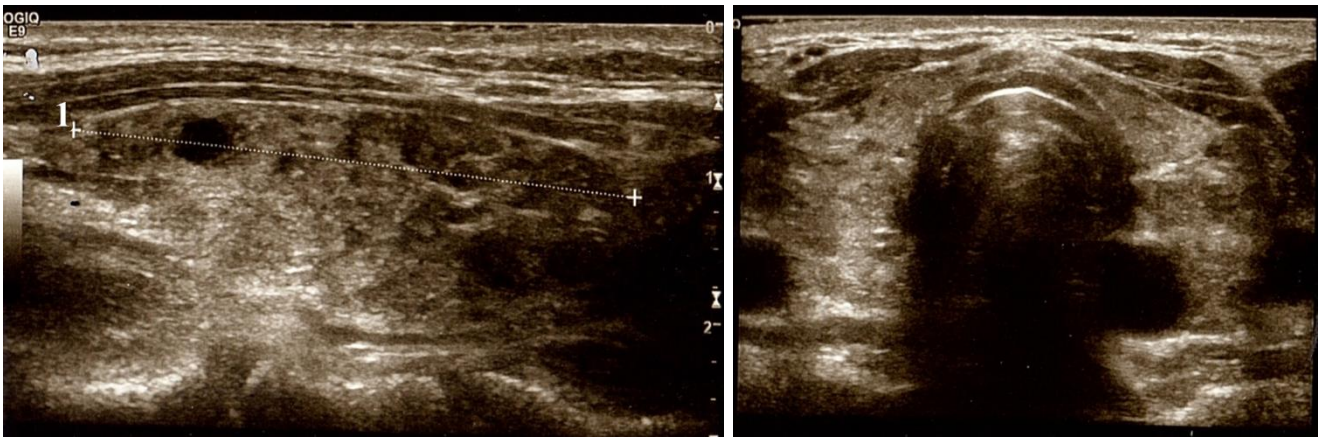


Рисунок 6 – Пациентка К., 56 лет. Диагноз: хронический ринит при гипотиреозе. АИТ. На УЗИ ЩЖ: диффузное увеличение ткани ЩЖ при хроническом тиреоидите. Железистая ткань неоднородная с гипо- и анэхогенными полями (1) различных размеров с гиперваскуляризацией и дегенеративными изменениями

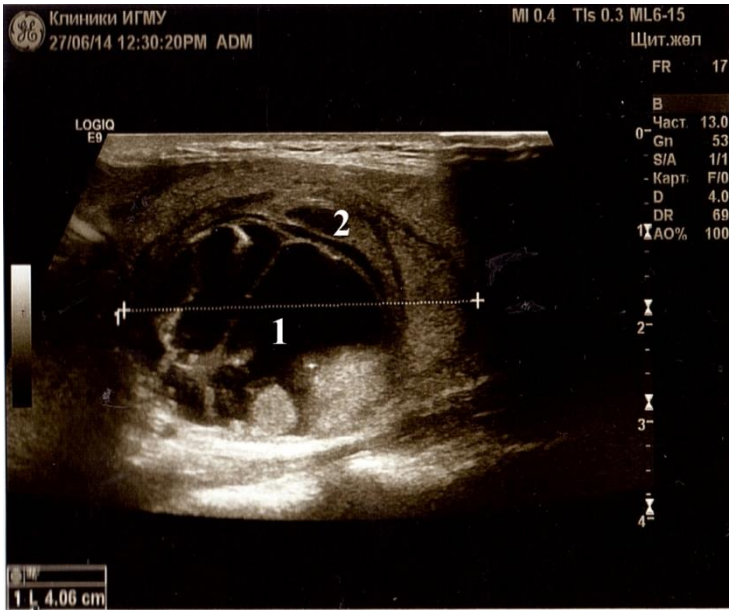


Рисунок 7 – Пациентка П., 67 лет. Диагноз: хронический ринит при гипотиреозе. Многоузловой зоб. Манифестный гипотирез. На УЗИ ЩЖ: очаговое образование в левой доле ЩЖ (узел) с ровными чёткими контурами (1), неоднородное, с анэхогенными полями (участки дегенерации), интранодулярным кровотоком (2)

Изменения структуры ЩЖ характеризовались наличием очаговой узловой патологии (41,7 % обследованных), признаков тиреоидита (31,8 % пациентов); реже встречались диффузные (8,3 %) и послеоперационные изменения (18,2 %) (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота изменений структуры щитовидной железы у обследованных с хроническим ринитом по данным УЗИ

Варианты изменений щитовидной железы по данным УЗИ	Пациенты с хроническим ринитом	
	n	%
Узловой зоб, фокальные изменения ЩЖ	126	41,7
Диффузные изменения ЩЖ	25	8,3
Признаки тиреоидита	96	31,8
Послеоперационные изменения ЩЖ	55	18,2
Итого	302	100,0

По данным таблицы 6 видно, что на УЗИ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе чаще определялись очаговые узловые изменения ЩЖ и признаки тиреоидита.

Среднее содержание гормонов ЩЖ у пациентов основной группы составило 4,01 ± 0,43 мкМЕ/мл (ТТГ) и 14,3 ± 0,3 пмоль/л (свТ4) при норме для ТТГ 0,23–3,4 мкМЕ/мл, для свТ4 – 10,2–23,5 пмоль/л. Субклинический гипотиреоз – отсутствие клинических симптомов на фоне начальных изменений гормонального профиля (ТТГ повышен, свТ4 в норме) – был выявлен у 50 из 302 обследованных основной группы (16,6 %). При субклиническом гипотиреозе значения ТТГ составили 5,9 ± 0,9 мкМЕ/мл, свТ4 – 15,8 ± 0,6 пмоль/л; при манифестном – 4,2 ± 0,2 мкМЕ/мл и 13,7 ± 0,4 пмоль/л соответственно ($p > 0,05$). По уровню ТТГ пациенты были распределены следующим образом: компенсированный гипотиреоз – у 187 (62,0 %) обследованных, некомпенсированный – у 115 (38,0 %).

Как видно из приведённых данных, несмотря на то, что, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2021

№ 1205н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при гипотиреозе (диагностика и лечение)», все обследованные находились под наблюдением эндокринолога и получали заместительную терапию L-тироксином в дозе от 12,5 до 150 мг в сутки, компенсация тиреоидной недостаточности не достигалась у 38,0 % пациентов. Однако, несмотря на видимую простоту заместительной терапии, в декомпенсированном статусе находятся от 30 до 60 % пациентов во всём мире. Основными причинами безуспешной терапии являются неправильный приём препарата (после еды, употребление сразу после левотироксина кофе, молока), несоблюдение условий хранения, недостаточная приверженность пациента лечению, влияние других лекарственных препаратов, заболевания желудочно-кишечного тракта, отсутствие коррекции терапии врачом [Мануйлова Ю. А. и др., 2019]. Другие авторы неэффективность терапии тироксином связывают с нарушениями процесса образования Т3 из Т4 на уровне периферических тканей, и для достижения компенсации гипотиреоза в таких сложных случаях требуется рассмотрение вопроса о терапии сочетанием левотироксина и Т3 [Будневский А. В. и др., 2015].

Следовательно, тиреоидный статус у обследованных с хроническим ринитом характеризовался изменениями, типичными для гипофункции ЩЖ (повышение уровня ТТГ – 4,01 ± 0,43 мкМЕ/мл (референсные показатели – от 0,23 до 3,4 мкМЕ/мл)), что свидетельствует о существенном отрицательном влиянии патологии ЩЖ на функциональное состояние организма, в частности ЛОР-органов.

4.2 Состояние ЛОР-органов при гипотиреозе

По данным оториноларингологического обследования пациентов, различные изменения ЛОР-органов, которые соответствовали конкретным нозологическим формам, были выявлены как у лиц с дисфункцией ЩЖ, так и в группах сравнения (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура патологии ЛОР-органов у обследованных

Нозологическая форма	Пациенты с гипотиреозом (n = 443)		Ринологически здоровые (n = 104)		Пациенты с аллергическим ринитом (n = 128)		Пациенты с неаллергическим негормональным ринитом (n = 112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хронический ринит	302	68,2	–	–	128	100	112	100
Хронический тонзиллит	94	21,2	32	30,8 $p > 0,05$*	38	29,6 $p > 0,05$	29	25,6 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
Хронический фарингит	71	16,0	20	19,2 $p > 0,05$*	30	23,4 $p > 0,05$	27	24,1 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
Хронический ларингит	38	8,6	9	8,7 p > 0,05*	21	16,4 $p > 0,05$	13	11,6 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
Экссудативный средний отит	16	3,6	5	4,8 $p > 0,05$*	11	8,6 $p > 0,05$	7	6,2 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
Хронический гнойный средний отит	9	2,0	3	2,9 $p > 0,05$*	4	3,1 $p > 0,05$	2	1,8 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
Сенсоневральная тугоухость	29	6,5	10	9,6 $p > 0,05$*	12	9,3 $p > 0,05$	8	7,1 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и другими формами ринита; * – статистическая значимость различий показателей у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и ринологически здоровых пациентов; $^{\#}$ – статистическая значимость различий показателей между пациентами с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом

По данным проведённого исследования видно, что наиболее частой ЛОР-патологией у пациентов с гипотиреозом является хронический ринит (68,2 %). Как следует из данных, представленных в таблице 7, частота встречаемости хронического тонзиллита, фарингита, ларингита в группе обследованных с гипотиреозом статистически значимо не превышала аналогичные показатели в группах сравнения и в целом была сопоставима с распространённостью этой патологии в соответствующих возрастных группах населения. Следует отметить, что в основном у обследованных с гипотиреозом диагностировалась простая

(89,4 %) и у небольшого числа (10,6 %) – токсико-аллергическая 1-й степени форма хронического тонзиллита. При мезофарингоскопии у 29,6 % пациентов с гипофункцией ЩЖ были выявлены признаки хронического воспаления СО глотки. При сравнении частоты встречаемости патологии органа слуха среди лиц с гипотиреозом и в группах сравнения также было установлено отсутствие статистически значимых различий между этими показателями.

Частота субъективных признаков патологии ЛОР-органов у пациентов с нарушениями тиреоидного статуса и у групп сравнения представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Частота оториноринологических жалоб у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе

Жалобы по стороны ЛОР-органов	Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе (n = 302)		Группа сравнения (ринологически здоровые) (n = 104)		Пациенты с аллергическим ринитом (n = 128)		Пациенты с неаллергическим негормональным ринитом (n = 112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нарушение носового дыхания	297	98,3 $p > 0,05$	–	–	124	96,9	108	96,4 $p > 0,05^{\#}$
Дизосмия	70	23,2 $p > 0,05$	–	–	30	23,4	18	16,0 $p > 0,05^{\#}$
Выделения из носа	246	81,5 $p > 0,05$	–	–	106	82,8	95	84,8 $p > 0,05^{\#}$
Эпизоды носовых кровотечений	35	11,6 $p > 0,05$	10	9,6 $p > 0,05$*	–	–	8	7,1 $p > 0,05^{\#}$
Парестезии (зуд) в носу, приступы чихания	20	6,6 $p < 0,001$	5	4,8 $p > 0,05$*	124	96,9	84	75,0 $p < 0,001^{\#}$
Кашель, стекание по задней стенке глотки	30	10,0 $p < 0,001$	13	12,5 $p > 0,05$*	100	100,0	80	71,4 $p < 0,001^{\#}$
Заложенность ушей	20	6,6 $p > 0,05$	7	6,7 $p > 0,05$*	11	8,6	7	6,2 $p > 0,05^{\#}$
Снижение слуха	116	38,4 $p > 0,05$	39	37,5 $p > 0,05$*	40	31,2	36	32,1 $p > 0,05^{\#}$
Головокружение несистемного характера	97	32,1 $p < 0,001$	27	26,0 $p > 0,05$*	21	16,4	17	15,2 $p > 0,05^{\#}$
Дисфония	171	56,6 $p < 0,001$	47	45,2 $p > 0,05$*	25	19,5	19	17,0 $p > 0,05^{\#}$
Дискомфорт, першение в горле	171	56,6 $p > 0,05$	60	57,7 $p > 0,05$*	64	50,0	58	51,8 $p > 0,05^{\#}$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и с другими формами ринита; * – статистическая значимость различий показателей у пациентов с хроническим

ринитом при гипотиреозе и ринологически здоровых пациентов; # – статистическая значимость различий показателей между пациентами с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом

Из данных таблицы 8 следует, что субъективные признаки патологии глотки встречались практически с одинаковой частотой у пациентов с гипотиреозом и у обследованных групп сравнения. Обращает на себя внимание более высокая частота жалоб на нарушение голоса у лиц с тиреоидной дисфункцией (56,6 %), чем у пациентов с другими формами хронического ринита (19,5 % и 17,0 % соответственно; $p < 0,001$). Головокружение несистемного характера беспокоило в 2 раза чаще пациентов с гипотиреозом по сравнению с другими видами хронического ринита. Зуд в носу, чихание (6,6 %), кашель и стекание отделяемого из носоглотки (10,0 %) реже регистрировались у пациентов с ринитом при гипотиреозе, чем с другими формами хронического ринита (75,0 % и 96,9 %, 71,4 % и 100 % соответственно; $p < 0,001$).Наряду с этим практически у всех пациентов с гипотиреозом отмечались ринологические жалобы на нарушение носового дыхания (98,3 %), нарушение обоняния (23,2 %) и ринорею (81,5 %).

Таким образом, у обследованных с тиреоидной патологией выявлена более высокая частота симптомов хронического ринита по сравнению с другими заболеваниями ЛОР-органов.

4.2.1 Эндоскопические признаки хронического ринита при гипотиреозе

Согласно полученным данным, у 282 (93,4 %) обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе была выявлена разной степени гиперемия СО носовой полости; несколько реже, у 246 (81,5 %) пациентов, в носовых ходах определялось вязкое слизистое отделяемое (без какой-либо преимущественной локализации); у 236 (78,1 %) – отечно-гипертрофические изменения носовых раковин. Соответствующие данные в сопоставлении с результатами эндоскопии полости носа у пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом представлены в таблице 9.

Анализируя данные, представленные в таблице 9, следует отметить, что у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе чаще выявлялись такие эндоскопические изменения полости носа, как различные проявления гиперемии, наличие вязкого слизистого отделяемого, отёчно-гипертрофические изменения носовых раковин. При сопоставлении данных эндоскопии у пациентов было установлено, что вязкое отделяемое слизистого характера (муцинозное) статистически значимо чаще определялось в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе, а серозное – при неаллергическом негормональном рините.

Таблица 9 – Частота эндоскопических изменений слизистой оболочки полости носа у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом

Эндоскопические изменения слизистой оболочки полости носа	Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе (n = 302)		Пациенты с аллергическим ринитом (n = 128)		Пациенты с неаллергическим негормональным ринитом (n = 112)	
	n	%	n	%	n	%
Гиперемия	282	93,4	116	90,6 $p > 0,05^{\#}$ $p > 0,05$*	92	82,1 $p < 0,01^{\#}$
Цианоз	–	–	12	9,4 $p > 0,05$*	12	10,8
Бледность	20	6,6	–	–	8	7,1 $p > 0,05^{\#}$
Серозное отделяемое	56	18,5	64	50,0 $p < 0,001^{\#}$ $p < 0,001$*	100	89,3 $p < 0,001^{\#}$
Вязкое слизистое отделяемое	246	81,5	64	50,0 $p < 0,001^{\#}$ $p < 0,001$*	12	10,7 $p < 0,001^{\#}$
Отёчно-гипертрофические изменения	236	78,1	98	77,0 $p > 0,05^{\#}$ $p > 0,05$*	82	74,0 $p > 0,05^{\#}$

Примечание: $^{\#}$ – статистическая значимость различий между показателями пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом; * – статистическая значимость различий показателей в группах с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом

Таким образом, при обследовании ЛОР-органов у пациентов с дисфункцией ЩЖ объективные изменения, характерные для хронической патологии глотки, гортани и органа слуха обнаруживались практически с одинаковой частотой, как и среди пациентов без тиреоидной патологии.

Следовательно, при анализе жалоб субъективных ощущений и данных эндоскопии ЛОР-органов обращает на себя внимание статистически подтверждённое преобладание у обследованных с дисфункцией ЩЖ клинических проявлений хронического ринита. В частности, жалобы на заложенность носа предъявляли практически все (98,3 %) обследованные с гипотиреозом, выделения из носа встречались у 246 (81,5 %), а снижение обоняния – у 70 (23,2 %) пациентов. Это свидетельствует об актуальности изучения основных функций верхних дыхательных путей на фоне тиреоидной патологии.

4.3 Показатели качества жизни у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

Для изучения параметров КЖ были обследованы пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе, аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом. Наиболее важные интегральные показатели физического здоровья (PH, Physical Health), такие как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, и психологического здоровья (MH), такие как ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность, при хроническом рините при гипотиреозе (51,1 ± 2,0 и 53,2 ± 2,1 соответственно) отличались от аналогичных показателей у обследованных 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 8).

Различий по основным параметрам КЖ (PH и MH) среди пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом обнаружено не было.

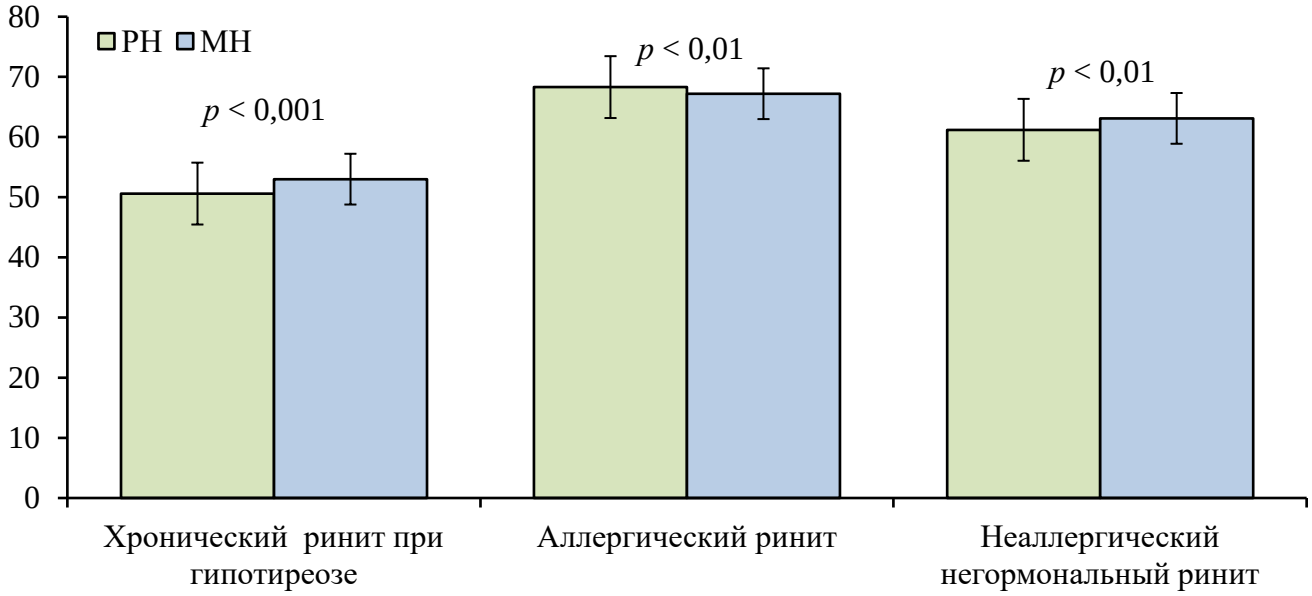


Рисунок 8 – Средние интегральные показатели физического (PH) и психологического (MH) компонента здоровья у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом

Однако по показателю PF обследованные с хроническим ринитом при гипотиреозе (68,2 ± 2,8), аллергическим (77,8 ± 3,7) и неаллергическим негормональным (75,5 ± 4,3) ринитом не отличались ($p > 0,05$) (Рисунок 9).

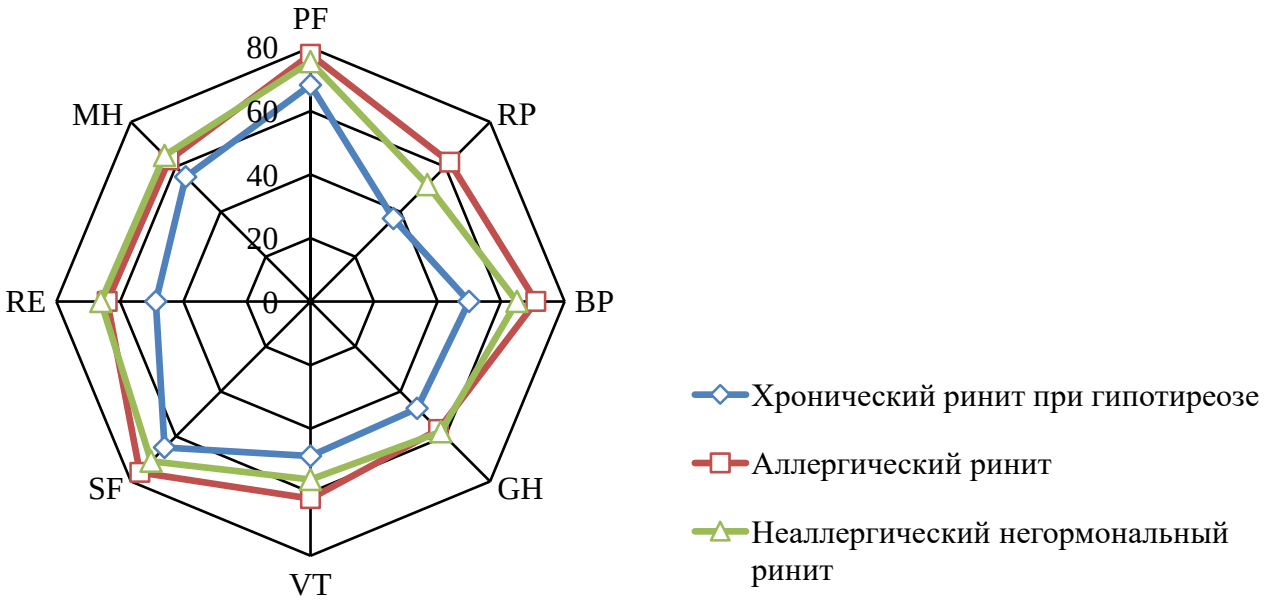


Рисунок 9 – Средние показатели качества жизни у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом.

Пациенты с симптомами ринита на фоне дисфункции ЩЖ по сравнению с группой АР и неаллергическим негормональным ринитом имели более низкие значения КЖ по всем остальным параметрам ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, интенсивности боли, жизнедеятельности (Таблица 10).

Из таблицы 10 следует, что наиболее низким показателем КЖ у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе было RP (Ролевое физическое функционирование) – 36,9 ± 3,7. Данный показатель был наименьшим во всех группах и свидетельствовал о наличии ограничений в выполнении работы или повседневных обязанностей, связанных со здоровьем. Вероятно, это было обусловлено тем, что сочетание патологии ЩЖ и ринита у обследованных имело более высокий уровень физических ограничений, чем каждый из этих факторов в отдельности.

Таким образом, наиболее важные интегральные показатели физического и психологического компонентов здоровья хронического ринита при гипотиреозе (51,1 ± 2,0 и 53,2 ± 2,1) отличались от таковых у пациентов с аллергическим (65,1 ± 2,7 и 64,9 ± 3,0 соответственно; $p < 0,001$ и $p < 0,01$) и неаллергическим негормональным (61,2 ± 2,7 и 63,1 ± 2,7 соответственно; $p < 0,01$) ринитом. Различий по основным параметрам КЖ среди пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом обнаружено не было.

Таблица 10 – Показатели качества жизни у обследованных с хроническим гормональным и хроническим негормональным ринитом ($M \pm m$)

Показатели КЖ	Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе (n = 302)	Пациенты с аллергическим ринитом (n = 128)	Пациенты с неаллергическим негормональным ринитом (n = 112)
PF (Физическое функционирование)	68,2 ± 2,8	77,8 ± 3,7 $p > 0,05$	75,5 ± 4,3 $p > 0,05$ p′>0,05
RP (Ролевое физическое функционирование)	36,9 ± 3,7	62,0 ± 4,5 $p < 0,001$	52,0 ± 4,3 $p < 0,01$ $p > 0,05^{\#}$
BP (Интенсивность боли)	49,9 ± 2,7	71,0 ± 3,5 $p < 0,001$	65,0 ± 3,4 $p < 0,01$ $p > 0,05^{\#}$
GH (Общее здоровье)	47,5 ± 2,3	57,0 ± 2,7 $p < 0,01$	58, 0± 2,5 $p < 0,01$ $p > 0,05^{\#}$
VT (Жизнеспособность)	48,6 ± 2,3	62,0 ± 3,7 $p < 0,01$	56,0 ± 2,4 $p < 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
SF (Социальное функционирование)	64,9 ± 2,3	76,0 ± 3,8 $p < 0,05$	71,0 ± 3,08 $p > 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
RE (Ролевое эмоциональное функционирование)	48,7 ± 3,1	64,0 ± 4,5 $p < 0,01$	66,0 ± 2,9 $p < 0,001$ $p > 0,05^{\#}$
MH (Психическое здоровье)	55,5 ± 1,8	63,0 ± 3,8 $p > 0,05$	65,0 ± 3,4 $p < 0,05$ $p > 0,05^{\#}$
PH (Средний интегральный показатель физического компонента здоровья)	51,1 ± 2,0	65,1 ± 2,7 $p < 0,001$	61,2 ± 2,7 $p < 0,01$ $p > 0,05^{\#}$
MH (Средний интегральный показатель психологического компонента здоровья)	53,2 ± 2,1	64,9 ± 3,0 $p < 0,01$	63,1 ± 2,7 $p < 0,01$ $p > 0,05^{\#}$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и другими формами ринита; $^{\#}$ – статистическая значимость различий показателей между пациентами с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом

Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе по сравнению с группами аллергического и неаллергического негормонального ринита имели статистически значимо более низкие значения показателей КЖ по всем

параметрам ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, интенсивности боли, а также общего здоровья, жизнедеятельности, что свидетельствует о более существенном влиянии на КЖ назальной обструкции, ассоциированной с патологией ЩЖ, чем нарушение носового дыхания, обусловленное другими причинами, в частности аллергией или вегетососудистыми реакциями.

4.4 Состояние дыхательной функции носа у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

4.4.1 Субъективная оценка проходимости полости носа по данным анкетирования

Результаты анкетирования свидетельствуют о разнообразии субъективной ринологической симптоматики у пациентов с патологией ЩЖ. У большинства обследованных основной группы регистрировались жалобы на нарушение носового дыхания, обоняния, наличие выделений из носа. Не менее постоянными признаками являлись кашель и эпизоды носовых кровотечений (Таблица 8). Из таблицы 8 видно, что лидирующее положение среди симптомов хронического ринита при гипотиреозе у обследованных занимало нарушение носового дыхания, которое отметили 98,3 % обследованных. Длительность возникновения симптомов ринита при компенсированном гипотиреозе составила 6,1±0,4 года, а при некомпенсированной форме - 3,3±0,1 года.

4.4.2 Оценка проходимости носа по данным передней активной риноманометрии

Результаты анализа показателей ПАРМ, представленные в таблице 11 свидетельствуют о том, что среднее значение СОП у пациентов с патологией ЩЖ (473,6 ± 21,0 $см^3/с$) не отличалось от соответствующих показателей, полученных при обследовании пациентов с аллергическим (432,0 ± 18,8 $см^3/с$) и негормональным неаллергическим ринитом (482,1 ± 20,3 $см^3/с$; $p > 0,05$).

Результаты анализа средних показателей ПАРМ свидетельствуют о том, что значения СОП у ринологически здоровых пациентов были почти в 2 раза больше, чем в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе и аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом (813,3 ± 36,4 и 473,6 ± 21,0 см^3/с; 432,0 ± 18,8 и 482,1 ± 20,3 см^3/с соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 11 – Показатели передней активной риноманометрии у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе, негормональным хроническим ринитом и ринологически здоровых пациентов ($M \pm m$)

Группы обследованных	Суммарный объёмный поток (см^3/с)	Суммарное сопротивление (Па/см^3/с)
Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)	473,6 ± 21,0	0,4 ± 0,03
Ринологически здоровые пациенты (n = 104)	813,3 ± 36,4 $p < 0,001$*	0,19 ± 0,01 $p < 0,001$*
Аллергический ринит (n = 128)	432,0 ± 18,8 $p > 0,05$* $p < 0,001^{\#}$ $p > 0,05$	0,41 ± 0,03 $p > 0,05$* $p < 0,001^{\#}$ $p < 0,05$
Неаллергический негормональный ринит (n = 112)	482,1 ± 20,3 $p > 0,05$* $p < 0,001^{\#}$	0,44 ± 0,01 $p > 0,05$* $p < 0,001^{\#}$

Примечание: * – статистическая значимость различий между основной группой и группами сравнения; $^{\#}$ – статистическая значимость различий между ринологически здоровыми пациентами с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом; p – статистическая значимость различий между пациентами с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом

Из данных, представленных на рисунке 10, видно, что средние значения СС у ринологически здоровых обследованных (0,19 ± 0,01 Па/см^3/с) были статистически значимо меньше, чем соответствующие показатели у пациентов основной группы и пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом (0,4 ± 0,03, 0,41 ± 0,03 и 0,44 ± 0,01 Па/см^3/с соответственно; $p < 0,001$).

Таким образом, на основании объективной оценки носового дыхания методом ПАРМ можно сделать вывод о наличии выраженных нарушений носовой

проходимости у пациентов с патологией ЩЖ. Как уже отмечалось, у ринологически здоровых обследованных средние величины СС и СОП (0,19 ± 0,01 Па/см^3/с и 813,3 ± 36,4 см^3/с соответственно) не превышали нормативных значений этих показателей.

