

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М. Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи

САВУШКИНА Елизавета Юрьевна

**Иммунологические характеристики ремоделирования слизистой
оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном
риносинусите**

3.1.3. Оториноларингология

3.2.7. Иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н. Егоров Виктор Иванович

профессор, д.м.н.

Курбачева Оксана Михайловна

МОСКВА – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Общие сведения о полипозном риносинусите.....	18
1.2. Ремоделирование слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите	27
1.3. Особенности процессов ремоделирования при других заболеваниях полости носа и околоносовых пазух	39
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	44
2.1. Характеристика участников исследования	44
2.2. Морфологическое исследование полипозной ткани	47
2.3. Определение формы бронхиальной астмы участников исследования .	48
2.4. Аллергологические методы обследования	48
2.5. Метод выделения РНК, кДНК в полипозной ткани	49
2.6. Определение экспрессии генов <i>IL-25</i> , <i>TSLP</i> , <i>IL-33</i> методом полимеразной цепной реакции в реальном времени	50
2.7. Определение уровня экспрессии целевых генов факторов роста в полипозной ткани	51
2.8. Статистический анализ данных	52
ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА	54
3.1. Характеристика фенотипов полипозного риносинусита	54
3.1.1. Результаты сбора анамнеза, осмотра и инструментальных методов исследования	54
3.1.2. Результаты аллергологического обследования	61

3.1.3 Анализ контроля состояния полипозного риносинусита и бронхиальной астмы по данным опросников 63

3.2. Изучение уровней экспрессии генов факторов роста, «эпителиальных аларминов» и их влияние на процесс ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита..... 66

3.2.1. Локальная экспрессия генов факторов роста в полипозной ткани 66

3.2.2. Уровень экспрессии генов *IL-25*, *IL-33* и *TSLP* в полипозной ткани...75

ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА78

4.1 Результаты морфологического исследования полипозной ткани при разных фенотипах полипозного риносинусита78

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТАННЫЙ СВОДНЫЙ АЛГОРИТМ ПОДБОРА ТЕРАПИИ ДЛЯ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВОСПАЛЕНИЯ... 100

5.1. Современное представление о течение полипозного риносинусита в сочетании с патологией дыхательных путей 100

5.2. Сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов полипозного риносинусита103

5.3. Оценка эффективности разработанных сводных алгоритмов подбора терапии для разных фенотипов полипозного риносинусита110

5.3.1. Подробный анализ использования разработанных сводных алгоритмов подбора терапии для лечения больных с разными фенотипами полипозного риносинусита124

5.4. Персонализированный подход в лечении разных фенотипов ПРС с использованием сводного алгоритма подбора терапии на примере клинических случаев.....	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	146
ПРИЛОЖЕНИЕ №1	174
ПРИЛОЖЕНИЕ №2.....	178
ПРИЛОЖЕНИЕ №3.....	180

Введение

Актуальность темы исследования

Полипозный риносинусит (ПРС) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением верхних дыхательных путей, основным клиническим проявлением которого является образование полипов и их рецидивирующий рост. На сегодняшний день, ПРС представляет собой одну из самых актуальных проблем современной оториноларингологии. По данным Международной консенсусной конференции по полипам носа (Москва, 2014 г.), в последнее время отмечается тенденция к увеличению роста заболеваемости на 2-4 % каждый год, чему способствуют ряд факторов: неблагоприятная экологическая обстановка вследствие роста урбанизации, курение, профессиональные вредности и хронические заболевания.

По данным Европейского согласительного документа по хроническому риносинуситу и назальным полипам (EPOS 2020) от 2 до 4% населения Европы страдают ПРС, а в США данный показатель составляет около 1-4% от общей популяции. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, выявили ПРС у 1-1,3% обследуемых больных с хроническим риносинуситом.

Таким образом, распространённость данного заболевания в нашей стране может составлять до 1,5 млн. человек [1]. При этом, частота рецидивов составляет 60%, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), лекарственная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аллергический ринит (АР), что отягощает течение ПРС [2,3].

В основе патогенеза хронического риносинусита без полипов лежит воспаление, развивающееся преимущественно с участием нейтрофилов и Т-лимфоцитов 1 типа, а для ПРС характерно Т2-воспаление. В свою очередь, ПРС подразделяется на европейский тип, где полипозная ткань на 77—85% представлена эозинофилами, и на азиатский тип с преобладанием нейтрофилов.

В настоящее время не существует единого мнения об этиологических факторах и патогенетических механизмах, лежащих в основе развития ПРС, поэтому данное заболевание считается мультифакторным. Однако множество исследований пришли к выводу, что основой патологического процесса, ведущего к образованию полипов, является аномальный иммунный ответ вследствие воздействия на респираторную слизистую оболочку триггерных агентов, включая респираторные вирусы, биопленки, состоящие из кокковой флоры и включений грибов, а также аллергены и поллютанты. Все они способны вызвать развитие персистирующего эозинофильного воспаления, приводящего к ремоделированию слизистой оболочки верхних дыхательных путей с последующим формированием полипозных вегетаций [2,15].

В клинической практике нередко встречается сочетание ПРС с аллергическими заболеваниями (АЗ), а именно с БА и/или АР, непереносимостью НПВП (до 90%). Ранее они рассматривались как независимо друг от друга протекающие заболевания. Но в последнее время появились публикации, доказывающие взаимосвязь ПРС с БА и АР [13-15,17]. Также есть данные о том, что АР и атопическая БА имеют схожие механизмы патогенеза, а ранее проведенные исследования подтверждают частое сочетание атопической БА с АР. Примерно у 45-69% пациентов с АР в будущем развивается БА, у 60-70% детей с астмой выявляются симптомы АР. Такой процесс можно объяснить тем, что воспаление верхних дыхательных путей способствует длительному воспалению нижних дыхательных путей, тем самым активируя процессы ремоделирования в них (и наоборот) и приводя к более тяжелому (высокая частота обострений) рефрактерному течению ПРС и БА, что требует длительного лечения [3, 17].

В связи с увеличивающимся ростом заболеваемости ПРС, а также при его сочетании с АЗ, который плохо поддается консервативному лечению, актуальной задачей является поиск новых методов для их диагностики и терапии. Однако, это возможно только при детальном понимании молекулярных и клеточных механизмов формирования ПРС и АЗ [4-6,15].

Эпителий верхних дыхательных путей состоит из псевдостратифицированных, реснитчатых, столбчатых эпителиальных клеток, которые являются барьером между внешней средой и клетками субэпителиального пространства. При контакте с аллергеном эпителиальные клетки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) выделяют эпителиальные алармины, такие как IL-25, стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) и IL-33.

IL-25 относится к семейству цитокинов IL-17 и в основном вырабатывается эпителием в ответ на контакт с аллергеном, тем самым запуская каскад иммунопатологических реакций, с привлечением эозинофилов, врожденных лимфоидных клеток и тучных клеток в очаг воспаления [248]. IL-25 может также усиливать производство эпителием большего количества других мощных врожденных цитокинов, таких как IL-33 и TSLP, таким образом усиливая аллергическое воспаление [23]. Кроме того, IL-25 принимает участие в ремоделировании дыхательных путей, способствуя развитию фиброза [104].

Согласно литературным источникам, IL-33 усиливает T2-иммунный ответ на аллерген и может активировать клетки, участвующие в патогенезе ПРС и БА (тучные клетки, базофилы, эозинофилы и т.д.), высвобождаясь при повреждении различных структурных (эпителиальных, эндотелиальных) клеток, запускает локальный воспалительный ответ, привлекая и активируя клетки второго типа (Th2, ILC2), что в свою очередь способствует развитию фиброза тканей и полипов [80-81,141].

TSLP также играет потенциально важную роль в развитии T2 воспаления, он усиливает продукцию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) и дендритных клеток, которые обрабатывают информацию и способствуют дифференцировке наивных T-клеток.

Процесс ремоделирования при ПРС включает в себя структурную перестройку слизистой оболочки полости носа и ОНП, приводя к патологическим изменениям в собственной пластинке эпителия, отеку, фиброзу и образованию полипов [139]. В основе данного процесса лежит

эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), когда в результате повреждения и нарушения репарации, эпителиальные клетки приобретают свойства мезенхимальных и дифференцируются в миофибробласты [147-151]. Кроме того, увеличивается продукция и выделение факторов роста, которые являются основными регуляторами данного процесса [152]. Известны следующие факторы роста, которые потенциально могут участвовать в процессах ремоделирования при ПРС: трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), эпидермальный фактор роста (EGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор, активирующий В-клетки (BAFF) и лиганд, активирующий пролиферацию (APRIL). При этом, известен тот факт, что повышение уровня BAFF [79] способствует активации и выживанию субпопуляций В-клеток и антител в полипах. Однако, информации в литературных источниках недостаточно, чтобы до конца понять их роль в патогенезе ПРС и в особенности при сочетании с АЗ [90,190].

Таким образом, изучение факторов роста, «эпителиальных аларминов», морфологических особенностей полипозной ткани при разных фенотипах ПРС, имеет большое значение по нескольким причинам.

Во-первых, будет раскрыта роль этих цитокинов в патогенезе ПРС и в процессах ремоделирования слизистой оболочки полости носа и ОНП. Во-вторых, будут определены отличия в их составе и количестве в полипозной ткани в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих АЗ. В-третьих, эти белки могут стать потенциальными биомаркерами, используемыми при отборе больных для проведения того или иного вида лечения. В-четвертых, выявление особенностей морфологии полипозной ткани при разных фенотипах ПРС поможет соотнести эти результаты с молекулярными характеристиками и определится с тактикой дальнейшего лечения.

Наконец, каждая из описанных молекул, имеет потенциал стать мишенью для новых таргентных препаратов, используемых для лечения ПРС.

Степень разработанности темы

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, посвященные раскрытию особенностей патогенеза ПРС, изучение иммунологических характеристик ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите остается актуальной проблемой в современной оториноларингологии. В настоящее время описаны различные фенотипы ПРС, но не существует единого мнения по данной проблеме.

На сегодняшний день кластерное разделение на основе иммуногистохимического анализа биомаркеров в ткани полипа или слизистой оболочки полости носа [231] является одной из ведущих классификаций ПРС, которая позволила создать современные таргентные препараты. Но необходимо дальнейшее изучение молекулярных особенностей патогенеза ПРС, так как существуют и другие звенья в данном воспалительном процессе, отвечающие за рецидивирование ПРС.

Таким образом, необходимо более детально изучить именно процессы ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при ПРС, так как это очень важно для понимания патогенеза заболевания, а также для улучшения диагностики и своевременной профилактики рецидивирующего роста назальных полипов.

Цель исследования – дать характеристику процессам ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний дыхательных путей.

Задачи исследования

1. В полипозной ткани у больных с разными фенотипами ПРС определить факторы роста (*EGF*, *VEGF*, *FGF*, *GM-CSF*, *BAFF* и *APRIL*) и оценить их влияние на течение ПРС в исследуемых группах.
2. При разных фенотипах ПРС провести корреляционный анализ морфологических изменений полипозной ткани с полученными данными об экспрессии генов эпителиальных аларминов (*IL25*, *IL33* и *TSLP*) для персонализированного подбора таргетной терапии больных ПРС.
3. Провести корреляционный анализ морфологических изменений полипозной ткани при разных фенотипах ПРС с факторами роста.
4. На основании результатов исследования разработать сводный алгоритм подбора терапии для больных с разными фенотипами ПРС и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

1. Впервые было обнаружено, что у больных из группы «ПРС» выявлена высокая экспрессия гена *VEGF* по сравнению с другими группами, что дает основание предположить ведущую роль гена *VEGF* у пациентов с ПРС без коморбидной патологии. Тем самым это следует учитывать при разработке персонализированной терапии для данной категории больных.
2. Впервые в полипозной ткани у пациентов с разными фенотипами ПРС был проведен анализ *GM-CSF* и выявлено, что он не детектировался в полипозной ткани во всех исследуемых группах, что объясняется его преимущественным участием именно в T1-опосредованном иммунном ответе, а ПРС и БА, как известно, характеризуются именно T2-опосредованным иммунным ответом.
3. Впервые в полипозной ткани у пациентов с разными фенотипами ПРС проведена экспрессия гена *BAFF* в ткани полипа, в результате было обнаружено статистически значимое повышение экспрессии данного гена в группе «ПРС+БА-IgE» и «ПРС» по сравнению с группой «Норма». Кроме

того, в группе «ПРС+БА-IgE» экспрессия гена *BAFF* была значительна выше по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE».

4. Впервые в полипозной ткани у пациентов с разными фенотипами ПРС обнаружено статистически значимое снижение экспрессии гена *APRIL* в биологических образцах группы «ПРС+БА+IgE», «ПРС+БА-IgE» и «ПРС» по сравнению с группой «Норма».

5. Впервые в полипозной ткани определена экспрессия генов факторов роста, «эпителиальных аларминов», а их результаты были соотнесены с морфологическими изменениями полипозной ткани, оценена их роль в течение разных фенотипов ПРС.

6. Впервые был разработан сводный алгоритм подбора терапии с учетом клинических, молекулярных, морфологических механизмов воспаления для разных фенотипов ПРС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в выявлении особенностей патогенеза ПРС в сочетании с аллергическими заболеваниями, а именно с атопической и неаллергической формой БА, где воспалительный процесс происходит с участием факторов роста, «эпителиальных аларминов», что приводит к ремоделированию слизистой оболочки.

Полученные данные об экспрессии факторов роста в биологических образцах показали, что сочетание ПРС и БА приводит к изменению в процессах ангиогенеза и пролиферации эпителиальных клеток дыхательных путей отличным от тех изменений свойственных для них как каждого отдельного заболевания. Полученные результаты подтверждают тот факт, что пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой характеризуются наиболее выраженным локальным воспалительным и фиброзным процессом, тем самым это объясняет частую неэффективность проводимой терапии. Поэтому дальнейшее изучение данных факторов роста

позволит понять какие именно клетки в большей степени отвечают за продукцию факторов роста, а в частности, необходимо изучить взаимоотношения и биологические эффекты BAFF и APRIL. Предполагается, что BAFF и APRIL занимают одну из ведущих позиций в развитии воспалительного процесса и формировании полипозной ткани.

Результаты морфологического исследования показали, что каждый тип полипозной ткани имеет свои структурные особенности, которые влияют на клиническое течение заболевания. Поэтому, подбор терапии должен осуществляться с учетом морфологических особенностей полипозной ткани у больных с ПРС.

Данные цитокины обладают различными биологическими свойствами, поэтому работа носит уточняющий характер и расширяет представление о их роли в патогенезе ПРС и сопутствующих заболеваний дыхательных путей.

С клинической точки зрения, полученные результаты свидетельствовали о взаимовлиянии ПРС и аллергии. При этом было показано, что сочетание ПРС с atopической БА приводит к неконтролируемому и рецидивирующему течению как ПРС, так и БА, что подтверждается клинико-лабораторными и инструментальными данными. Кроме того, у пациентов с ПРС в сочетании с неаллергической формой БА было отмечено тяжелое и неконтролируемое течение ПРС и БА по сравнению с другими исследуемыми группами, что также коррелировало с результатами экспрессии цитокинов и морфологическими данными.

Методология и методы исследования

В диссертации применен сравнительно-проспективный метод исследования. Все исследования в работе выполнялись, соблюдая набор этических принципов, касающихся исследовательской этики с участием людей, разработанные Всемирной медицинской ассоциацией (последняя редакция от 2013). Также мы руководствовались этическими принципами Совета международных научно-медицинских организаций (СМНМО,

редакция от 2016 года) и статьей «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (№ 68 ФЗ).

Протокол настоящего исследования (протокол №2 от 10.02.2022 г.) был одобрен Комитетом по этике «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области (директор - заслуженный врач РФ, к.м.н. Соболев К.Э.) (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого Совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 28.03.2022).

Участие в исследовании являлось добровольным, где набор пациентов в основном проводился на амбулаторном приеме в консультативно-диагностическом центре (КДЦ) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также в условиях хирургического отделения с Дневным стационаром (ДС КДЦ) и отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Консультация аллерголога-иммунолога, определение экспрессии генов факторов роста, «эпителиальных аларминов», проводилась в ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России (директор - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, Хаитов М. Р.) при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00272.

Морфологическое исследование полученного материала, проводилось сотрудниками патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При этом до включения в исследование добровольцы давали свое устное и письменное согласие. После подписания информированного согласия на участие в исследовании всем добровольцам проводилось скрининговое обследование.

В подготовке к исследованию и его выполнении можно выделить несколько этапов: первоначально, сделан обзор литературы (зарубежной и отечественной) для оценки актуальности работы, направленности ранее

проведенных исследований. Проблема полипозного риносинусита многолика, что является предметом интереса для большинства исследователей, но до сих пор до конца не изучены молекулярные механизмы процессов ремоделирования слизистой оболочки при ПРС, особенно при сочетании с коморбидными заболеваниями. На следующем этапе проводился набор пациентов с последующим их обследованием и разделением на группы. На заключительном этапе проведен анализ полученных данных исследования и их статистическая обработка, представлен сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов ПРС на основе результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациентам с рецидивирующим полипозным риносинуситом первым этапом необходимо проведение морфологического исследования полипозной ткани для определения преобладающих структурных изменений (отек, эозинофилия или фиброз). Выбор тактики дальнейшего лечения (хирургическое вмешательство и\или консервативная терапия) должен осуществляться с учетом данных особенностей, а также клинических и лабораторных маркеров воспаления.
2. В процессе ремоделирования слизистой оболочки носа при ПРС ключевую роль играют факторы роста *FGF* и *BAFF*, но не *EGF*, *VEGF* и *APRIL*. Факторы роста (*FGF* и *BAFF*), «эпителиальные алармины» (*IL-25*, *IL-33*, *TSLP*) и их роль в формировании ремоделирования при ПРС необходимо рассматривать для создания новых биологических препаратов для терапии полипозного риносинусита, что является эффективным средством лечения данной категории больных.
3. Разработанный сводный алгоритм подбора терапии для больных с разными фенотипами ПРС помог объединить раннее известные способы лечения ПРС с новыми методами с соблюдением принципов персонализации.

Степень достоверности и обработки результатов работы

Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством проведенных исследований пациентов с применением современных методов (обследовано и пролечено 96 пациентов). Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подтверждены убедительными данными, представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов статистической обработки информации.

Соответствие диссертация Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Иммунологические характеристики ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите» соответствует Паспорту специальности 3.1.3. Оториноларингология (медицинские науки) и специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки). Результаты исследования, представленные в работе, помогут в лечении пациентов с разными фенотипами ПРС, снизить процент рецидивирования полипозного риносинусита, улучшить качество жизни больных.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выполнении всей научно-исследовательской работы. Сам проводил обследование пациентов, забор материала для работы, деление пациентов на группы, их подготовкой к лечению. Также автор участвовал в определении экспрессии генов факторов роста и эпителиальных аларминов в полипозной ткани, исследовании ее морфологических особенностей. Автор проводил статистическую обработку данных, разработал сводный алгоритм подбора терапии разных фенотипов ПРС, написал текст диссертации.

Внедрение в практику результатов исследования

Разработанный сводный алгоритм подбора терапии для больных с разными фенотипами ПРС внедрен в практику оториноларингологического отделения и КДЦ ДС ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Также материалы кандидатской диссертации в рамках лекционного курса по патологии носа и околоносовых пазух внедрены в образовательный процесс на кафедре оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для ординаторов, аспирантов и курсантов.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации апробированы на заседании секции «Хирургия» №15 Ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского и отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (16 июня 2022 года).

Основные положения диссертации доложены на:

- 1) Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (21 мая 2021 г, Самарканд);
- 2) XX съезде оториноларингологов с международным участием (6-9 сентября 2021 г., Москва);
- 3) X Петербургский форум оториноларингологов России (27-29 октября 2021 г., Санкт-Петербург);
- 4) VI Всероссийский форум с международным участием Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи (13-14 октября 2022 г., Москва);
- 5) Научно-практической конференции «Весенний Консилиум. Просто о сложном» памяти академика РАМН, д.м.н., профессора Ю.М. Овчинникова (15 марта 2023 г., Москва);
- 6) Одиннадцатом международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (19-21 июня 2023 г., Санкт-Петербург).

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 8 печатных работ в журналах, из них 7 рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ и 3 Scopus.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация написана на 181 страницах машинописного текста (Times New Roman). Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 17 отечественных и 237 зарубежных источников, приложения. Работа иллюстрирована 60 рисунками, 17 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о полипозном риносинусите

1.1.2. Эпидемиология хронического риносинусита и полипозного риносинусита

Риносинусит является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) [8].

По времени возникновения и длительности течения различают острый (продолжительность не более 12 нед.) и хронический риносинусит (продолжительность более 12 недель). Острые риносинуситы разделяют на вирусные и бактериальные риносинуситы, а хронические — с наличием носовых полипов и без носовых полипов [8,9,44]. Хронический риносинусит (ХРС) — это гетерогенное заболевание, при котором хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП сопровождается совокупностью симптомов, а именно заложенностью носа, выделениями из него, болью и\или ощущением давления в проекции ОНП, нарушением и\или потерей обоняния (аносмия), общей слабостью, малопродуктивным кашлем, длительностью более 12 недель [33,45,92,229]. Заболеваемость ХРС за последние несколько лет заметно увеличилась и по оценкам экспертов им страдает около $11,61 \pm 5,47\%$ взрослого населения планеты [8,9,33].

Полипозный риносинусит (ПРС) является наиболее социально-значимым заболеванием, негативно влияющим на качество жизни больных, а также экономически затратным для здравоохранения во всем мире. По статистике в России ПРС страдают около 1 млн. 500 тыс. человек, а в США - 30—35 млн. человек. Согласно EPOS 2020 в Европе частота заболеваемости ПРС составляет около 2—4,3% от всего населения [2,97].

По данным А.С. Лопатина ПРС был диагностирован у 1,02% пациентов, проживающих в Москве [8]. Согласно результатам зарубежных исследований, распространенность ПРС в Корее составила 2,5%: у мужчин - 3,2%, а у женщин - 1,9% [67], в Китае - 1,1% [211]. По подсчетам В.Р.В. Varma и

G.V.Kumar (2017) в Телангана (Индия) ПРС был выявлен у 42,4% пациентов, где 43,7% приходится на мужчин, а 40% - на женщин [238].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ПРС на сегодняшний день остается одной из самых актуальных проблем во всем мире, где поиски для ее решения продолжаются.

1.1.2.1 Общие представления об этиопатогенезе полипозного риносинусита

ПРС характеризуется образованием и рецидивирующим ростом полипов. Это приводит к недостаточности носового дыхания, зависимости от постоянного использования интраназальных глюкокортикостероидов (иГКС), потребности в неоднократных хирургических вмешательствах [225-226]. Кроме того, ПРС оказывает негативное влияние на качество жизни больных, что выражается в нарушении сна, снижении социальной активности, а также характеризуется другими физическими и психологическими проблемами [224,243].

Фенотипы ХРС имеют разные механизмы патогенеза, ХРС без полипов характеризуется преобладанием Т1-иммунного ответа, а ПРС – преобладанием Т2-иммунного ответа.

ПРС составляет приблизительно 20% от всех ХРС, сопровождаясь более тяжелым клиническим течением [8].

По морфологическому строению полипы классифицируют на 4 типа [2,12]:

- 1) отечный, эозинофильный, или аллергический тип полипов (наиболее часто встречаемый тип и составляет около 85% всех полипов);
- 2) фиброзно-воспалительный тип, для которого характерно хроническое воспаление и метаплазия поверхностного эпителия;
- 3) железистый тип (довольно редкий тип, характеризуется выраженной гиперплазией серозно-слизистых желез, в остальном похож на отечный тип полипов);
- 4) атипичный тип (требует дифференцировки с неоплазией);

Безусловно, существует множество теорий, описывающих патогенез ПРС, каждая из которых имеет разные причины возникновения хронического воспаления в полости носа и ОНП, что требует индивидуального подхода в лечении таких пациентов. Однако, результаты многочисленных клинических исследований не учитывают особенности молекулярных изменений при ПРС, а в частности при сочетании с коморбидными заболеваниями. Поэтому это остается важным вопросом для дальнейшего совершенствования программ скрининга, диагностики и терапии.

1.1.2.2. Теория нарушения аэродинамики полости носа и околоносовых пазух

Первоначально причиной развития хронического воспаления в полости носа и ОНП считалось нарушение их аэрации и/или частичная или полная блокады соустьев. Согласно этой теории, ведущую роль в патогенезе ПРС занимают патологические изменения в области остиомеатального комплекса, нарушение анатомии перегородки носа, носовых раковин, что приводит к постоянному воздействию потока воздушной струи на одно и то же место слизистой оболочки (до 25-30 тысяч раз в сутки), вызывая в свою очередь выработку колонестимулирующего фактора. Тем самым в слизистой оболочке накапливаются лимфоидные клетки [11], а патогенные микроорганизмы в данных условиях находятся в более длительном контакте со слизистой оболочкой, что создает благоприятную среду для их жизнедеятельности [12]. Чаще всего, у данной категории больных развивается локальный полипозный процесс, но не двусторонний. Поэтому данной группе пациентов с ПРС рекомендуют хирургическое лечение. Восстановление нормального носового дыхания и потока воздушной струи в полости носа и ОНП, избавляет таких пациентов от полипов.

1.1.2.3. Теория развития эозинофильного воспаления слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух в ответ на контакт с антигеном

С клинической точки зрения эозинофильный ПРС относится к фенотипу, при котором тканевые эозинофилы доминируют среди воспалительных клеток в составе полипозной ткани [30-31,33]. Известно, что верхние дыхательные пути вследствие постоянного контакта с внешней средой заселены грибами и бактериями, которые могут приводить к хроническому эозинофильному воспалению и, как следствие, к ПРС [26,77,219]. Например, воздействие грибковой инфекции [34,36,199], стафилококкового суперантигена [245] может вызывать повреждение эпителия и активацию адаптивных иммунных ответов, а также повышать чувствительность к другим микроорганизмам [68,82,183,204]. Механизм развития такого воспаления заключается в следующем: белковые токсины, которые являются мощными активаторами Т-клеток, одновременно связывают молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) на поверхности антиген-представляющей клетки и фрагмент V_{β} Т-клеточного рецептора на поверхности Т-клетки, имитируя таким образом узнавание антигена Т-клеточным рецептором. Такой прямой путь взаимодействия приводит к чрезмерному и нескоординированному ответу Т-клеток, несущих на своей поверхности определённый тип β -субъединиц Т-клеточного рецептора [73,85, 118]. Таким способом активируется от 2 до 20% всех Т-клеток. Большую часть этих клеток обычно составляют $CD4^{+}$ Т-хелперы и $CD8^{+}$ Т-клетки, которые начинают секретировать большое количество цитокинов [110,174]. Переизбыток Т2-цитокинов, как правило IL (интерлейкин)-4 и IL-13, приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа [41,43]. Кроме того, происходит поликлональный IgE-ответ, при этом тканевые антитела IgE обнаруживаются даже у людей, не страдающих атопией, что подтверждает их способность регулировать продукцию IgE [37]. Массивная активация В-клеток усиливает выработку IL-4, IL-5 и IL-13, что

также приводит к образованию IgE и высвобождению гистамина. Антитела IgE часто выявляются у пациентов, у которых течение ПРС ассоциировано с БА, что также способствует длительному эозинофильному воспалению и росту полипов [35-37].

Согласно данной теории, течение ПРС зависит от его фенотипа и факторов, которые его вызывают. Для одной группы больных контроль над заболеванием невозможен до элиминации бактериальных или грибковых патогенов, которые активируют цепь иммунных реакций при длительном нахождении на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Грамотно подобранная антибактериальная или противогрибковая терапия может снизить процент рецидивирования ПРС у таких больных.