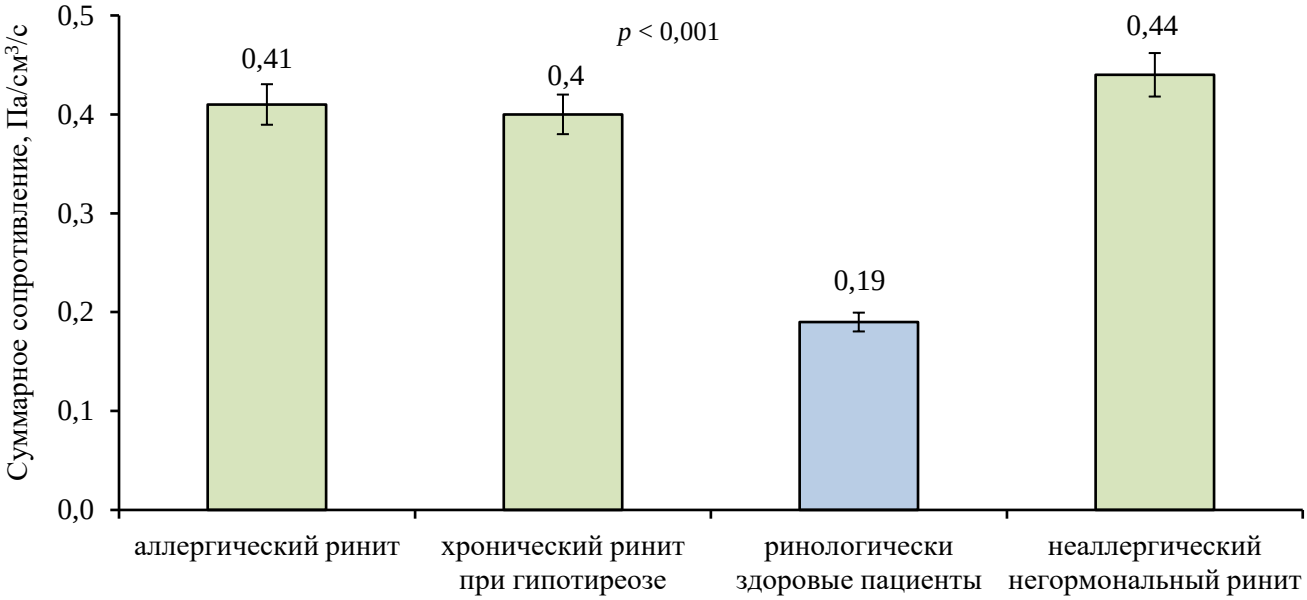


Рисунок 10 – Значения средних показателей суммарного сопротивления у обследованных по данным передней активной риноманометрии

Результаты измерений СОП и СС позволили выявить более высокую встречаемость выраженных нарушений показателей ПАРМ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе по сравнению с обследованными с другими формами хронического ринита. Распределение обследованных в зависимости от уровня нарушения дыхательной функции носа по данным ПАРМ показало, что в группах с патологией ЩЖ (основная группа) и ринитами (аллергическим и неаллергическим негормональным) различия в зависимости от степени назальной обструкции отсутствовали (Таблица 12).

Из данных таблицы 12 видно, что у 66,8 % пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе были выявлены 2-я и 3-я степени назальной обструкции. При этом среднетяжёлые проявления затруднения носового дыхания (2-й степени; 43,3 %) регистрировалось почти в 1,5–1,8 раза чаще, чем лёгкие (28,1 %) и тяжёлые (23,5 %; $p < 0,001$).

Таблица 12 – Степень назальной обструкции по данным передней активной риноманометрии у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом (%)

Группы обследованных	Степени назальной обструкции			
	0-я	1-я	2-я	3-я
Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)	n = 15 5,0	n = 85 28,2	n = 131 43,3	n = 71 23,5
Аллергический ринит (n = 128)	n = 9 7,0 p > 0,05* p > 0,05	n = 31 24,2 p > 0,05* p > 0,05	n = 60 47,0 p > 0,05* p > 0,05	n = 28 21,8 p > 0,05* p < 0,01
Неаллергический негормональный ринит (n = 112)	n = 12 10,7 p > 0,05*	n = 30 26,8 p > 0,05*	n = 58 51,8 p > 0,05*	n = 12 10,7 p < 0,001*

Примечание: * – статистическая значимость различий между основной группой и группами сравнения; p – статистическая значимость различий между пациентами с неаллергическим негормональным и аллергическим ринитом

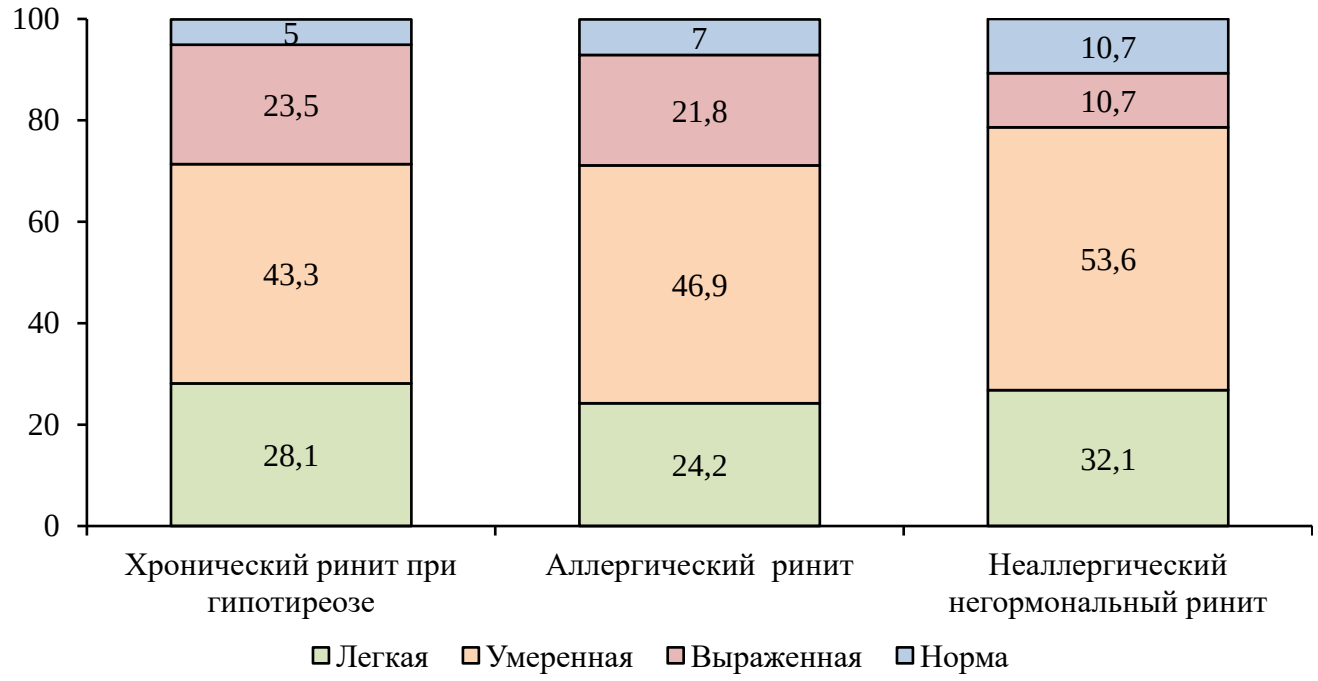


Рисунок 11 – Распределение пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом в зависимости от степени выраженности назальной обструкции по данным передней активной риноманометрии

Во всех группах с хроническими и ринитом большинство составили пациенты со среднетяжёлыми нарушениями дыхательной функции носа (2-я степень). У 131 обследованного (43,3 %) с хроническим ринитом при гипотиреозе 2-я степень назальной обструкции по данным ПАРМ встречалась статистически значимо чаще, чем остальные ($p < 0,001$; Рисунок 11).

Таким образом, наиболее выраженные нарушения носового дыхания регистрировались у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе. Средние значения СОП и СС у пациентов основной группы не отличались от соответствующих показателей обследованных с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом. Распределение обследованных в зависимости от уровня нарушения дыхательной функции носа по данным ПАРМ показало, что в группах с хроническим ринитом при гипотиреозе и АР не было обнаружено различий по степеням назальной обструкции. При сравнении основной группы (23,5 %) и пациентов с неаллергическим негормональным ринитом (10,7 %) выявлено, что выраженное нарушение носового дыхания встречалось в 2,3 раза чаще при гипотиреозе ($p < 0,001$).

4.5 Состояние мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки носа у пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза

Транспортная функция мерцательного эпителия является ведущим фактором, определяющим функциональное состояние СО респираторного тракта и в частности полости носа. Выраженность и длительность колебаний мукоцилиарной активности при хронических ринитах связаны с изменениями железистого аппарата и нарушением секреторной функции СО полости носа, а также с отёком носовых раковин.

Согласно результатам исследований, сахариновое время у ринологически здоровых лиц составило 12,3 ± 0,3 мин (Рисунок 12).

Из данных, представленных на рисунке 12, видно, что среднее значение времени МЦТ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

(17,0 ± 0,9 мин) статистически значимо превышало значение соответствующего показателя в группе ринологически здоровых пациентов ($p < 0,001$). Различий в параметрах сахаринового теста у обследованных с аллергическим (15,7 ± 1,2 мин), неаллергическим негормональным ринитом (17,7 ± 1,07 мин) и основной группы (17,0 ± 0,9 мин) выявлено не было ($p > 0,05$).

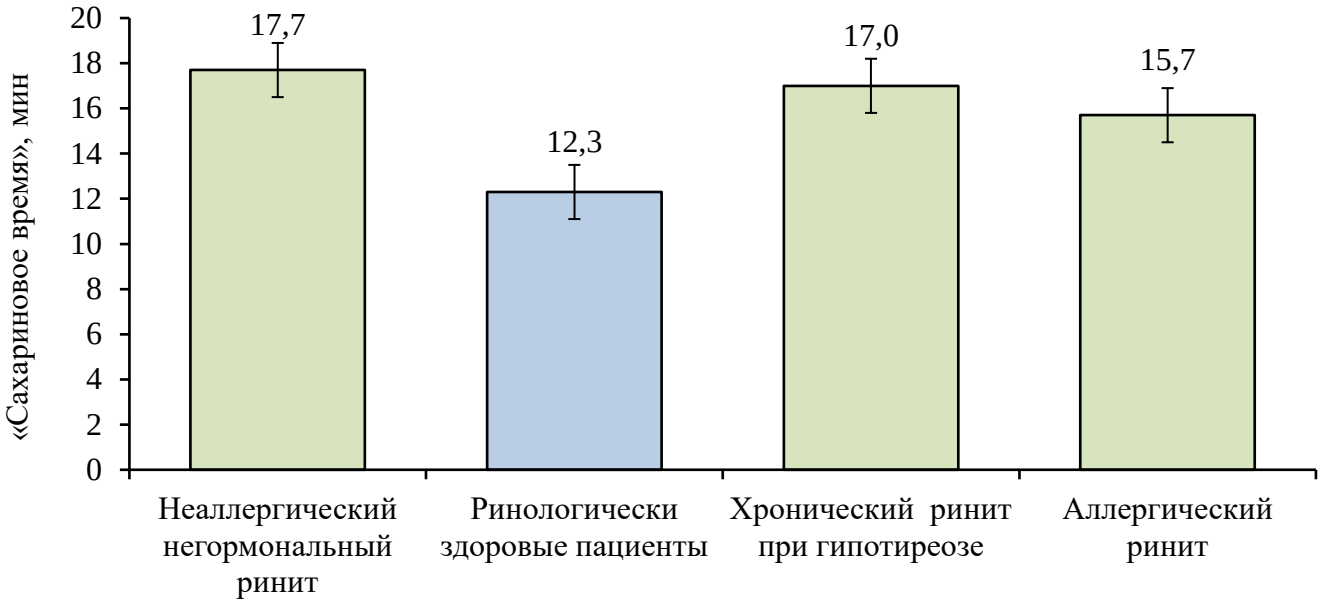


Рисунок 12 – Средние значения «сахаринового времени» у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и негормональным хроническим ринитом

Различные отклонения от нормативных значений времени МЦТ регистрировались у 277 пациентов с патологией ЩЖ (91,7 %). Кроме этого, в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе почти в 2 раза чаще наблюдались выраженные изменения времени мукоцилиарной активности, превышавшие 20-минутный период (25,0 %; $n = 75$), чем у пациентов с другими формами ринитов.

На рисунке 13 представлены сведения о частоте встречаемости различных диапазонов «сахаринового времени» у обследованных.

Из данных рисунка 13 видно, что замедление МЦТ у пациентов с аллергическим ($n = 57$; 44,5 %) и неаллергическим негормональным ринитом ($n = 64$; 57,1 %) было обусловлено относительным увеличением числа

обследованных с умеренным (в диапазоне 16–20 мин) нарушением показателей сахаринового теста.

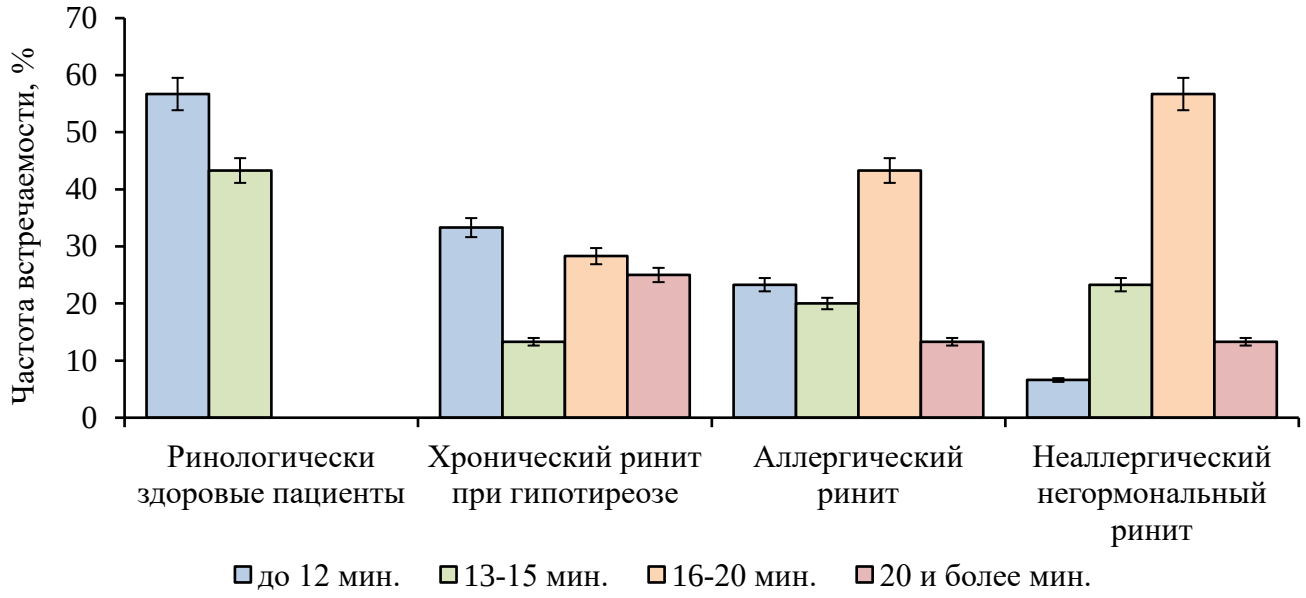


Рисунок 13 – Показатели частоты встречаемости нарушений мукоцилиарного времени у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и хроническим негормональным ринитом

Статистически значимых различий в параметрах сахаринового теста у обследованных с ринитами (аллергическим и неаллергическим негормональным) и ринитом на фоне гипотиреоза выявлено не было, что свидетельствует об уязвимости мукоцилиарной функции независимо от этиологии ринита. Однако у обследованных основной группы и пациентов с ринитами (аллергическим и неаллергическим негормональным) отмечались превышения значений «сахаринового времени» за счёт относительного увеличения числа обследованных с выраженными (20 мин и более) нарушениями показателей сахаринового теста.

Клиническое значение полученных результатов состоит в том, что выраженное снижение активности МЦТ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (25,0 %; $n = 75$) способствует увеличению экспозиции на СО носа различных микроорганизмов и повреждающих частиц, содержащихся во вдыхаемом воздухе, облегчает всасывание токсинов и аллергенов и способствует

возникновению местных и общих патологических процессов. В связи с этим важное место в перечне лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с гормональным ринитом должны занимать медикаментозные средства, направленные на улучшение активности МЦТ.

4.6 Состояние обоняния у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

Результаты анализа жалоб и анамнестических сведений свидетельствуют о наличии субъективных проявлений нарушения обоняния у 23,2 % обследованных с ринитом на фоне гипотиреоза. Практически постоянным было снижение остроты обоняния. Повышенная чувствительность обонятельного анализатора выявлена у 6,7 % обследованных. У пациентов с некомпенсированным гипотиреозом нарушения обоняния встречались в 1,5 раза чаще (у 32,0% обследованных), чем при компенсированном (у 22,0%). Дизосмии встречались с одинаковой частотой (23 %) при всех формах хронического ринита.

По данным ольфактометрии, у абсолютного большинства обследованных во всех группах регистрировались нормативные значения (0,0125) порогов восприятия запахов ольфакторного действия (Таблица 13).

Из таблицы 13 видно, что у 72 (23,8 %) пациентов с тиреоидной дисфункцией и обследованных с АР и неаллергическим негормональным ринитом (6,3 %) регистрировались более высокие по сравнению с группами ринологически здоровых пороги восприятия запахов ольфакторного действия ($p < 0,001$).

Как видно из таблицы 13, повышение остроты обоняния (т. е., восприятие более низких, чем пороговые, концентраций запахов ольфакторного действия) наблюдалось практически у всех обследованных. Однако частота восприятия запахов ольфакторного действия выше пороговых значений у пациентов с тиреоидной дисфункцией и неаллергическим негормональным ринитом статистически значимо превосходила аналогичный показатель в группах сравнения, например, была в 3 раза выше, чем среди обследованных с АР.

Таблица 13 – Пороги восприятия запахов ольфакторного действия у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе, ринологически здоровых пациентов и пациентов с хроническим негормональным ринитом

Пороговые концентрации пахучего вещества	Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)		Ринологически здоровые пациенты (n = 104)		Аллергический ринит (n = 128)		Неаллергический негормональный ринит (n = 112)	
			1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0,0062	160	52,9	76	73,1 $p < 0,001$* $p_{1–2} > 0,05$	90	70,3 $p < 0,001$* $p_{2–3} > 0,05$	71	63,4 $p > 0,05$* $p_{1–3} > 0,05$
0,0125	70	23,2	28	26,9 $p > 0,05$* $p_{1–2} > 0,05$	30	23,4 $p > 0,05$* $p_{2–3} > 0,05$	15	13,4 $p < 0,05$* $p_{1–3} < 0,05$
0,025	60	20,0	–	–	-	-	19	17,0 $p > 0,05$*
0,05	10	3,3	–	–	8	6,3 $p < 0,001$* $p_{2–3} < 0,05$	7	6,2 $p > 0,05$*
0,1	–	–	–	–	–	–	–	–
0,2	–	–	–	–	–	–	–	–
0,4	–	–	–	–	–	–	–	–
0,8	–	–	–	–	–	–	–	–
Аносмия	2	0,6	–	–	–	–	–	–

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе и в группах сравнения; $p_{1–2}$, $p_{2–3}$, $p_{1–3}$ – статистическая значимость показателей между группами сравнения

Нормативные пороги восприятия запахов смешанного действия (0,025) регистрировались у всех ринологически здоровых обследованных, у 96,9 % пациентов с АР (n = 124) и у 247 (81,8 %) обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе ($p < 0,001$; Таблица 14).

Из таблицы 14 видно, что повышение порогов восприятия запахов смешанного действия встречалось в 6 раз чаще у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе, чем у пациентов с АР (18,2 и 3,1 % соответственно; $p < 0,001$), и данный показатель был зтакже начительно хуже у обследованных с неаллергическим негормональным ринитом (9,9 %; $p < 0,001$).

Таблица 14 – Пороги восприятия запахов смешанного действия у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе, ринологически здоровых пациентов и пациентов с хроническим негормональным ринитом

Пороговые концентрации пахучего вещества	Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)		Ринологически здоровые пациенты (n = 104)		Аллергический ринит (n = 128)		Неаллергический негормональный ринит (n = 112)	
			1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0,0062	131	43,3	66	63,5 $p < 0,01$* $p_{1–2} > 0,05$	77	60,2 $p < 0,01$* $p_{2–3} < 0,01$	52	46,4 $p > 0,05$* $p_{1–3} < 0,01$
0,0125	75	24,8	31	29,8 $p > 0,05$* $p_{1–2} > 0,05$	30	23,4 $p > 0,05$* $p_{2–3} < 0,001$	7	6,3 $p < 0,001$*
0,025	41	13,6	7	6,7 $p > 0,05$* $p_{1–2} > 0,05$	17	13,3 $p > 0,05$* $p_{2–3} > 0,05$	42	9,8 $p < 0,01$ * $p_{1–3} < 0,05$
0,05	25	8,3	–	–	–	–	-	-
0,1	15	5,0	–	–	–	–	7	6,3 $p > 0,05$*
0,2	–	–	–	–	–	–	4	3,6
0,4	–	–	–	–	4	3,1	–	–
0,8	5	1,7	–	–		–	–	–
Аносмия	10	3,3	–	–		–	–	–

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе и в группах сравнения; $p_{1–2}$, $p_{2–3}$, $p_{1–3}$ – статистическая значимость показателей между группами сравнения

Нормативные пороги распознавания ольфакторных стимулов (0,025) регистрировалось чаще у ринологически здоровых обследованых (100 %) и у пациентов с АР (102 (79,7 %) человек), чем у лиц с хроническим ринитом при гипотиреозе (140 (46,3 %) человек; $p < 0,001$) и с неаллергическим негормональным ринитом (82 (73,2 %) человек) (Таблица 15).

Таблица 15 – Пороги распознавания запахов ольфакторного действия у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе, хроническим негормональным ринитом и у ринологически здоровых пациентов

Пороговые концентрации пахучего вещества	Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)		Ринологически здоровые пациенты (n = 104)		Аллергический ринит (n = 128)		Неаллергический негормональный ринит (n = 112)	
			1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0,0062	30	9,9	35	33,7 $p < 0,001$* $p_{1–2} < 0,01$	21	16,4 $p > 0,05$* $p_{2–3} < 0,05$	30	26,8 $p < 0,01$* $p_{1–3} > 0,05$
0,0125	51	16,9	31	29,8 $p < 0,01$* $p_{1–2} < 0,01$	17	13,3 $p > 0,05$* $p_{2–3} < 0,01$	15	13,4 $P_{1–3} > 0,05$
0,025	59	19,5	38	36,5 $p < 0,01$* $p_{1–2} < 0,05$	64	50,0 $p < 0,001$* $p_{2–3} < 0,05$	37	33,0 $p < 0,05$* $p_{1–3} > 0,05$
0,05	60	20,0	–	–	9	7,0 $p < 0,001$* $p_{2–3} > 0,05$	7	6,2 $p < 0,001$*
0,1	–	–	–	–	4	3,1	4	3,6 $p > 0,05$*
0,2	16	5,3	–	–	–	–	4	3,6 $p > 0,05$*
0,4	41	13,5	–	–	–	–	4	3,6 $p < 0,01$*
0,8	10	3,3	–	–	4	3,1 $p > 0,05$*	11	9,8 $p < 0,05$* $p_{2–3} < 0,05$
Аносмия	35	11,5	–	–	9	7,0 p* > 0,05	–	–

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе и в группах сравнения; $p_{1–2}$, $p_{2–3}$, $p_{1–3}$ – статистическая значимость показателей между группами сравнения

Минимальные значения порогов идентификации запахов ольфакторного действия в 3,2 раза чаще определялись у здоровых лиц, чем в группах с хроническим ринитом при гипотиреозе и АР. Повышение порогов идентификации этой группы запахов регистрировалось в 2,7 раза чаще у пациентов основной группы (53,7 %), чем у обследованных с аллергическим

ринитом (20,3 %; $p < 0,001$), и в 2 раза чаще, чем у пациентов с неаллергическим негормональным ринитом (26,8 %, $p < 0,01$).

Нормативные пороги распознавания смешанных стимулов (концентрация раствора уксусной кислоты 0,05) регистрировались у 100 % ринологически здоровых обследованных и у 50 % пациентов с аллергическим, неаллергическим негормональным ринитом и в основной группе с гипотиреозом (Таблица 16).

Таблица 16 – Пороги распознавания запахов смешанного действия у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе, ринологически здоровых пациентов и пациентов с хроническим негормональным ринитом

Пороговые концентрации пахучего вещества	Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)		Ринологически здоровые пациенты (n = 104)		Аллергический ринит (n = 128)		Неаллергический негормональный ринит (n = 112)	
			1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0,0062	37	12,2	10	9,6 $p > 0,05$* $p_{1–2} > 0,05$	21	16,4 $p > 0,05$* $p_{2–3} > 0,05$	11	9,8 $p > 0,05$* $p_{1–3} > 0,05$
0,0125	15	5,0	35	33,7 $p < 0,001$* $p_{1–2} < 0,001$	17	13,3 $p < 0,05$*	–	–
0,025	30	9,9	35	33,7 $p < 0,001$* $p_{1–2} < 0,001$	4	3,1 $p < 0,01$* $p_{2–3} < 0,05$	11	9,8 $p > 0,05$* $p_{1–3} < 0,001$
0,05	65	21,5	24	23,0 $p > 0,05$* $p_{1–2} > 0,05$	17	13,3 p* < 0,05 $p_{2–3} < 0,05$	30	26,8 $p > 0,05$* $p_{1–3} > 0,05$
0,1	80	26,5	–	–	44	34,4 $p > 0,05$* $p_{2–3} < 0,05$	22	19,7 $p > 0,05$*
0,2	20	6,6	–	–	4	3,1 $p > 0,05$* $p_{2–3} > 0,05$	8	7,1 $p > 0,05$*
0,4	19	6,3	–	–	4	3,1 $p > 0,05$* $p_{2–3} > 0,05$	7	6,2 $p > 0,05$*
0,8	21	7,0	–	–	17	13,3 $p > 0,05$* $p_{2–3} > 0,05$	12	10,7 $p > 0,05$*
Аносмия	15	5,0	–	–	–	–	11	9,8 $p > 0,05$*

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей в группе с хроническим ринитом при гипотиреозе и в группах сравнения; $p_{1–2}$, $p_{2–3}$, $p_{1–3}$ – статистическая значимость показателей между группами сравнения

Как видно из таблицы 16, повышение порогов идентификации запахов смешанного действия регистрировались у 155 (51,3 %) пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе. Различий с группами аллергического (n = 69; 53,9%) и неаллергического негормонального (n = 60; 53,6 %) ринита выявлено не было (p > 0,05).

Таким образом, у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе по сравнению с группой АР определялись более выраженные нарушения обонятельной функции: почти в 3 раза были повышены пороги восприятия (23,8 % и 6,3 %) и распознавания ольфакторных стимулов (53,7 % и 20,3 %; p < 0,001); в 6 раз чаще встречались отклонения от нормативных значений восприятия смешанных запахов (18,2 % и 3,1 % соответственно; p < 0,001), и лишь идентификация данных обонятельных стимулов не имела статистически значимых различий в группах. Аналогичные обонятельные нарушения встречались в 2 раза чаще у пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом в сравнении с обследованными с неаллергическим негормональным ринитом – повышение порогов восприятия (18,2 % и 9,9 % соответственно; p < 0,001)и идентификации смешанных стимулов (53,7 % и 26,8 %; p < 0,001). Это свидетельствует о преобладании у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе смешанного характера обонятельных нарушений (сочетание кондуктивного и нейросенсорного компонентов).

Клиническое значение этого факта заключается в существовании выраженной респираторной обонятельной дисфункции у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе, обусловленной стойкой назальной обструкции, отёчно-гипертрофическими изменениями СО, патогенез которых остаётся невыясненным.

Резюме

Таким образом, результаты обследования пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе показали, что среднее содержание ТТГ у них (4,01 ± 0,43 мкМЕ/мл) превышало референсные значения.

При исследовании состояния ЛОР-органов у пациентов с гипотиреозом обращает на себя внимание статистически подтверждённое преобладание клинических проявлений хронического ринита по сравнению с ринологически здоровыми пациентами; различий по другой ЛОР-патологии не было выявлено. В частности, жалобы на заложенность носа предъявляли практически все (98,3 %) обследованные основной группы, выделения из носа встречались у 246 (81,5 %), а снижение обоняния – у 70 (23,2 %) пациентов. У обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и другими формами хронического ринита такие эндоскопические изменения полости носа, как гиперемия СО, отёчно-гипертрофические изменения носовых раковин, носили неспецифический характер и встречались с одинаковой частотой.

При сопоставлении данных эндоскопии было установлено, что вязкое отделяемое слизистого характера статистически значимо чаще определялось в группе хронического ринита при гипотиреозе, а серозного – при неаллергическом негормональном рините.

При объективной оценке носового дыхания методом ПАРМ было выявлено, что выраженное нарушение носового дыхания встречалось в 2–3 раза чаще при гипотиреозе, а лёгкие проявления, наоборот, – в 2–3 раза реже. Дизосмии встречались примерно с одинаковой частотой (23 %) при всех формах хронического ринита. У пациентов основной группы сравнению с группой АР и негормональным ринитом определялись более выраженные нарушения обонятельной функции. Это свидетельствует о преобладании у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе смешанного характера обонятельных нарушений (сочетание кондуктивного и нейросенсорного компонентов).

Статистические различия в параметрах сахаринового теста у обследованных с хроническим ринитом (аллергическим и неаллергическим негормональным)

и ринитом на фоне гипотиреоза отсутствовали, что свидетельствует о нарушениях мукоцилиарной активности полости носа при тиреоидной патологии, как и при других видах хронического воспаления СО носа.

Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе по сравнению с группами аллергического и неаллергического негормонального ринита имели статистически значимо более низкие значения показателей КЖ по всем параметрам ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, интенсивности боли, а также общего здоровья, жизнедеятельности. Полученные данные являются необходимыми с точки зрения не только диагностики патологических изменений в полости носа, но и решения вопросов о выборе патогенетической терапии хронического ринита, ассоциированного с тиреоидной дисфункцией.

ГЛАВА 5
РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА TGF-β1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ

5.1 Содержание метаболитов NO при хроническом рините с гипотиреозом

Содержание метаболитов NO в сыворотке крови обследованных основной группы с хроническим ринитом при гипотиреозе (49,3 ± 5,4 мкМ) статистически значимо превышало контрольные значения этого показателя в группе здоровых (25,2 ± 1,0 мкМ; $p < 0,001$), а также с АР (35,3 ± 3,8 мкМ; $p < 0,05$) и неаллергическим негормональным ринитом (34,8 ± 4,2 мкМ; $p < 0,05$) (Рисунок 14).