1.1.2.4. Теория местного иммунитета в развитие полипозного риносинусита

Другие исследования по изучению причины развития ПРС были направлены на определение роли состояния местной защитной функции слизистой оболочки полости носа. В основе одной из таких теорий лежит пониженная экспрессия или неправильная локализация белков плотных контактов и повышенная проницаемость эпителия, приводящее к нарушению врожденной барьерной функции эпителия дыхательных путей при контакте с антигеном [75]. Цитокины T2-типа, такие как IL-4 и IL-13, могут способствовать их дисфункции [155], Poposki et.al. доказали, что провоспалительные цитокины, например онкостатин M, также участвует в возникновении дефектов в белках плотных контактах и повышении проницаемости эпителия. Особенно это хорошо прослеживается у пациентов, у которых течение ПРС ассоциировано с БА, где в результате патологических процессов, увеличивается поступление чужеродных антигенов в подслизистое пространство, что способствует усилению воспаления [103, 187,218].

Другой важной иммунной функцией эпителиальных клеток дыхательных путей является их способность вырабатывать мощные антимикробные пептиды. Эти пептиды могут действовать либо напрямую, уничтожая

определенные патогены и /или вызывать воспалительную реакцию [173]. Доказано, что несколько семейств антимикробных пептидов экспрессируются эпителиальными клетками дыхательных путей и каждое из них имеет свою направленность действия и функцию. Снижение экспрессии антимикробных пептидов отмечено в смывах со слизистой оболочки полости носа и полипозной ткани [22, 184,208], что может быть связано с общим сокращением количества подслизистых желез в носовых полипах, высокой концентрацией цитокинов 2 типа и/или дефектами активации STAT3, ключевого фактора транскрипции для некоторые из этих пептидов [168]. Независимо от основных механизмов, снижение экспрессии этих ключевых молекул может привести к тому, что эпителий слизистой оболочки полости носа не сможет должным образом обеспечивать адекватную защиту от патогенов.

Таким образом, у пациентов с дисфункцией местного иммунитета, ПРС приобретает рецидивирующий характер, так как под воздействием внешних антигенов, с которыми слизистая оболочка верхних дыхательных путей контактирует постоянно, запускается патологический каскад иммунных реакций, приводящих к персистированию воспаления и образованию полипов. Наблюдение и лечение данной группы пациентов необходимо проводить совместно с врачом-оториноларингологом и аллергологом – иммунологом.

1.1.2.5. Многофакторная теория развития полипозного риносинусита

Согласно данной теории, основополагающим компонентом начала развития хронического воспаления, является воздействие факторов внешней на слизистую оболочку полости носа и ОНП с нарушением местных защитных реакций. Аномальный иммунный ответ со стороны слизистой оболочки полости носа и ОНП на внешние раздражители, приводит персистированию воспаления, активации процессов ремоделирования, и, как следствие, образованию полипов, плохо поддающихся хирургическому и медикаментозному контролю [11, 15, 22, 97].

Безусловно, изучение роли иммунной системы в патогенезе ПРС является основной задачей на сегодняшний день, поэтому большинство исследований направлены на изучение клинико-иммунологических аспектов течения ПРС.

1.1.3. Иммунологическая характеристика полипозного риносинусита

1.1.3.1. Цитокиновый профиль полипозного риносинусита, лежащий в основе его эндотипирования

Полипозная ткань представляет собой плотный воспалительный инфильтрат с рыхлой соединительной тканью, утолщенной базальной мембраной, покрытой преимущественно дыхательным псевдостратифицированным эпителием, где отмечается высокая концентрация эозинофилов, провоспалительных цитокинов и эозинофильного катионного белка (ЕСР) [32, 122]. Чаще всего, ответная реакция на воспаление происходит при взаимодействии нескольких типов клеток, которые относятся к клеткам Т2 типа. Наивные Th0 клетки дифференцируются на Т-хелперные клетки Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и эффекторные Т-хелперные клетки (ТФН) [140,254]. Баланс между этими подтипами Т-хелперов чрезвычайно важен для физиологии иммунной системы слизистых оболочек и может нарушаться при длительных воспалительных процессах [24, 110]. При ПРС воспалительный процесс характеризуется преобладанием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, а также ЕСР и эотаксинов-1 / -2 / -3 [155,157]. Каждый из этих цито- и хемокинов выполняет определенные функции. ИЛ-4 является медиатором и модулятором иммунного и воспалительного ответа, способствует дифференцировке Th0 клеток и в то же время способен подавлять продукцию интерферона (IFN- γ) и Т1-иммунный ответ [99,140]. ИЛ-5 является наиболее важным участником воспаления, активирующий эозинофилы с их последующим сохранением в тканях [71, 75-76,96]. ЕСР и эотаксин помогают в привлечении и их активации [63, 67]. Cho et.al. [66] обнаружили повышенную экспрессию *IL-32* в носовых полипах, который относится к провоспалительным цитокинам и принимает участие в различных воспалительных заболеваниях [55,154]. В настоящее время

известно десять различных изоформ IL-32, функциональные отличия которых остаются до конца неясными, как и их роль в патогенезе ПРС [80]. IL-25, определяемый в полипах полости носа и ОНП, вместе со TSLP эффективно активирует тучные клетки, которые вырабатывают IL-5 и IL-13 [53,104,156]. Другое исследование, проведенное в Балтиморе (Массачусетс, США), выявило, что эпителиальные клетки слизистой оболочки полости носа и ОНП пациентов с ПРС демонстрируют повышенную экспрессию *IL-33* [81], который является хемоаттрактантом для T2-клеток и способствует выработке IL-4, IL-5 и IL-13 [102,164]. Полиморфизм гена рецептора IL-33, подобного рецептору 1 интерлейкина-1 (*IL-1R1*), коррелирует с тяжестью ПРС [190]. IL-25 и IL-33 способны устанавливать связь между эпителиальными клетками и T2-иммунным ответом [58, 170].

Также IL-25, IL-33 и TSLP воздействуют на ILC2 [156,166,170], высокий уровень которых в крови и в полипозной ткани у пациентов с ПРС может свидетельствовать об ухудшении клинической картины со стороны ПРС, особенно при сочетании ПРС и БА [190].

Различные хемокины, такие как хемокиновый лиганд 5 с мотивом CC (CCL5 или RANTES), хемокиновый лиганд 8 с мотивом CXC (CXCL8 или IL-8), CCL23, CCL18, CXCL12 (стромальные клетки -производный фактор 1 α , SDF-1 α) и CXCL13 (привлекающий В-клетки хемокин 1, BCA-1) направлены на избирательное привлечение воспалительных клеток в слизистую оболочку. RANTES был одним из первых идентифицированных хемокинов в полипозной ткани [20, 76]. RANTES является членом семейства хемокинов CC и сильным хемоаттрактантом для эозинофилов и Т-лимфоцитов и в основном секретируется эпителиальными клетками слизистой оболочки полости носа [156]. RANTES также экспрессируется и секретируется в носовых полипах, особенно в полипах с выраженной эозинофильной инфильтрацией. Следовательно, повышенная экспрессия RANTES приводит к увеличению количества эозинофилов в полости носа и активному росту полипов [153].

Poposki и et.al. [187], в результате ряд исследований, выявили высокую продукцию CCL23 и ECP в носовых полипах, что доказывает их взаимосвязь с эозинофильным воспалением. При этом, IL-4 и IL-13 также могут индуцировать экспрессию CCL23 в моноцитах [171,188]. CCL23 является хемоаттрактантом для моноцитов, дендритных клеток и лимфоцитов и вызывает миграцию эндотелиальных клеток через хемокиновый рецептор CCR1 с мотивом CC, который также присутствует в носовых полипах [191]. Кроме того, обнаружена повышенная экспрессия и мРНК CCL18 в полипах полости носа. Макрофаги M2 и тучные клетки, содержат на поверхности CCL18, который активируется T2-цитокинами (IL-4-, IL-13, IL-6 и IL-10) [177,179]. Поскольку родственный рецептор CCR8 был идентифицирован только недавно, роль CCL18 в патогенезе ПРС еще не исследована подробно [110,155,168].

Таким образом, из вышеперечисленного следует, что цитокиновый профиль является основным биомаркером, лежащим в основе эндотипирования ПРС. Деление на эндотипы позволяет применять различные методы в лечение ПРС.

1.1.3.2. Фенотипы ПРС по данным современных исследований.

По результатам исследований российских ученых (д.м.н. Курбачевой О.М., д.м.н. Савлевич Е.Л., к.м.н. Дыневой М.Е.) деление ПРС на фенотипы стоит проводить с учетом сопутствующих заболеваний. Согласно их данным, следует выделять следующие фенотипы ПРС [13, 14, 15]:

- I фенотип – ПРС без сопутствующих заболеваний;
- II фенотип – ПРС в сочетании с АР и атопической формой БА;
- III фенотип – ПРС в сочетании с неаллергической формой БА;

В тоже время, недавно Tomassen et al. доказали, что существует прямая корреляция между клинической картиной ПРС и его эндотипами, что еще раз доказывает необходимость выделять фенотипы для персонализированного подхода в лечение пациентов. Для своевременной диагностики фенотипов

необходима совместная работа смежных специалистов, что поможет также в грамотном подборе терапии [5, 231].

1.2. Ремоделирование слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите

1.2.1. Эпителий слизистой оболочки полости носа и его функции

Механизмы воспалительных заболеваний дыхательных путей связаны с биологическими взаимодействиями между окружающей средой и человеком. Во время эволюции генетика человека и факторы окружающей среды модулировали барьерный гомеостаз, тем самым влияя на предрасположенность к хроническому воспалению дыхательных путей. Респираторный эпителий выполняет важные функции иммунитета, опосредуя части врожденного и адаптивного иммунитета за счет презентации антигена, его распознавания и фагоцитоза. Тем самым изменение барьерных функций дыхательных путей может играть ключевую роль в патогенезе хронического воспаления [29].

Эпителий слизистой оболочки полости носа состоит из нескольких клеток: базальные, бокаловидные, мерцательные и столбчатые клетки без ресничек [107]. Базальные клетки выполняют роль стволовых клеток или клеток-предшественников, которые самообновляются и дифференцируются в другие типы эпителиальных клеток [74,109]. Также они играют центральную роль в гомеостазе тканей, восстановлении и регенерации слизистой оболочки полости носа [110]. Восстановление и ремоделирование эпителия носа — высокоорганизованный процесс самообновления после его повреждения [250]. Нормальный эпителий верхних дыхательных путей состоит из реснитчатых клеток (составляющих 50–90 % клеток), секретирующих слизь бокаловидных клеток и базальных клеток (6–30 %) [126]. Функциональная роль эпителия и терминальная дифференцировка имеют решающее значение для эпителиального гомеостаза. При повреждении недифференцированные базальные клетки мигрируют и пролиферируют в реснитчатые и бокаловидные клетки в поврежденных областях [222]. Более того,

эпителиальные клетки могут дифференцироваться в обратном направлении, посредством плоскоклеточной метаплазии или эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что доказывает быструю и обычно обратимую модуляцию эпителиального фенотипа в сторону мезенхимальных клеток [126,195]. Эпителиальные клетки, подвергшиеся ЭМП, теряют межклеточную полярность и адгезию, становясь мигрирующими, подавляя соединительные белки (такие как E-кадгерин), модулируя организацию своего цитоскелета и приобретая мезенхимальные свойства [126,147]. Аберрантное восстановление приводит к базальноклеточной и бокаловидной гиперплазии, что как правило обнаруживается при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей [252]. Поэтому перспективной теорией патогенеза ПРС является изучение причин дисбаланса между пролиферацией эпителиальных клеток предшественников и их дифференциацией в мезенхимальные стволовые клетки [175-176]. Следовательно, большинство современных исследований, направлены на изучение процессов ремоделирования при ПРС.

1.2.1. Взаимосвязь воспаления и процессов ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите

Выделяют два основных фактора, которые запускают процесс образования полипов полости носа и околоносовых пазух: аномальный механизм ремоделирования, вызывающий механическую дисфункцию эпителия [197], и дисфункция местного иммунитета, которые способствуют персистенции воспалительного процесса [198].

Ремоделирование слизистой оболочки при ПРС может быть как физиологическим, так и патологическим. Воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП вызывает процессы перестройки, что проявляется в виде изменений в отложении белка внеклеточного матрикса (ЕСМ), инфильтрацией макрофагов и лимфоцитов [47]. Структурные изменения эпителия носа включают в себя гиперплазию бокаловидных клеток, плоскоклеточную метаплазию, ЭМП, нарушение эпителиального барьера, отслоение эпителия и

утолщение базальной мембраны [172]. Структурные изменения в собственной пластинке включают отек стромы, фиброз, ангиогенез и гиперплазию подслизистой железы [181]. Различные фенотипы ПРС можно дифференцировать по разным признакам ремоделирования. Например, фиброз и отложение коллагена, больше характерно для ПРС в сочетании с неаллергической формой БА, чем для ПРС в сочетании с atopической формой БА [97]. Эозинофильный тип ПРС демонстрирует утолщение базальной мембраны и отек стромы по сравнению с неаллергическим типом ПРС [129, 234].

В ремоделировании верхних дыхательных путей вовлечены многочисленные медиаторы воспаления, включая факторы роста, ферменты, молекулы адгезии и компоненты ЕСМ [27]. Процессы, происходящие при их ремоделировании, длительное время рассматривались как вторичный процесс, развивающийся на поздних стадиях заболевания из-за персистирующего воспаления. Однако результаты исследований Juan Meng et.al. продемонстрировали, что прямой связи между воспалением и ремоделированием при заболеваниях верхних дыхательных путей может и не быть [114]. Инициаторами ремоделирования могут быть факторы роста, которые способствуют накоплению фибробластов и миофибробластов в полипозной ткани при ПРС [131, 159]. TGF- β 1 запускает пролиферацию и дифференцировку фибробластов в миофибробласты [207,247], которые обладают высокой способностью к секреции белка ЕСМ и играют важную роль в ремоделировании [64,221]. Исследование Wang и et al. [247] по изучению гистологических характеристик полипозной ткани у пациентов с ПРС показало, что большое скопление миофибробластов в области ножки полипов обусловлено активностью TGF- β .

Стоит также отметить, что во время структурной реорганизацией слизистой оболочки носа и ОНП фибробласты являются ключевыми участниками ремоделирования ЕСМ [209-210, 242].

Фибробласты ответственны не только за местное привлечение воспалительных клеток (из-за их способности влиять на выработку различных цитокинов) [205,220,230], но также представляют собой источник внутриклеточных молекул, способных инициировать и усиливать воспаление, в последующем способствуя отложению коллагена [25,65,100]. Компоненты ЕСМ играют существенную роль в воспалительных реакциях, а также могут быть источниками многочисленных структурных изменений от фиброза до сильного отека собственной пластинки [175, 250].

При анализе экспрессии генов цитокинов, отвечающих за ремоделирование тканей, были изучены следующие факторы роста: TGF- β , FGF- β , PDGF- β 2, VEGF. Учитывая, что при неаллергическом типе ПРС преобладает фиброзный процесс, было отмечено увеличение TGF- β 2 и VEGF, а также FGF- β и PDGF. В результате полученные данные, Spencer C. Payne et.al сделали вывод, что фиброз и ремоделирование отражают гипоксическое состояние, преобладающее в околоносовых пазухах при ПРС [149,213]. Кроме того, высокий уровень VEGF позволяет предположить, что тканевая гипоксия может лежать в основе этиологии ПРС. Гипоксия является провоспалительной, что наиболее заметно наблюдается при воспалительных заболеваниях. Таким образом, устранение тканевой гипоксии является вероятным механизмом терапевтического эффекта хирургического вмешательства, особенно при неаллергическом типе ПРС, где анатомическая обструкция и вторичная гипоксия, предположительно, играют основную патофизиологическую роль [117,213].

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод, что ремоделирование дыхательных путей может быть самостоятельным процессом, который возникает под воздействием факторов роста не только на поздних стадиях воспаления, но и начальном этапе. Определить хронологический порядок и связь между воспалением и ремоделированием возможно путем сравнения специфических маркеров воспаления в полипозной ткани.

1.2.2. Морфологическая характеристика слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите

По результатам гистологического исследования, полипы характеризуются стойким воспалением и структурными изменениями, вследствие ремоделирования слизистой оболочки полости носа и ОНП, что отражается в толщине базальной мембраны, изменении плотности распределения желез или их морфологических свойств, стойком воспалении слизистой оболочки, пролиферации сосудов и увеличении сосудистой проницаемости, аномальном отложении ЕСМ с его локальным отеком и деградацией [138,249]. По клеточному составу, полипы состоят из различных типов клеток в зависимости от фенотипа ПРС: эпителиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные сосудистые клетки, эозинофилы, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, В-клетки, макрофаги, тучные клетки и дендритные клетки, которые выполняют разные функции, влияющие на клинический прогноз течения ПРС [188]. Эпителиальные клетки являются основными клетками, из которых чаще всего образуется полипозная ткань, а фибробласты обеспечивают механическую прочность, создавая опорный каркас для ЕСМ [215,251]. Для активации этих клеток необходимы цитокины, например IL-25 участвует в ремоделировании дыхательных путей, опосредуя накопление коллагена, неоваскуляризацию, гиперплазию и гиперреактивность дыхательных путей в ответ на контакт с антигеном [23,104,214].

Зарубежные ученые, Irina Enache et.al изучили патогистологические признаки полипозной ткани при разных фенотипах ПРС. В результате проведенного исследования, выявлены изменения, происходящие на уровне эпителия слизистой оболочки и подлежащей стромы. Обнаружено, что наиболее частыми изменениями на эпителиальном уровне были: гиперплазия базального слоя, гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны от 10 до 42 мкм. Наиболее важными стромальными изменениями были отек в 88% случаев и инфильтрация эозинофилами в 100% [89].

Гистологическая картина для эозинофильного и неэозинофильного типа полипов будет различна. Эозинофильный тип является наиболее распространенным фенотипом ПРС, встречается в 86% случаев, гистологически характеризуется выраженной гиперплазией бокаловидных клеток, утолщением базальной мембраны с гиалинизацией, наличием эозинофилов и тучных клеток в строме и отеком [19, 74, 93, 107]. Кроме того, могут встречаться такие изменения, как гиперплазия базального слоя, плоскоклеточная метаплазия и инфильтрация воспалительными клетками, в особенности эозинофилами [95, 176].

Еще в одном проведенном исследовании выявлено, что в полипах есть участки базальной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, а иногда могут встречаться и изменения по типу дисплазии [38]. Также может встречаться гиперплазия бокаловидных клеток в сочетании плоскоклеточной метаплазией, что является одними из наиболее частых эпителиальных изменений при ПРС [84].

В исследовании Irina Enache и Elena Ionita et.al [89] изучали патогистологическую характеристику полипозной ткани у пациентов с ПРС, а также при сочетании с БА. Проведен анализ 150 образцов полипозной ткани, которые оценивали по ряду гистопатологических параметров как на уровне эпителия выстилки, так и на уровне стромы. В ходе проведенного исследования были получены следующие результаты:

- большинство полипов покрыты цилиндрическим псевдомногослойным эпителием, при этом в некоторых выявлены участки гиперплазии базального слоя (58%) с участками оголения эпителия (29,3%) и реже с плоскоклеточной метаплазией (10%);

- обнаружена гиперплазия бокаловидных клеток (72,6%), но в большинстве случаев умеренная с редким образованием внутриэпителиальных желез и кист;

- утолщение базальной мембраны является результатом плотного фиброза, который возникает в первую очередь в ретикулярной пластинке [114].

Стоит также отметить, что эозинофильные и неэозинофильные полипы можно отличить по фенотипическим признакам. Неаллергические полипы отличаются более плотной консистенцией в отличие от аллергического типа, которые более хрупкие, отечные и легко рвутся при хирургическом вмешательстве. Данные отличия зависят от количества и плотности коллагеновых фибрилл, пронизывающие полип [213]. Также неаллергические полипы отличаются более выраженной железистой гипертрофией с избыточной секрецией желез [94]. Поэтому в нашем исследовании мы продолжили изучение структурных изменений слизистой оболочки полости носа и ОНП по данным морфологического исследования с последующим соотношением результатов с показателями факторов роста и эпителиальными аларминами.

1.2.3. Роль факторов роста в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при полипозном риносинусите

Согласно концепции «один дыхательный путь - одно заболевание», большинство научных исследователей рассматривают верхние и нижние дыхательные пути как единую систему, выстланную псевдостратифицированным мерцательным столбчатым эпителием [113]. ПРС и БА имеют схожие воспалительные характеристики: преобладание инфильтрации эозинофилов, гиперплазии бокаловидных клеток и иммунного ответа клеток Т2-типа [114-115].

Существует несколько важных отличительных моментов в процессах ремоделирования верхних и нижних дыхательных путей: разрушение эпителия полости носа, псевдоуплотнение базальной мембраны, а также пониженное количество эластаза-положительных клеток по сравнению со слизистой оболочкой бронхов [116]. При ПРС для слизистой оболочки характерно наличие отека, псевдокист, заполненные альбумином и α -2-

макроглобулином, что приводит к процессам гиперплазии [117]. Однако, при ХРС без полипов наблюдается фиброз слизистой оболочки с преобладанием коллагена.

Ремоделирование тканей — это динамический процесс, включающий их структурную реорганизацию. Данный процесс вызывает патологические изменения в собственной пластинке эпителия дыхательных путей и подслизистой оболочке полости носа при ПРС, состоящей из совокупности воспалительных клеток, утолщения базальной мембраны, субэпителиального отека и фиброза [56, 119]. Поэтому ПРС характеризуется диффузным утолщением слизистой оболочки полости носа и ОНП с образованием отечных полипов, с гистологической картиной хронической инфильтрацией мононуклеарными клетками и эозинофилами, ремоделированием дыхательных путей, гиперплазией бокаловидных эпителиальных клеток, повышением уровня α -актина гладких мышц (α -SMA) и миофибробластов, а также утолщением базальной мембраны и отложением коллагена в подслизистом слое [120-125].

ЭМТ является частью этого сложного клеточного процесса, в результате которого эпителиальные клетки теряют свой фенотип и приобретают мезенхимальные свойства в ответ на хроническое воспаление, дифференцируясь в миофибробласты [126-129].

Признаки ЭМТ были обнаружены в тканях носового полипа Lee et al. [129]. Экспериментально доказано, что повреждение эпителия приводит к нарушению его репарации и увеличению продукции и высвобождения TGF- β , который играет важную роль ЭМТ при ПРС [132].

Процессы ремоделирования при БА относительно хорошо изучены; полагается, что их причиной служат факторы роста, выделяемые, предположительно, макрофагами [159], но литературные данные по изучению факторов роста при ПРС противоречивы [160] и недостаточны для понимания их роли в патогенезе ПРС. При этом данные об особенностях экспрессии факторов роста при сочетании ПРС с различными формами БА отсутствуют.

Выделяют следующие факторы роста: трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), эпидермальный фактор роста (EGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор, активирующий В-клетки (BAFF) и лиганд, активирующий пролиферацию (APRIL).

Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1)- цитокин, участвующий в восстановлении и ремоделирование тканей, посредством активации сигналов ЭМТ, способствуя фиброзу, ангиогенезу и накоплению ECM [105,132-133]. TGF- β 1 представляет собой белок массой 25 кДа, который включает 5 изоформ, но только TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 были обнаружены в тканях человека [134-135]. TGF- β 1 опосредует широкий спектр биологических действий, особенно восстановление тканей при большинстве фиброзных процессов, присутствует в эпителиальной выстилке верхних и нижних дыхательных путей, где он выделяется несколькими типами клеток, макрофагами и эпителиальными клетками [108, 136-139]. Тем не менее, отчеты об экспрессии *TGF- β 1* при ПРС спорные. Некоторые авторы утверждают, что *TGF- β 1* увеличивается при полипозе носа по сравнению со здоровой слизистой оболочкой носа или ХРС без полипов, но в этих исследованиях диагностику проводили иммуногистохимическим способом [140-141], в то время как другие исследователи, которые сообщали о противоположных результатах, использовали для диагностики количественные методы, таких как Elisa или ПЦР в гомогенатах полипов полости носа [142-143].

В полипах полости носа нарушена регуляция передачи сигналов TGF- β 1, отвечающего за процесс ремоделирования [144,239]. Также TGF- β 1 играет важную роль в балансе фибринолиза и фиброгенеза. Необходимо учитывать тот факт, что при ПРС паттерны экспрессии *TGF- β 1* различны в строме и эпителии, будучи выше и ниже, соответственно, по сравнению с контрольной слизистой оболочкой носа [39, 223,244].

В полипах полости носа уровни матриксной металлопротеиназы 7 (ММП-7) и матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) повышены, а уровни тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (ТИМП-1) снижены по сравнению с нормальной слизистой оболочкой полости носа [145]. Этот дисбаланс можно частично объяснить ингибирующим действием TGF-β1 на активность ММП-9 через высвобождение ТИМП-1 [146]. По той же причине, активированный TGF-β1 PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) снижен и, следовательно, уровни активатора плазминогена и ММП увеличены по сравнению с пациентами без полипов [147-148]. Передача сигналов TGF-β1 действует как мощный драйвер EMT во время образования и роста полипов, вызывая потерю целостности эпителия и увеличение мезенхимальных маркеров, что подтверждается ингибитором HDAC 1/2 [64, 149]. Все вышеперечисленное, играет роль в ремоделировании и активации фиброзного процесса во время хронического воспаления [246].

VEGF - в норме играет важную регуляторную роль, способствуя экспрессии эндотелиальных адгезивных факторов, модулируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Тем самым VEGF регулирует миграцию эндотелиальных клеток и экспрессию матриксных металлопротеиназ [57,206]. VEGF широко известен как главный проангиогенный фактор, участвующий в процессе неоваскуляризации через VEGF рецептор-опосредованного пути ремоделирования ткани [152]. В проведенном ранее исследовании была показана ведущая роль именно *VEGF* и *TGF-β* при ПРС, но Lee et.al. показали только повышенный уровень растворимой формы *VEGF* в назальном лаваже у пациентов с ПРС. Кроме того, экспрессия *VEGF* в назальном лаваже специфически коррелировала с наличием ПРС. Напротив, *EGF* и *TGF-β* не были повышены в назальном лаваже при ПРС [153].

VEGF - это семейство гомодимерных белков, состоящее из шести членов, включая VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и фактор роста плаценты [130]. VEGF-A, наиболее изученный член семейства VEGF, играет ключевую роль в регуляции неоваскуляризации [111]. CD34, сиаломуцин на

клеточной поверхности, участвует во множестве патофизиологических процессов, включая клеточную адгезию, рекрутирование воспалительных клеток и ангиогенез. CD31, также описываемый как PECAM-1 (молекула 1 адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов), играет решающую роль в ангиогенезе. CD31 и CD34 являются эндотелиальными антигенами, которые использовались для оценки плотности микрососудов в качестве прямых маркеров неоангиогенеза [78,98]. Уровень экспрессии *VEGF-A*, *CD31* и *CD34* значительно увеличены у пациентов с ПРС, также как и экспрессия *VEGF-A* и плотность микрососудов значительно повышены у данной группы пациентов. Matsune et.al. [150] сообщили, что уровни назальной секреции *VEGF* были выше у субъектов с АР по сравнению с контрольной группой. Усиленная секреция *VEGF* в полости носа способствует проницаемости сосудов и отеку слизистой оболочки. Повышенная экспрессия *VEGF*, *CD31* и *CD34* может способствовать формированию назальных полипов.