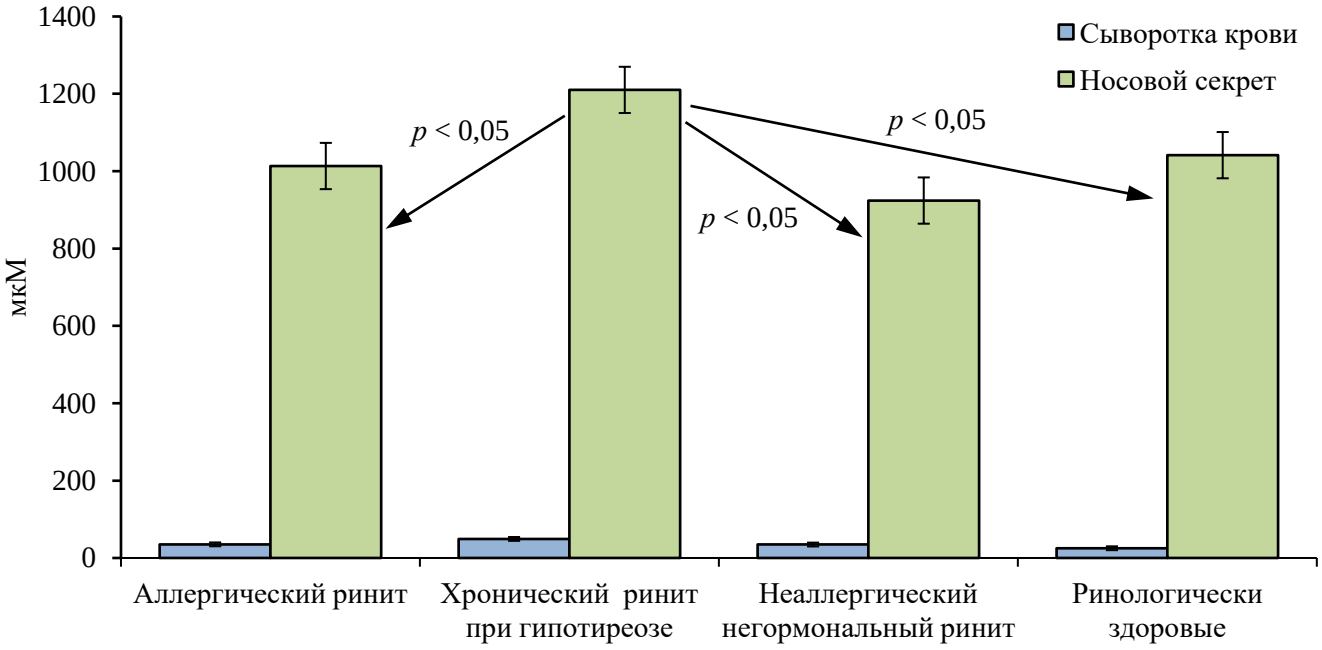


Рисунок 14 – Концентрация NO_x в носовом секрете и сыворотке крови у обследованных

Уровень суммарных метаболитов NO в сыворотке крови пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе колебался от 37,2 до 87,2 мкМ, что было вполне сопоставимо с данными других исследователей (25,0–58,3 мкМ) [В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова, 2005].

Из рисунка 14 видно, что в назальном секрете обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе уровень NO_x (1210,2 ± 69,3 мкМ) был выше контрольных значений этого показателя (1041,5 ± 20,8 мкМ; $p < 0,05$), а также у пациентов с АР (1013,4 ± 41,3 мкМ; $p < 0,05$) и неаллергическим негормональным ринитом (924,1 ± 32,7 мкМ; $p < 0,001$).

Таким образом, средние значения NO_x в назальном секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе статистически значимо отличаются от соответствующих показателей, полученных при обследовании ринологически здоровых людей и пациентов с другими формами хронического ринита, что может отражать разную степень активности воспалительно-пролиферативных процессов в СО носа у пациентов с гипотиреозом.

Согласно полученным данным, средний уровень NO_x в сыворотке крови обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе составил 49,3 ± 5,4 мкМ, а в назальном секрете – 1210,2 ± 69,3 мкМ ($p < 0,001$).

Принимая во внимание полученные результаты о более высоком содержании NO_x в носовом секрете пациентов основной группы, следует отметить, что эти данные с высокой степенью вероятности могут быть связаны с нарастанием эндотелиальной дисфункции в полости носа, обусловливающей более выраженные клинические проявления ринита у пациентов с гипотиреозом. Данные о зависимости уровня NO_x от степени нарушения носового дыхания по данным ВАШ представлены в таблице 17.

Таблица 17 – 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
	$M \pm m$	$M \pm m$
Лёгкая (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 17 видно, что 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 у обследованных не только без симптомов назальной обструкции (27,0 ± 1,2 мкМ; $p < 0,001$), но и с лёгкими (35,8 ± 3,7 мкМ; $p < 0,001$) и среднетяжёлыми (47,7 ± 3,0 мкМ; $p < 0,05$) изменениями дыхательной функции носа. Схожие результате были получены при изучении уровня NO_x в носовом секрете у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе ($p < 0,05–0,001$), что свидетельствует о том, что выраженность клинических проявлений зависит от содержания метаболитов NO как в носовом секрете, так и в сыворотке крови ($p < 0,05–0,001$).

Для оценки связи между содержанием в сыворотке крови и назальном секрете NO_x и проходимостью носовой полости был рассчитан коэффициент корреляции между соответствующими парными значениями (концентрациями NO_x и показателями ПАРМ) (Таблица 18).

Таблица 18 – 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

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			

Как видно из данных таблицы 18, существует обратная заметная корреляционная связь (значение коэффициента корреляции Спирмена $r = 0,63$; $p < 0,05$) между уровнем NO_x в носовом секрете и значением СОП воздуха, проходящего через носовую полость, а также умеренная прямая связь между метаболитами окида азота в назальном секрете и СС по данным ПАРМ.

Данные о показателях корреляции между NO_x и МЦТ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Значения коэффициентов корреляции между показателями NO_x и мукоцилиарного транспорта у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе

Показатели содержания NO_x и МЦТ	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	Вид связи	Уровень статистической значимости
Сыворотка крови	0,166	прямая, слабая	$p > 0,05$
Носовой секрет	0,625	прямая, заметная	$p < 0,05$

Из таблицы 19 следует, что у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе наблюдалась прямая зависимость от содержания метаболитов NO и показателями мукоцилиарной активности, особенно более выраженная в назальном секрете.

Увеличение содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов основной группы по сравнению с ринологически здоровыми (49,3 ± 5,4 и 25,2 ± 1,0 мкМ; $p < 0,01$) сопровождалось статистически подтверждённым угнетением транспортной активности мерцательного эпителия полости носа (17,0 ± 0,9 и 12,3 ± 0,3 мин соответственно; $p < 0,001$), что отражает вклад NO_x в патогенез хронического ринита, ассоциированного с дисфункцией ЩЖ.

С учётом полученных результатов можно полагать, что у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе одной из вероятных причин хронического воспаления является дисбаланс синтеза NO. Это в свою очередь способствует возникновению таких NO-зависимых эффектов, как эндотелиальная дисфункция, вазодилатация, отёк СО носа и как следствие – развитие назальной обструкции. Это в известной степени согласуется с данными Q. W. Xie et al. (1994), H. Tavaf-Motamen et al. (1998) и свидетельствует о возможном вкладе NO в патогенез хронического ринита при дисфункции ЩЖ.

5.2 Содержание трансформирующего фактора роста β (TGF-β1) при хроническом рините при гипотиреозе

Содержание TGF-β1 в сыворотке крови ринологически здоровых людей составило 12198,7 ± 937,7 пкг/мл, что соответствует референсным значениям этого показателя (12081,2 пкг/мл), определённым разработчиком твердофазного иммуноферментного метода (ELISA) с помощью диагностических систем Bender MedSystems (Австрия).

Показатель TGF-β1 в сыворотке крови пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе составил 11443,2 ± 1003,05 пкг/мл, что соответствует нормативным значениям этого параметра ($p > 0,05$) и не отличается от такового

у обследованных с АР и неаллергическим негормональным ринитом (10917,1 ± 948,2 и 12516,3 ± 1108,1 пкг/мл соответственно; $p > 0,05$).

Уровень TGF-β1 в назальном секрете ринологически здоровых пациентов составил 31331,7 ± 692,2 пкг/мл, а содержание TGF-β1 у пациентов основной группы было 33800,8 ± 615,8 пкг/мл ($p < 0,05$) (Рисунок 15). Концентрация TGF-β1 в назальном секрете в основной группе 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; $p < 0,01$).

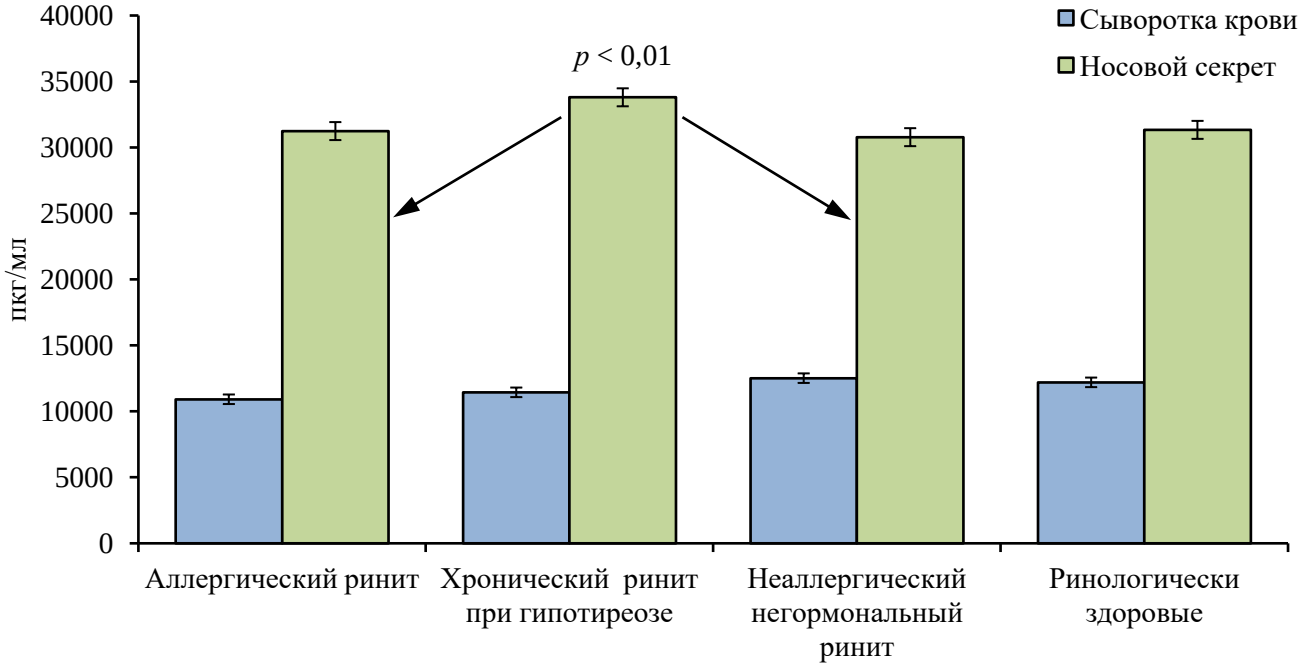


Рисунок 15 – Концентрация трансформирующего фактора роста β1 в носовом секрете и сыворотке крови у обследованных

Таким образом, средние значения TGF-β1 в назальном секрете и сыворотке крови пациентов основной группы статистически значимо отличаются от соответствующих показателей, полученных при изучении ринологически здоровых и обследованных с АР и негормональным неаллергическим ринитом, что может отражать степень активности пролиферативных процессов СО носа при рините, ассоциированном с патологией ЩЖ.

Согласно полученным данным, средний уровень TGF-β1 в сыворотке крови обследованных основной группы составил 11443,2 ± 1003,1 пкг/мл, а в назальном секрете – 33800,8 ± 615,8 пкг/мл ($p < 0,001$). Следовательно, содержание TGF-β1 в назальном секрете в большей степени отражает патологические изменения СО носа при хроническом рините на фоне гипотиреоза, чем определение концентрации этого цитокина в сыворотке крови. Данные о зависимости дыхательной функции носа от концентрации TGF-β1 у пациентов основной группы представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Содержание уровня TGF-β1 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 TGF-β1 в сыворотке крови	Уровень TGF-β1 в назальном секрете
	$M \pm m$	$M \pm m$
Лёгкая (1–3 балла) (1)	11692,3 ± 637,8 $p_{1–2} > 0,05$	32526,5 ± 419,7 $p_{1–2} < 0,05$
Среднетяжёлая (4–6 баллов) (2)	11534,2 ± 473,0 $p_{2–3} > 0,05$	33968,7 ± 431,3 $p_{2–3} < 0,05$
Выраженная (7–10 баллов) (3)	11834,6 ± 798,0 $p_{3–4} > 0,05$	35417,1 ± 512,1 $p_{3–4} < 0,001$
Нет нарушения (0 баллов) (4)	12296,3 ± 836,7 $p_{1–4} > 0,05$	31112,1 ± 452,2 $p_{1–4} < 0,05$

Примечание: $p_{1–2}$, $p_{2–3}$, $p_{3–4}$, $p_{1–4}$ – статистическая значимость различий показателей TGF-β1 у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

Из таблицы 20 видно, что содержание TGF-β1 в носовом секрете у пациентов с выраженной степенью нарушения носового дыхания (35417,1 ± 512,1 пкг/мл) отличалось не только от показателей у обследованных 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 изменениями дыхательной функции носа (33968,7 ± 431,3 пкг/мл; $p < 0,001$).

Для оценки связи между содержанием TGF-β1 в сыворотке крови и назальном секрете и проходимостью носовой полости был рассчитан

коэффициент корреляции между соответствующими парными значениями (концентрациями TGF-β1 и показателями ПАРМ) (Таблица 21).

Выявлена прямая заметная корреляционная связь (значение коэффициента корреляции Спирмена $r = 0,62$; $p < 0,05$) между содержанием TGF-β1 в назальном секрете и СС носовой полости у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе. Данные о корреляции между показателями ПАРМ и содержанием TGF-β1 представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем содержания TGF-β1 в назальном секрете и сыворотке крови и состоянием носовой проходимости у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

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			

Как видно из данных таблицы 21, существует обратная заметная корреляционная связь (значение коэффициента корреляции Спирмена $r = –0,7$; $p < 0,05$) между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и значением СОП воздуха, проходящего через носовую полость.

Выявлена прямая высокая корреляционная связь (значение коэффициента корреляции Спирмена $r = 0,7$; $p < 0,05$) между содержанием TGF-β1 и NO_x в носовом секрете у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе.

Данные о взаимосвязи между значениями МЦТ и концентрацией TGF-β1 представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Значения коэффициентов корреляции между показателями мукоцилиарного транспорта и содержанием TGF-β1 у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе

Сравниваемые показатели	Коэффициент корреляции Спирмена (*r*)	Вид связи	Уровень статистической значимости
Содержание TGF-β1 (назальный секрет) и МЦТ	0,62	прямая, заметная	$p < 0,05$
Содержание TGF-β1 (сыворотка) и МЦТ	0,67	прямая, заметная	$p < 0,05$

Полученные данные показали следующее:

1. Существует статистически подтверждённая обратная связь между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и значением СОП.

2. Существует прямая корреляционная связь между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и СС полости носа.

3. Выраженность клинических проявлений хронического ринита при гипотиреозе зависит от уровня TGF-β1 в носовом секрете.

Исследование взаимосвязи между количеством TGF-β1 и состоянием МЦТ у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе показало, что корреляционная связь «сахаринового времени» и содержания TGF-β1 в носовом секрете прямая, заметная; коэффициент Спирмена составил 0,62 ($p < 0,05$) (Таблица 22).

Исходя из полученных 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 в 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, ассоциированного с гипотиреозом – 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, полученные результаты не только подтверждают существующие на протяжении многих лет предположения о микседематозной (отёчной) природе назальной обструкции при хроническом рините у пациентов с гипофункцией ЩЖ, но и свидетельствуют о наличии у таких больных стойких комбинированных (отёчно-пролиферативных) изменений СО носа, о чём свидетельствуют более высокие уровни TGF-β1 в назальном секрете, у лиц основной группы по сравнению с ринологически здоровыми пациентами и пациентами с другими формами хронического ринита.

В ходе исследования выявлено наличие более значимой корреляции между уровнем NO_x в назальном секрете и выраженностью назальной обструкции,

чем между уровнем NO_x в сыворотке крови и степенью назальной обструкции. Высокое содержание метаболитов NO_x и TGF-β1 в назальном секрете у пациентов основной группы свидетельствует об их участии в формировании воспалительных изменений СО носа неинфекционного характера. Полученные данные являются важной дополнительной информацией с точки зрения выбора патогенетической терапии хронического ринита при гипотиреозе.

ГЛАВА 6
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУБЪЕКТИВНЫХ И ОБЪЕКТИВНЫХ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

6.1 Субъективные признаки хронического ринита у пациентов с гипотиреозом

Согласно полученным данным, практически все обследованные с хроническим ринитом при гипотиреозе (98,3 %) предъявляли жалобы на заложенность носа, реже – на снижение обоняния (n=70, 23,2 % пациентов) и выделения из носа (n=246, 81,5 % больных). Небольшое количество пациентов отмечали наличие эпизодических геморрагических выделений (прожилок крови при высмаркивании) – 35 (11,6 %); кашель, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки – 30 (10,0 %); наличие парестезий (зуда) в носу, приступов чихания – 20 (6,6 %). Соответствующие данные результатов опроса пациентов основной и контрольных групп (с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом) представлены в таблице 23.

Анализируя данные, представленные в таблице 23, следует отметить, что, несмотря на существование статистически значимых различий в частоте выявления некоторых субъективных признаков у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе, аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом, эти симптомы достаточно часто встречаются при ринитах различной этиологии, а значение критерия Стьюдента, как известно, во многом определяется размерами выборки.

Таблица 23 – Частота субъективных симптомов у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и хроническим негормональным ринитом (%)

Субъективные ощущения	Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе (n = 302)		Пациенты с аллергическим ринитом (n = 128)		Пациенты с неаллергическим негормональным ринитом (n = 112)	
	n	%	n	%	n	%
Заложенность носа	297	98,3 $p > 0,05$*	124	96,9 $p > 0,05$	108	96,4 $p > 0,05^{\#}$
Снижение обоняния	70	23,2 $p > 0,05$*	30	23,4 $p > 0,05$	18	16,0 $p > 0,05^{\#}$
Выделения из носа слизистого	246	81,5 $p > 0,05$*	106	82,8 $p > 0,05$	95	84,8 $p > 0,05^{\#}$
Парестезии (зуд) в носу, приступы чихания	20	6,6 $p < 0,001$	124	96,9 $p < 0,001$	84	75,0 $p < 0,001^{\#}$
Кашель, стекание по задней стенке глотки	30	10,0 $p < 0,001$	128	100,0 $p < 0,001$	80	71,4 $p < 0,001^{\#}$
Эпизоды носовых кровотечений	35	11,6 ± 1,8	-	-	8	7,1 $p > 0,05^{\#}$

Примечание: * – статистическая значимость различий показателей в основной группе и у пациентов с аллергическим ринитом; $^{\#}$ – статистическая значимость различий показателей в основной группе и у пациентов с неаллергическим негормональным ринитом; p – статистическая значимость различий показателей в группах с неаллергическим негормональным и аллергическим ринитом

Поэтому с целью определения диагностической значимости субъективных симптомов хронического ринита при гипотиреозе возникает необходимость в оценке таких показателей, как чувствительность (доля лиц с ринитом, у которых отмечается наличие симптома) и специфичность (доля лиц без ринита, у которых данный симптом отсутствует), являющихся одними из объективных характеристик диагностической информативности признака.

Учитывая, что у ринологически здоровых лиц субъективные проявления хронического ринита, как правило, отсутствуют, данные анализа субъективных симптомов у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе мы сравнивали с данными, полученными при обследовании пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом. Согласно полученным, было

выявлено отсутствие различий частоты основных ринологических симптомам (нарушение носового дыхания, обоняния, ринорея) у пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом.

Как уже отмечалось, для расчёта специфичности и чувствительности субъективных симптомов хронического ринита у пациентов с дисфункцией ЩЖ использовали четырёхпольную таблицу.

6.1.1 Диагностическое значение симптома «Назальная обструкция в ночное время»

Учитывая, что ведущим симптомом хронического ринита при гипотиреозе являлось нарушение носового дыхания, были детально изучены его характеристики, в частности уточнена степень тяжести назальной обструкции, которую пациенты определяли по 10-балльной ВАШ (Таблица 24).

Таблица 24 – Степень тяжести назальной обструкции у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и с хроническим негормональным ринитом

Степень нарушения носового дыхания по ВАШ	Хронический ринит при гипотиреозе		Аллергический ринит		Неаллергический негормональный ринит	
	n	%	*n*	%	*n*	$p \pm m$%
Лёгкая (1–3 балла)	120	39,7	80	62,5 $p < 0,001$	52	46,4 $p > 0,05$*
Среднетяжёлая (4–6 баллов)	132	43,7	40	31,3 $p < 0,05$	53	47,3 $p > 0,05$*
Выраженная (7–10 баллов)	45	14,9	4	3,1 $p < 0,001$	4	3,6 $p < 0,001$*
Нет нарушения (0 баллов)	5	1,7	4	3,1 $p > 0,05$	3	2,7 $p > 0,05$*
Итого	302	100,0	128	100,0	112	100,0

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами хронического ринита при гипотиреозе и аллергического ринита; * – статистическая значимость различий показателей между группами хронического ринита при гипотиреозе и неаллергического негормонального ринита

Из данных таблицы 24 следует, что лёгкие и умеренные нарушения носового дыхания встречались у большинства обследованных сравниваемых групп. Выраженная назальная обструкция статистически значимо чаще (более чем в 4 раза) обнаруживалась в группе пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (14,9 %), чем при других формах хронического ринита (3,1 и 2,7 % 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.

При уточнении периодичности возникновения субъективных ощущений на заложенность носа было установлено, что наиболее выраженные проявления этого признака большинство пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе отмечали в ночное время суток, а обследованных групп сравнения (с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом) данная жалоба беспокоила в утренние часы (Таблица 25).

Из данных таблицы 25 видно, что максимальные проявления затруднения носового дыхания обследованные с неаллергическим негормональным и аллергическим ринитом отмечали в утренние часы в 4,5-9,0 раз чаще, чем пациенты основной группы. У 85,4% пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе, напротив, наиболее выраженные проявления назальной обструкции были выявлены в ночное время ($p<0,001$).

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 – 76,7-64%, соответственно), что свидетельствует о дифференциально-диагностической значимости этого симптома.

Таблица 25 – Частота встречаемости заложенности носа у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и с хроническим негормональным ринитом в зависимости от времени суток

Время суток с максимальной назальной обструкцией	Группы обследованных					
	Хронический ринит при гипотиреозе		Хронический негормональный ринит		Аллергический ринит	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Ночь	258	85,4	26	23,2 $p < 0,001$	46	36,0 $p < 0,001$
Утро	18	5,9	30	26,8 $p < 0,001$	69	53,9 $p < 0,001$
В течение дня	26	8,6	56	50,0 $p < 0,001$	13	10,1 $p > 0,05$
Итого	302	100,0	112	100,0	128	100,0

Примечание: *p* – статистическая значимость различий показателей между группами хронического ринита при гипотиреозе и другими хроническими ринитами

Следовательно, увеличение субъективных проявлений выраженной назальной обструкции в ночное время суток является статистически подтверждённым диагностическим признаком хронического ринита у пациентов с дисфункцией ЩЖ.

6.1.2 Диагностическое значение симптома «Нарушение обоняния»

Жалобы на нарушение обоняния выявлены у 70 из 302 обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе и у 30 пациентов с АР и 18 – с неаллергическим негормональным ринитом (Таблица 27).

Таблица 27 – Соотношение частоты встречаемости нарушения обоняния при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и неаллергическим негормональным ринитом

Нарушение обоняния	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Хронический негормональный неаллергический ринит
Есть	70	18
Нет	232	94
Итого	302	112

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 (Таблица 28).

Таблица 28 – Соотношение частоты встречаемости нарушения обоняния при сравнении пациентов с хроническим ринитом, ассоциированном с гипотиреозом и аллергическим ринитом

Нарушение обоняния	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Аллергический ринит
Есть	70	30
Нет	232	98
Итого	302	128

6.1.3 Диагностическое значение симптома «Слизистое вязкое отделямое из носа»

Жалобы на вязкие слизистые выделения из носа регистрировались у 246 из 302 пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и у 64 обследованных

с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом (n=12) (Таблица 29, 30).

Таблица 29 – Соотношение частоты встречаемости слизистого вязкого отделяемого из носа при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и неаллергическим негормональным ринитом

Вязкое слизистое отделяемое из носа	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Хронический неаллергический негормональный ринит
Есть	246	12
Нет	56	100
Итого	302	112

Таблица 30 – Соотношение частоты встречаемости слизистых вязких выделений из носа при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и аллергическим ринитом

Вязкое (муцинозное) слизистое отделяемое из носа	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Аллергический ринит
Есть	246	64
Нет	56	64
Итого	302	128

Жалобы на вязкое слизистое отделяемое из полости носа регистрировались с высокой частотой как среди пациентов с хроническим ринитом и некомпенсированным уровнем тиреоидных гормонов (90,4% больных), так и с компенсированным гипотиреозом (77,0 %обследованных). Анализ показателей позволил установить, что чувствительность признака «вязкое слизистого характера отделяемое из полости носа» при сравнении пациентов основной группы с больными с неаллергическим негормональным ринитом составляет 81,5 %, специфичность – 89,2 %. При сравнении данного симптома среди пациентов с

ринитом и гипотиреозом и АР, чувствительность была сопоставима - 81,5%, специфичность составила - 50%. Из вышеперечисленного следует, что данный признак является диагностически значимым симптомом хронического ринита при гипотиреозе, выделяющим его среди других форм хронического воспаления полости носа.

6.1.4 Диагностическое значение симптома «Парестезии (зуд) в носу, приступы чихания»

Жалобы на парестезии (зуд) в носу, пароксизмы чихания встречались у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (n=20) более редко в сравнении с АР (n=124) и неаллергическим негормональным ринитом (n=84) (Таблица 31,32).

Таблица 31 – Соотношение частоты встречаемости парестезий, зуда в носу, чихания при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и неаллергическим негормональным ринитом

Парестезии, зуд в носу, чихание	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Хронический негормональный ринит
Есть	20	84
Нет	282	28
Итого	302	112

Из таблиц 31, 32 следует, что чувствительность такого субъективного признака, как «Парестезии (зуд) в носу, приступы чихания» при сравнении обследованных основной группы с неаллергическим негормональным ринитом и АР составила - 6,6 %, а специфичность – 3,1-25,0 %, соответственно.

Таблица 32 – Соотношение частоты встречаемости парестезий, зуда в носу, чихания при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и аллергическим ринитом

Парестезии, зуд в носу, чихание	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Аллергический ринит
Есть	20	124
Нет	282	4
Итого	302	128

Вышеперечисленное свидетельствует о достаточно низкой диагностической значимости маркера «Парестезии (зуд) в носу, приступы чихания» при хроническом рините при гипотиреозе.

6.1.5 Диагностическое значение симптома «Кашель, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки»

Жалобы на кашель, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки были отмечены у 30 пациентов основной группы, у 80 больных с неаллергическим негормональным ринитом и всех обследованных с АР (Таблица 33, 34).

Таблица 33 – Соотношение частоты встречаемости кашля, стекания отделяемого по задней стенке глотки при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и неаллергическим негормональным ринитом

Кашель, стекание по задней стенке глотки	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Хронический неаллергический негормональный ринит
Есть	30	80
Нет	272	32
Итого	302	112

Таблица 34 – Соотношение частоты встречаемости кашля, стекания отделяемого по задней стенке глотки при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и аллергическим ринитом

Кашель, стекание по задней стенке глотки	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Аллергический ринит
Есть	30	100
Нет	272	0
Итого	302	128

Из таблиц 33- 34 видно, что чувствительность такого симптома, как кашель, ощущения стекания слизи по задней стенке глотки, составила 9,9 %, а специфичность – 28,6 % (при сравнении основной группы с неаллергическим негормональным ринитом), что свидетельствует о достаточно низкой диагностической ценности кашля, постназального синдрома при хроническом рините при гипотиреозе.

Из вышеперечисленных данных можно сделать вывод, о том, что более высокой чувствительностью у обследованных основной группы характеризовались такие признаки, как назальная обструкция, более выраженная в ночное время, вязкие слизистые выделения из полости носа. Диагностически значимые показатели специфичности при хроническом рините при гипотиреозе показали такие симптомы, как нарушение носового дыхания, преимущественное в ночное время, снижение обоняния и вязкие муцинозные выделения из носа. По-видимому, наличие именно этих симптомов как обладающих более высокой чувствительностью и специфичностью целесообразно уточнять в первую очередь при обследовании пациентов с патологией ЩЖ.

6.2 Объективные симптомы хронического ринита при гипотиреозе

С целью определения диагностической значимости эндоскопических признаков хронического ринита при гипотиреозе были рассчитаны

чувствительность и специфичность, которые являются одной из объективных характеристик диагностической информативности признака.

6.2.1 Диагностическое значение эндоскопического признака «Слизистое вязкое (муцинозное) отделяемое»

Наличие вязкой густой слизи в носовых ходах выявлено у 246 обследованных основной группы, в группе пациентов с неаллергическим негормональным ринитом (n= 12) и АР (n=64)(Таблица 29, 30). Чувствительность такого признака, как наличие «Слизистого вязкого отделяемого» в полости носа составила 81,5 %, специфичность – 89,2% и 50,0 %, соответственно. Данный эндоскопический признак является диагностически значимым симптомом хронического ринита при гипотиреозе, выделяющим его среди других форм хронического воспаления полости носа.

6.2.2 Диагностическое значение эндоскопического симптома «Отёчно-гипертрофические изменения»

Наличие отчётливых отёчно-гипертрофических изменений СО полости носа выявлено у 236 обследованных основной группы, а в группе пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом – у 98 и 82 пациентов, соответственно (Таблица 35, 36).

Таблица 35 – Соотношение частоты встречаемости отечно-гипертрофических изменений слизистой оболочки носа при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и неаллергическим негормональным ринитом

Отёчно-гипертрофические изменения слизистой носа	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Хронический неаллергический негормональный ринит
Есть	236	82
Нет	66	46
Итого	302	112

Таблица 36 – Соотношение частоты встречаемости отечно-гипертрофических изменений слизистой оболочки носа при сравнении пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и аллергическим ринитом

Отёчно-гипертрофические изменения слизистой носа	Группы пациентов	
	Хронический ринит при гипотиреозе	Аллергический ринит
Есть	236	98
Нет	66	30
Итого	302	128

Чувствительность признака «Отёчно-гипертрофические изменения слизистой носа» при сравнении основной группы с хроническими ринитами была сопоставима и составила - 78,1 %, специфичность –23,4 % (АР) - 35,9 % (неаллергический негормональный ринит). Следовательно, данные эндоскопические признаки имеет умеренное диагностическое значение для постановки диагноза хронический ринит, ассоциированный с гипотиреозом.

Таким образом, наиболее высокой чувствительностью в основной группе обладают такие эндоскопические признаки, как наличие стойких отечно-гипертрофических изменений, а также наличие вязкого слизистого (муцинозного) отделяемого. С точки зрения вероятности наличия хронического ринита при гипотиреозе, именно эти эндоскопические признаки целесообразно уточнять в первую очередь при обследовании пациентов с симптомами ринита. Используя эндоскопические признаки, обладающие высокой диагностической ценностью, можно было бы с определённой вероятностью заподозрить наличие у пациента хронического ринита при гипотиреозе. Это подтверждается и таким критерием, как диагностическая эффективность рассматриваемых признаков, представляющая собой долю правильных результатов среди всей совокупности обследованных пациентов. Диагностическая эффективность эндоскопических признаков ринита, ассоциированного с гипотиреозом, обладающих наибольшей чувствительностью, представлена на рисунке 16.