Таким образом, эти данные показали, что наличие сопутствующих заболеваний, может усиливать процесс перестройки слизистой оболочки полости носа и ее ангиогенез.

Эпидермальный фактор роста (EGF) в первую очередь отвечает за рост и дифференцировку эпителиальных клеток дыхательных путей с помощью рецептора эпидермального фактора роста. Согласно литературным данным EGF [54] индуцирует выработку провоспалительных медиаторов эпителиальными клетками у пациентов с БА, что способствует хемотаксису провоспалительных клеток (эозинофилы и нейтрофилы) [233]. При этом данная провоспалительная активность повышается с увеличением тяжести течения БА, указывая на аберрантность эпителия дыхательных путей у пациентов с БА. Стоит отметить, что у пациентов с ПРС EGF в меньшей степени отвечает за развитие полипозной ткани [167].

Фактор роста фибробластов (FGF) отвечает за стимуляцию процессов ангиогенеза и пролиферации фибробластов, которые приводят к образованию

грануляционной ткани. Также он стимулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку эпителиальных клеток.

В-клетки играют не менее значимую роль в поддержании воспаления при ПРС и БА, при этом ранее было обнаружено значительное количество В-клеток в ткани полипа, локально продуцирующих антитела разных классов. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется роли фактора, активирующего В-клетки (BAFF) [168], так как дифференцированные В-клетки, продуцируя аутоантитела в ткани полипа, индуцируют локальный аутоиммунный воспалительный процесс, который способствует формированию полипа [169]. В связи с этим фактор, активирующий В-клетки, также может играть роль в патогенезе ПРС.

BAFF относится к семейству фактора некроза опухоли (TNF), которые играют важную роль в пролиферации, дифференцировке и созревании В-клеток. BAFF взаимодействует с 3 рецепторами, которые избирательно экспрессируются на В-клетках и плазматических клетках, в том числе рецептор BAFF-R, TACI (трансмембранный активатор и модулятор кальция, а также циклофилиновый лигандный взаимодействующий агент) и антиген созревания В-клеток (BCMA). BAFF-R является мощным регулятором сохранения зрелых В-клеток и продукции IgE через BAFF [183]. В тоже время считается, что TACI подавляет пролиферацию и созревание В-клеток, но играет важную роль в дифференцировке и продукции IgA [184, 185]. BAFF синтезируют множество клеток, такие как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, включая эпителиальные клетки слюнных желез и астроциты [186]. Кроме того, недавно было обнаружено, что BAFF продуцируется эпителиальными клетками бронхов после стимуляции Toll-подобного рецептора (TLR) –3, IFN и TNF [187]. Однако его роль в патогенезе ПРС, а также в сочетании с коморбидной патологией, только начинает изучаться.

Помимо BAFF к семейству TNF- α относится также лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL) [171]. APRIL также связывается с

TAC1 и VCMA, но не с BAFF-R. Кроме того, APRIL как BAFF и факторы роста, может быть вовлечен в эпителиально-мезенхимальные изменения при формировании полипозной ткани. BAFF, APRIL и их рецепторы играют решающую роль в В-клеточном иммунитете.

Таким образом дальнейшее изучение данных факторов роста позволит понять какие именно клетки в большей степени отвечают за продукцию факторов роста, участвующих в формировании полипов.

1.3. Особенности процессов ремоделирования при других заболеваниях полости носа и околоносовых пазух

1.3.1. Ринит и ремоделирование

Ринит — распространенное патологическое состояние, которое является бременем для системы здравоохранения во всем мире [232]. Кроме того, данная патология может быть фактором риска развития других заболеваний как среди взрослого населения, так и среди детей, таких как синусит, астма, тем самым ухудшая качество жизни и психологическое состояние пациентов [128]. Ринит может быть связан со многими этиологическими триггерами: инфекции, аллергены, лекарства, гормональные нарушения и дисфункция нервной системы [236]. На сегодняшний день, ринит классифицируется по трем основным клиническим фенотипам: аллергический ринит (АР), инфекционный ринит и неаллергический неинфекционный ринит (НАР). Однако данная классификация упрощена и не отражает все возможные варианты заболеваний, так как возможно их комбинированное течение, поскольку встречается смешанный фенотип, а различные эндотипы могут пересекаться. Из-за разнообразия патофизиологических механизмов (эндотипы) и клинических симптомов (фенотипы) трудно разработать четкие рекомендации по диагностике и лечению заболевания.

Патогенез ринита заключается в аллергическом и неаллергическом воспалении слизистой оболочки полости носа и ее структурных изменениях.

В нескольких исследованиях изучалось ремоделирование слизистой оболочки носа у пациентов с АР, но данные противоречивы [86]. Степень

утолщения базальной мембраны зависит от отделов носовой полости. В переднем отделе нижней носовой раковины, где преобладает респираторный эпителий, доля утолщения базальной мембраны выше [28,192]. Поскольку данный участок нижней носовой раковины чаще подвержен воздушному потоку, где воздействие аэроаллергенов и раздражителей выше, некоторые аспекты воспалительного процесса и результаты ремоделирования могут представлять собой адаптивный ответ слизистой оболочки носа, что может затруднять проведение качественного сравнительного анализа [21,28,196]. По другим данным, сильная обструкция носа вследствие гипертрофии носовых раковин может приводить к развитию субэпителиального фиброза [72,112,182]. Также есть информация, что в слизистой оболочке у пациентов с персистирующим АР легкой и тяжелой степени с относительно интактным эпителием может быть интенсивное отложение коллагена в поверхностных и подслизистых слоях, значительное утолщение базальной мембраны, опосредованное TGF- β и его профибротическим эффектом [40,119]. Интенсивное отложение коллагена объясняется тем, что аллергическое воспаление усиливает и ускоряет этот физиологический процесс [18,70,119,197]. Более подробно механизмы ремоделирования при различных видах ринита будут рассмотрено в следующих главах.

1.3.2. Ремоделирование при неаллергическом типе ринита

1.3.2.1. Неаллергический ринит с синдромом эозинофилии (NARES)

NARES — хроническое воспалительное заболевание неизвестного происхождения. У всех пациентов с NARES имеется высокая степень хронического эозинофильного воспаления [202]. NARES, на долю которого приходится 14% больных ринитом, характеризуется синдромом назальной гиперреактивности в течение более трех месяцев, отсутствием атопического фактора и выраженной назальной эозинофилией с более чем 20% в общей клеточной популяции [48, 87,101, 167]. Известно, что при данном типе ринита, GM-CSF принимает участие в T2-иммунном ответе в качестве эозинофильного колонестимулирующего фактора путем активации

дендритных клеток [216-217]. Основными источниками GM-CSF при AP являются эпителиальные и эндотелиальные клетки, активированные эозинофилы, Т- и В-клетки, моноциты и макрофаги [203]. Ранее Ohkubo et al [169] продемонстрировали, что эпителиальные клетки являются основным источником CM-CSF в назальном секрете здоровых людей, тогда как у пациентов с AP и NARES основными источниками являются мигрирующие клетки (эозинофилы и лимфоциты) и эпителиальные клетки, индуцированные антигенной стимуляцией. Исследование, проведенное Aleksandar Peric et al показали значительно более высокую продукцию цитокина GM-CSF в слизистой оболочке носа у пациентов с NARES, чем в контрольной группе. При этом уровень эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки носа у больных с NARES в два раза выше, чем у больных с другими формами ринита. GM-CSF может влиять на рост, дифференцировку, пролиферацию и активацию эозинофилов, что объясняет хорошую корреляцию между уровнями GM-CSF в выделениях из носа и количеством эозинофилов. Более того, рецепторное сродство GM-CSF почти в 10 раз сильнее, чем у IL-3 или IL-5 [158,235]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что эозинофилы могут служить важными компонентами естественного иммунитета, а их цитокины, хемокины и факторы роста могут способствовать усилению воспалительных реакций при аллергии и других состояниях.

Поэтому исследования в этой области продолжаются, чтобы понять участие эозинофильных иммуномодулирующих факторов в регуляции аллергического воспаления и других воспалительных состояний, а также в какой степени возможно управлять высвобождением этих факторов для достижения терапевтического эффекта.

1.3.2.2. Медикаментозный ринит

Заложенность носа является одним из наиболее распространенных симптомов, встречающихся в области ринологии. На этом фоне пациенты часто злоупотребляют сосудосуживающими каплями, что оказывает вредное воздействие на слизистую оболочку носа, приводя к метаплазии, дилатации и

гиперемии субэпителиальных кровеносных сосудов. Назальные деконгестанты для местного применения делятся на 2 класса: симпатомиметические амины (например, фенилэфрин) и имидазолы (например, оксиметазолин) [201]. Имидазолы чаще, чем симпатомиметические амины, вызывают рикошетную гиперемию и медикаментозный ринит, предположительно из-за их более продолжительного действия на кровоток слизистой оболочки полости носа [180]. По данным гистологического исследования на животных обнаружено, что эпителий в результате воздействия препаратов становится плоскоклеточным с метаплазией и потерей ресничек с последующей фиброзной гиперплазией бокаловидных клеток, отеком, мононуклеарной клеточной инфильтрацией и железистой гиперплазией [88, 228]. При исследовании эпителия слизистой оболочки полости носа у людей, также была обнаружена гиперплазия, потеря ресничек и увеличение количества бокаловидных клеток, а также подслизистых желез. Кроме того, наблюдалось заметное увеличение количества бокаловидных клеток. Вероятно, данное явление непосредственно вызвано изменениями слизистой оболочки от местных назальных деконгестантов, которые провоцируют вышеперечисленные морфологические изменения. Стоит отметить, что не последнюю роль в процессах ремоделирования при медикаментозном рините играют факторы роста и их рецепторы [69]. EGFR представляет собой мембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 кДа, который активируется такими лигандами, как EGF, TGF- α , гепарин-связывающий EGF, амфирегулин, бетацеллюлин и эпирегулин. Эти белки синтезируются как трансмембранные предшественники и протеолитически расщепляются металлопротеазами с высвобождением зрелого фактора роста, который может взаимодействовать с EGFR и вызывать его активацию [194]. В дыхательных путях здоровых людей EGFR редко экспрессируется, только при возникновении злокачественных опухолей и гиперсекреторных заболеваниях [165]. Экспрессия EGFR является важным механизмом продукции муцина в бокаловидных клетках [54,227]. В

проведенном исследовании Chun-Yu Lin at.al было обнаружено, что иммунореактивность к EGFR была сильнее в гиперпластическом эпителии у пациентов с медикаментозным ринитом, чем в других группах. Таким образом, полученный результат ученые связали с гиперплазией бокаловидных клеток. Данный факт доказывают особую связь между экспрессией EGFR и гиперплазией бокаловидных клеток. Кроме того, подтверждено, что экспрессия муцина в эпителии дыхательных путей опосредована активацией EGFR. Следовательно, активация EGFR через каскад реакций в эпителиальных клетках у больных медикаментозным ринитом указывает на хроническое воспалительное гиперсекреторное состояние [133].

Исследование Shoji Matsune at.al впервые показало, что сосудистая проницаемость слизистой оболочки носа увеличивается под действием VEGF [193,198]. VEGF увеличивает проницаемость сосудов в 20 раз сильнее в слизистой оболочке носа, чем в других областях. Биологические эффекты VEGF опосредованы тремя рецепторами: VEGFR-1, -2 и -3. Известно, что VEGFR-1 и -2 опосредуют физиологический и патологический ангиогенез и повышают проницаемость сосудов, [91,111] тогда как VEGFR-3 опосредует лимфангиогенез [253]. Shoji Matsune at.al продемонстрировали, что блокирование VEGFR-1 или -2 эффективно подавляет повышенную проницаемость сосудов, вызванную VEGF в слизистой оболочке носа дозозависимым образом. Блокирование как VEGFR-1, так и -2 более эффективно, чем любое из них по отдельности. Поэтому VEGFR-1 и VEGFR-2 необходимо иннактировать вместе, чтобы получить сильное ингибирующее действие на повышенную проницаемость сосудов и отек слизистой оболочки носа [212].

Учитывая все вышеперечисленное, можно сделать вывод, что любое воздействие на слизистую оболочку полости носа запускает процессы ремоделирования, но только в результате дисфункции местных защитных реакций они протекает патологически, приводя к фиброзным изменениям.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Первичный осмотр пациентов, их набор в исследование, наблюдение, исследование и лечение проводилось на базе КДЦ ДС и отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В исследовании приняли участие 96 человек, работа проводилась с мая 2019 по август 2021 г.

2.1. Характеристика участников исследования

Отбор пациентов в исследование осуществлялся на основании разработанных критериев включения/невключения и исключения.

Критерии включения в исследование были следующими: добровольное согласие пациента на участие в исследовании с подписанным информированным согласием, возраст от 18 до 75 лет, комплаентность участников исследования, подтвержденный диагноз полипозный риносинусит по данным инструментальных и морфологических исследований, пациенты с тяжелым течением разных фенотипов ПРС.

Критериями неключения являлись: односторонний полипозный риносинусит, нежелание пациента участвовать в исследовании, молодой (младше 18 лет) или пожилой возраст (старше 75 лет), тяжелая сопутствующая патология, которая может повлиять на результат исследования, психические заболевания в анамнезе, беременность.

Критериями исключения был отказ от продолжения исследования, беременность, выявленные в результате морфологического исследования онкологические/или другие заболевания, не соответствующие полипозному риносинуситу.

Затем проводилось формирование групп. В I группу «Норма» отбирались пациенты с вазомоторным и/или медикаментозным ринитом. Для этого учитывались следующие критерии: заложенность носа, попеременное затруднение носового дыхания, слизистые выделения из носа, стекание слизи по задней стенке глотки, эндоскопическая картина (увеличенные нижние носовые раковины с синюшным оттенком, сокращающиеся при анемизации),

зависимость от деконгестантов. Отсутствие аллергических заболеваний по данным анамнеза и исследований.