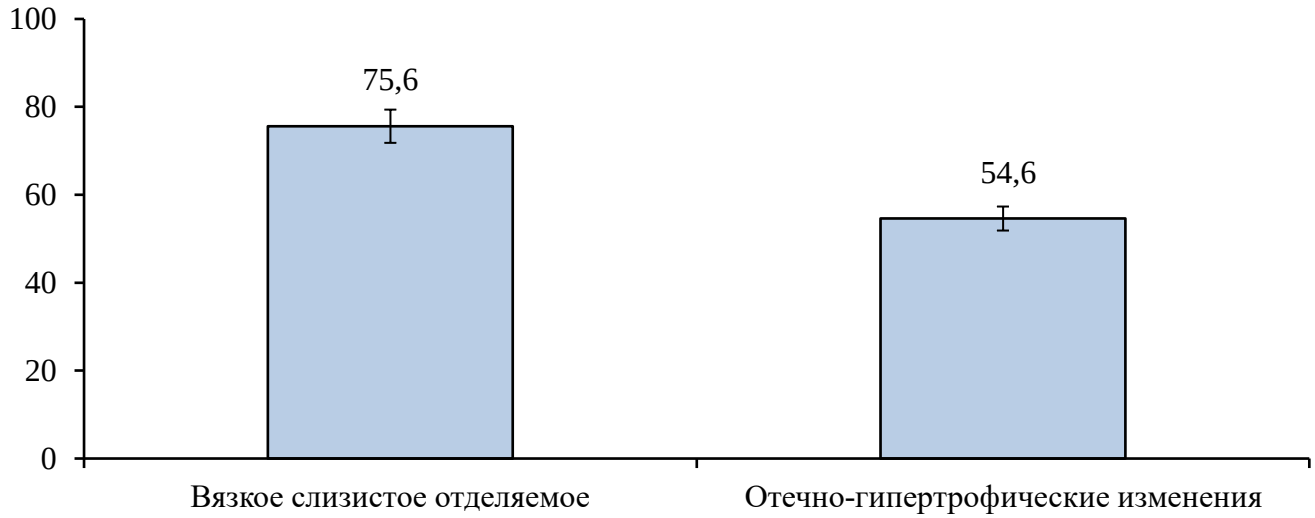


Рисунок 16 – Диагностическая эффективность эндоскопических признаков хронического ринита у пациентов с гипофункцией щитовидной железы (%)

Из рисунка 16 следует, что для диагностики хронического ринита при гипотиреозе надо учитывать симптомы, где данный параметр выше 50 %. Диагностическая эффективность признаков «Отёк/гипертрофия СО» (54,6 %), «Наличие вязкого слизистого отделяемого» (75,6 %) были более показательны в основной группе по сравнению с другими группами пациентов.

6.3 Алгоритм диагностики хронического ринита при гипотиреозе

Хронический ринит при гипотиреозе (гормональный, гипотиреоидный ринит) – это специфическая форма неинфекционного неаллергического хронического ринита, к развитию которой приводят изменения фонового уровня гормонов ЩЖ, участвующих в регуляции кровотока сосудов полости носа. Согласно полученным данным, диагноз хронического ринита при гипотиреозе ставится на основании двух основных ринологических симптомов (один из которых назальная обструкция) и двух и более общесоматических симптомов.

Ринологические симптомы:

А. Субъективные:

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

– снижение обоняния;

– вязкие слизистые выделения из носа.

Б. Объективные (эндоскопические):

– вязкий слизистый секрет в полости носа;

– отёк и/или гипертрофия СО полости носа.

Общесоматические жалобы: депрессия, снижение работоспособности, сонливость, утомляемость, одутловатость лица, плотные отёки, сухая бледная кожа.

Согласно полученным данным, наличие у пациента тяжёлой назальной обструкции с её усилением в ночное время в сочетании с общесоматическими жалобами и эндоскопической картиной указывает на необходимость консультации эндокринолога с целью исключения патологии ЩЖ, в частности гипотиреоза.

При лёгких и среднетяжёлых проявлениях назальной обструкции с усилением ощущения заложенности носа в утренние и дневные часы (0–3 и 4–6 баллов по ВАШ) необходимо исключить АР или неаллергический негормональный ринит. Выраженные симптомы назальной обструкции, плохо поддающиеся медикаментозной коррекции, служат поводом для направления пациента на консультацию к эндокринологу с целью исключения патологии ЩЖ (гипотиреоза) (Рисунок 17).

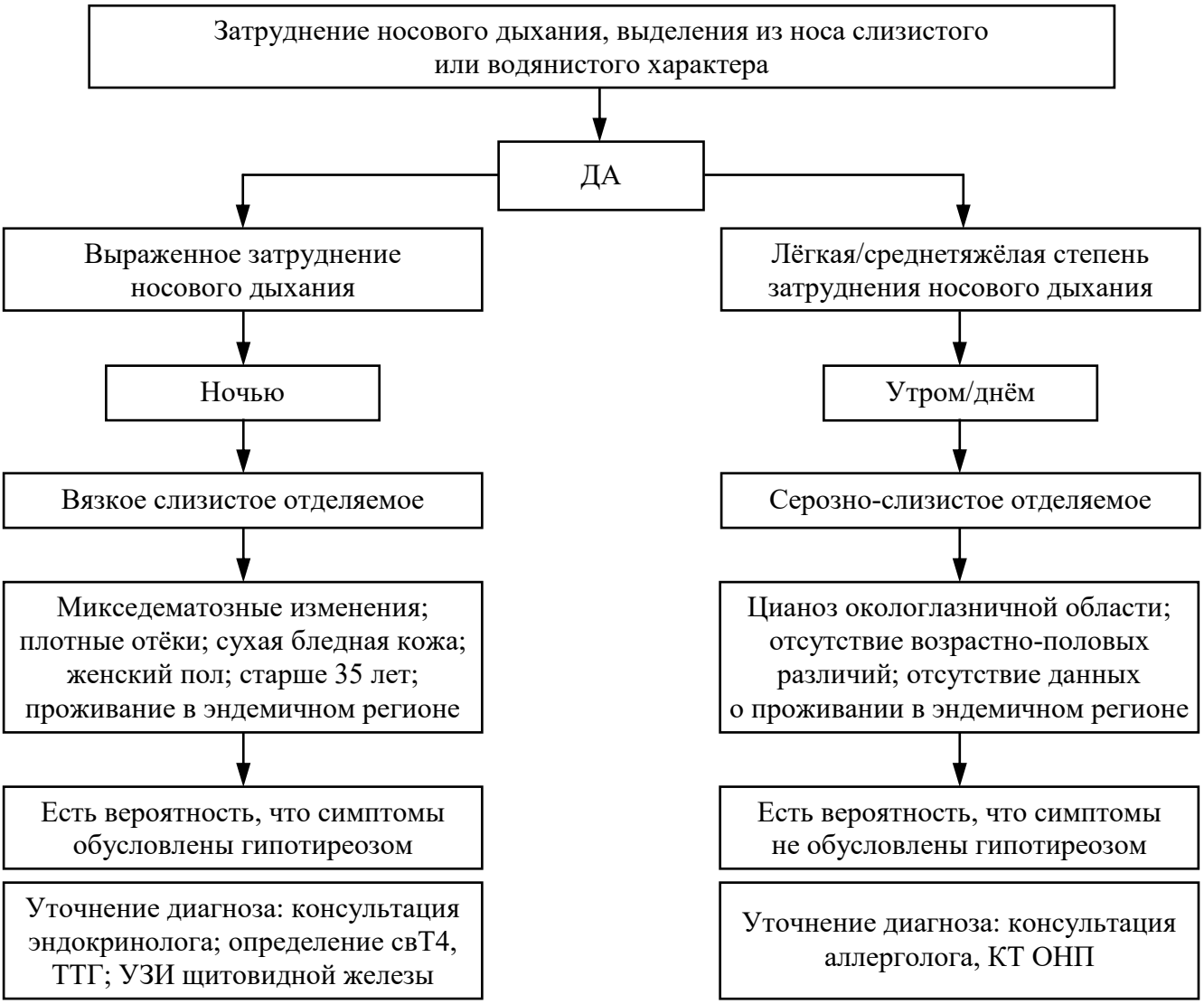


Рисунок 17 – Алгоритм диагностики хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом

Таким образом, применение разработанного нами алгоритма позволяет на основании анализа особенностей субъективных проявлений назальной обструкции с высокой специфичностью и чувствительностью заподозрить наличие гормонального ринита, развившегося на фоне гипотиреоза.

Резюме

Таким образом, среди субъективных проявлений хронического ринита, развившегося на фоне гипотиреоза, можно отметить симптомы (назальная обструкция, ринорея, дизосмия), характерные для хронического ринита другой

этиологии, частота которых статистически значимо не отличается от таковой у пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом. Другие симптомы (парестезии (зуд) в носу, приступы чихания, кашель, ощущение стекания по задней стенке глотки) при хроническом рините, ассоциированном с гипотиреозом, встречаются статистически значимо реже, чем при аллергическом и неаллергическом негормональном рините. Затруднение носового дыхания является универсальным симптомом хронического ринита, однако для хронического ринита при гипотиреозе характерны выраженные проявления этого симптома в отличие от пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом, у которых преобладали умеренная и лёгкая степени назальной обструкции (Таблица 37).

Таблица 37 – Частота ведущих дифференциально-диагностических симптомов у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе (%)

Симптом ринита	Хронический ринит при гипотиреозе (n = 302)(%)	Группа сравнения – негормональный (неаллергический + аллергический) ринит (n = 240)(%)
Выраженная назальная обструкция	14,9 $p < 0,001$	3,3
Назальная обструкция в ночное время	85,4 $p < 0,001$	25,8
Вязкие слизистые выделения из носа/эндоскопия	81,5 $p < 0,001$	35,8

Примечание*:* p – статистическая значимость различий показателей в группах

Из таблицы 34 следует, что ощущение заложенности носа при хроническом рините при гипотиреозе имеет чётко выраженную временную зависимость с более выраженными проявлениями в ночное время по сравнению с пациентами аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом.

При интерпретации результатов исследования следует учитывать, что наиболее вероятной причиной преобладания выраженных проявлений назальной обструкции у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе является, с одной стороны, стойкий так называемый муцинозный

(микседематозный) отёк СО полости носа, обусловленный, в том числе, накоплением в тканях гликозаминогликанов, отличающихся повышенной гидрофильностью, а с другой – свойственным тиреоидной недостаточности нарушением тонуса сосудов, снижением функционального состояния микроциркуляторного русла, переполнением кавернозных тел нижних носовых раковин. Последнее обстоятельство играет важную роль в усилении назальной обструкции в ночное время суток, во время сна, так как возникающее на этом фоне перераспределение кровотока с переполнением сосудов СО носа в горизонтальном положении тела создаёт предпосылки к застойным явлениям, увеличению отёка за счёт фильтрации жидкой части крови и ухудшению проходимости полости носа.

Анализ эндоскопических изменений в полости носа пациентов основной группы показал наличие характерных для хронического ринита различной этиологии эндоскопических признаков – вязкой слизистой экссудации, отёчно-гипертрофических изменений. Наличие на поверхности СО вязкого слизистого секрета, в отличие от пациентов с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом, у которых статистически значимо чаще выявлялось серозное отделяемое, является важным дифференциально-диагностическим признаком хронического ринита при гипотиреозе.

Следовательно, результаты эндоскопического исследования полости носа согласуются с данными анализа субъективных симптомов и являются морфологическим субстратом преобладания, с одной стороны, выраженных проявлений назальной обструкции у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе, а с другой – отёчно-гипертрофических изменений и слизистой экссудации, связанной, в частности, с повышенной гидрофильностью, свойственной тиреоидной недостаточности, и нарушением сосудистого тонуса.

ГЛАВА 7
КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ГИПОТИРЕОЗОМ

7.1 Обоснование коррекции симптомов ринита при гипотиреозе

Как известно, при гипотиреозе увеличивается высвобождение ТТГ, который стимулирует продукцию кислых мукополисахаридов, повышающих отёчность носовых раковин и гипертрофию желез СО носа. Это происходит за счёт изменения молекулярной формы вещества кислых мукополисахаридов в результате подъёма осмотического давления, приводит к развитию отёка и увеличению в эластичной и коллагеновой ткани осадка. В частности, повышение содержания гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата было обнаружено при претибиальной и гипотиреотической микседеме [Балаболкин М. И. и др., 2007; Weisskopf A., 1960].

Заместительная терапия тироксином, которая в обязательном порядке назначается при гипотиреозе, у значительной части пациентов не сопровождается приемлемым снижением выраженности симптомов нарушения носового дыхания, что свидетельствует о существовании других механизмов возникновения назальной обструкции хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом [Dykewicz M. S. et al., 2007; Kulekci Ozturk S. et al., 2021].

Как уже отмечалось выше, NO рассматривается как ремоделирующий агент, который вносит существенный вклад в формирование таких важных с точки зрения ринита механизмов, как нарушение капиллярного кровотока, увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, возникновение тканевой гипоксии, метаболических сдвигов и локального отёка СО носа и ОНП [Голиков П. П., 2004; Ким И. А., 2009]. Согласно различным источникам, использование ГКС для лечения пациентов с разнообразной соматической патологией способствует уменьшению уровня NO-синтазы и содержанию NO

[Голиков П. П., 2004; Barnes P. J., 1995], а также подавляет экспрессию фибробластами назальных полипов ростовых факторов [Schlosser R. J. et al., 2000; Rolla G. et al., 2005]. Одну из ключевых ролей в патогенезе хронического воспаления СО дыхательных путей играет TGF-β, который служит главным регулятором различных ремоделирующих факторов [Silvestri M. et al., 2002; Uchida J. et al., 2004].

В ходе исследования доказано, что 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. Было установлено, что у пациентов основной группы уровень TGF-β1 в назальном секрете коррелировал с наличием назальной обструкции в большей степени, чем значение этого показателя в сыворотке крови, что свидетельствует о существовании структурных изменений в СО полости носа, обуславливающих более выраженные клинические проявления ринита у пациентов с гипотиреозом.

Следовательно, лечение ГКС пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе в сочетании с заместительной терапией тиреоидными гормонами может способствовать более эффективному контролю симптомов по сравнению с неэффективной заместительной монотерапией левотироксином и представляет перспективное направление.

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о возможности контроля симптомов хронического ринита при гипотиреозе с помощью современных топических ГКС, что определяет значение такого исследования. Учитывая вышеизложенное, с целью контроля симптомов назальной обструкции у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе применялись интраназальные 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.

7.2 Влияние интраназальных глюкокортикостероидов на субъективную оценку ринологических симптомов и данные эндоскопии носа у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

Согласно проведённому исследованию, до использования топических ГКС пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе субъективно отмечали нарушение носового дыхания различной степени тяжести по ВАШ (Рисунок 18).

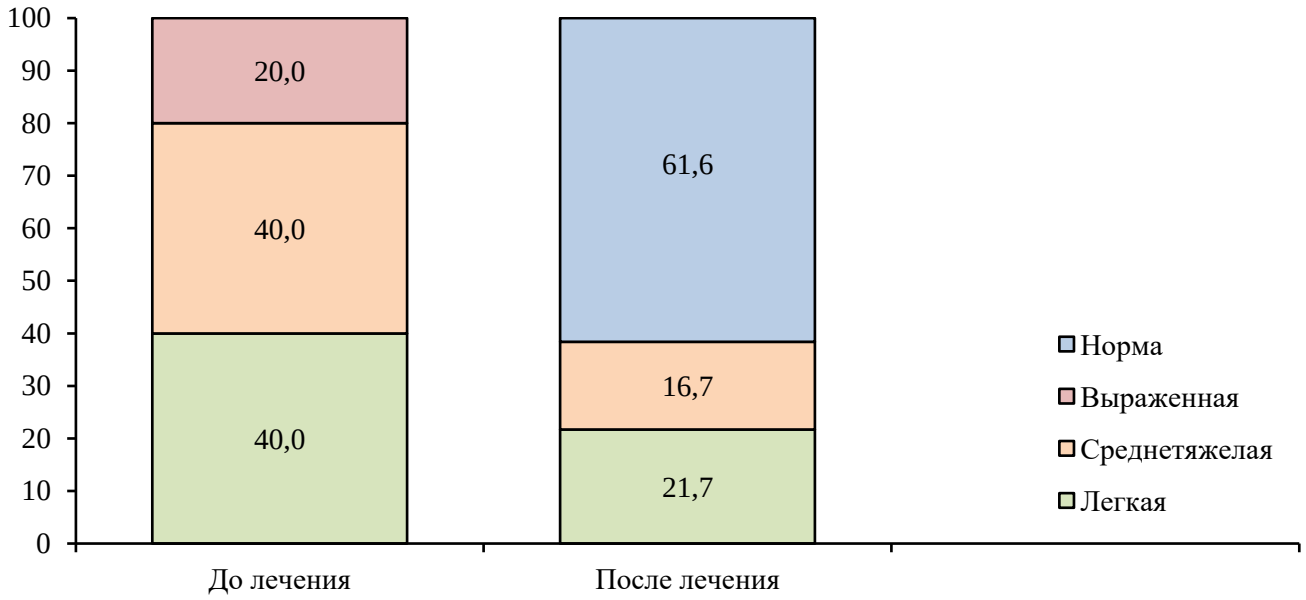


Рисунок 18 – Влияние интраназальных глюкокортикостероидов на субъективные проявления назальной обструкции у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения

Из данных рисунка 20 следует, что нарушение носовой проходимости лёгкой (1–3 балла) и средней (4–6 баллов) степени тяжести отмечали 24 обследованных (40,0 %) до лечения, что встречали в 2 раза чаще, чем наличие тяжёлых проявлений назальной обструкции (7–10 баллов) – у 12 (20,0 %) пациентов. Через 1 месяц лечения тяжёлые проявления назальной обструкции было выявлены у 7 (11,7 %) обследованных, нарушение носового дыхания среднетяжёлой и лёгкой степени регистрировалось у 19 (31,7 %) и 18 (30,0 %) человек соответственно, а у 16 (26,6 %) затруднение носового дыхания отсутствовало. Из рисунка 20 видно, что после курса терапии ИНГКС

наблюдали нормализация носового дыхания у 37 обследованных (61,6 %) (без нарушения дыхательной функции носа – 0 баллов), отсутствие больных с выраженной назальной обструкцией, уменьшение количества пациентов с лёгкой и среднетяжёлой степенью заложенности носа в 2 раза – у 13 (21,7 %) и 10 (16,7 %), соответственно ($p < 0,001$).

У пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза до лечения ИНГКС жалобы на выраженное вязкое слизистое отделяемое встречали в 23 (38,3 %) случаях, а среднетяжёлые проявления этого симптома регистрировали у 13 (21,7 %) пациентов с гипотиреозом, у 24 опрошенных симптом отсутствовал (Рисунок 19).

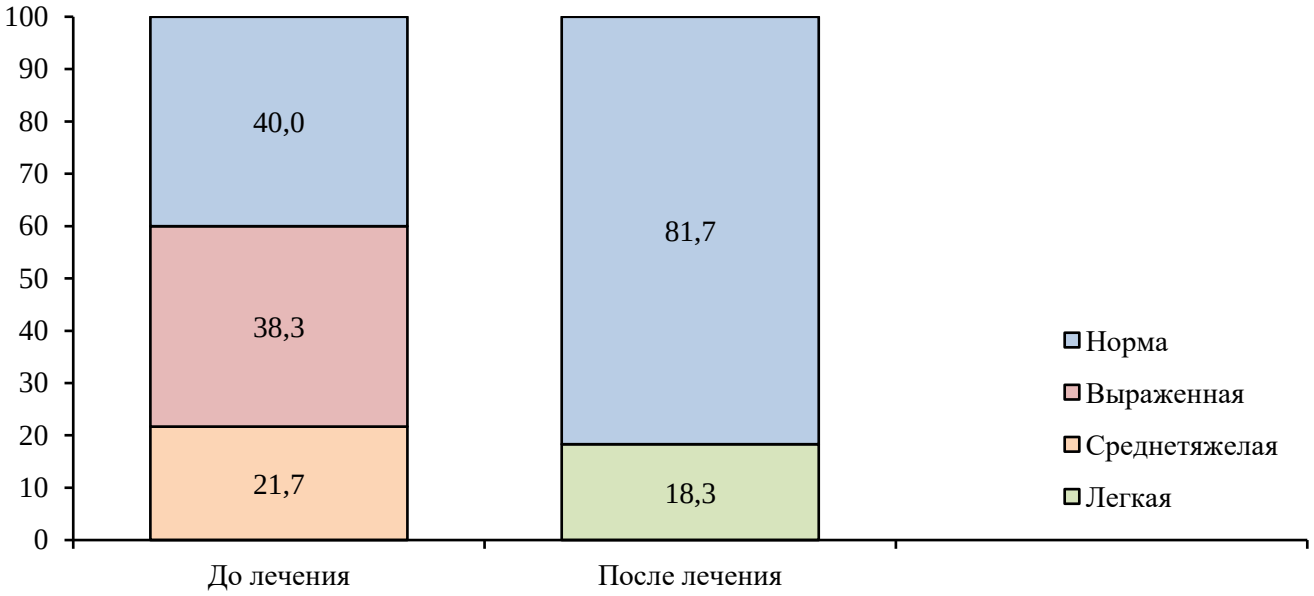


Рисунок 19 – Влияние интраназальных глюкокортикостероидов на субъективные проявления ринореи у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения

На 30-й день лечения выраженные вязкие выделения из носа отметили 10 (16,7 %) обследованных, средняя и лёгкая выраженность этого симптома регистрировали у 7 (11,7 %) и 5 (8,3 %) человек соответственно, а у большинства – 38 (63,3%) – выделения из носа отсутствовали.

После курсового применения ИНГКС наблюдалось изменение субъективной оценки выраженности выделений из носа. Так, выделения из носа

лёгкой степени (1 балл) после лечения отметили 11 (18,3 %) обследованных, а количество пациентов с отсутствием выделений из носа увеличилось в 2 раза (до лечения – 24 (40,0 %), после лечения – 49 (81,7 %) обследованных соответственно; $p < 0,001$).

Таким образом, на фоне использования ИНГКС у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе наблюдали отчётливое улучшение субъективной оценки носового дыхания и уменьшение выделений из носа. Данное лечение сопровождалось уменьшением числа пациентов с лёгкой и среднетяжёлой степенью заложенности носа в 2 раза и появлением обследованных без нарушения дыхательной функции носа в 61,6 % случаев; выделения из носа после лечения беспокоили лишь 18,3 % опрошенных.

Выраженные отёчно-гипертрофические изменения СО полости носа на фоне приёма ИНГКС имели положительную динамику: наблюдали 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 значимо не отличалась – 40 (40,0 %) и 19 (31,6 %) пациентов, соответственно ($p > 0,05$).

7.3 Динамика показателей качества жизни пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Симптомы хронического ринита при гипотиреозе, в частности стойкая назальная обструкция, оказывают отрицательное влияние на КЖ пациентов. Наиболее важные интегральные показатели физического и психологического компонентов здоровья пациентов с ринитом и гипотиреозом до лечения ИНГКС ($41,3 \pm 1,3$ и $52,8 \pm 1,3$ соответственно; $p < 0,001$) отличались от таковых после лечения ($53,3 \pm 1,7$ и $57,8 \pm 1,4$, соответственно; $p < 0,05$) (Рисунок 20).

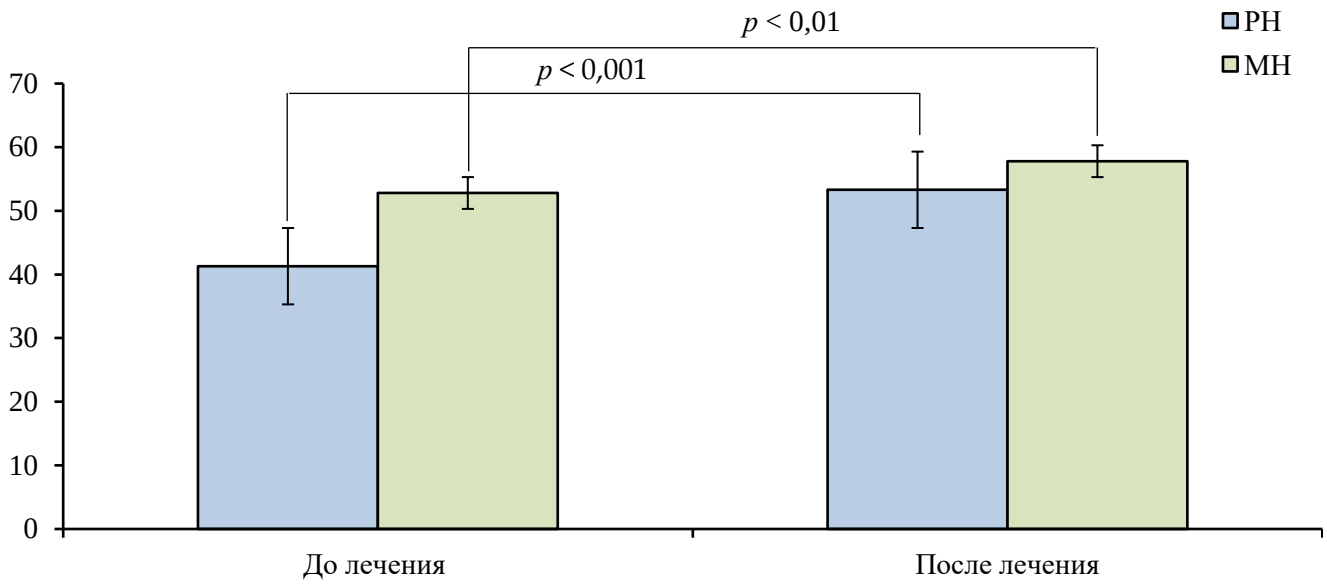


Рисунок 20 – Средние интегральные показатели физического (РН) и психологического (МН) компонентов здоровья у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне приёма интраназальных глюкокортикостероидов

Однако по показателю ВР (Интенсивность боли) обследованные с хроническим ринитом при гипотиреозе в динамике лечения не отличались (51,1 ± 1,8 и 54,8 ± 2,2 соответственно; $p > 0,05$) (Таблица 38).

Пациенты с симптомами ринита на фоне дисфункции ЩЖ после терапии ИНГКС в сравнении с группой до проводимого лечения имели более высокие значения КЖ практически по всем остальным параметрам ролевого и физического функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, жизнедеятельностью (Рисунок 21).

Из рисунка 21 следует, что наиболее низким показателем КЖ (32,3 ± 2,09) у обследованных с тиреоидной патологией был RP (Ролевое физическое функционирование), который в процессе терапии ИНГКС увеличился до 39,7 ± 2,08 ($p < 0,05$). Этот показатель характеризовал значение ограничений в выполнении работы или повседневных обязанностей, связанных со здоровьем. Улучшение КЖ по данному параметру имеет большое социальное значение.

Таблица 38 – Показатели качества жизни пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения интраназальными глюкокортистероидами

Показатели КЖ	Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе до лечения ($M \pm m$)	Пациенты с хроническим ринитом при гипотиреозе после лечения ($M \pm m$)
PF (Физическое функционирование)	52,9 ± 0,6	71,2 ± 1,8 $p < 0,001$
RP (Ролевое физическое функционирование)	32,3 ± 2,09	39,7 ± 2,08 $p < 0,05$
BP (Интенсивность боли)	51,1 ± 1,8	54,8 ± 2,2 $p > 0,05$
GH (Общее здоровье)	43,7 ± 0,9	50,0 ± 2,0 $p < 0,01$
VT (Жизнеспособность)	45,4 ± 1,4	53,8 ± 1,4 $p < 0,001$
SF (Социальное функционирование)	63,8 ± 2,4	73,6 ± 1,4 $p < 0,001$
RE (Ролевое эмоциональное функционирование)	55,5 ± 2,8	64,0 ± 1,45 $p < 0,01$
MH (Психическое здоровье)	54,7 ± 1,8	63,0±2,8 $p < 0,05$
PH (Средний интегральный показатель физического компонента здоровья)	41,3 ± 1,3	53,3 ± 1,7 $p < 0,001$
MH (Средний интегральный показатель психологического компонента здоровья)	52,8 ± 1,3	57,8 ± 1,4 $p < 0,01$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения

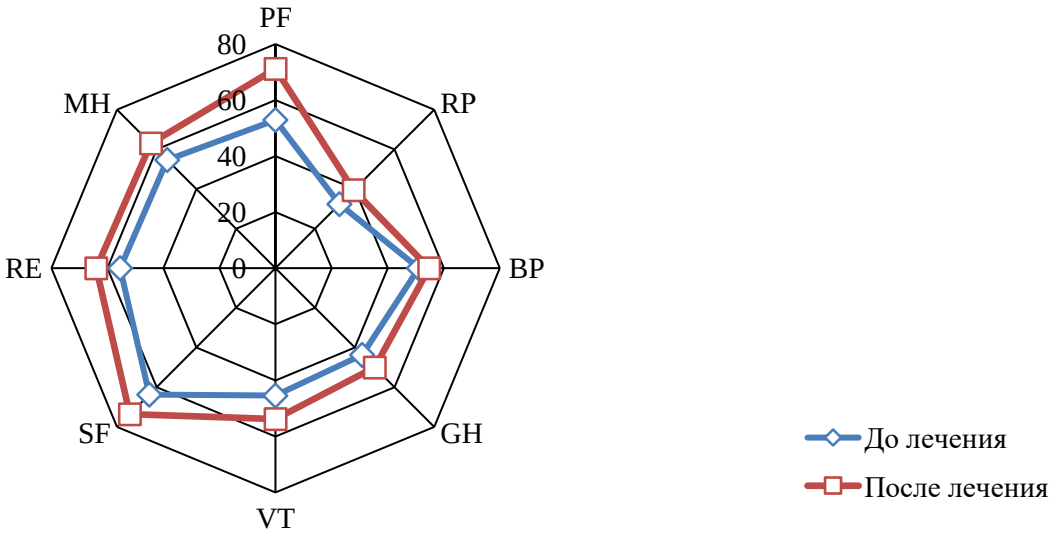


Рисунок 21 – Средние показатели качества жизни у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Таким образом, наиболее важные интегральные показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе после лечения ИНГКС превышали соответствующие показатели до лечения, что способствует выполнению различных ежедневных обязанностей в большем объёме.

7.4 Изменение объективных показателей носовой проходимости у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Результаты анализа средних показателей ПАРМ свидетельствуют о том, что значения СОП после лечения были статистически значимо больше, чем до лечения (574,4 ± 11,3 4 и 75,2 ± 7,09 см^3/с соответственно; $p < 0{,}001$) (Рисунок 22).