В II и III группы отбирались пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической и неаллергической формой бронхиальной астмы соответственно. Данное деление проводилось после аллергологического обследования и стандартных методов диагностики бронхиальной астмы, сбора аллергологического анамнеза.

В IV группу отбирались пациенты с полипозным риносинуситом без сопутствующей патологии дыхательных путей.

В результате чего получились следующие группы : I-ая группа (24)– «Норма»; II-ая группа (24) - пациенты с ПРС в сочетании с атопической формой БА (далее «ПРС+БА+IgE»); III-я группа (24) - пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической формой БА (далее «ПРС+БА-IgE»); IV-ая группа (24) – пациенты с ПРС без сопутствующей патологии дыхательных путей (далее «ПРС»).

Для определения тяжести течения ПРС и степени распространенности был проведен ряд диагностических исследований.

В условиях КДЦ ДС в рамках первичного осмотра пациентов с диагнозом «Полипозный риносинусит» проводилось эндоскопическое исследование полости носа. Исследование было выполнено ригидными эндоскопами 0⁰ фирмы «Karl Storz» и при помощи видеоэндоскопического комплекса «Atmos» в положении сидя. Перед обследованием всем пациентам проводилась анемизация слизистой оболочки 0,1% раствором ксилометазолина, и при необходимости, аппликационная анестезия 10% Sol. Lidocaini. После чего, определялась степень распространенности полипозной ткани по шкале Lund-Kennedy:

1. степень распространенности полипозного процесса: 0 - полипы не видны; 1- ограничены средним носовым ходом; 2 - выходят за пределы нижнего края средней носовой раковины в полость носа;

2. отек слизистой оболочки: 0 - отсутствует; 1 - незначительный или умеренный; 2 - полипозное изменение

3. отделяемое: 0 - отсутствует; 1 - слизистое; 2 - густое /плотное и/или гнойное;

По данным МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) околоносовых пазух носа проводилась оценка степени поражения полипозным процессом околоносовых пазух, а также анатомические особенности пациента. Оценка выраженности полипозного процесса проводилась по шкале Lund-Mаскау по следующей схеме: 0 баллов- пазухи пневматизированы; 1 балл - частичное снижение пневматизации; 2 балла – тотальное снижение пневматизации. Дополнительно выполнена оценка состояния остиомеатального комплекса: 0 - нет патологических изменений; 2 – остиомеатальный комплекс не определяется. При тяжелом течении полипозного риносинусита максимальное количество баллов 24.

С целью оценки состояния контроля ПРС использовался опросник SNOT-22 (Sino-nasal outcome nest – 22 questions – опросник контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух) (Приложение 2). Для сбора анамнеза, жалоб проводилось анкетирование (Приложение 3).

Для забора биологического образца ткани полипа полости носа и ОНП за 3 месяца осуществлялась отмена применения следующих препаратов: системные ГКС (СГКС) и антилейкотриеновых препаратов, за 2 недели – иГКС и антигистаминных препаратов системного и местного действия.

Всем пациентам была проведена эндоскопическая полипотомия полости носа и\или функциональная эндоскопическая полисинусотомия околоносовых пазух носа (FESS-операция). Весь полученный материал был помещен в 10% нейтральном растворе формалина при рН 7,2-7,4 и в течение 12-24 часов отправлен в лабораторию для морфологического исследования.

Следует отметить, что все участники исследования были с тяжелой формой течения ПРС с неоднократными хирургическими вмешательствами и курсами консервативной терапии (иГКС и СГКС) в анамнезе.

Пациентам из группы «Норма» проводилось хирургическое вмешательство в условиях отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского под общей анестезией в объеме: септопластика, подслизистая вазотомия нижних носовых раковин, задняя щадящая нижняя конхотомия. Объем хирургического вмешательства был определен в соответствии с основным диагнозом – смещенная носовая перегородка, вазомоторный ринит, подтвержденный по данным осмотра, жалоб, анамнеза и результатам МСКТ ОНП.

2.2. Морфологическое исследование полипозной ткани

Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином [7].

Для получения цветного изображения с последующим морфометрическим анализом стеклопрепараты сканировали при помощи сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2. Для проведения сравнительного морфологического анализа в 3-х группах изучались следующие признаки полипа:

1. Размер полипа – это размер в мм в наибольшем измерении;
2. Строение полипа:
 - 2.1. Выстилающий эпителий – респираторный, наличие плоскоклеточной метаплазии, наличие межэпителиальных лимфоцитов;
 - 2.2. Толщина эпителия – измерение проводили в наибольшей зоне утолщения, в мкм;
 - 2.3. Строма полипа – наличие отека, собственных желез, выраженность и состав воспалительного инфильтрата;

2.3. Определение формы бронхиальной астмы участников исследования

Диагностика БА проводилась врачом аллергологом-иммунологом и основывалась на клинической картине, которая составлялась на основании тщательного сбора анамнеза пациента [17].

Сбор аллергологического анамнеза проводился согласно схеме сбора аллергологического анамнеза врачом аллергологом-иммунологом [16]. При сборе данных учитывалась история появления первых симптомов и наличие связи с аллергенами, лекарственными средствами (НПВП, блокаторы β -адренорецепторов и другие), учитывался контакт с неспецифическими раздражителями (табачный дым, парфюмерия, психоэмоциональные и физические нагрузки), которые могут спровоцировать появление симптомов астмы. Отмечали время суток и год, когда возникли первые симптомы, а также место, тем самым выявляли признаки бытовой и/или эпидермальной сенсибилизации. При этом учитывалась не только информация, собранная при сборе анамнеза, но и данные медицинской документации.

Следующим этапом была оценка состояния контроля БА по данным опросника контроля астмы (Asthma Control Questionnaire, ACQ-7) (Приложение 1), в соответствии с которым пациенты были отнесены к одной из трех групп: контролируемая БА с оценкой по ACQ-7 меньше 1,5 баллов, частично контролируемая БА при количестве баллов 1,5-2 и неконтролируемая БА при числе баллов более 2.

В последующем были проведены стандартные клиничко-лабораторные и инструментальные методы обследования.

2.4. Аллергологические методы обследования

После проведения всех вышеперечисленных процедур пациентам проводились кожные прик-тесты с использованием только стандартизированных диагностических аллергенов. Водно-солевые растворы аллергенов компании АО «Биомед» им. И.И. Мечникова: аллерген из домашней пыли, библиотечной пыли, пера подушек, аллерген эпидермальный

из шерсти кошки и собаки, аллерген *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, которые имели концентрацию 10000 ± 2500 PNU/мл. Также использовались водно-солевые растворы аллергенов АО «НПО» Микроген: микст-аллерген из пыльцы деревьев, луговых и сорных трав, которые имели концентрацию 10000 PNU/мл. Помимо водно-солевых растворов аллергенов использовалась тест-контрольная жидкость компании АО «НПО» Микроген и раствор гистамина 0,1% компании ТОО «Бурли».

Для специфической диагностики лекарственной аллергии к НПВП и ацетилсалициловой кислоте у больных с указанием в анамнезе на непереносимость данных препаратов проводился тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* (по А.Д. Адо). На основании полученных результатов выставлялось заключение о наличии или отсутствии лекарственной аллергии. Положительным тест считается при снижении числа клеток по «Индексу эмиграции» более чем на 30% [16].

Следовательно, информация, полученная в ходе аллергологического обследования, также учитывалась при разделении пациентов на исследуемые группы.

2.5. Метод выделения РНК, кДНК в полипозной ткани

Выделение тотальной РНК производили из суспензии полипозной ткани, полученной путем микроизмельчения с использованием гомогенизатора SilentCrusher S - Heidolph в 5М растворе гуанидин изотиоционата. Полученный гомогенат осветляли с помощью центрифугирования при 10000 об/мин в течение 3 мин. Выделение РНК осуществляли с использованием коммерческого набора GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) по протоколу, рекомендуемому производителем. Концентрацию полученной РНК измеряли с помощью прибора NanoDrop 2000. Тотальную РНК использовали в реакции обратной транскрипции для получения библиотеки кДНК с применением набора РЕВЕРТА-L (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) в соответствии с рекомендациями производителя. При постановке реакции использовали неспецифические гексамерные праймеры,

предлагаемые набором. кДНК-продукты, полученные в результате этих реакций, в дальнейшем использовались для определения экспрессии целевых генов в полипозной ткани.

2.6. Определение экспрессии генов *IL-25*, *IL-33* и *TSLP* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени

Методом РВ-ПЦР определили экспрессию генов *IL-25*, *IL-33* и *TSLP* в полипозной ткани, а в качестве нормализующего гена использовали ген *HB-ACTIN*. Последовательности праймеров и зондов к данным генам представлены в Таблица 2.

В начале приготовили реакционную смесь, где на 1 образец приходилось 8 мкл 2,5 кратной реакционной смеси, 7 мкл ddH₂O, 1 мкл MgCl₂ и 1 мкл готовой смеси содержащей нужный праймер вместе с зондом. Поставили стрипы в криоштатив и раскапали по 17 мкл в стрипованные пробирки. Затем добавили по 3 мкл кДНК необходимого образца и закрыли стрипы, осадив капли. Далее стрипы загрузили в Real Time амплификатор ICycler iQ5 (BioRad) и задали необходимую программу, по окончании которой проанализировали результаты. ПЦР в реальном времени осуществляли с использованием набора реактивов Синтол (Россия) и амплификатора IQ5 (BioRad, США).

Таблица 1. Последовательности праймеров и их зондов для РВ-ПЦР

Ген	Название праймера/зонда	Последовательность
<i>TSLP</i>	прямой	GCCTAACCTTCAATCCCACC
	обратный	TGAGTAGCATTTATCTGAGTTTCCG
	Зонд	(ROX) GGCTGCCTTAGCTATCTGGTGCCCAG (RTQ2)

<i>IL-25</i>	Прямой	GAGATATGAGTTGGACAGAGACTTGAA
	Обратный	CCATGTGGGAGCCTGTCTGTA
	Зонд	(ROX) CTCCCCCAGGACCTGTACCACGC (RTQ2)
<i>IL-33</i>	Прямой	TGATGGTAAGATGTTAATGGTAACC
	Обратный	GCATATTATGAAGGACAAAGAAGG
	Зонд	(ROX) GGTTGCATGCCAACAACAAGGAAC (RTQ2)

Полученные в ходе полимеразной цепной реакции пороговые циклы использовались для расчета величины RQ, которая соответствует уровню экспрессии изучаемого гена относительно нормализующего гена по формуле:

$RQ = 2^{(a-b)}$, где *a* – величина цикла выравнивающего гена; *b* – величина цикла гена-мишени. В дальнейшем на основании данных RQ рассчитывалась относительная экспрессия гена по формуле: Относительная экспрессия = RQ (Образец)/RQ (Среднее значение в группе «Норма»).

2.7 Определение уровня экспрессии целевых генов факторов роста в полипозной ткани.

Выделение тотальной РНК производили из суспензии ткани полипа, полученных путем микроизмельчения с использованием гомогенизатора SilentCrusher S, Heidolph в 5М растворе гуанидин изотиоционата. Полученный гомогенат осветляли с помощью центрифугирования при 10000 об/мин в течение 3 мин.

Выделение РНК осуществляли с использованием коммерческого набора GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, США), по протоколу, рекомендуемому производителем. Концентрацию полученной РНК измеряли с помощью прибора NanoDrop 2000.

Тотальную РНК использовали в реакции обратной транскрипции для получения библиотеки кДНК с применением набора "Синтол" (Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. При постановке реакции использовали неспецифические гексамерные праймеры, предлагаемые набором. кДНК-продукты, полученные в результате этих реакций, в дальнейшем использовались для определения экспрессии целевых генов в ткани полипов.

ПЦР в реальном времени осуществляли с использованием набора реактивов Синтол (Россия) и амплификатора IQ5 (BioRad, США). Методом ПЦР изучали экспрессию генов *EGF*, *VEGF*, *FGF*, *GM-CSF*, *BAFF*, *APRIL* в ткани полипа. В качестве нормализующего гена использовали ген *B-ACTIN*.

Полученные в ходе полимеразной цепной реакции пороговые циклы использовались для расчета величины RQ, которая соответствует уровню экспрессии изучаемого гена относительно нормализующего гена по формуле:

$RQ=2^{-(a-b)}$, где a – величина цикла выравнивающего гена; b – величина цикла гена-мишени.

2.8. Статистический анализ данных

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 10.0. На основании W-критерия Шапиро-Уилка проверялась нормальность распределения представленных групп, где отсутствовало нормальное распределение данные приведены в виде «медиана» и «верхний и нижний квартиль» (Me [Q_{25%}; Q_{75%}]).

Сравнение независимых групп проводилось с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса для оценки значимой межгрупповой изменчивости более чем в двух группах, с применением процедуры множественных попарных сравнений методом Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера (DSCF), различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

С целью определения взаимосвязи размера базальной мембраны и толщины стромы с факторами роста и эпителиальными аларминами, проведен корреляционный анализ, оцененный с помощью коэффициента ранговой

корреляции Спирмена. Статистически значимой корреляционной связью считалось наличие $p > 0.05$. Положительное значение взаимосвязи считалось прямым, отрицательное – обратным. Степень тесноты определялась по шкале Чеддока, умеренное значение корреляции (от 0.3 до 0.5) было приемлемо для подтверждения взаимосвязи признаков.

ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

3.1. Характеристика фенотипов полипозного риносинусита

3.1.1. Результаты сбора анамнеза, осмотра и инструментальных методов исследования

Все пациенты с ПРС были разделены на группы в зависимости от фенотипа по данным анамнеза, осмотра и инструментальных методов исследования.

В II-ую группу были включены 24 добровольца с ПРС в сочетании с БА+IgE. Течение ПРС в данном случае было агрессивное, что отражалось в его частом рецидивировании на фоне проводимой терапии (иГКС, прием антилейкотриеновых препаратов, короткий курс СГКС, проведение хирургического вмешательства - эндоскопическая полипотомия полости носа – 2 раза в год, FESS – 1 раз в год) и данных эндоскопического осмотра полости носа (рисунок 1).