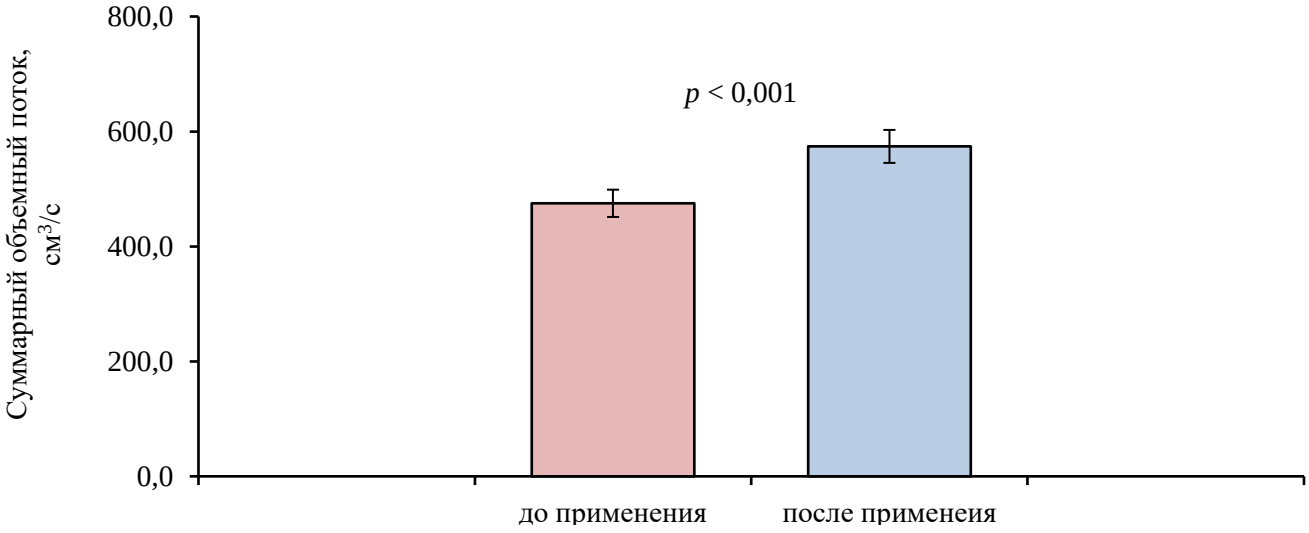


Рисунок 22 – Средние показатели суммарного объёмного потока у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Среднее значение СС у обследованных после лечения (0,32 ± 0,007 Па/см^3/с) было статистически значимо меньше в сравнении с соответствующими показателями до применения ИНГКС (0,35 ± 0,005 Па/см^3/с; $p < 0{,}05$) (Рисунок 23).

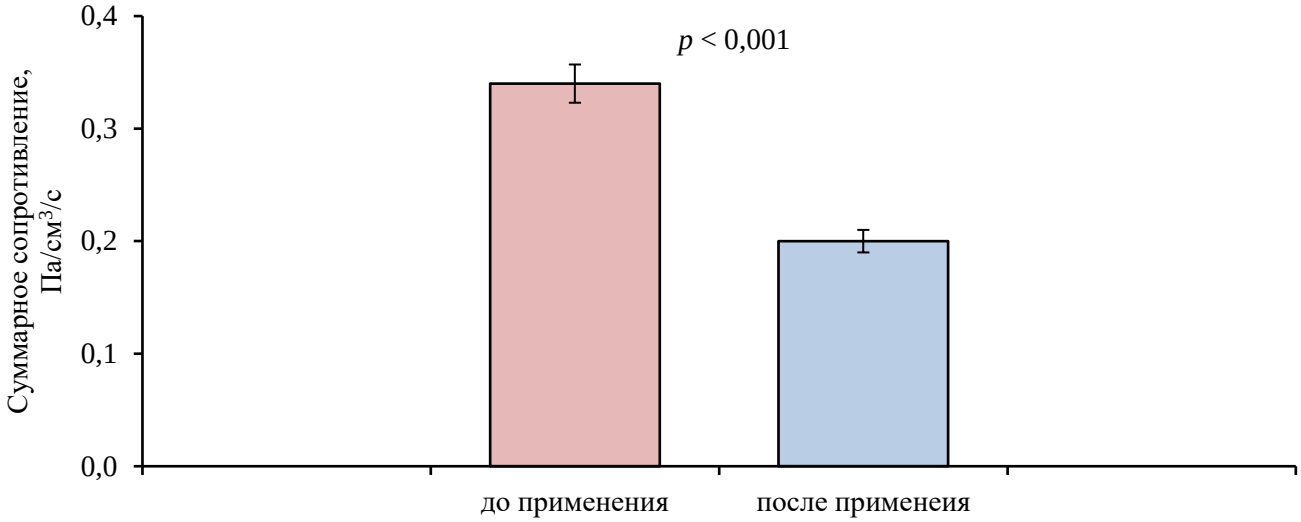


Рисунок 23 – Значение средних показателей суммарного сопротивления у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Таким образом, объективная оценка носового дыхания методом ПАРМ свидетельствует о снижении неспецифических реактивных изменений СО носа и улучшении носовой проходимости после применения ИНГКС у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе в результате увеличения показателей СОП и уменьшения СС.

7.5 Изменение МЦТ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Согласно полученным данным, среднее время перемещения сахарина у обследованных до лечения ИНГКС составило18,2 ± 0,3 мин (Рисунок 24).

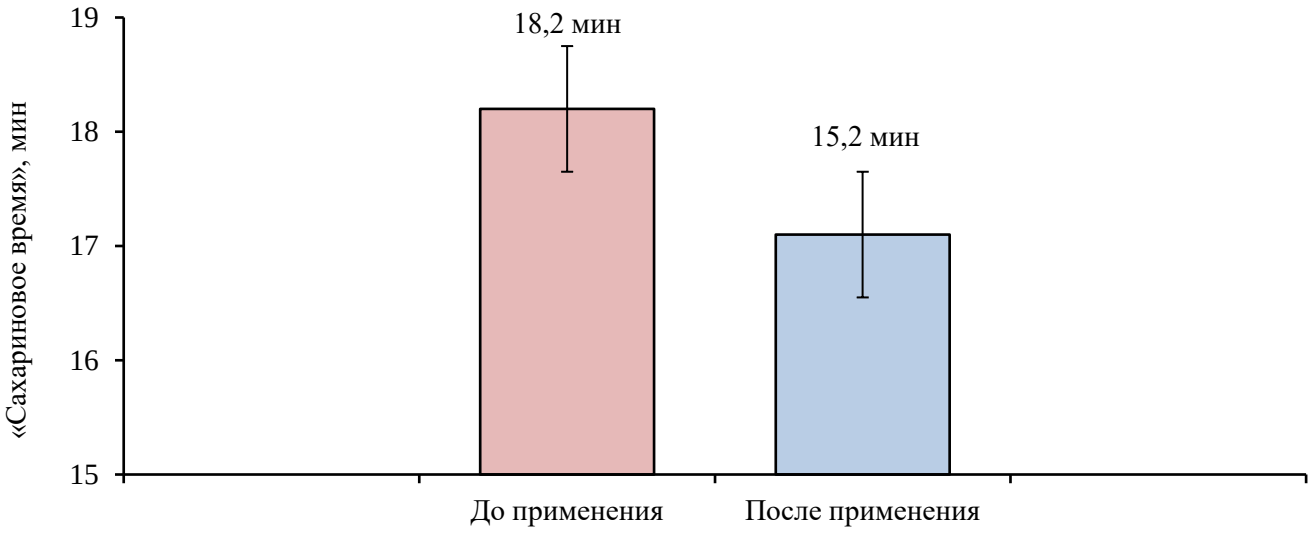


Рисунок 24 – Средние значения «сахаринового времени» у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе до и после лечения интраназальными глюкокортикостероидами

Из рисунка 26 следует, что после курса терапии ИНГКС среднее значение «сахаринового времени» сократилось до $15{,}2 \pm 0{,}25$ мин и было меньше, чем соответствующие значения МЦТ до применения ($T_{эмп.} = 5{,}0$; $p < 0{,}001$).

7.6 Динамика содержания метаболитов NO в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами

В ходе исследования доказано существование более статистически значимой корреляции между уровнем NO_x в назальном секрете и выраженностью назальной обструкции, чем между уровнем NO_x в сыворотке крови и степенью назальной обструкции. Высокое содержание метаболитов NO_x в назальном секрете у пациентов с гипотиреозом свидетельствует об их участии в формировании воспалительных изменений СО носа неинфекционного характера. На фоне применения ИНГКС у пациентов было выявлено статистически значимое снижение содержания NO_x только в носовом секрете ($806{,}1 \pm 23{,}0$ и $515{,}8 \pm 18{,}6$ мкМ соответственно; $p < 0{,}001$), а не в сыворотке крови ($47{,}4 \pm 3{,}5$ и $43{,}1 \pm 0{,}8$ мкМ соответственно; $p > 0{,}05$) (Рисунок 25).

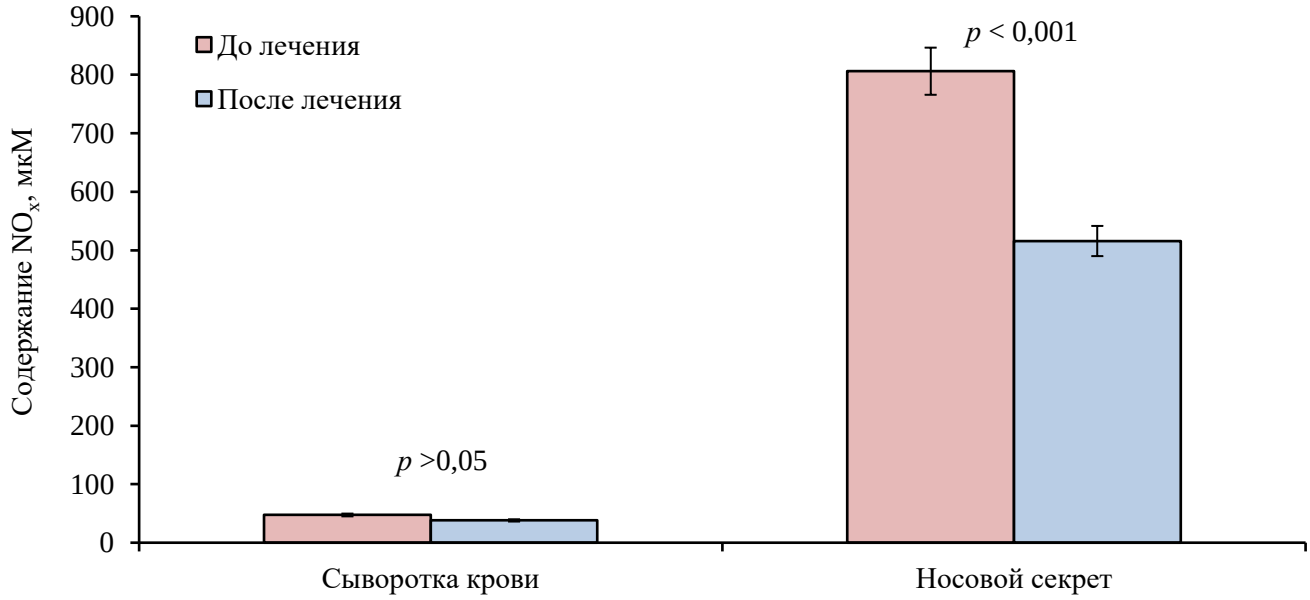


Рисунок 25 – Влияние интраназальных глюкокортикостероидов на содержание NO_x в носовом секрете и сыворотке крови пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе

Таким образом, снижение NO_x в носовом секрете при использовании ИНГКС является фактором, оказывающим положительное влияние на функциональное состояние СО полости носа.

7.7 Динамика содержания трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения интраназальными глюкокортикостероидами

В данной работе ранее была доказана перспектива использования в комплексе диагностики хронического ринита при гипотиреозе TGF-β1 в назальном секрете, уровень которого коррелировал с наличием назальной обструкции в большей степени, чем значение этого показателя в сыворотке крови. Высокие показатели TGF-β1 в назальном секрете свидетельствовали об участии этого цитокина в формировании воспалительных изменений СО носа

неинфекционного характера, когда выраженность одного из ведущих симптомов ринита – назальной обструкции – обусловлена недостаточностью гормонов ЩЖ.

Концентрация TGF-β1 до и после лечения ИГКС в сыворотке крови (11076,0 ± 707,4 и 10052,0 ± 1004,9 пкг/мл; $p > 0,05$) сохранялась на относительно стабильном уровне (Рисунок 26).

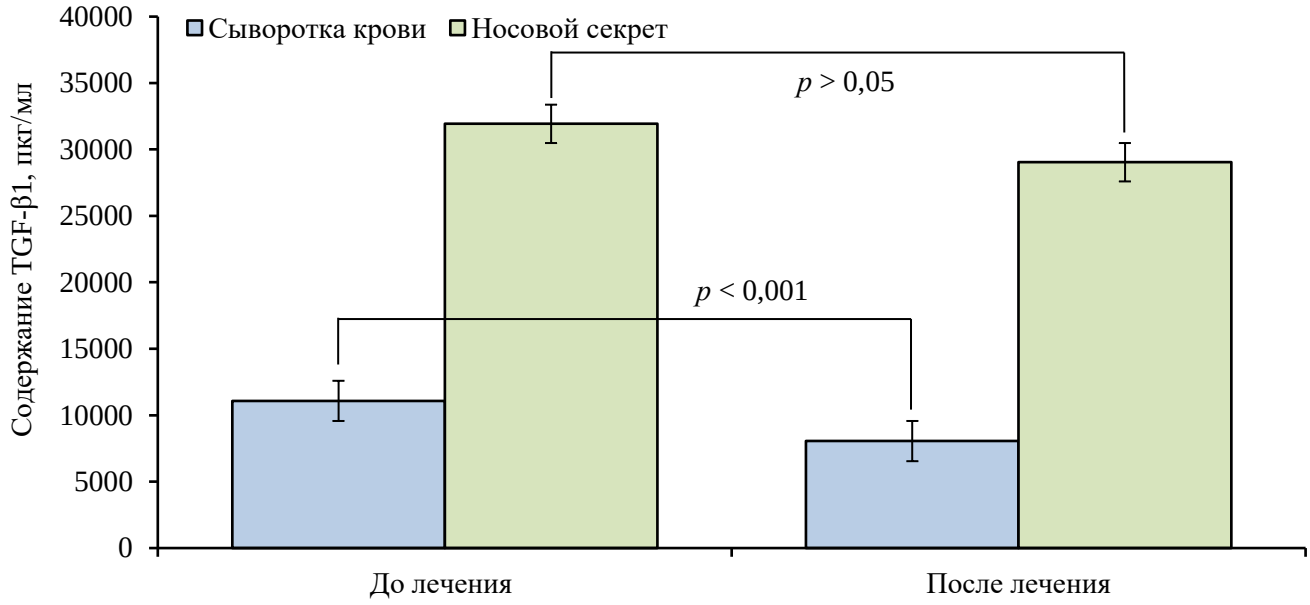


Рисунок 26 – Средние показатели содержания TGF-β1 до и после лечения интраназальными глюкокортикостероидами у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе в сыворотке крови и носовом секрете

В носовом секрете содержание TGF-β1 после лечения (29040,0 ± 506,3 пкг/мл) было ниже, чем до применения ИНГКС (31927,5 ± 408,0 пкг/мл; $p < 0,001$).

Как уже отмечалось, высокие показатели TGF-β1 в назальном секрете коррелировали с нарушениями функционального состояния СО пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии ИНГКС на содержание TGF-β1 в назальном секрете, снижение которого способствует уменьшению выраженности отёчно-гипертрофических изменений СО носа.

Резюме

Таким образом, можно полагать, что применение ИНГКС является патогенетически обоснованным в комплексе с заместительной терапией при хроническом рините при гипотиреозе. Учитывая отчётливое положительное влияние ИНГКС на лёгкие и среднетяжёлые проявления ринита, их назначение целесообразно начинать даже при минимальных симптомах назальной обструкции у пациентов с гипофункцией ЩЖ.

Применение ИНГКС у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе способствовало улучшению субъективных проявлений (затруднение носового дыхания, ринорея). На фоне проводимой терапии у пациентов отмечали уменьшение выраженной гиперемии и отёчно-гипертрофических изменений полости носа. Положительные тенденции динамики этих показателей отмечали пациентами уже на 30-й день лечения, однако статистически значимые различия были зарегистрированы на 60-й день, после окончания курсового применения ИНГКС.

Наиболее важные интегральные показатели физического и психологического компонентов здоровья у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе после лечения ИНГКС превышали соответствующие показатели до лечения, что способствует выполнению различных ежедневных обязанностей в большем объёме.

С учётом динамики содержания метаболитов NO в носовом секрете можно полагать, что высокое содержание NO_x в назальном секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе является одним из вероятных факторов развития хронического воспаления СО носа при гипотиреозе, способствуя возникновению таких NO-зависимых эффектов, как эндотелиальная дисфункция, вазодилатация, отёк СО носа и как следствие – развитию назальной обструкции. Эти результаты согласуются с данными Q. W. Xie et al. (1994), H. Tavaf-Motamen et al. (1998) и свидетельствуют о возможном вкладе NO в патогенез хронического ринита при гипофункции ЩЖ.

Показатели концентрации TGF-β1 до лечения ИНГКС в носовом секрете были выше, чем после лечения, что, вероятно, свидетельствует о вкладе этого цитокина в формирование отёчно-гипертрофических изменений СО носа у пациентов с гипотиреозом. Обращает на себя внимание тот факт, что средний уровень TGF-β1 в назальном секрете обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе был выше, чем в сыворотке крови. Полученные результаты не только подтверждают существующие на протяжении многих лет предположения о микседематозной (отёчной) природе назальной обструкции при рините, ассоциированном с тиреоидной дисфункцией, но и доказывают существование комбинированных (отёчно-пролиферативных) изменений СО носа, о чём свидетельствуют более высокие уровни TGF-β1 в назальном секрете у лиц с гипотиреозом и уменьшение выраженности отёчно-гипертрофических изменений СО носа на фоне лечения ИНГКС. В настоящее время хорошо известно, что современные ИНГКС не влияют на продукцию эндогенных гормонов надпочечников, их применение практически не сопровождается возникновением каких-либо значимых нежелательных эффектов. В связи с этим применение ИНГКС при хроническом рините, ассоциированном с гипофункцией ЩЖ, целесообразно начинать даже при минимальных проявлениях назальной обструкции и субклинических формах гипотиреоза.

ГЛАВА 8
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В качестве иллюстрации приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Пациентка М., 27 лет. Жалобы на умеренные проявления заложенности носа (2-я степень назальной обструкции по ВАШ) по утрам с детства, незначительные выделения из носа (тяжесть проявлений симптома соответствует 1-й степени по ВАШ) водянистого характера, ощущение стекания слизи из носоглотки, периодически кашель, зуд в носу, чихание и снижение обоняния. Данные симптомы обычно беспокоят весной и летом в период цветения.

Эндоскопия носа: слизистая оболочка полости носа бледно-розовая, носовая перегородка по центру, нижние носовые раковины увеличены в объёме, в носовых ходах умеренное количество водянистого секрета (Рисунок 27).

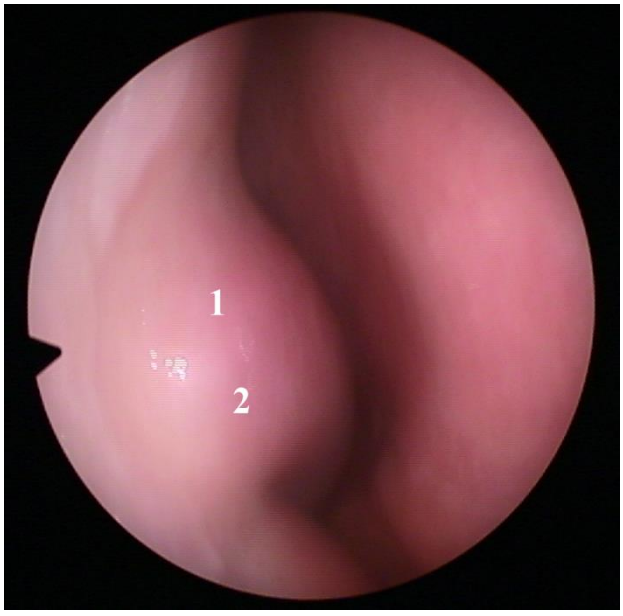


Рисунок 27 – Эндоскопическая картина полости носа у пациентки М. с аллергическим ринитом: 1 – бледно-розовая слизистая оболочка полости носа; 2 – нижние носовые раковины увеличены в объёме

Результаты функциональных исследований. Данные передней активной риноманометрии: показатели СОП составили 444 $см^3/с$, СС – 0,33 $Па/см^3/с$, что соответствовало среднетяжёлым нарушениям дыхательной функции носа.

Пациентка направлена на консультацию к врачу-аллергологу. При аллергообследовании была впервые выявлена сенсибилизация к пыльце сорняков, клещам домашней пыли, эпидермальным аллергенам. Заключение аллерголога: Аллергический ринит, среднетяжёлое течение, неполная ремиссия. Аллергия к бытовым, эпидермальным, сорным аллергенам.

Клинический пример 2

Пациентка Е., 49 лет. Жалобы на тяжёлые проявления заложенности носа (3-я степень назальной обструкции по ВАШ) по ночам в течение полугода, умеренные вязкие густые выделения из носа (тяжесть проявлений симптома соответствует 2-й степени по ВАШ) слизистого характера. Беспокоят вялость, плаксивость, избыточная утомляемость, сухость кожи. Самостоятельно использовала деконгестанты, которые улучшают носовое дыхание, но не нормализуют его. Аллергологический анамнез, аллергопробы отрицательные.

Эндоскопия носа: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, носовая перегородка по центру, нижние носовые раковины резко увеличены в объёме, соприкасаются с носовой перегородкой, в носовых ходах умеренное количество вязкого слизистого секрета. Гипертрофия задних концов нижних носовых раковин (Рисунок 28).

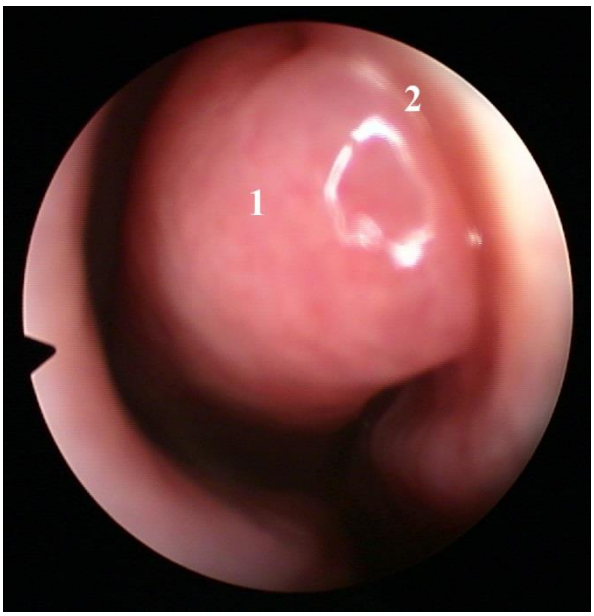


Рисунок 28 – Эндоскопическая картина полости носа у пациентки Е. с хроническим ринитом при гипотиреозе: 1 – ярко-гиперемированная слизистая оболочка полости носа; 2 – нижние носовые раковины резко увеличены в объёме

Результаты функциональных исследований. Данные передней активной риноманометрии: показатели СОП составили 280 $см^3/с$, СС – 0,53 $Па/см^3/с$, что соответствовало выраженным нарушениям дыхательной функции носа.

Пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу. Уровень гормонов ЩЖ: ТТГ – 6,9 мкМЕ/мл (норма – 0,23–3,4 мкМЕ/мл), Т4 – 12,31 пмоль/л (норма – 10,2–23,5 пмоль/л). УЗИ ЩЖ: объём железы 18,71 $см^3$, размеры незначительно увеличены, расположение типичное. Контуры волнистые, эхогенность обычная. Структура неоднородная (гипоэхогенные участки неправильной формы без чётких границ). В левой доле в нижней трети лоцируется неоднородное изоэхогенное образование размерами 1,6 × 1,3 × 1,3 см, в правой доле образований не выявлено. Цветовое допплеровское картирование: интенсивность кровотока в паренхиме железы несколько повышена. Кровоток усиленный интра- и перинодулярный. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Заключение: Диффузное увеличение щитовидной железы с признаками хронического аутоиммунного тиреоидита и невыраженной гиперваскуляризацией. Узел левой доли. Назначен L-тироксин в дозе 62,5 мг.

Таким образом, субъективные симптомы, как ринологические, так и общие, данные осмотра пациента и эндоскопии полости носа позволили предположить наличие хронического ринита на фоне патологии ЩЖ и своевременно направить пациента на обследование к эндокринологу, что способствовало более ранней коррекции гормонального дисбаланса и предупреждению развития более грозных коморбидных состояний.

В качестве иллюстрации приводим следующий клинический пример.

Клинический пример 3

Пациентка И., 54 года. Визит 1: жалобы на умеренные проявления заложенности носа (2-я степень назальной обструкции по ВАШ) по ночам в течение 5 месяцев, умеренные выделения из носа (тяжесть проявлений симптома соответствует 2-й степени по ВАШ) слизистого характера. Отмечает утомляемость, бессонницу, обидчивость, сухость кожи, ломкость волос и ногтей. Самостоятельно использует деконгестанты, которые несколько улучшают носовое дыхание. В анамнезе – струмэктомия 9 лет назад по поводу узлового зоба. Пациентка находится под наблюдением эндокринолога с диагнозом: Послеоперационный гипотиреоз средней степени тяжести в стадии медикаментозной компенсации; ежедневно принимает L-тироксин 150 мг утром. Показатели содержания гормонов ЩЖ в сыворотке крови: ТТГ – 0,27 мкМЕ/мл (норма – 0,23–3,4 мкМЕ/мл), Т4 – 18,1 пмоль/л (норма – 10,2–23,5 пмоль/л). УЗИ ЩЖ: объём железы 8,1 $см^3$, состояние после левосторонней гемиструмэктомии. Небольшие диффузные изменения в правой доле ЩЖ по типу подострого тиреоидита, небольшое узловое образование правой доли без признаков злокачественности.

Эндоскопия носа: СО полости носа ярко гиперемирована, носовая перегородка по центру, нижние носовые раковины увеличены в объёме, соприкасаются с носовой перегородкой, в носовых ходах умеренное количество вязкого слизистого секрета. Гипертрофия задних концов нижних носовых раковин (Рисунок 29).

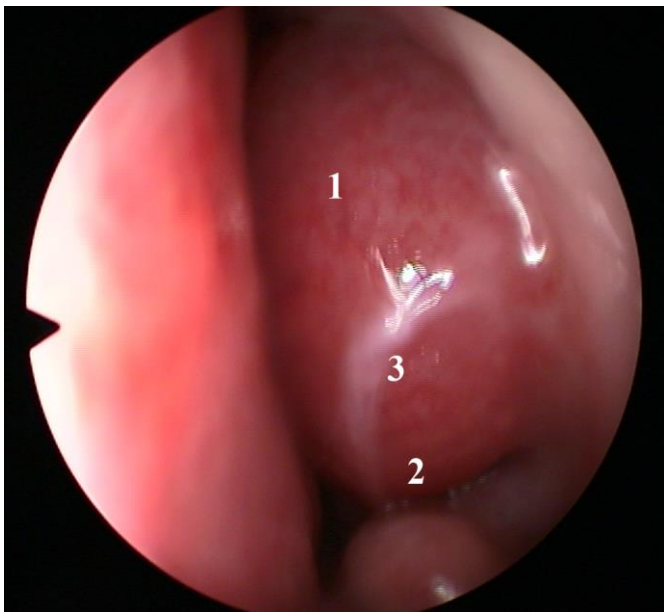


Рисунок 29 – Пациентка И., 54 года. Эндоскопическая картина полости носа до лечения: 1 – ярко-гиперемированная слизистая оболочка полости носа; 2 – нижняя носовая раковина увеличена в объёме; 3 – вязкая густая слизь

Результаты функциональных и лабораторных исследований. Данные ПАРМ: показатели СОП – 452 $см^3/с$, СС – 0,33 $Па/см^3/с$, что соответствовало умеренным нарушениям дыхательной функции носа. МЦТ – 20 мин; NO_x в сыворотке крови и носовом секрете – 66,77 и 1302,44 мкМ соответственно; содержание TGF-β в сыворотке крови и назальном секрете – 9900 и 36990 пкг/мл соответственно.

Пациентке был назначен интраназально мометазон в течение 2 месяцев по 2 дозы 2 раза в день, который она переносила хорошо, побочных действий отмечено не было.

Повторное посещение: жалобы на затруднение носового дыхания отсутствуют (0-я степень назальной обструкции по ВАШ), выделения из носа не беспокоят. Эндоскопия носа: СО полости носа розовая, носовая перегородка по центру, нижние носовые раковины не увеличены в объёме, в носовых ходах скудное количество слизистого отделяемого (Рисунок 30).

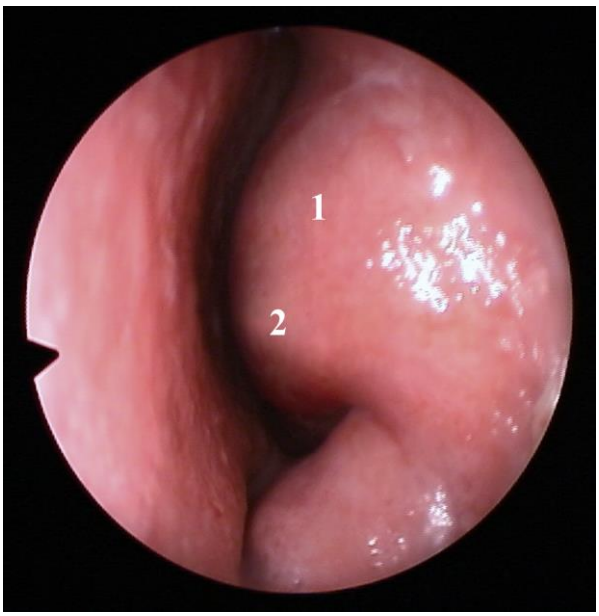


Рисунок 30 – Пациентка И., 54 года. Эндоскопическая картина полости носа после лечения интраназальными глюкокортикостероидами: 1 – розовая слизистая оболочка полости носа; 2 – нижняя носовая раковина

Результаты функциональных и лабораторных исследований. Данные передней активной риноманометрии: показатели СОП – 723 $см^3$/с, СС – 0,21 Па/$см^3$/с, что соответствовало отсутствию нарушения дыхательной функции носа. МЦТ – 17 мин; NO_x в сыворотке крови и носовом секрете – 46,28 и 563,1 мкМ соответственно; содержание TGF-β1 в сыворотке крови и назальном секрете – 7230,0 и 33210 пкг/мл соответственно. Данный пример свидетельствует о неэффективности заместительной терапии в плане контроля симптомов ринита и положительном влиянии ИНГКС на состояние СО полости носа и купирование симптомов хронического ринита при гипотиреозе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность проблемы хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, обусловлена значительной распространённостью ЙДЗ, в частности патологии ЩЖ, частота встречаемости которой, по мнению экспертов, среди населения земного шара составляет примерно 6 %, что сопоставимо с уровнем распространённости сахарного диабета, болезней сердечно-сосудистой системы [Мельниченко Г. А., 1999; Дедов И. И. и др., 2016; López-Macías I. et al., 2018; Taylor P. N. et al., 2018].