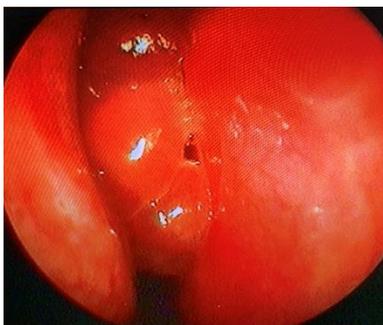


Рисунок 1. Эндоскопический осмотр полости носа при помощи эндоскопа 0⁰ фирмы Karl Storz

Примечание: слизистая оболочка полости носа розового цвета, отечная, нижние носовые раковины резко увеличены, в носовых хода полипы 2-3 степени, практически полностью обтурирующие общий носовой ход, большое количество слизистого отделяемого.

Во III-ю группу были включены 24 добровольца с ПРС в сочетании с БА-IgE. По данным эндоскопического осмотра полипозная ткань розового цвета, фиброзная, отечная. Необходимо отметить, что больные данной группы характеризовались более тяжелым и неконтролируемым течением как ПРС, так и неаллергической БА, что подтверждалось данными инструментального обследования (рисунок 2).

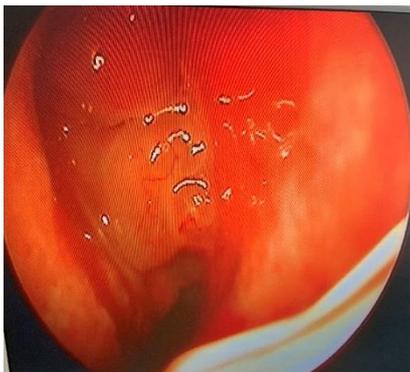


Рисунок 2. Эндоскопический осмотр полости носа при помощи эндоскопа 0° фирмы Karl Storz

Примечание: слизистая оболочка полости носа розового цвета, отечная, фиброзная, обтурирующие носовые ходы, умеренное количество слизистого отделяемого.

В IV-ую группу были включены 24 добровольца с ПРС без сопутствующей патологии дыхательных путей. В данной когорте больных течение ПРС было контролируемым и поддавалось консервативной терапии, что подтверждается в первую очередь данными эндоскопического осмотра полости носа (рисунок 3).

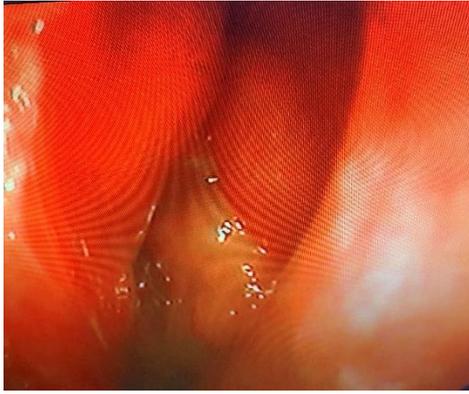


Рисунок 3. Эндоскопический осмотр полости носа при помощи эндоскопа 0° фирмы Karl Storz

Примечание: слизистая оболочка полости носа розового цвета, нижние носовые раковины не увеличены, в носовых хода полипы 1-2 степени, обтурирующие средний носовой ход, незначительное количество слизистого отделяемого, носовые ходы сужены, прослеживаются.

Участниками исследования являлись как женщины, так и мужчины, но в группах «Норма», «ПРС+БА+IgE», «ПРС+БА-IgE» преобладали женщины, за исключением группы «ПРС», где женщин и мужчин было приблизительно в равном количестве, что в процентном соотношении составило 41,67% и 58,33% соответственно (рисунок 4). Кроме того, была проанализирована продолжительность течения ПРС: в группах «ПРС+БА+IgE» и «ПРС+БА-IgE» медиана продолжительности течения ПРС составила около 8,0 лет в обеих группах ([3,0;15,0] и [3,0;16,0] соответственно), а в группе «ПРС» – 6,50 [4,0;20,0] лет, что говорит об отсутствии существенных различий между группами (таблица 2).

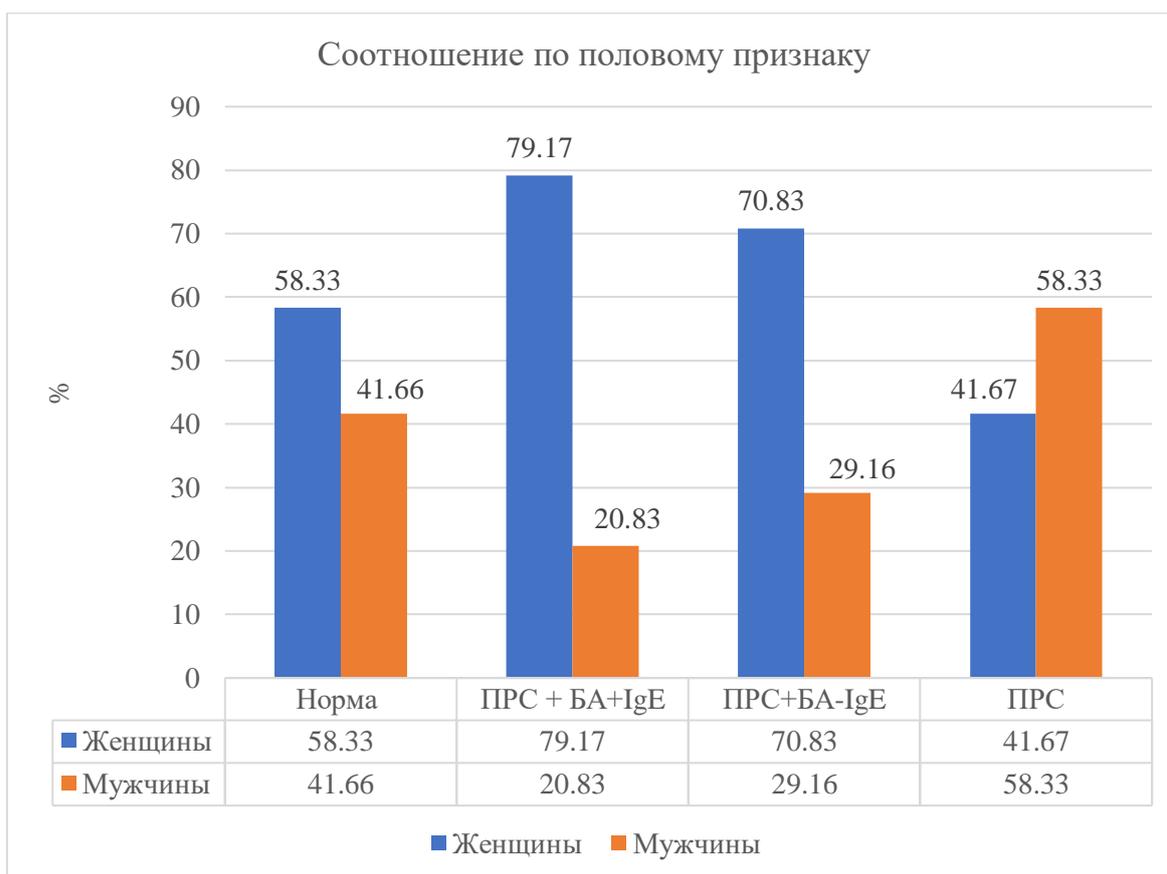


Рисунок 4. Соотношение участников исследования по половому признаку

Одним из критериев тяжести течения ПРС является количество операций в анамнезе. Поэтому была проанализирована частота хирургических вмешательств в анамнезе участников исследования из групп ПРС. Во внимание принималось как количество FESS за время течения ПРС, так и количество полипотомий под местной анестезией в анамнезе (рисунок 5). Согласно полученным данным наибольшее количество операций зарегистрировано в группе «ПРС+БА-IgE» (80,17 %) по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» (67,67%) и «ПРС» (55,17 %), тем самым подтверждая тяжелое и неконтролируемое течение ПРС у пациентов группы «ПРС+БА-IgE» [82]. Кроме того, это доказывает, что на течение ПРС оказывает влияние наличие сопутствующей патологии дыхательных путей.

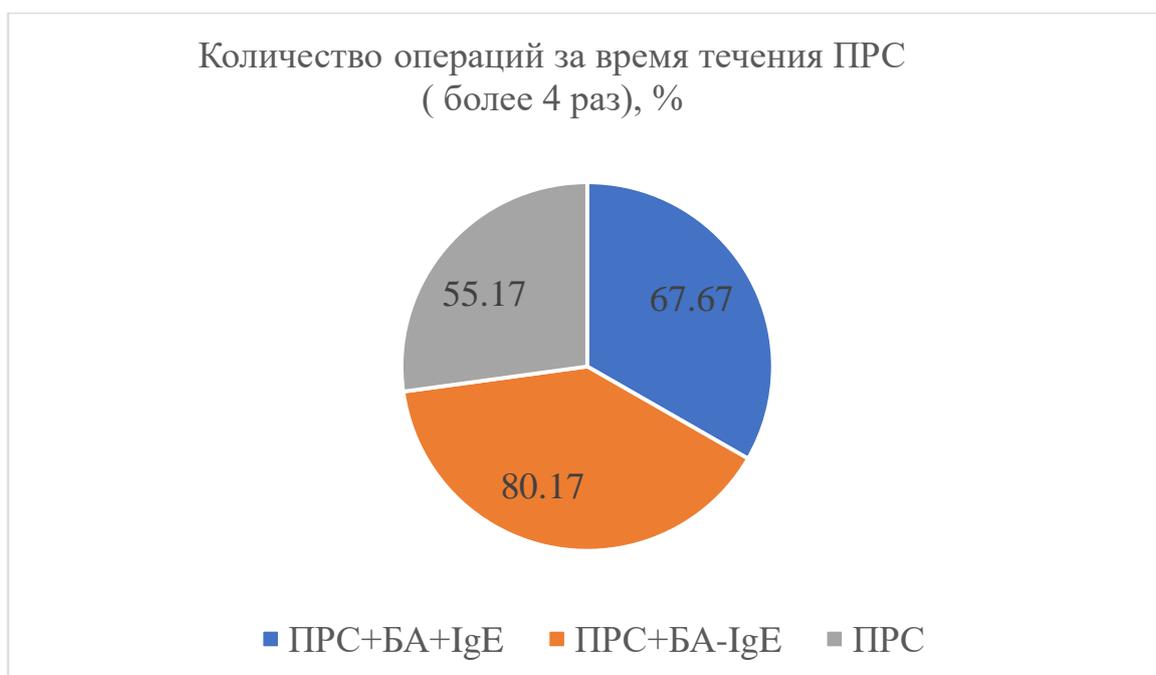


Рисунок 5. Частота хирургических вмешательств в исследуемых группах, %

Учитывая, что в группы проводился набор больных с длительным течением ПРС и с рецидивами и хирургическими вмешательствами в анамнезе, среди всех больных с ПРС (72 пациента) около 40 участников исследования имели максимальный показатель поражения околоносовых пазух полипозным процессом по шкале Lund-Mackay, что соответствует 24 баллам, а по шкале Lund-Kennedy – 4 балла, 26 участников по 23 и 3 балла соответственно, а 6 участников по 22 и 2 балла соответственно, что в процентном соотношении составило 55,6 %, 36,11 %, 8,33 %. По группам, это показатель был распределен следующим образом: 1) 24 и 4 балла «ПРС+БА-IgE» - 33,33%, «ПРС+БА+IgE» - 22,22%; 2) 23 и 3 балла « ПРС+БА+IgE» - 11,1 %, « ПРС» - 25 %; 3) 22 и 2 балла « ПРС» - 8,33 % (рисунок 6). Следовательно, тяжелое течение ПРС было во всех группах, но большее количество участников с максимальным баллами в группе «ПРС+БА-IgE» и «ПРС+БА+IgE», что еще раз подтверждает влияние сопутствующей патологии дыхательных путей на течение ПРС.

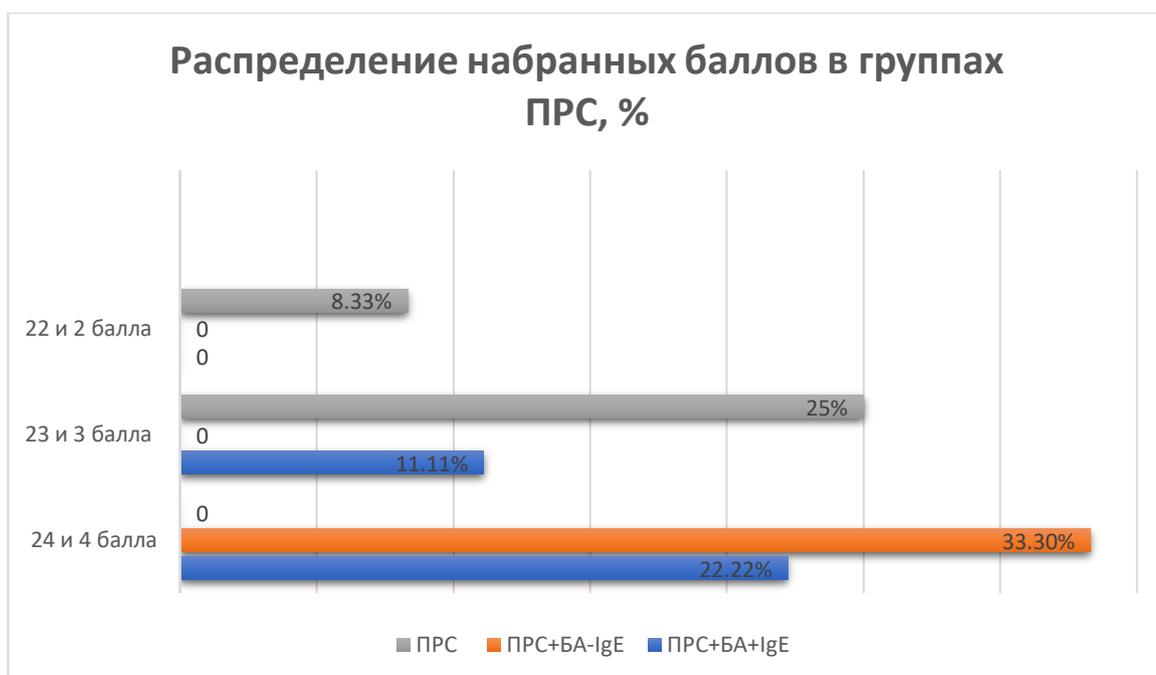


Рисунок 6. Распределение набранных баллов по шкалам Lund-Mackay и Lund-Kennedy в группах ПРС, %

Таблица 2. Общие данные по участникам исследования

Характеристика участников исследования	«Норма»	«ПРС+БА+IgE»	«ПРС+БА-IgE»	«ПРС»
Количество (n)	24	24	24	24
Возраст	25,0 [23,0;36,0]	53,0 [36,0;61,0]	51,50 [40,0;64,50]	50,50 [38,50;58,50]
Возраст постановки диагноза ПРС	-	42,0 [25,50;51,0]	39,5 [32,50;50,50]	39,0 [29,0;48,0]
Длительность заболеваемости ПРС	-	8,0 [3,0;15,0]	8,0 [3,0;16,0]	6,50 [4,0;20,0]

Примечание: * - статистически значимо отличается от «ПРС+БА+IgE», $p \leq 0,05$. # - статистически значимо отличается от «ПРС» без сопутствующей патологии дыхательных путей », $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде Ме [Q_{25%};Q_{75%}]; «Норма»- участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической формой бронхиальной астмы, «ПРС+ БА- IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмы, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без сопутствующей патологии дыхательных путей.