Наиболее часто в структуре патологии ЩЖ встречается гипотиреоз, распространённость которого в России достигает 10–21 % [Моргунова Т. Б., Фадеев В. В., 2016]. Об актуальности этих вопросов говорит тот факт, что распространённость йододефицитных заболеваний в России достигает 10–15 % среди городского и 13–35 % среди сельского населения, а уровень потребления йода с питанием в стране ниже рекомендованных норм [Кику П. Ф., Андрюков Б. Г., 2014].

Значение ранней диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний особенно велико в регионах с изменённым микроэлементным составом окружающей среды, к которым относится в частности Иркутская область, являющаяся эндемичным регионом. Её биосфера бедна йодом и характеризуется высоким уровнем индустриального загрязнения, что приводит к нарушениям обмена микроэлементов, возникновению ЙДЗ, изменениям функциональной активности ЩЖ.

Гипотиреоз играет важную роль в патогенезе различных заболеваний – таких как артериальная гипертензия, подагра, остеоартроз, ожирение, бесплодие [Балаболкин М. И. и др., 2007; Петунина Н. А., Трухина Л. В., 2011; Дедов И. И. и др., 2016; Taylor P. N. et al., 2018]. Доказана тесная связь дисфункции ЩЖ с патологией ЛОР-органов, в частности с ринитом, фарингитом, отёком Рейнке

и тугоухостью [Агеева С. А., 1975; White A. et al., 1991; Тарасова Г. Д., Волкова Г. В., 2007].

Одним из распространённых состояний при гипотиреозе является стойкая назальная обструкция, однако несмотря на то, что наличие связи между гипотиреозом и изменениями СО полости носа впервые было отмечено ещё в начале XX века [Novak F. J., 1927], проблема распространённости, патогенеза, диагностики и лечения хронического ринита на фоне недостаточности ЩЖ является одним из наименее изученных разделов современной оториноларингологии.

На протяжении сравнительно длительного периода в литературе публиковались единичные работы, посвящённые этим вопросам, а систематических исследований этого направления до настоящего времени не проводилось. На сегодняшний день данные о частоте встречаемости хронического ринита на фоне недостаточности ЩЖ получены при обследовании небольших выборок пациентов с установленным диагнозом гипотиреоза. Всё это свидетельствует об отсутствии данных о реальной распространённости хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

Для изучения этого вопроса нами был применён метод выборочного эпидемиологического исследования, в соответствии с которым репрезентативные данные об особенностях распространённости хронического ринита при гипотиреозе в популяции, проживающей в йоддефицитном регионе, получены при обследовании фокус-группы и экстраполированы на генеральную совокупность, из которой эта группа была сформирована. С этой целью была рассчитана необходимая численность выборки (фокус-группы), которая формировалась путём случайного отбора, что обеспечивало соответствие её состава особенностям генеральной совокупности.

Полученные данные позволили установить, что распространённость хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири (Иркутская область) составляет $2529{,}8 \pm 20{,}2$ на 100 тыс. населения, что почти в 2 (1,8) раза превышает

распространённость острого синусита в популяции (1420 случаев на 100 тыс. взрослого населения) [Крюков А. И. и др., 2012] и в 3–6 раз выше официальных данных о распространённости АР, которая составляет от 10 до 24 % [Назарова Е. В., Ильина Н. И., 2012].

Выявленные показатели распространённости хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, более чем в 4 раза превышают показатели, полученные М. Е. Загорянской (1970) – 16,9 %, однако эти данные не могут отражать реальную распространённость хронического ринита на фоне гипотиреоза, так как были получены автором в результате обследования 200 пациентов с патологией ЩЖ, из которых только у 63 был выявлен гипотиреоз.

В другом наблюдении при обследовании ограниченного (30 человек) числа пациентов с хроническим неаллергическим/неинфекционным ринитом гипотиреоз был обнаружен всего у 2 % пациентов, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о незначительном влиянии дисфункции ЩЖ на функциональное состояние СО полости носа и формирование хронического ринита. Однако такой дизайн исследования позволяет говорить о частоте гипотиреоза у обследованных пациентов с хроническим ринитом, а не о распространённости ринита, ассоциированного с гипотиреозом, в популяции.

Таким образом, в современной литературе практически отсутствуют сведения о распространённости хронического ринита, ассоциированного с тиреоидной патологией, в эндемичных по зобу регионах, а имеющиеся единичные данные о частоте этой патологии у лиц с гипотиреозом носят противоречивый характер. Это связано с различными методами изучения распространённости заболевания, а также с неоднородностью сравниваемых групп населения, включавшихся в исследования. Кроме этого, в имеющихся исследованиях не учитывались геохимические особенности территорий проживания населения, в частности регионов, биосфера которых бедна йодом. В то же время использованный в исследовании выборочный метод отличается

высокой достоверностью результатов и позволяет сделать заключение о высокой распространённости хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом, что свидетельствует об актуальности изучения особенностей его патогенеза и клинического течения у населения йоддефицитных территорий.

Возникновение хронического ринита при гипотиреозе традиционно связывается с недостаточностью гормонов ЩЖ и развитием так называемого микседематозного отёка СО носа. Однако процессы, лежащие в основе развития хронического ринита при гипотиреозе, исследованы недостаточно, что отрицательно сказывается на возможности контроля симптомов этого заболевания.

В настоящее время хорошо известно, что при длительном дефиците йодированных гормонов замедляется синтез белков, усиливаются процессы их распада. В межклеточном пространстве скапливаются альбумины, гиалуроновая кислота и другие мукополисахариды, обладающие гидрофильностью и задерживающие воду в тканях. В этих условиях большое количество жидкости связывается с тканевым коллоидом, образуется муцин – слизеподобное соединение. Его накопление внешне проявляется утолщением тканей – отёками. При избытке муцина во внутренних органах их размеры увеличиваются, нарушается микроциркуляция крови, в тканях развиваются дистрофические процессы. Кроме этого, на фоне сниженного уровня Т4 и Т3 повышается активность антидиуретического гормона, что усугубляет отёчность, поскольку этот гормон усиливает процесс реабсорбции неконцентрированной мочи в протоках почек, тем самым уменьшая объём вторичной мочи и удерживая жидкость внутри организма [Балаболкин М. И. и др., 2007]. Таким образом, на фоне недостаточности функции ЩЖ и связанных с этих нарушений обменных процессов в организме развивается *отёчная (метаболическая) стадия хронического ринита*, *ассоциированного с гипотиреозом*, которая теоретически может купироваться своевременной заместительной терапией в адекватных дозировках.

Однако, как показали наблюдения, заместительная терапия тироксином, которая в обязательном порядке проводится у абсолютного большинства пациентов после установления диагноза гипотиреоза, далеко не во всех случаях сопровождается уменьшением частоты и выраженности назальной обструкции, нарушения обоняния, ринореи, что свидетельствует о существовании других механизмов развития хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

На сегодняшний день установлено, что ключевые патофизиологические сдвиги, лежащие в основе отёчно-пролиферативных изменений СО полости носа и её ремоделирования, на фоне дефицита тиреоидных гормонов, в частности Т4 и Т3, могут быть связаны с дисфункцией эндотелия [Марченко Ж. С., Лукина Г. В., 2005], что в свою очередь стимулирует гиперпродукцию эндогенного NO, который является универсальным регулятором клеточного и тканевого метаболизма [Moncada S., Higgs E. A., 2006]. Как известно, об уровне синтеза эндогенного NO можно судить по содержанию его метаболитов (NO_x – нитриты + нитраты) в биологических средах организма [Метельская В. А., Гуманова Н. Г., 2005].

По нашим данным, содержание NO_x в назальном секрете (1210,2 ± 69,3 мкМ) было выше, чем в сыворотке крови (49,3 ± 5,4 мкМ) пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и превышало соответствующие показатели в контрольной группе (1041,5 ± 20,8 и 25,2 ± 1,0 мкМ соответственно; $p < 0,001$).

Сопоставление содержания NO_x в назальном секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и проходимости носовой полости позволило выявить обратную заметная корреляционную связь между уровнем NO_x в носовом секрете и значениями суммарного объёмного потока воздуха, проходящего через носовую полость ($r = -0,63$; $p < 0,05$), и прямую заметную связь между содержанием NO_x в назальном секрете и суммарным сопротивлением полости носа ($r = 0,61$; $p < 0,05$) по данным ПАРМ.

Таким образом, в ходе проведённого исследования доказано существование статистически значимой корреляции между уровнем NOx в носовом секрете

и выраженностью назальной обструкции. Полученные данные согласуются с результатами исследований [Kharitonov S. A., Barnes P. J., 1996; Vural C., Güngör A., 2003; Pravettoni V. et al., 2008; Zhang J. et al., 2019], наблюдавшими более высокое содержание NO в выдыхаемом воздухе при хроническом рините, и свидетельствуют о значении локальной гиперпродукции NO в верхних дыхательный путях, в частности СО полости носа, в патогенезе хронического ринита у пациентов с гипотиреозом. При интерпретации полученных данных следует учитывать тот факт, что в повышенных концентрациях NO вызывает дилатацию артериол, замедление капиллярного кровотока, увеличение сосудистой проницаемости, что в свою очередь способствует нарастанию отёчных изменений [Freeman B., 1994; Schlosser R. J. et al., 2000; Pasto M. et al., 2001].

С учётом результатов исследования есть основания полагать, что дисбаланс синтеза NO у обследованных с тиреоидной недостаточностью вносит существенный вклад в развитие хронического ринита. В первую очередь, это связано с возникновением таких NO-зависимых эффектов, как вазодилатация, отёк СО носа и как следствие – назальной обструкции.

Наряду с этим необходимо отметить, что для хронического ринита независимо от его этиологии, наряду с активацией Th1-клеток, характерны высокие уровни IFN-γ и гиперпродукция провоспалительных цитокинов [van Zele T. et al., 2006]. Кроме участия в процессах пролиферации, дифференциации и миграции клеток, цитокины рассматриваются в качестве одного из основных факторов индукции таких важных и характерных для хронического ринита изменений, как развитие в СО дыхательных путей фиброза и потенцирование апоптоза клеток респираторного эпителия, хемотаксиса макрофагов, Т-лимфоцитов [Суркова Е. А. и др., 2008].

Определённый интерес в этом плане представляет TGF-β1 – ростовой фактор, в активации которого принимают участие свободные радикалы, в частности NO, и который играет важную роль в контроле клеточной активности, процессов пролиферации, ускорения апоптоза клеток респираторного эпителия,

хемотаксиса макрофагов, Т-лимфоцитов [Fichtner-Feigl S. et al., 2006; Суркова Е. А. и др., 2008].

Из литературы известно, что начальные этапы воспаления характеризуются усилением экспрессии TGF-β1, что отражает участие этого цитокина в реализации защитных реакций организма. Затем, при продолжении воздействия этиологических факторов, происходит декомпенсация физиологических защитных механизмов, запуск процессов фиброза и формирование гипертрофических изменений СО [Никитин Н. А., Кузбеков Ш. Р., 2009]. Однако сведения о роли цитокинов в патогенезе хронического воспаления СО носа при дисфункции ЩЖ в литературе отсутствуют.

Результаты проведённого исследования показали, что среднее значение уровня TGF-β1 в назальном секрете пациентов (33800,85 ± 615,8 пкг/мл) статистически значимо превышало соответствующие показатели, полученные при обследовании лиц контрольной группы (31331,7 ± 692,2 пкг/мл; $p < 0,05$), что может отражать степень активности пролиферативных процессов в СО носа при хроническом рините, ассоциированном с гипотиреозом.

Содержание TGF-β1 в носовом секрете у пациентов с выраженными проявлениями нарушения носового дыхания (35417,1 ± 512,1 пкг/мл) было выше, чем у пациентов с лёгкими (32526,5 ± 419,7 пкг/мл) и среднетяжёлыми изменениями дыхательной функции носа (33968,7 ± 431,3 пкг/мл; $p < 0,001$).

Объективное исследование проходимости полости носа методом ПАРМ показало, что существует статистически подтверждённая обратная связь между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и значением СОП, а также прямая корреляционная связь между уровнем TGF-β1 в назальном секрете и СС полости носа. Таким образом, выявлено отчётливое влияние повышенного содержания TGF-β1 в носовом секрете на выраженность назальной обструкции у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе и формирование *отёчно-гипертрофической (медиаторной) стадии ринита.*

Кроме этого, выявлена прямая высокая корреляционная связь (значение коэффициента корреляции Спирмена $r = 0,7$; $p < 0,05$) между концентрацией

TGF-β1 и NO_x в носовом секрете пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе.

Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, наблюдавших повышение сывороточного уровня TGF-β1 при гипотиреозе [Орлова М. М., Родионова Т. И., 2011]. Вместе с тем нами показано, что существует статистически значимая связь между выраженностью клинических проявлений хронического ринита при гипотиреозе, в частности назальной обструкции, и уровнем TGF-β1 в носовом секрете и содержанием NO_x как в сыворотке крови, так и в назальном секрете. Это позволяет с высокой степенью вероятности говорить об участии этих цитокинов в патогенезе структурных изменений СО полости носа, лежащих в основе клинических проявлений хронического ринита при гипотиреозе.

Одним из следствий выявленной провоспалительной активности цитокинов, перечисленных выше, является нарушение МЦТ [Lindberg S. et al., 1996]. Согласно полученным данным, показатели сахаринового теста при хроническом рините при гипотиреозе (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 независимо от этиологии ринита. Однако у обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе почти в 2 раза чаще наблюдались выраженные изменения времени мукоцилиарной активности, превышавшие 20-минутный период (25,0 %), чем у пациентов с другими формами ринита (13,3 %; $p < 0,05$).

Это подтверждают результаты единичных исследований, полученных в частности C. Günel et al. (2010), однако обсуждение механизмов возможного влияния цитокинов на систему МЦТ у пациентов с гипотиреозом в литературе отсутствует. Проведённое нами исследование взаимосвязи уровня TGF-β1 и состояния МЦТ у обследованных с гипотиреозом показало наличие прямой заметной корреляционной связи между «сахариновым временем» и содержанием TGF-β1 в носовом секрете (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,62$; $p < 0,05$).

Это позволяет предположить, что выброс цитокинов, в частности TGF-β1, на фоне гипофункции ЩЖ играет важную роль в угнетении МЦТ при гипотиреозе, что свидетельствует о нестабильности мукоцилиарной системы, снижении защитного потенциала и повышении уязвимости СО полости носа при хроническом рините при гипотиреозе в отношении инфекционных агентов, аллергенов и других экзогенных воздействий.

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

На основании полученных в ходе исследования результатов патогенез хронического ринита на фоне гипотиреоза можно представить следующим образом (Рисунок 31).

Как видно из данных рисунка 31, ключевым моментом патогенеза хронического ринита при гипотиреозе является формирование патологических изменений СО полости носа неинфекционного генеза, которое сопровождается не только отёчными, но и пролиферативными изменениями, что способствует развитию назальной обструкции, продукции вязкого слизистого секрета на поверхности СО полости носа.

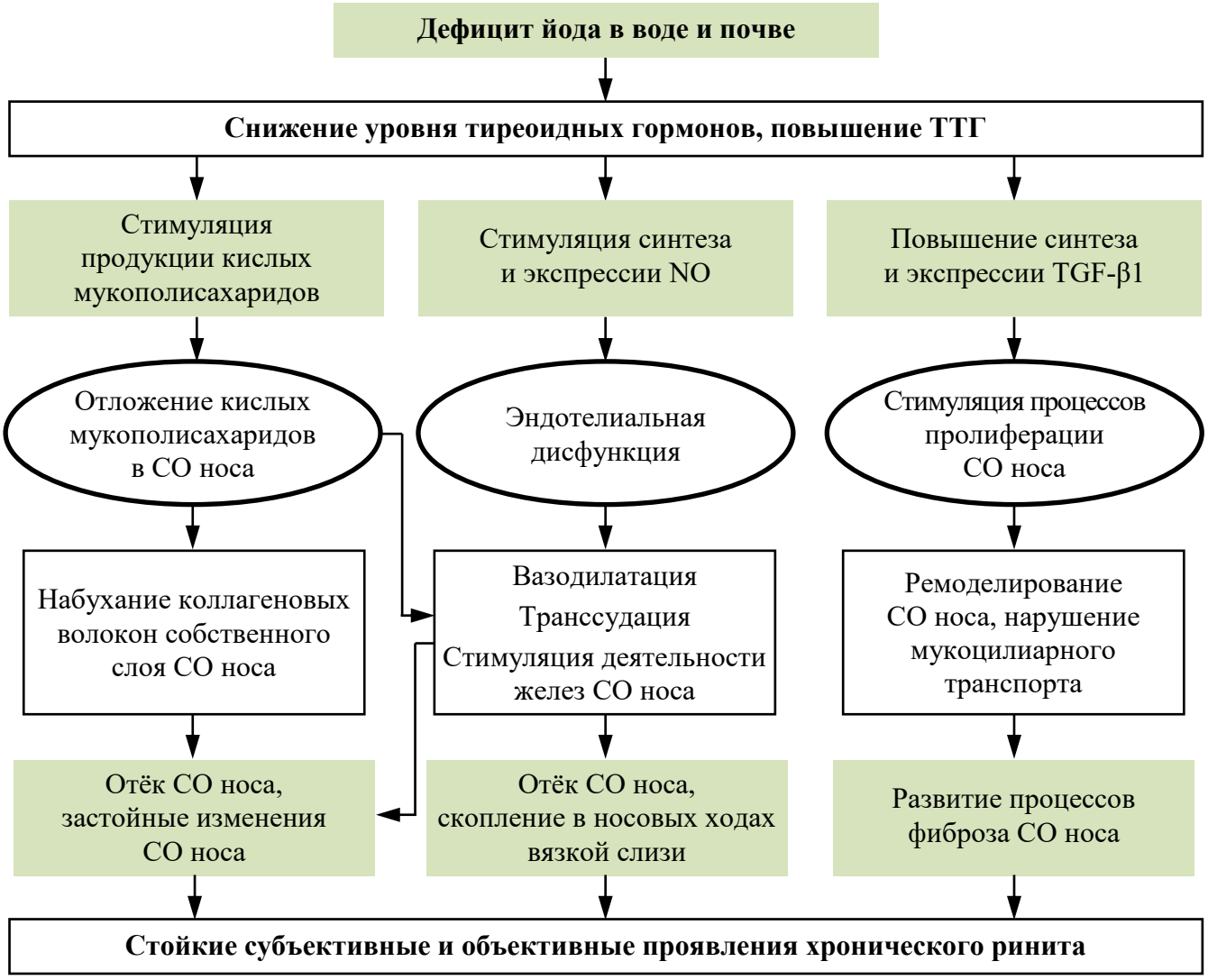


Рисунок 31 – Схема патогенеза хронического ринита при гипотиреозе

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 в 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 проведённого исследования не только подтверждают высказанные много лет назад предположения о микседематозной (отёчной) природе назальной обструкции при гормональном рините у пациентов с гипофункцией ЩЖ [Novak F. J., 1927], 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.

Отмечая клиническое значение перечисленных выше патогенетических механизмов, важно подчеркнуть следующее. Несмотря на то, что в целом хронический ринит является распространённым заболеванием [Garay R., 2004; van Rijswijk J. B. et al., 2005; Bachert C. et al., 2006; Sacre Hazouri J. A., 2010; Hellings P. W. et al., 2017], его клинические проявления при гипотиреозе не всегда соответствуют типичной симптоматике, что связано, с одной стороны, с отсутствием у большинства таких пациентов явных признаков патологии ЩЖ,

а с другой – с недостаточной осведомлённостью врачей о назальных проявлениях тиреоидной патологии, что может быть источником ошибочных диагностических заключений. При этом общепринятые методы консервативного и хирургического лечения хронического ринита в этих случаях не приводят к желаемым результатам.

Как уже отмечалось выше, одним из следствий тиреоидной недостаточности является постоянная назальная обструкция, которая рассматривается в качестве важного клинического проявления хронического ринита при гипотиреозе. По данным литературы, затруднение носового дыхания при гипотиреозе увеличивается по мере нарастания гипофункции ЩЖ [Агеева С. А., 1975; Линьков В. И. и др., 2001]. Однако в литературе отсутствуют сведения о степени выраженности нарушений дыхательной функции носа у пациентов с гипофункцией ЩЖ, данные об объективных показателях назальной обструкции, её периодичности и других характеристиках, что значительно снижает диагностическую информативность этого симптома в плане распознавания хронического ринита при гипотиреозе.

Согласно полученным данным, практически у всех пациентов с гипотиреозом отмечались жалобы на нарушение носового дыхания (98,3%), снижение обоняния (23,2%) и ринорею (81,5%), что согласуется с результатами немногочисленных исследований, проведённых другими авторами [Ritter F. N., 1967; Линьков В. И. и др., 2001]. Однако несмотря на то, что затруднение носового дыхания является постоянным симптомом для различных фенотипов хронического ринита, выраженная (7–10 баллов по ВАШ) степень назальной обструкции статистически значимо чаще (более чем в 4 раза) обнаруживалась в группе пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе (14,9%), чем при других формах хронического ринита (3,1% и 3,6%, соответственно; $p < 0,001$).

Ещё одной важной особенностью назальной обструкции при гипотиреозе, выявленной в процессе выполнения данного исследования, является то, что ощущение заложенности носа имеет чётко выраженную временну*ю* зависимость с более значимыми проявлениями в ночное время (у 85,4%

обследованных) по сравнению с пациентами с аллергическим и неаллергическим негормональным ринитом, у которых проявления назальной обструкции усиливаются в утренние часы (41,3% больных) ($p < 0,001$). Следовательно, субъективные проявления выраженной назальной обструкции в ночное время суток являются статистически подтверждённым диагностическим признаком хронического ринита при гипотиреозе.

Довольно распространённым субъективным проявлением хронического ринита независимо от его этиологии являются обонятельные расстройства. В наших наблюдениях чувствительность симптома «Нарушение обоняния» составила 23,2 %, специфичность – 76,7-83,9 %, что свидетельствует о том, что обонятельные расстройства следует учитывать при диагностике хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом. Анализ субъективного признака «вязкое слизистое отделяемого из носа» позволил установить, что чувствительность симптома у обследованных основной группы составляет 81,5 %, что свидетельствует о высокой вероятности наличия этого симптома у пациентов с ринитом, ассоциированным с гипофункцией ЩЖ, по сравнению с обследованными с ринитом другой этиологии. Из вышеперечисленного следует, что данный признак наряду с другими является диагностически значимым симптомом хронического ринита при гипотиреозе.

Важно также подчеркнуть, что перечисленные клинические проявления хронического ринита при гипотиреозе оказывают крайне отрицательное влияние на КЖ пациентов. Согласно полученным данным, наиболее значимые интегральные показатели физического (РН) и психологического (МН) компонентов здоровья при хроническом рините, ассоциированном с гипотиреозом ($51,1 \pm 2,0$ и $53,2 \pm 2,1$, соответственно), отличались в худшую сторону от аналогичных показателей у пациентов с аллергическим ($65,1 \pm 2,7$ и $64,9 \pm 3,0$, соответственно; $p < 0,001$ и $p < 0,01$) и неаллергическим негормональным ($61,2 \pm 2,7$ и $63,1 \pm 2,7$, соответственно; $p < 0,01$) ринитом. Эти результаты свидетельствуют о выраженности ментальных нарушений (наличие депрессии, тревожных расстройств), физических ограничений и демонстрируют

существенное влияние хронического ринита при гипотиреозе на КЖ этих пациентов.

Обсуждая объективные изменения в полости носа у пациентов с хроническим ринитом, ассоциированным с гипотиреозом, следует подчеркнуть следующее. По данным литературы, при гипотиреозе традиционно дифференцируют два типа эндоскопических изменений в полости носа: чаще – гиперемию, сухость и образование корочек на поверхности СО (39,3 % наблюдений), реже – пастозность/отёчность, бледность СО (14,7 % наблюдений), а также полипозные изменения и/или гипертрофию носовых раковин (46 % случаев) [Proetz A. W., 1948; Hollender A. R., 1956; Ritter F. N., 1967; Günel C. et al., 2010].

Согласно исследованиям других авторов, различные изменения в полости носа встречались значительно чаще – у 97 % пациентов с гипотиреозом. При этом более чем в половине (55,5 %) наблюдений отмечались сухость, гиперемия и пастозность СО, а у 41,5 % – отёк и бледная окраска (восковая прозрачность) [Novak F. J., 1927; Агеева С. А., 1975]. Таким образом, в литературе существуют явные противоречия в оценке как частоты возникновения изменений в полости носа при гипотиреозе, так и характера этих нарушений. Это свидетельствует о необходимости уточнения особенностей эндоскопических изменений у пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом и определения их диагностической значимости.

Согласно полученных нами данным, при эндоскопическом исследовании у 282 (93,4%) обследованных с хроническим ринитом при гипотиреозе была выявлена гиперемия СО носовой полости; несколько реже – у 246 (81,5 %) пациентов – в носовых ходах определялось вязкое слизистое отделяемое (без какой-либо преимущественной локализации), у 217 (71,8 %) – отёчно-гипертрофические изменения носовых раковин.

Наряду с этим чувствительность такого признака, как наличие объективно определяемого вязкого (муцинозного) слизистого отделяемого в полости носа, составила 81,5 %. Чувствительность признака «Отёчно-гипертрофические

изменения слизистой носа» составила 78,1 %, Следовательно, данные эндоскопические признаки имеет умеренное диагностическое значение для постановки диагноза хронический ринит при гипофункции ЩЖ.

У пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе по сравнению с группой АР определялись более выраженные нарушения обонятельной функции: почти в 3 раза были повышены пороги восприятия (23,8 % и 6,3 %) и распознавания ольфакторных стимулов (53,7 % и 20,3 %; $p < 0{,}001$); в 6 раз чаще встречались отклонения от нормативных значений восприятия смешанных запахов (18,2 % и 3,1 %, соответственно; $p < 0{,}001$), и лишь идентификация данных обонятельных стимулов не имела статистически значимых различий в группах. Аналогичные обонятельные нарушения встречались в 2 раза чаще у пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом в сравнении с обследованными с неаллергическим негормональным ринитом – повышение порогов восприятия (18,2 % и 9,9 %, соответственно; $p < 0{,}001$) и идентификации смешанных стимулов (53,7 % и 26,8 %; $p < 0{,}001$). Это свидетельствует о преобладании у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе смешанного характера обонятельных нарушений (сочетание кондуктивного и нейросенсорного компонентов).

Клиническое значение этого факта заключается в существовании выраженной респираторной обонятельной дисфункции при хроническом рините при гипотиреозе, что обусловлено стойкой назальной обструкцией вследствие отёчно-гипертрофических изменений СО носа.

Полученные результаты не согласуются с данными M. D. Beard, A. Mackay-Sim (1987), которые не обнаружили отрицательного влияния гормональных изменений при патологии ЩЖ на обонятельную функцию, и результатами исследований G. M. Brosvic et al. (1996), в ходе которых было показано, что аносмия у экспериментальных животных с индуцированным гипотиреозом исчезала после заместительной терапии тироксином. Вместе с тем наши наблюдения подтверждают результаты ряда исследований, в ходе которых

гипосмия была выявлена у 20 % больных с гипотиреозом [McConnell R. J. et al., 1975; Агеева С. А., 1975].

Результаты анализа объективного контроля носового дыхания с помощью ПАРМ показали, что средние значения СОП и СС у пациентов с хроническим 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 ринитом (482,1 ± 20,3 см^3/с и 0,44 ± 0,01 Па/см^3/с). У 66,8 % пациентов с хроническим ринитом, ассоциированным с гипотиреозом, были выявлены 2-я и 3-я степени назальной обструкции по данным ПАРМ. При этом среднетяжёлые (2-й степени) проявления затруднения носового дыхания (у 43,7 % обследованных) регистрировалось почти в 1,5–1,8 раза чаще, чем лёгкие (у 28,1 % пациентов) и тяжёлые признаки (у 23,5 %; $p < 0,001$).

По результатам субъективной оценки дыхательной функции носа тяжёлая степень назальной обструкции (7–10 баллов) определялась в 5 раз чаще у пациентов с гипотиреозом (14,9 % обследованных) по сравнению с пациентами с аллергическим (3,1 %) и неаллергическим негормональным (3,6 %; $p < 0,001$) ринитом.

Несмотря на существующие представления о возможности купирования симптомов ринита на фоне гипотиреоза путём проведения заместительной гормональной терапии [Hubert L., 1924; McConnell R. J. et al., 1975; Агеева С. А., 1975], данное исследование продемонстрировало сохранение и прогрессирование практически всех диагностически значимых симптомов ринита, несмотря на приём пациентами гормонов ЩЖ. В значительной мере, по нашим данным, это связано с тем, что существенный вклад в возникновение и пролонгирование воспалительных изменений СО носа и, в частности, одного из ведущих симптомов ринита – назальной обструкции, вносят TGF-β1 и NO.

Согласно различным источникам, использование системных глюкокортикостероидов способствует уменьшению уровня NO-синтазы и содержания NO при лечении пациентов с разнообразной соматической

патологией [Голиков П. П., 2004; Barnes P. J., 1995], а также подавляет экспрессию фибробластами ростовых факторов [Silvestri M. et al., 2002; Uchida J. et al., 2004]. Учитывая полученные данные, есть основания полагать, что одним из перспективных и патогенетически обоснованных направлений контроля симптомов хронического ринита при гипотиреозе является снижение на фоне заместительной терапии уровня провоспалительных цитокинов, в частности NO, в СО носа. В этом плане применение глюкокортикостероидов в сочетании с заместительной терапией тиреоидными гормонами у пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза может способствовать более эффективному контролю симптомов по сравнению с заместительной монотерапией левотироксином.

Как показали наши наблюдения, использование в течение 2 месяцев ИНГКС (мометазона спрей по 2 дозы в каждую половину носа 2 раза в сутки) сопровождалось статистически подтверждённым снижением средней концентрации NO_x в носовом секрете (с 806,1 ± 23,0 до 515,8 ± 18,6 мкМ; $p < 0,001$). Содержание TGF-β1 в носовом секрете после лечения (29040,0 ± 506,3 пкг/мл) было ниже, чем до применения ИНГКС (31927,5 ± 408,0 пкг/мл; $p < 0,001$).

На этом фоне регистрировалось отчётливое уменьшение выраженности субъективных проявлений затруднения носового дыхания, ринореи у пациентов, включённых в исследование. При этом происходило уменьшение в 2 раза числа пациентов с лёгкой и среднетяжёлой степенями заложенности носа (по ВАШ) и увеличение до 60 % числа обследованных без нарушения дыхательной функции носа, а также уменьшение или исчезновение выделений из носа у 80 % обследованных.

Лечение оказывало положительное влияние на качество жизни таких больных. Наиболее важные интегральные показатели физического (PH) и психологического (MH) компонентов здоровья пациентов с хроническим ринитом до лечения ИНГКС составили 41,3 ± 1,3 и 52,8 ± 1,3, а после лечения – 53,3 ± 1,8 и 57,8 ± 1,4 соответственно ($p < 0,01$), что свидетельствует

о выраженном положительном влиянии терапии ИНГКС на КЖ больных хроническим ринитом, ассоциированным с гипотиреозом.

Объективная оценка носового дыхания методом ПАРМ у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе на фоне лечения позволила выявить улучшение проходимости носа. При этом показатели СОП увеличились с 475,2 ± 7,09 до 574,4 ± 11,3 см^3/с, а СС – снизились с 0,35 ± 0,005 до 0,32 ± 0,007 Па/см^3/с ($p < 0,001$).

Перечисленные выше 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 которой характеризуются выраженной назальной обструкцией, усиливающейся в ночное время, и эндоскопическими изменениями в виде наличия вязкого слизистого отделяемого, отёка и/или гипертрофии СО полости носа. Данная нозологическая форма характеризуются наличием определённых, присущих ей, дифференциально-диагностических признаков (Таблица 39).

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 СО полости носа, обусловленный накоплением под влиянием дефицита тиреоидных гормонов в тканях гликозаминогликанов, отличающихся повышенной гидрофильностью.

2. Усиление синтеза и экспрессии TGF-β1 на фоне гипотиреоза, что приводит к декомпенсации физиологических защитных систем с развитием патологических пролиферативных процессов и ремоделирования СО полости носа.

3. Высокое содержание в носовом секрете NO_x с нарастанием эндотелиальной дисфункции, вазодилатацией и развитием отёка СО носа.

Таблица 39 – Дифференциальные признаки хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом

Признаки	Заболевания		
	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	Ночное время	Утренние часы	Утренние часы
Зуд в носу, чихание, кашель	Не характерны	Выраженные нарушения	Умеренные нарушения
Отделяемое	Вязкое слизистое	Слизистое/серозное	Серозное
Отёк/гипертрофия	Лёгкие нарушения	Лёгкие нарушения	Лёгкие нарушения
Наличие патологии ЩЖ	Есть	Нет	Нет
Общесоматические симптомы, связанные с гипотиреозом	Лёгкие нарушения	Нет	Нет
Качество жизни снижено	Выраженные нарушения	Умеренные нарушения	Умеренные нарушения

Свойственные тиреоидной недостаточности нарушение тонуса сосудов, снижение функционального состояния микроциркуляторного русла, переполнение кавернозных тел нижних носовых раковин играют важную роль в усилении назальной обструкции в ночное время суток, во время сна, так как возникающая на этом фоне активация парасимпатических влияний способствует расслаблению и переполнению сосудов СО в горизонтальном положении тела, что создаёт предпосылки к застойным явлениям, увеличению отёка и ухудшению проходимости полости носа.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о диагностическом значении таких клинических проявлений хронического ринита на фоне гипотиреоза, как:

1) выраженная назальная обструкция, усиливающаяся в ночное время;

2) эндоскопические изменения, заключающиеся в наличии стойкого отёка и гипертрофии СО, вязкого слизистого отделяемого.

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

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 скринингового анализа субъективных симптомов с целью первичной диагностики хронического ринита, ассоциированного с тиреоидной недостаточностью.

Согласно предложенному алгоритму, наличие у лиц женского пола старше 35 лет, проживающих в эндемичных по ЙДЗ регионах, с тяжёлой назальной обструкцией (7–10 баллов по ВАШ) усиления затруднения носового дыхания в ночное время суток, а также риноскопических изменений, заключающихся в наличии вязкого слизистого отделяемого, застойной гиперемии СО носа, должны расцениваться как фактор риска наличия гипофункции ЩЖ. В этом плане такие пациенты в обязательном порядке должны консультироваться у эндокринолога.

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 хронического ринита у больных гипотиреозом даже при минимальных проявлениях назальной обструкции, когда

у большинства пациентов отсутствует угнетение цилиарной активности и не развилась выраженная гипертрофия СО носа.

Таким образом, на основании результатов исследования получены новые данные о патогенезе хронического ринита при гипофункции ЩЖ, в частности установлена роль метаболитов NO и ростового фактора TGF-β1 в развитии отёчно-гипертрофических изменений СО носа на фоне гипофункции ЩЖ и обоснована целесообразность дополнения заместительной терапии курсовым лечением ИНГКС, обладающих доказанной противовоспалительной активностью.

Необходимо отметить, что в данном исследовании впервые установлены роль и значение гиперпродукции метаболитов оксида азота и увеличения уровня ростового фактора TGF-β1 в назальном секрете, способствующих формированию стойких отёчно-гипертрофических изменений СО полости носа.

Резюмируя, следует также подчеркнуть, что данная работа является первым исследованием, в котором установлена совокупность дифференциально-диагностических признаков хронического ринита на фоне гипотиреоза, которые должны учитываться при обследовании пациентов с назальной обструкцией, проживающих в йоддефицитных регионах страны. Показано, что обнаружение в этих случаях диагностически значимых симптомов хронического ринита при первичном скрининге должно рассматриваться в качестве косвенного признака гипофункции ЩЖ и показания для целенаправленного эндокринологического обследования таких пациентов.

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 характерным 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 СОКРАЩЕНИЙ

ADMA	– асимметрический диметиларгинин (asymmetric dimethylarginine)
BP	– интенсивность боли (Bodily Pain)
CSS	– Chronic Sinusitis Survey
ELISA	– твёрдофазный иммуноферментный метод (enzyme-linked immunosorbent assay)
GH	– общее состояние здоровья (General Health)
HRQL	– Health-Related Quality of Life
IFN-γ	– интерферон γ
IgE	– иммуноглобулин Е
IL	– интерлейкин
L-тироксин	– левотироксин
MH	– психическое здоровье (Mental Health)
NO	– оксид азота
NO_x	– метаболиты NO (нитриты + нитраты)
PF	– физическое функционирование (Physical Functioning)
PH	– физическое здоровье (Physical Health)
RE	– ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional)
RP	– ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning)
RQLQ	– Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
SF	– социальное функционирование (Social Functioning)
SF-36	– The Short Form 36
SNOT	– Sino-Nasal Outcome Test
TGF-β	– трансформирующий ростовой фактор β (transforming growth factor β)
TRPA1	– транзиентный рецепторный потенциал
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)
VT	– жизненная активность (Vitality)
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АР	– аллергический ринит
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДНТЗ – диффузный нетоксический зоб

ДУЗ – диффузный узловой зоб

ИГМУ – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

ЙДЗ – йоддефицитные заболевания

ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

КЖ – качество жизни

МЦТ – мукоцилиарный транспорт

ОНП – околоносовые пазухи

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПТУ – пропилтиоурацил

РФ – Российская Федерация

свТ3 – свободный трийодтиронин

свТ4 – свободный тироксин

СО – слизистая оболочка

СОП – суммарный объёмный поток

СС – суммарное сопротивление

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХРС – хронический риносинусит

ЩЖ – щитовидная железа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, С. А. Состояние ЛОР-органов при гипотиреозе : автореф. дис. … канд. мед. наук / С. А. Агеева. – М. , 1975. – 12 с.

2. Аллергический ринит: клинические рекомендации. – М. : РААКИ, 2020. – 23 с.

3. Арустамян, И. Г. Оценка степени влияния патологии верхних дыхательных путей на качество жизни / И. Г. Арустамян, О. Н. Сопко // Российская оториноларингология. – 2013. – № 1. – С. 21–25.

4. Бабич, Е. М. Микробные ценозы носоглотки / Е. М. Бабич, И. В. Елисеева, В. И. Белозерский // Микробиологический журнал. – 1999. – № 3. – С. 63–70.

5. Балаболкин, М. И. Фундаментальная и клиническая тироидология / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М. : Медицина, 2007. – 815 с.

6. Белицкая, Е. Я. Учебное пособие по медицинской статистике для студентов санитарно-гигиенических факультетов / Е. Я. Белицкая. – Л. : Медицина, 1972. – 176 с.

7. Бойчук, Е. Б. Распространение увеличения щитовидной железы и уровень экскреции йода с мочой у детей г. Кемерово / Е. Б. Бойчук, Л. М. Казакова, Ю. И. Ровда, А. Ф. Трофимов // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 51–53.

8. Будневский, А. В. Возможные причины неэффективности монотерпии субклинического гипотиреоза L-тироксином / А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, Е. С. Дробышева, А. А. Феськова // Клиническая медицина. – 2015. – № 10. – С. 14–18.

9. Велданова, М. В. Проблемы дефицита йода с позиции врача / М. В. Велданова // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 47(5). – С. 10–13.

10. Вожжова, А. И. Изменение функции щитовидной железы при дистрофических процессах носа и вазомоторных ринитах / А. И. Вожжова // Труды Куйбышевской ВМА Красной Армии. – 1941. – № 4. – С. 257–268.

11. Гамзатова, Э. Г. Особенности лечения аллергического ринита и риносинусита, ассоциированного с патологией щитовидной железы : автореф. дис. … канд. мед. наук / Э. Г. Гамзатова – М., 2007. – 26 с.

12. Голиков, П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П. П. Голиков. – М. : Медпрактика-М, 2004. – 179 с.

13. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Иркутской области в 2014 году». – Иркутск : Форвард, 2015. – 328 с.

14. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2017 году» [Электронный ресурс]. – Иркутск, 2018. – Режим доступа: http://38.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=e4ff76c8-8ade-4a15 (дата обращения: 21.03.2020).

15. Дайняк, Л. Б. Вазомоторный ринит / Л. Б. Дайняк. – М. : Медицина, 1966. – 176 с.

16. Дедов, И. И. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России: Национальный доклад / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. А. Трошина [и др.]. – М., 2006. – 124 с.

17. Дедов, И. И. Эндокринология: национальное руководство ; 2-е изд., перераб. и доп. / И. И. Дедов ; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1112 с.

18. Ефимова, Н. В. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области / Н. В. Ефимова, В. Б. Дорогова, О. М. Журба, В. А. Никифорова // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 1. – С. 23–26.

19. Загорянская, М. Е. Роль дисфункции щитовидной железы в развитии вазомоторного ринита / М. Е. Загорянская // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1970. – № 5. – С. 63–67.

20. Затолока, П. А. Качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов / П. А. Затолока // VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Наука и практика в оториноларингологии» : Тезисы докладов. – М., 2010. – С. 25–27.

21. Извин, А. И. Микробный пейзаж слизистой верхних дыхательных путей в норме и патологии / А. И. Извин, Л. В. Катаева // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 2. – С. 64–68.

22. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://irkutskstat.gks.ru (дата обращения: 16.01.2019).

23. Капустина, Т. А. Характеристика состояния иммунной системы у больных с хронической патологией носа и его придаточных пазух, ассоциированной с хламидийной инфекцией / Т. А. Капустина, О. В. Парилова, Т. И. Кин // Российская оториноларингология. – 2013. – № 3. – С. 52–60.

24. Карта России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://fs.znanio.ru/d5af0e/ec/b0/e68100b2270d356f38de81548db963863f.jpg (дата обращения: 11.02.2023).

25. Карчевский, А. Н. Взаимосвязь йоддефицитных состояний и дисбаланса микроэлементов у школьников, проживающих в условиях техногенной нагрузки / А. Н. Карчевский // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – № 1(107). – С. 16–19.

26. Касимов, Н. С. Регионы и города России: интегральная оценка экологического состояния / Н. С. Касимов, В. Р. Битюкова, С. М. Малхазова [и др.] ; под ред. Н. С. Касимова. – М. : ИП Филимонов М. В., 2014. – 560 с.

27. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант. – 2008. – 552 с.

28. Кику, П. Ф. Распространение йоддефицитных заболеваний в Приморском регионе в зависимости от геохимической ситуации / П. Ф. Кику, Б. Г. Андрюков // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 97–104.

29. Ким, И. А. Лечение полипозного риносинусита в послеоперационном периоде : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.04 / И. А. Ким. – СПб., 2009. – 43 с.

30. Кицера, А. Е. Диагностика и лечение нарушений обоняния : методические рекомендации / А. Е. Кицера. – Львов, 1976. – 14 с.

31. Кицера, А. Е. Некоторые изменения верхних дыхательных путей у больных аутоиммунным тиреоидитом / А. Е. Кицера, Я. И. Томашевский, М. А. Солтан // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1988. – № 4. – С. 11–13.

32. Козлов, М. Я. Состояние слуха у больных гипотиреозом / М. Я. Козлов // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1970. – № 4. – С. 47–50.

33. Коленчукова, О. А. Микробиоценоз слизистой оболочки носа и риносинуситы / О. А. Коленчукова, С. В. Смирнова, А. А. Савченко. – Красноярск : Издательство КрасГМУ, 2011. – 180 с.

34. Кондрашов, П. А. Микробиологический возбудителей хронических максиллярных синуситов и его влияние на мукоцилиарную активность эпителия слизистой оболочки полости носа / П. А. Кондрашов, А. А. Батыжева // Материалы 18-го съезда оториноларингологов России. – СПб., 2011. – Т. 3. – С. 154–157.

35. Кофанов, Р. В. Состояние уха и верхних дыхательных путей при сахарном диабете : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Р. В. Кофанов. – Челябинск, 1973. – 16 с.

36. Крюков, А. И. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия / А. И. Крюков, М. Е. Студеный, М. Е. Артемьев [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 11. – С. 92–96.

37. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М. : Практическая медицина, 2016. – 480 с.

38. Ланцов, А. А. К вопросу о классификации ринитов / А. А. Ланцов, С. В. Рязанцев // Российская ринология. – 1997. – № 2. – С. 9–10.

39. Линьков, В. И. Вазомоторный ринит у больных с дисфункцией щитовидной железы / В. И. Линьков, Л. А. Гребенщикова, В. К. Подкопаев, Т. С. Боровкова // Материалы 16-го съезда оториноларингологов России. – Сочи, 2001. – С. 615–617.

40. Литвин, А.А. Использование данных доказательной медицины в клинической практике (сообщение 3 – Диагностичексие исследования) / А.А. Литвин, А.Л. Калинин, Н.М. Тризна // Проблемы здоровья и экологии.-2008.-№3(17).- С.12-19.

41. Лопатин, А. С. Ринит : руководство для врачей / А. С. Лопатин. – М. : Литерра, 2010. – 424 с.

42. Мануева, Р. С. Гигиенический анализ йоддефицита у детского населения Восточной Сибири : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.07 / Р. С. Мануева. – Иркутск, 2001. – 21 с.

43. Мануйлова, Ю. А. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза / Ю. А. Мануйлова, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 12–18.

44. Марченко, Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 57–60.

45. Мельниченко, Г. А. Гипотиреоз / Г. А. Мельниченко // РМЖ. – 1999. – № 7. – С. 5–10.

46. Мерков, А. М. Санитарная статистика / А. М. Мерков, Л. Е. Поляков. – Л. : Медицина. Ленинградское отделение, 1974. – 383 с.

47. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.

48. Митин, Ю. В. Сахарный диабет и патология ЛОР-органов / Ю. В. Митин, А. В. Щербак // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1988. – № 6. – С. 65–69.

49. Михайлец, Н. Д. Функциональное состояние щитовидной железы при длительном воздействии фторидов у рабочих алюминиевого производства : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Н. Д. Михайлец. – М., 1997. – 21 с.

50. Моргунова, Т. Б. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения / Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 79–81.

51. Муратова, Н. М. Современный гигиенический анализ йоддефицитных заболеваний у населения Сибири : автореф. дис. … докт. мед. наук / Н. М. Муратова. – Иркутск, 2002. – 35 с.

52. Назарова, Е. В. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению / Е. В. Назарова, Н. И. Ильина // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 7. – С. 18–24.

53. Нарушения эндокринной системы, обмена веществ и йододефицит-основные заболевания у подростков в Приангарье [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://baikal24.ru/text/14-12-2012/narusheniya (дата обращения: 05.03.2018).

54. Никитин, Н. А. Роль TGF в офтальмологии / Н. А. Никитин, Ш. Р. Кузбеков // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 8(1). – С. 3–9.

55. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб. : Издательский Дом «Нева»; М. : «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.

56. Носуля, Е. В. Пропедевтика в оториноларингологии : учебное пособие / Е. В. Носуля. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 179 с.

57. Объекты исследования лаборатории проблем геохимического картирования и мониторинга [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.old.igc.irk.ru/labs26_1/object-study-labs.html (дата обращения: 04.03.2020).

58. Орлова, М. М. Содержание иммунорегуляторных цитокинов у пациентов с манифестным гипотиреозом / М. М. Орлова, Т. И. Родионова // Медицинский журнал. – 2011. – № 4(38). – С. 89–91.

59. Оториноларингология : национальное руководство ; 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В. Т. Пальчуна. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2022. – 1024 с.

60. Петунина, Н. А. Болезни щитовидной железы / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.

61. Пискунов, Г. З. Руководство по ринологии / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – М. : Литерра, 2011. – 959 с.

62. Платонова, Н. М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы / Н. М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – № 11(1). – С. 12–21.

63. Покатилов, Ю. Г. Биогеохимия элементов, нозогеография юга Средней Сибири / Ю. Г. Покатилов ; под ред. С. В. Рященко, И. С. Ломоносов. – Новосибирск : Наука, 1992. – 168 с.

64. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2021 № 1205н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при гипотиреозе (диагностика и лечение)».

65. Пыков, М. И. Детская ультразвуковая диагностика / М. И. Пыков, К. В. Ватолин. – М. : ВИДАР, 2001. – 680 с.

66. Резолюция круглого стола «Проблема профилактики заболеваний, связанных с дефицитом микронутриентов» Комиссии по здравоохранению и социальному развитию Общественной палаты Иркутской области. – 2013.

67. Руководство по оториноларингологии ; 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. И. Б. Солдатова. – М. : Медицина, 1997. – 608 с.

68. Рымар, О. Д. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири в 1995–2010 гг. (на примере Новосибирска) / О. Д. Рымар, С. В. Мустафина, Г. И. Симонова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – № 8(2). – С. 50–54.

69. Савченко, П. С. Методы химического и микробиологического анализа воды / П. С. Савченко. – Киев, 1961. – 120 с.

70. Савченков, М. Ф. Дефицит йода среди населения г. Иркутска и его медицинские последствия / М. Ф. Савченков // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 65–67.

71. Савченков, М. Ф. Йод и здоровье населения Сибири / М. Ф. Савченков, В. Г. Селятицкая, С. И. Колесников. – Новосибирск : Наука, 2002. – 287 с.

72. Самуйлов, Ю. Ю. Определение степени тяжести и оценка эффективности лечения аллергического ринита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Ю. Ю. Самуйлов. – СПб., 2008. – С. 19.

73. Селиверстова, Т. Г. Клинико-гигиенический анализ взаимосвязи йоддефицита и состояния щитовидной железы у детей : автореф. дис. … канд. мед. наук / Т. Г. Селиверстова. – Иркутск, 1999. – 23 с.

74. Селятицкая, В. Г. Йоддефицитные состояния: актуальность, пути профилактики / В. Г. Селятицкая // Консилиум. – 1998. – № 10. – С. 12–13.

75. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР-Мед, 2001. – 256 с.

76. Старкова, Н. Т. Синтез, секреция и метаболизм тиреоидных гормонов // Клиническая эндокринология: руководство ; 3-е изд., перераб. и доп. ; под ред. Н. Т. Старковой. – СПб. : Питер, 2002. – 576 с.

77. Соболева, Д. Е. Йодное обеспечение взрослого населения Санкт-Петербурга / Д. Е. Соболева // Инновационные технологии в эндокринологии : Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. – М., 2017. – С. 532–533.

78. Солтан, М. А. Клинико-функциональное состояние верхних дыхательных путей при аутоиммунном тиреоидите и гипотиреозе : автореф. дис. … канд. мед. наук / М. А. Солтан. – Киев, 1988. – 16 с.

79. Сомова, Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.

80. Соодаева, С. К. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях / С. К. Соодаева, И. А. Климанов, Л. Ю. Никитина // Пульмонология. – 2016. – № 26(6). – С. 753–759.

81. Степанов, Е. Н. Эпидемиология и особенности течения различных форм хронического ринита / Е. Н. Степанов // Российская ринология. – 2011. – № 2. – С. 32.

82. Суркова, Е. А. Уровень TGFβ в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. А. Суркова, Н. А. Кузубова, Т. П. Сесь [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – № 10(1). – С. 93–98.

83. Тарасова, Г. Д. Клиническая картина врожденного гипотиреоза в практике оториноларинголога / Г. Д. Тарасова, Г. В. Волкова // Российская оториноларингология. – 2007. – № 2. – С. 100–106.

84. Тишков, А.В. Статистический контроль качества диагностических тестов с бинарными исходами / А.В. Тишков, Н.Н. Хромов- Борисов, А.В. Комашня [и др.] // Методические рекомендации.- Санкт-Петербург: СПбГМУ.- 2012.- С.17.

85. Трошина, Е. А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Ф. М. Абдулхабирова, Г. А. Герасимов ; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ОАО «Конти-Принт»; 2012. – 232 с.

86. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации 2013 года / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – № 4. – С. 10–14.

87. Фадеев, В. В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В. В. Фадеев // Земской врач. – 2010. – № 2. – С. 13–16.

88. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

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

90. Чумаков, В. И. Гипотиреоз и патология ЛОР-органов (обзор) / В. И. Чумаков, С. А. Агеева // Вестник оториноларингологии. – 1982. – № 2. – С. 77–80.

91. Шалина, Т. И. Особенности роста костей кисти как критерий определения биологического возраста детей в различных экологических условиях проживания / Т. И. Шалина, Л. С. Васильева, Ю. С. Исаев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – № 52(4). – С. 20–24.

92. Шилина, М. М. Частота и структура заболеваний щитовидной железы среди населения разных геохимических районов Новосибирской области / М. М. Шилина, Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева, В. Г. Селятицкая // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 55–58.

93. Шин, Н. С. Оценка риска нарушений щитовидной железы при совместном действии дефицита йода и техногенного фтора : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.01 / Н. С. Шин. – Иркутск, 2014. – 22 с.

94. Шипачев, В. Г. О зобе в Сибири / В. Г. Шипачев. – Иркутск : Издание Иркутского университета, 1930. – 61 с.

95. Яглова, Н. В. Морфофункциональные изменения щитовидной железы крыс при остром экспериментальном эндотоксикозе / Н. В. Яглова // Архив патологии. – 2010. – № 3. – С. 24–27.

96. Abd El-Aziz, M. F. Study of thyroid auto-antibodies in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis / M. F. Abd El-Aziz, M. M. Rafaat, I. M. Sabry, [et al.] // Thyroid Science. – 2010. – № 5(2). – P. CLS1–CLS5.

97. Abdelhamed, H. The role of denitrification genes in anaerobic growth and virulence of *Flavobacterium columnare* / H. Abdelhamed, S. W. Nho, A. Karsi, M. L. Lawrence // J. Appl. Microb. – 2021. – № 130(4). – P. 1062–1074.

98. Akasu, F. Localized myxedema on the nasal dorsum in a patient with Graves disease: Report of the case / F. Akasu, K. Takazawa, R. Akasu, T. Onaya // J. Endocrinol. Invest. – 1989. – № 12(10). – P. 717–721.

99. Andersson, J. A. The paranasal sinuses as reservoirs for nitric oxide / J. A. Andersson, A. Cervin, S. Lindberg [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2002. – № 122(8). – P. 861–865.

100. Arpaci, D. Endocan, TGF-beta, and ADMA as risk factors for endothelial dysfunction and possible vascular disease in patients with subclinical hypothyroidism / D. Arpaci, E. Karakece, A. G. Tocoglu [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2016. – № 46(6). – P. 601–607.

101. Arwert, L. I. Goitre and hearing impairment in a patient with Pendred syndrome / L. I. Arwert, J. M. Sepers // Neth. J. Med. – 2008. – № 66(3). – P. 118–120.

102. Asai, K. Saccharin test of maxillary sinus mucociliary function after endoscopic sinus surgery / K. Asai, S. Haruna, N. Otori [et al.] // Laryngoscope. – 2000. – № 110(1). – P. 117–122.

103. Atlas, S. J. Validity of a new health-related quality of life instrument for patients with chronic sinusitis / S. J. Atlas, R. B. Metson, D. E. Singer [et al.] // Laryngoscope. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 846–854.

104. Avdeeva, K. S. Towards a new epidemiological definition of chronic rhinitis: prevalence of nasal complaints in the general population / K. S. Avdeeva, W. J. Fokkens, S. Reitsma // Rhinology. – 2021. – № 59(3). – P. 258–266.

105. Bachert, C. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium / C. Bachert, P. van Cauwenberge, J. Olbrecht, J. van Schoor // Allergy. – 2006. – № 61(6). – P. 693–698.

106. Barnes, P. J. Exhaled nitric oxide: A new lung function test / P. J. Barnes, S. A. Kharitonov // Thorax. – 1996. – № 51(3). – P. 233–237.

107. Barnes, P. J. Nitric oxide and asthma / P. J. Barnes // Res. Immunol. – 1995. – № 146(9). – P. 698–702.

108. Bartram, U. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease / U. Bartram, C. P. Speer // Chest. – 2004. – № 125(2). – P. 754–765.

109. Başal, Y. The effect of experimental hypothyroidism on nasal mucosa / Y. Başal, C. Günel, N. Eliyatkın // Tr-ENT. – 2018. – № 28(1). – P. 21–25.

110. Baskoy, K. Is there any effect on smell and taste functions with levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism? / K. Baskoy, S. A. Ay, A. Altundag [et al.] // PLoS One. – 2016. – № 11(2). – P. e0149979.

111. Bassiouni, A. Mucosal remodeling and reversibility in chronic rhinosinusitis / A. Bassiouni, P. G. Chen, P. J. Wormald // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – № 13(1). – P. 4–12.

112. Baumann, I. Validated instruments to measure quality of life in patients with chronic rhinosinusitis / I. Baumann // HNO. – 2009. – № 57(9). – P. 873–881.

113. Beard, M. D. Loss of sense of smell in adult, hypothyroid mice / M. D. Beard, A. Mackay-Sim // Brain Res. – 1987. – № 433(2). – P. 181–189.

114. Bílek, R. Thyroid disease in the Czech Republic: The EUthyroid project and the evaluation of the General Health Insurance Company epidemiological data for the period of 2012–2015 / R. Bílek, L. Horáková, R. Goš, V. Zamrazil // Vnitr. Lek. Fall. – 2017. – Vol. 63(9). – P. 548–554.

115. Borck, G. Genetic causes of goiter and deafness: Pendred syndrome in a girl and cooccurrence of Pendred syndrome and resistance to thyroid hormone in her sister / G. Borck, O. Seewi, A. Jung [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – № 94(6). – P. 2106–2109.

116. Bousquet, J. Next-generation Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of RECOMMENDATIONS Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence / J. Bousquet, H. J. Schünemann, A. Togias [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – № 145(1). – P. 70–80.

117. Bradley, D. T. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis / D. T. Bradley, S. E. Kountakis // Laryngoscope. – 2005. – № 115(4). – P. 684–686.

118. Brosvic, G. M. Odor detection performance in hypothyroid and euthyroid rats / G. M. Brosvic, J. M. Risser, A. Mackay-Sim, R. L. Doty // Physiol. Behav. – 1996. – № 59(1). – P. 117–121.

119. Carraro, S. Clinical application of nasal nitric oxide measurement / S. Carraro, C. Cutrone, C. Cardarelli [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2010. – № 23, Suppl. 1. – P. 50–52.

120. Carrillo-Sepulveda, M. A. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes / M. A. Carrillo-Sepulveda, G. S. Ceravolo, Z. B. Fortes [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2010. – № 85. – P. 560–570.

121. Chakir, J. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: Effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression / J. Chakir, J. Shannon, S. Molet [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – № 111(6). – P. 1293–1298.

122. Cherpillod, J. Nasal obstruction, a noteworthy symptom of hypophyseal prolactinoma: Apropos of 2 observations / J. Cherpillod, J. A. Haury // Rev. Med. Suisse Romande. – 1980. – № 100(4). – P. 349–353.

123. Cole, I. E. Nasal obstruction in pituitary tumours / I. E. Cole, M. Keene // J. Laryngol. Otol. – 1981. – № 95(2). – P. 183–189.

124. Constantino, G. de T. Remodeling of the lower and upper airways / G. de T. Constantino, J. F. Mello Jr. // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2009. – № 75(1). – P. 151–156.

125. Copinschi, G. Effects of altered thyroid function upon cortisol secretion in man / G. Copinschi, R. Leclercq, O. D. Bruno, A. Cornil // Horm. Metab. Res. – 1971. – № 3(6). – P. 437–442.

126. Czubak, J. Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review / J. Czubak, K. Stolarczyk, A. Orzeł [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2021. – № 30(1). – P. 109–114.

127. Debruyne, F. Hearing in congenital hypothyroidism / F. Debruyne, M. Vanderschueren-Lodeweyckx, P. Bastijns // Audiology. – 1983. – № 22(4). – P. 404–409.

128. Degirmenci, P. B. Allergic rhinitis and its relationship with autoimmune thyroid diseases / P. B. Degirmenci, C. Kirmaz, D. Oz [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2015. – № 29(4). – P. 257–261.

129. Dhong, H. J. Histologic changes to olfactory epithelium in hypothyroid rats / H. J. Dhong , H. Y. Kim, B. S. Ha // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003. – № 129(1). – P. 24–32.

130. Dpotsch, J. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis / J. Dpotsch, S. Demirakcca, H. G. Terbrack [et al.] // Eur. Respir. J. – 1996. – № 125. – P. 37–40.

131. Dykewicz, M. S. Clinical approach to diagnosis and treatment of nonallergic rhinitis / M. S. Dykewicz // Clin. Allergy Immunol. – 2007. – № 19. – P. 335–350.

132. El Sidibé, H. Thyroid diseases in sub-Saharan Africa / H. el Sidibé // Sante. – 2007. – № 17(1). – P. 33–39.

133. Empson, M. Prevalence of thyroid disease in an older Australian population / M. Empson, V. Flood, G. Ma [et al.] // Intern. Med. J. – 2007. – № 37(7). – P. 448–455.

134. Erbek, S. S. Reliability and validity of the Turkish version of the Rhinosinusitis Disability Index / S. S. Erbek, I. Budakoğlu, S. Erbek [et al.] // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 265–271.

135. Eyigor, H. Pathogenesis of rhinitis in rats with experimentally induced hypothyroidism / H. Eyigor, S. Basak, D. Kozaci [et al.] // Clin. Lab. – 2012. – № 58(11-12). – P. 1263–1268.

136. Fatourechi, V. Pretibial myxedema: Pathophysiology and treatment options / V. Fatourechi // Am. J. Clin. Dermatol. – 2005. – № 6(5). – P. 295–309.

137. Fatti, L. M. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly / L. M. Fatti, M. Scacchi, A. I. Pincelli [et al.] // Pituitary. – 2001. – № 4(4). – P. 259–262.

138. Fichtner-Feigl, S. IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis / S. Fichtner-Feigl, W. Strober, K. Kawakami [et al.] // Nat. Med. – 2006. – № 12(1). – P. 99–106.

139. Flitsch, J. Acromegaly-associated lesions of the nasal mucosa. Case report / J. Flitsch, D. K. Lüdecke, W. Saeger [et al.] // HNO. – 2009. – № 57(8). – P. 845–850.

140. Freeman, B. Free radical chemistry of nitric oxide. Looking at the dark side / B. Freeman // Chest. – 1994. – № 105(3). – P. 79–84.