Больные с ПРС за весь период течения болезни проходили курсы консервативной терапии. В основном это было местное лечение: орошение полости носа изотоническим раствором морской воды или физиологическим раствором, иГКС – мометазон фуроат 400 мкг в сутки. В некоторых случаях к терапии добавляли системные антилейкотриеновые препараты (монтелукаст 10 мг в сутки) и короткий курс СГКС (дексаметазон в/в 8-16 мг/сут или преднизолон 0,5 мг/кг веса 4-6 дней). Стоит отметить, что не все пациенты выполняли рекомендации, самостоятельно прекращали лечение.

При более детальном исследовании было отмечено, что больные из группы «ПРС» в качестве основного лечения получали иГКС (мометазон фуроат 400 мкг в сутки) в течение 3 месяцев, а в дальнейшем при стойком улучшении течения ПРС прерывали лечение и проводили только ежедневное промывание полости носа солевыми растворами. На весь период лечения пациенты находились под наблюдением врача с контрольными осмотрами каждые 3 месяца.

Участники исследования из группы «ПРС+БА+IgE» получали иГКС (мометазона фуроат 400 мкг в сутки), также часть пациентов (50%) дополнительно получали антигистаминные препараты, другая часть пациентов (около 25%) проходила курс аллерген-специфической

иммунотерапии (АСИТ) причинно-значимыми аллергенами или около 25 %) лечение генно-инженерными биологическими препаратами (анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно однократно каждые 14 дней).

В группе «ПРС+БА-IgE» больные получали иГКС и СГКС, что было связано с обострениями БА, что одновременно способствовало улучшению течения ПРС. При неэффективности всех схем лечения, выполнялось хирургическое вмешательство – FESS-операция или курс лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

3.1.2. Результаты аллергологического обследования

Для подтверждения или исключения атопии у участников исследования проведено аллергологическое обследование. Перед исследованием, все участники были консультированы врачом аллергологом-иммунологом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, после чего им проведены кожные прик-тесты и анализ крови на IgE. В группе с «ПРС+БА+IgE» чаще всего выявлялась полисенсibilизация (круглогодичные и пыльцевые аллергены) – 42%, сенсibilизация к пыльцевым аллергенам - 33%, к круглогодичным аллергенам – 25%. Показатель IgE в крови у участников из группы «ПРС+БА-IgE» был 102,5 [61,7;201,9] МЕ/мл, что выше [p-0,084] по сравнению с группой «Норма» 15,2 [7,9;35,0] МЕ/мл и «ПРС» - 36,6 [12,3;58,4] МЕ/мл (рисунок 7, таблица 3).

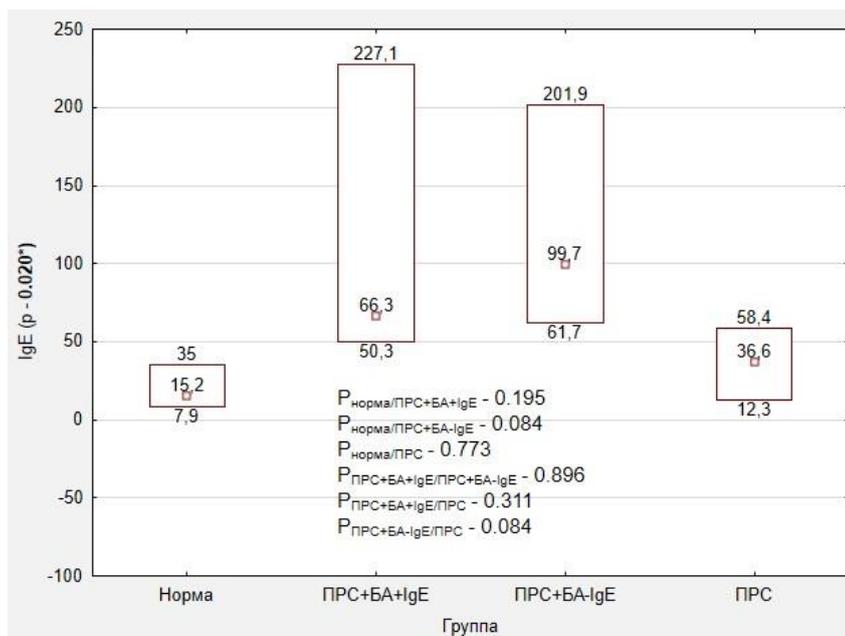


Рисунок 7. Показатель IgE у всех участников исследования

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» - участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической формой бронхиальной астмы, «ПРС+ БА- IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмы, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Таблица № 3. Общие данные результатов исследования IgE, Me [Q25%; Q75%]

Общий IgE в крови	Группа	Показатель IgE [Q25%; Q75%]	p
IgE	«Норма»	14.9 [7.9; 35.0]	p – 0.020* $P_{\text{норма/ПРС+БА+IgE}} = 0.195$ $P_{\text{норма/ПРС+БА-IgE}} = 0.084$ $P_{\text{норма/ПРС}} = 0.773$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0.896$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0.311$ $P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0.084$
	«ПРС+БА+IgE»	77.3 [56.4; 227.1]	
	«ПРС+БА-IgE»	102.5 [61.7; 201.9]	
	«ПРС»	39.6 [12.3; 58.4]	

Таким образом, при скрининге пациентов с БА было выявлено, что уровень IgE определяется в обеих группах исследования. Стоит отметить, что повышение IgE группе «ПРС+БА+IgE» связано с выявленной сенсibilизацией к аэроаллергенам, то время как в группе «ПРС+БА-IgE» связано с внутренним неспецифическим воспалением, а не с атопией.

3.1.3. Анализ контроля состояния полипозного риносинусита и бронхиальной астмы по данным опросников

При анализе симптомов полипозного риносинусита по данным опросника SNOT-22, в котором тяжесть состояния прямо пропорциональна количеству

набранных баллов, статистически значимых изменений не было отмечено, при этом самый высокий показатель отмечен в группе «ПРС+БА+IgE» ($p = 0.809$), который составил – 54.5 [33.0; 58.0] балла (рисунок 8).

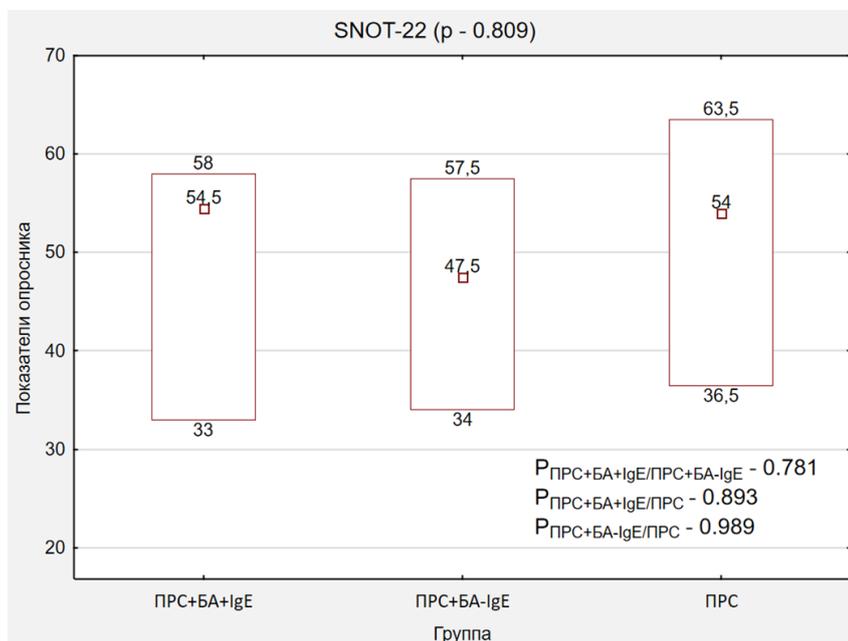


Рисунок 8. Результаты оценки качества жизни по данным опросника SNOT-22

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» - участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической формой бронхиальной астмы, «ПРС+ БА- IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмы, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Дополнительно, проанализировали контроль симптомов со стороны сопутствующей патологии, а именно БА. При исследовании данных опросника ACQ-7 (таблица 4), который показал неконтролируемое течение БА во всех исследуемых группах, был зафиксирован наиболее высокий показатель

именно у пациентов группы «ПРС+БА-IgE» (2.10 [1.45; 2.55] балла) (рисунок 9).

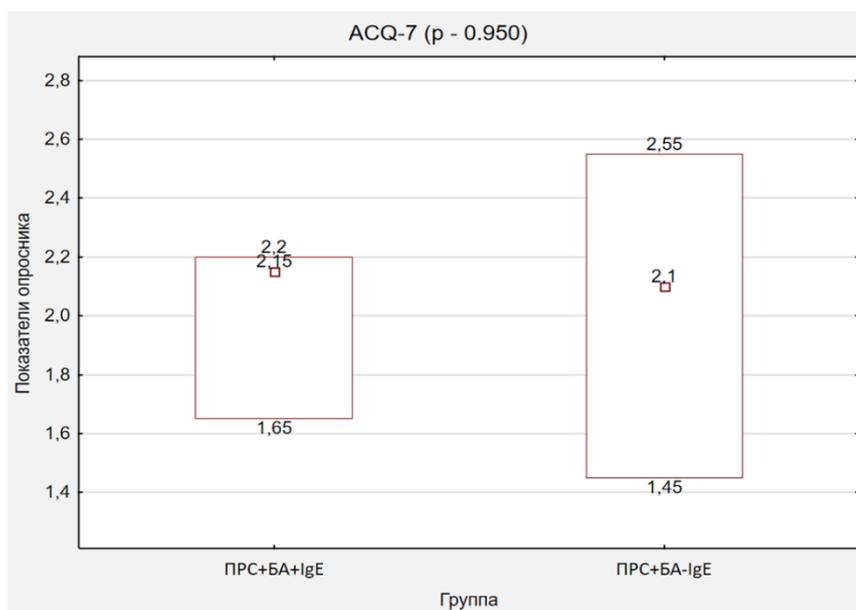


Рисунок 9. Результаты оценки качества жизни по данным опросника ACQ-7

Примечание: Данные результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма»- участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической формой бронхиальной астмы, «ПРС+ БА- IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмы, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Таблица 4. Оценка контроля ПРС и БА по данным опросника, Me [Q_{25%}; Q_{75%}]

Опросник	Группа	Результаты опросника	p
SNOT-22	«ПРС+БА+IgE»	54.5 [33.0; 58.0]	p – 0.809
	«ПРС+БА-IgE»	47.5 [34.0; 57.5]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0.781$
	«ПРС»	54.0 [36.5; 63.5]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0.893$ $P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0.989$

ACQ-7	«ПРС+БА+IgE»	2.15 [1.65; 2.2]	p – 0.950
	«ПРС+БА-IgE»	2.10 [1.45; 2.55]	

Примечание: «ПРС+БА+IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической формой бронхиальной астмы, «ПРС+ БА- IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмы, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Проанализировав все показатели, можно отметить взаимовлияние ПРС и патологии дыхательных путей, подтверждающееся данными опросников SNOT-22 и ACQ-7.

3.2. Изучение уровней экспрессии генов факторов роста, эпителиальных аларминов и их влияние на процесс ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного риносинусита

3.2.1. Локальная экспрессия генов факторов роста в полипозной ткани

Как известно, процессы ремоделирования верхних и нижних дыхательных путей имеют единые механизмы, где ПРС и БА сопряжены с ЭМИ эпителиальных клеток, процессами гиперплазии и метаплазии эпителия дыхательных путей, гипертрофией гладких мышц и фиброзом (отложение коллагена в полипах и легких). Необходимо отметить, что литературные данные по изучению факторов роста при ПРС противоречивы и недостаточны [160-164] для понимания их роли в патогенезе ПРС. Также стоит отметить, что данных об особенностях экспрессии факторов роста при сочетании ПРС с АЗ, в частности с различными формами БА, очень мало, поэтому нами была изучена экспрессия генов следующих факторов роста: *EGF*, *VEGF*, *FGF*, *GM-CSF*, *BAFF* и *APRIL* в нижних носовых раковинах для группы «Норма» и полипозной ткани для групп «ПРС+БА+IgE», «ПРС+БА-IgE» и «ПРС».