141. Frendo, M. Exhaled and nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps in primary care / M. Frendo, K. Håkansson, S. Schwer [et al.] // Rhinology. – 2018. – № 56(1). – P. 59–64.

142. Gaitan, E. Endemic goiter and endemic thyroid disorders / E. Gaitan, N. C. Nelson, G. V. Poole // World J. Surg. – 1991. – № 15(2). – P. 205–215.

143. Garay, R. Mechanisms of vasomotor rhinitis / R. Garay // Allergy. – 2004. – № 59, Suppl. 76. – P. 4–9.

144. García-López, M. A. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3+ lymphocytes / M. A. García-López, D. Sancho, F. Sánchez-Madrid, M. Marazuela // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – № 86(10). – P. 5008–5016.

145. Gebrayel, P. Microbiota medicine: Towards clinical revolution / P. Gebrayel, C. Nicco, S. Al Khodor [et al.] // J. Transl. Med. – 2022. – № 20. – P. 111.

146. Georgitis, J. W. Prevalence and differential diagnosis of chronic rhinitis / J. W. Georgitis // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2001. – № 1(3). – P. 202–206.

147. Gliklich, R. E. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care / R. E. Gliklich, R. Metson // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995. – №113. – P. 104–109.

148. Günbey, E. Evaluation of olfactory function in adults with primary hypothyroidism / E. Günbey, R. Karlı, F. Gökosmanoğlu [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2015. – № 5(10). – P. 919–922.

149. Günel, C. The relationship between hypothyroidism and rhinitis / C. Günel, H. S. Başak, E. Güney // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. – 2010. – № 20(4). – P. 163–168.

150. Hagemann, J. Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold: An ARIA-EAACI-GA^2 LEN consensus / J. Hagemann, G. L. Onorato, M. Jutel [et al.] // Allergy. – 2021. – № 76(8). – P. 2354–2366.

151. Hellings, P. W. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / P. W. Hellings, L. Klimek, C. Cingi [et al.] // Allergy. – 2017. – № 72(11). – P. 1657–1665.

152. Henkin, R. I. Studies on olfactory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: The role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration / R. I. Henkin, F. C. Bartter // J. Clin. Invest. – 1966. – № 45(10). – P. 1631–1639.

153. Hilger, J. A. Otolaryngologic aspects of hypometabolism / J. A. Hilger // Ann. Otorhinol. – 1956. – № 65(2). – P. 395–413.

154. Hollender, A. R. Hypometabolism in relation to ear, nose, and throat disorders / A. R. Hollender // Arch. Otolaryngol. – 1956. – № 63(2). – P. 135–141.

155. Huang, Z. Z. Clinical research on the quality of life in patients with allergic rhinitis / Z. Z. Huang, G. H. Zhang, G. Zhao [et al.] // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 45, № 6. – P. 450–454.

156. Huber, G. Long-term study of subclinical hypothyroidism: Spontaneous course and predictors of manifest hypothyroidism / G. Huber, C. Mitrache, C. Meier [et al.] // Schweiz Med. Wochenschr. – 1998. – № 128(48). – P. 1902–1905.

157. Hubert, L. A clinical study of endocrine disturbance in rhinological and laryngological cases (abstract) / L. Hubert // Laryngoscope. – 1924. – № 34(7). – P. 591–559.

158. Hughes, K. Goitre – causes, investigation and management / K. Hughes, C. Eastman // Aust. Fam. Physician. – 2012. – № 41(8). – P. 572–576.

159. Husson, A. Hypophysial adenoma revealed by a nasal obstruction and anosmia / A. Husson // Rev. Neurol. (Paris). – 1969. – № 121(6). – P. 631–636.

160. Iftikhar, M. H. Laryngeal myxoedema: A literature review of an uncommon complication of hypothyroidism / M. H. Iftikhar, F. I. Raziq, P. Coll, A. Y. Dar // BMJ Case Rep. – 2021. – № 14(4). – P. e241313.

161. Ishikawa, H. Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory $CD25^+$ $CD4^+$ T cells / H. Ishikawa, K. Tanaka, Y. Maeda [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – № 153(1). – P. 127–135.

162. Jeevanan, J. Hashimoto's thyroiditis: A rare cause for rhinosinusitis / J. Jeevanan, B. S. Gendeh, S. Satpal // Med. J. Malaysia. – 2004. – № 59(3). – P. 428–430.

163. Jonklaas, J. American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 1670–1751.

164. Johns, K. J. Visual loss following intranasal corticosteroid injection / K. J. Johns, S. R. Chandra // JAMA. – 1989. – № 261(16). – P. 2413. – DOI: 10.1001/jama.1989.03420160151041

165. Kharitonov, S. A. Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // Monaldi Arch. Chest Dis. – 1996. – № 51(6). – P. 533–537.

166. Khechinaschvili, S. The hearing system under thyroid hypofunction / S. Khechinaschvili, D. Metreveli, N. Svanidze [et al.] // Georgian Med. News. – 2007. – № 144. – P. 30–33.

167. Kim, S. J. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates PERK to drive fibrogenic mesenchymal differentiation / S. J. Kim, S. Bale, P. Verma [et al.] // iScience. – 2022. – № 25(7). – P. 104669.

168. Kirtsreesakul, V. Update on nasal polyps: Etiopathogenesis / V. Kirtsreesakul // J. Med. Assoc. Thai. – 2005. – № 88(12). – P. 1966–1972.

169. Kleemann, D. The influence of comorbid mental disorders on quality of life in patients with chronicrhinosinusitis / D. Kleemann, E. Wellhausen, H. Kleemann // HNO. – 2019. – № 67(7). – P. 534–541.

170. Kou, W. Regulation of transforming growth factor-β1 activation and expression in the tissue remodeling involved in chronic rhinosinusitis / W. Kou, H. Guo-Hua, Y. Hong-Bing [et al.] // J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. – 2012. – № 74(3). – P. 172–178.

171. Kulekci Ozturk, S. Rhinitis in patients with acquired hypothyroidism / S. Kulekci Ozturk, E. Sakci, C. Kavvasoglu // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2021. – № 278. – P. 87–92. – DOI: 10.1007/s00405-020-06254-7

172. Lane, A. P. Nitric oxide is a mediator of neurogenic vascular exudation in the nose / A. P. Lane, J. Prazma, H. C. Baggett [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1997. – № 116(3). – P. 294–300.

173. Le Floch, J. P. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients / J. P. Le Floch, G. Le Lièvre, M. Labroue [et al.] // Diabetes Care. – 1993. – № 16(6). – P. 934–937.

174. Lefevere, L. Nasal nitric oxide / L. Lefevere, T. Willems, S. Lindberg, M. Jorissen // Acta Otorhinolaryngol Belg. – 2000. – № 54(3). – P. 271–280.

175. Li, X. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronicrhinosinusitis / X. Li, J. Meng, X. Qiao [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – № 125(5). – P. 1061–1068.

176. Lim, H. B. Involvement of superoxide and nitric oxide on airway inflammation and hyperresponsiveness induced by diesel exhaust particles in mice / H. B. Lim, T. Ichinose, Y. Miyabara [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – № 25(6). – P. 635–644.

177. Lin, S. K. Hypoxia-stimulated vascular endothelial growth factor production in human nasal polyp fibroblasts: Effect of epigallocatechin-3-gallate on hypoxia-inducible factor-1 alpha synthesis / S. K. Lin, C. T. Shun, S. H. Kok [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – № 134(5). – P. 522–527.

178. Lindberg, S. Recordings of mucociliary activity in vivo: Benefit of fast Fourier transformation of the photoelectric signal / S. Lindberg, A. Cervin, T. Runer, L. Thomasson // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1996. – № 105(9). – P. 734–745.

179. Linder, J. A. Health-related quality of life of adults with upper respiratory tract infections / J. A. Linder, D. E. Singer // J. Gen. Intern. Med. – 2003. – № 18(10). – P. 802–807.

180. López-Macías, I. Hypothyroidism in adults in a basic health area / I. López-Macías, A. Hidalgo-Requena, E. Pérez-Membrive [et al.] // Semergen. – 2018. – № 44(3). – P. 174–179.

181. Lund, V. J. Health related quality of life in sinonasal disease / V. J. Lund // Rhinology. – 2001. – № 39(4). – P. 182–186.

182. Lundberg, J. O. Nitric oxide and the paranasal sinuses / J. O. Lundberg // Anat. Rec. (Hoboken). – 2008. – № 291(11). – P. 1479–1484.

183. Madariaga, A. G. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis / A. G. Madariaga, S. Santos Palacios, F. Guillén-Grima, J. C. Galofré // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – № 99(3). – P. 923–931.

184. Maniscalco, M. Nasal nitric oxide as biomarker in the evaluation and management of chronic rhino-sinusitis with nasal polyposis / M. Maniscalco // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2017. – № 274(10). – P. 3817-3818.

185. Martos-Sitcha, J. A. Arginine vasotocin and cortisol co-regulate vasotocinergic, isotocinergic, stress, and thyroid pathways in the gilthead sea bream (*Sparus aurata*) / J. A. Martos-Sitcha, L. Cádiz, M. Gozdowska [et al.] // Front Physiol. – 2019. – № 10. – P. 261.

186. McConnell, R. J. Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism / R. J. McConnell, C. E. Menendez, F. R. Smith [et al.] // Am. J. Med. – 1975. – № 59(3). – P. 354–364.

187. McRae, J. P. Chronic rhinitis / J. P. McRae // Northeast Florida Medicine. – 2008. – № 2. – P. 26–28.

188. Meng, Y. Endotypes of chronic rhinitis: A cluster analysis study / Y. Meng, H. Lou, Y. Wang [et al.] // Allergy. – 2019. – № 74(4). – P. 720–730.

189. Mey, K. The natural history of hearing loss in Pendred syndrome and non-syndromic enlarged vestibular aqueduct / K. Mey, M. Bille, S. H. Rye Rasmussen [et al.] // Otol. Neurotol. – 2019. – № 40(3). – P. e178–e185.

190. Mickelson, S. A. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly / S. A. Mickelson, L. D. Rosenthal, J. P. Rock [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1994. – № 111(1). – P. 25–30.

191. Moncada, S. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology / S. Moncada, E. A. Higgs // Br. J. Pharmacol. – 2006. – № 147. – P. 193–201.

192. Müller, M. Nasal mucosa in patients with diabetes mellitus / M. Müller, S. Betlejewski // Otolaryngol. Pol. – 2003. – № 57(3). – P. 361–364.

193. Naka, A. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus / A. Naka, M. Riedl, A. Luger [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2010. – № 267(4). – P. 547–550.

194. Novak, F. J. Hyperesthetic rhinitis and myxedema // F. J. Novak // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1927. – № 36(3). – P. 829–836.

195. Ouyang, Y. TGF-beta signaling may play a role in the development of goblet cell hyperplasia in a mouse model of allergic rhinitis / Y. Ouyang, M. Miyata, K. Hatsushika // Allergol. Int. – 2010. – № 59(3). – P. 313–319.

196. Papadopoulos, N. G. Rhinitis subtypes, endotypes, and definitions / N. G. Papadopoulos, G. V. Guibas // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2016. – № 36(2). – P. 215–233.

197. Park, H. J. Butyrate improves skin/lung fibrosis and intestinal dysbiosis in bleomycin-induced mouse models / H. J. Park, O. Y. Jeong, S. H. Chun // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – № 22(5). – P. 2765.

198. Pasto, M. Nasal polyp-derived superoxide anion: Dose-dependent inhibition by nitric oxide and pathophysiological implications / M. Pasto, E. Serrano, E. Urocoste [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – № 163(1). – P. 145–151.

199. Paternostro, M. A. Quantitative [3H] thymidine autoradiography of neurogenesis in the olfactory epithelium of developing normal, hypothyroid and hypothyroid-rehabilitated rats / M. A. Paternostro, E. Meisami // Brain Res. Dev. – 1994. – № 83(2). – P. 151–162.

200. Pawankar, R. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps / R. Pawankar, M. Nonaka // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2007. – № 7(3). – P. 202–208.

201. Pendred, V. Deaf-mutism and goiter / V. Pendred // Lancet. – 1896. – № 2(3808). – P. 532.

202. Philpott, C. M. Nasal pathophysiology and its relationship to the female ovarian hormones / C. M. Philpott, A. M. Robinson, G. E. Murty // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – № 37(4). – P. 540–546.

203. Pravettoni, V. Role of measurement of nitric oxide in respiratory diseases /V. Pravettoni, C. Incorvaia, F. Frati // Recenti Prog. Med. – 2008. – № 99(5). – P. 258–262.

204. Proetz, A. W. The thyroid and the nose / A. W. Proetz // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1948. – № 56(6). – P. 328.

205. Proud, G. O. The effect of thyroidectomy on the nasal mucosa of experimental animals / G. O. Proud, R. D. Lange // Laryngoscope. – 1957. – № 67(3). – P. 201–207.

206. Ragab, S. M. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: A prospective randomized controlled trial / S. M. Ragab, V. J. Lund, G. Scadding [et al.] // Rhinology. – 2010. – № 48(3). – P. 305–311.

207. Reisacher, W. R. Prevalence of autoimmune thyroid disease in chronic rhinitis / W. R. Reisacher // ENT J. – 2008. – № 87(9). – P. 524–527.

208. Reiss, M. Dysphagia as a symptom of myxedema / M. Reiss // Praxis (Bern 1994). – 1998. – № 87(18). – P. 627–629.

209. Rettinger, G. Visual loss following intranasal injection / G. Rettinger, P. Christ // Rhinol. Suppl. – 1989. – № 9. – P. 66–72.

210. Rijken, M. Comorbidity of chronic diseases: Effects of disease pairs on physical and mental functioning / M. Rijken, M. van Kerkhof, J. Dekker, F. G. Schellevis // Qual. Life Res. – 2005. – № 14(1). – P. 45–55.

211. Ritter, F. N. The effects of hypometabolism upon the ear, nose and throat // Laryngoscope. – 1967. – № 77. – P. 1427–1479.

212. Rolla, G. Exhaled nitric oxide as a marker of diseases / G. Rolla, E. Heffler, L. Bommarito [et al.] // Recent Prog. Med. – 2005. – № 96(12). – P. 634–640.

213. Roosens, B. Primary hypothyroidism associated with secondary adrenocortical insufficiency / B. Roosens, E. Maes, A. van Steirteghem, L. Vanhaelst // J. Endocrinol. Invest. – 1982. – № 5(4). – P. 251–254.

214. Sacre Hazouri, J. A. Non-allergic chronic rhinitis / J. A. Sacre Hazouri // Rev. Alerg. Mex. – 2010. – № 57(3). – P. 85–95.

215. Saha, S. Is iodine deficiency still a problem in sub-Saharan Africa? A review / S. Saha, B. A. Z. Abu, Y. Jamshidi-Naeini [et al.] // Proc. Nutr. Soc. – 2019. – № 11. – P. 1–13.

216. Saitoh, T. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis / T. Saitoh, T. Kusunoli, T. Yao [et al.] // Rhinology. – 2009. – № 47(3). – P. 275–279.

217. Scadding, G. Update on the use of nitric oxide as a noninvasive measure of airways inflammation / G. Scadding, G. K. Scadding // Rhinology. – 2009. – № 47(2). – P. 115–120.

218. Scadding, G. K. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007) / G. K. Scadding, H. H. Kariyawasam, G. Scadding [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2017. – № 47(7). – P. 856–889.

219. Schlosser, R. J. Elevated nitric oxide metabolite levels in chronic sinusitis / R. J. Schlosser, W. D. Spotnitz, E. J. Peters [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2000. – № 123(4). – P. 357–362.

220. Schlosser, R. J. Signal transduction mechanisms in substance P-mediated ciliostimulation / R. J. Schlosser, J. M. Czaja, B. Yang, T. V. McCaffrey // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995. – № 113(5). – P. 582–588.

221. Schreiber, F. Denitrification in human dental plaque / F. Schreiber, P. Stief, A. Gieseke [et al.] // BMC Biol. – 2010. – Vol. 22, № 8. – P. 24.

222. Segboer, C. L. Endotyping of non-allergic, allergic and mixed rhinitis patients using a broad panel of biomarkers in nasal secretions / C. L. Segboer, W. J. Fokkens, I. Terreehorst, C. M. van Drunen // PLoS One. – 2018. – № 13(7). – P. e0200366.

223. Sejima, T. Cytokine profiles in Japanese patients with chronic rhinosinusitis / T. Sejima, G. Holtappels, H. Kikuchi [et al.] // Allergol. Int. – 2012. – № 61(1). – P. 115–122.

224. Selimoglu, E. Nitric oxide in health and disease from the point of view of the otorhinolaryngologist / E. Selimoglu // Curr. Pharm. Des. – 2005. – № 11(23). – P. 3051–3060.

225. Settipane, R. A. Epidemiology of rhinitis: Allergic and nonallergic / R. A. Settipane, D. R. Charnock // Clin. Allergy Immunol. – 2007. – № 19. – P. 23–34.

226. Settipane, R. A. Update on nonallergic rhinitis / R. A. Settipane, P. Lieberman // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2001. – № 86(5). – P. 494–507.

227. Shiomori, T. Evaluation of quality of life in patients with allergic rhinitis / T. Shiomori, T. Udaka, K. Hashida [et al.] // JUOEH. – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 159–167.

228. Silvestri, M. Fluticasone propionate downregulates nasal fibroblast functions involved in airway inflammation and remodeling / M. Silvestri, F. Sabatini, L. Scarso [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2002. – № 128(1). – P. 51–58.

229. Simmons, M. W. Intranasal injection of corticosteroids / M. W. Simmons // Calif. Med. – 1960. – № 92(2). – P. 155–158.

230. Skinner, D. W. Acromegaly – The mucosal changes within the nose and paranasal sinuses / D. W. Skinner, S. H. Richards // J. Laryngol. Otol. – 1988. – № 102(12). – P. 1107–1110.

231. Slovick, A. Chronic rhinosinusitis: New understanding of specific and general Quality of life scores / A. Slovick, M. Cornet, P. Surda, P. V. Tomazic // Rhinology. – 2016. – № 54(4). – P. 289–291.

232. Stec, A. Bacterial metabolites: A link between gut microbiota and dermatological diseases / A. Stec, M. Sikora, M. Maciejewska // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – № 24(4). – P. 3494.

233. Sur, D. K. C. Chronic nonallergic rhinitis / D. K. C. Sur, M. L. Plesa // Am. Fam. Physician. – 2018. – № 98(3). – P. 171–176.

234. Takeoka, K. Increase in serum levels of autoantibodies after attack of seasonal allergic rhinitis in patients with Graves' disease / K. Takeoka, Y. Hidaka, H. Hanada [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2003. – № 132(3). – P. 268–276.

235. Tavaf-Motamen, H. Nitric oxide mediates acute lung injury by modulation of inflammation / H. Tavaf-Motamen, T. J. Miner, B. W. Starnes, T. Shea-Donohue // J. Surg. Res. – 1998. – № 78(2). – P. 137–142.

236. Taylor, P. N. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2018. – № 14(5). – P. 301–316.

237. Tokunaga, T. A case of male acromegaly with galactorrhea / T. Tokunaga, T. Hayashi, E. Honda [et al.] // No Shinkei Geka. – 1988. – № 16(9). – P. 1101-1105.

238. Uchida, J. Influence of fluticasone propionate on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor from nasal fibroblasts in vitro / J. Uchida, K. Kanai, K. Asano [et al.] // In Vivo. – 2004. – № 18(6). – P. 767–770.

239. Uchiyama, F. Defect of taste in a patient with hypothyroidism / F. Uchiyama, J. Fukuyama, T. Kamei // Rinsho Shinkeigaku. – 1992. – № 32(5). – P. 547–549.

240. Uysal, I. O. Evaluation of nasal mucociliary activity in iatrogenic hypothyroidism / I. O. Uysal, A. K. Gökakın, C. F. Karakuş [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2013. – № 270(12). – P. 3075–3078.

241. van Rijswijk, J. B. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest / J. B. van Rijswijk, H. M. Blom, W. J. Fokkens // Allergy. – 2005. – № 60(12). – P. 1471–1481.

242. van Zele, T. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators / T. van Zele, S. Claeys, P. Gevaert [et al.] // Allergy. – 2006. – № 61(11). – P. 1280–1289.

243. Vanderpump, M. P. The epidemiology of thyroid disease / M. P. Vanderpump // Br. Med. Bull. – 2011. – № 99. – P. 39–51.

244. Vural, C. Nitric oxide and the upper airways: Recent discoveries / C. Vural, A. Güngör // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. – 2003. – № 10(1). – P. 39–44.

245. Walczak, M. Olfaction in congenital hypothyroidism / M. Walczak, A. Pruszewicz, K. Łacka, M. Karlik // Otolaryngol. Pol. – 2002. – № 56(5). – P. 577–581.

246. Walsh, T. E. Vasomotor rhinitis / T. E. Walsh // Laryngoscope. – 1950. – № 60(4). – P. 360–367.

247. Wang, C. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening / C. Wang, L. M. Crapo // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 189–218.

248. Wang, P. C. Quality of life in Taiwanese adults with chronic rhino-sinusitis / P. C. Wang, C. J. Tai, M. S. Lin [et al.] // Qual. Life Res. – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 443–448.

249. Ware, J. E. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller. – Boston : The Health Institute, New England Medical Center, 1993. – 316 p.

250. Weber, I. Anaerobic nitrate reductase (narGHJI) activity of *Mycobacterium bovis* BCG in vitro and its contribution to virulence in immunodeficient mice / I. Weber, C. Fritz, S. Ruttkowski [et al.] // Mol. Microbiol. – 2000. – № 35(5). – P. 1017–1025.

251. Wedrychowicz, B. Reinke's edema and thyroid hypofunction / B. Wedrychowicz, D. Nijander, A. Betkowski, J. Jastrzebski // Otolaryngol. Pol. – 1992. – № 46(6). – P. 538–542.

252. Weinstock, R. S. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus / R. S. Weinstock, H. N. Wright, D. U. Smith // Physiol. Behav. – 1993. – № 53(1). – P. 17–21.

253. Weisskopf, A. Connective tissue: A synthesis of modern thought and its impact on the understanding of nasal disease / A. Weisskopf // Laryngoscope. – 1960. – № 70. – P. 1029–1059.

254. White, A. Reinke's oedema and thyroid function / A. White, D. W. Sim, A. G. Maran // J. Laryngol. Otol. – 1991. – № 105(4). – P. 291–292.

255. Wilber, J. F. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion / J. F. Wilber, R. D. Utiger // J. Clin. Invest. – 1969. – № 48(11). – P. 2096–2103.

256. Wittekindt, C. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa / C. Wittekindt, A. Hess, W. Bloch [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2002. – № 259(6). – P. 294–298.

257. Wodehouse, T. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia / T. Wodehouse, S. A. Kharitonov, I. S. Mackay [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 43–47.

258. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers ; 3rd ed. / World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. – Geneva : World Health Organization, 2007.

259. Xiang, R. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / R. Xiang, Q. P. Zhang, W. Zhang [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2019. – № 276(1). – P. 115–130.

260. Xie, Q. W. Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase / Q. W. Xie, Y. Kashiwabara, C. Nathan // J. Biol. Chem. – 1994. – № 269(7). – P. 4705–4708.

261. Yamamoto, T. Comorbid latent adrenal insufficiency with autoimmune thyroid disease / T. Yamamoto // Eur. Thyroid J. – 2015. – № 4(3). – P. 201–206.

262. Yamin, M. Profibrotic transforming growth factor beta 1 and activing A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation / M. Yamin, E. H. Holbrook, S. T. Gray [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2015. – № 5(7). – P. 573–582.

263. Yan, M. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage / M. Yan, S. J. Pamp, J. Fukuyama [et al.] // Cell Host Microbe. – 2013. – № 14(6). – P. 631–640.

264. Yang, B. Signal transduction pathways in modulation of ciliary beat frequency by methacholine / B. Yang, R. J. Schlosser, T. V. McCaffrey // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1997. – № 106. – P. 230–236.

265. Zhang, J. Predictive and diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in patients with chronic rhinosinusitis / J. Zhang, Y. Sun, M. Liu [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2019. – № 25. – P. 150–156.

266. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency / M. B. Zimmermann // Endocr. Rev. – 2009. – № 30(4). – P. 376–408.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КАРТА ОБСЛЕДОВАНИЯ № ___

Дата начала обследования «____» _____ 20___ г

1. Ф.И.О. _____
2. Возраст _____ лет
3. Профессия, место работы _____
4. Вредные привычки: курение, алкоголь, наркотики, др.: _____
5. Постоянное/периодическое применение лекарств – снотворные, транквилизаторы, антигистаминные, сердечные, другие – нет, да. Другие: _____
6. Перенесённые ранее заболевания: детские инфекции, пневмония, онкологические, туберкулёз, инфекционный гепатит, другие: _____
7. Состоит на диспансерном наблюдении по поводу заболевания: _____
8. Перенесённые ранее операции: _____
9. Аллергические заболевания в анамнезе: нет; атопический дерматит, крапивница, отёк Квинке, бронхиальная астма, ринит, конъюнктивит, другие: _____
10. Аллергические реакции на введение сывороток, вакцин, медикаментов (каких?) _____; нет
11. Наличие аллергических заболеваний у родственников: нет, не знаю, какие: _____
12. Перенесённые ранее заболевания ЛОР-органов: нет, риносинусит, наружный отит, средний отит, фарингит, ангина, ларингит, травмы ЛОР-органов:_____ другие _____
13. Перенесённые ранее операции на ЛОР-органах: нет, септопластика, конхотомия, полипотомия, аденотомия, тонзиллэктомия, другие: _____
14. Диспансерное наблюдение по поводу ЛОР-заболевания: нет, да: какого _____
15. ОРЗ в анамнезе: нет, менее 2 раз в год, 2–3 раза в год, чаще

16.

Признак	До лечения	После лечения
Носовое дыхание	Нормальное 0, 1, 2, 3, постоянно, периодически, справа, слева	нормальное 0, 1, 2, 3, постоянно, периодически, справа, слева
Заложенность носа на протяжении суток	Нет, утром, днем, вечером, ночью	нет, утром, днем, вечером, ночью
Усиление заложенности носа	При действии холода, тепла, влажности, сухости, резких запахов, пищи, др. триггеров:	При действии холода, тепла, влажности, сухости, резких запахов, пищи, др. триггеров
Сезонность затруднения носового дыхания	Нет, да (зима, весна, лето, осень)	нет, да (зима, весна, лето, осень)
Выделения из носа	0, 1, 2, 3, водянистые, слизистые, гнойные, геморрагические, справа, слева, периодически, постоянно	0, 1, 2, 3, водянистые, слизистые, гнойные, геморрагические, справа, слева, периодически, постоянно
Зуд, парестезии в носу	0, 1, 2, 3, постоянно, периодически	0, 1, 2, 3,, постоянно, периодически
Зуд, парестезии в носу/глазах, горле, слезотечение	0, 1, 2, 3 постоянно, периодически	0, 1, 2, 3 постоянно, периодически
Рецидивирующие носовые кровотечения	Нет, да, справа, слева	нет, да, справа, слева
Длительность затруднённого носового дыхания (мес.)		
Потребность в деконгестантах	Нет, да – длительность ____ мес.; сколько раз в сутки ___ в ночное время: нет, да (сколько раз _____)	Нет, да – длительность ____ мес.; сколько раз в сутки ___ в ночное время: нет, да (сколько раз_____)
Влияние деконгестантов на носовое дыхания	Без перемен, улучшают, ухудшают	Без перемен, улучшают, ухудшают
Нарушение обоняния	0, 1, 2, 3	0, 1, 2, 3
Боль, тяжесть в носо-лицевой области	0, 1, 2, 3	0, 1, 2, 3

Балльная оценка симптома:

0 баллов – симптом отсутствует;

1–3 балла – минимальная симптоматика, легко переносится, не влияющие на самочувствие, образ жизни, повседневную деятельность;

4–6 баллов – отчётливая симптоматика, вызывающая беспокойство, оказывает незначительное отрицательное влияние на самочувствие, частичные ограничения повседневной деятельности;

7 баллов и более – выраженная тяжелая симптоматика, отчётливое отрицательное влияние на самочувствие, препятствует повседневной деятельности

1. Ангина в анамнезе: нет, эпизодически, систематически (ежегодно, 2–3 раза в год, чаще).
2. Нарушения слуха: нет, справа, слева, постоянно, периодически.
3. Патологические выделения из уха: нет, справа, слева (гной, слизь, серозный экссудат, кровь).
4. Шум в ушах: нет, да, постоянно, периодически.
5. Головокружение: нет, да, постоянно, периодически (системное, несистемное).
6. Дисфония: нет, да, постоянно, периодически, при ОРЗ.
7. Утомляемость голоса: да, нет.
8. Кашель: нет, сухой, продуктивный, постоянный, периодический, в условиях запыленности, загазованности.
9. Сухость, першение, «комок» в горле: нет, да, постоянно, периодически.

Соматические жалобы

1. Утомляемость, раздражительность, бессонница, вялость, плаксивость, обидчивость, снижение памяти, головная боль.
2. Онемение или покалывание кончиков пальцев: нет, да.
3. Повышенная потливость: нет, да; зябкость: нет, да, постоянно, периодически.
4. Учащение сердцебиения: нет, да, постоянно, периодически.
5. Сухость во рту, жажда, гиперсаливация, отсутствие аппетита.
6. Тремор, акроцианоз, влажность ладоней.
7. Сухость, шелушение кожи, ломкость ногтей, волос; бледность кожи.
8. Наличие отеков: нет, да; кожный зуд: нет, да.
9. Снижение веса: нет, да.
10. Количество родов____, беременностей_____.
11. Нарушения менструального цикла: нет, да, постоянно, периодически.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ОПРОСНИК SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИ КЖ)

Ф. И. О. _____

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья *(обведите одну цифру)*

Отличное 1

Очень хорошее.....2

Хорошее.....3

Посредственное 4

Плохое 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? *(обведите одну цифру)*

Значительно лучше, чем год назад 1

Несколько лучше, чем год назад..... 2

Примерно так же, как год назад..... 3

Несколько хуже, чем год назад 4

Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? *(обведите одну цифру в каждой строке)*

Вопросы	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3

Вопросы	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: *(обведите одну цифру в каждой строке)*

Вопросы	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: *(обведите одну цифру в каждой строке)*

Вопросы	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? *(обведите одну цифру)*

Совсем не мешало 1

Немного 2

Умеренно 3

Сильно 4

Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? *(обведите одну цифру)*

Совсем не испытывал(а) 1

Очень слабую.....2

Слабую 3

Умеренную.....4

Сильную 5

Очень сильную……6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? *(обведите одну цифру)*

Совсем не мешала.....1

Немного 2

Умеренно 3

Сильно 4

Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. *(обведите одну цифру)*

Вопросы	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? *(обведите одну цифру)*

Все время 1

Большую часть времени 2

Иногда..... 3

Редко……4

Ни разу..... 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? *(обведите одну цифру в каждой строке)*

Вопросы	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
А. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Интенсивность боли (BP).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы).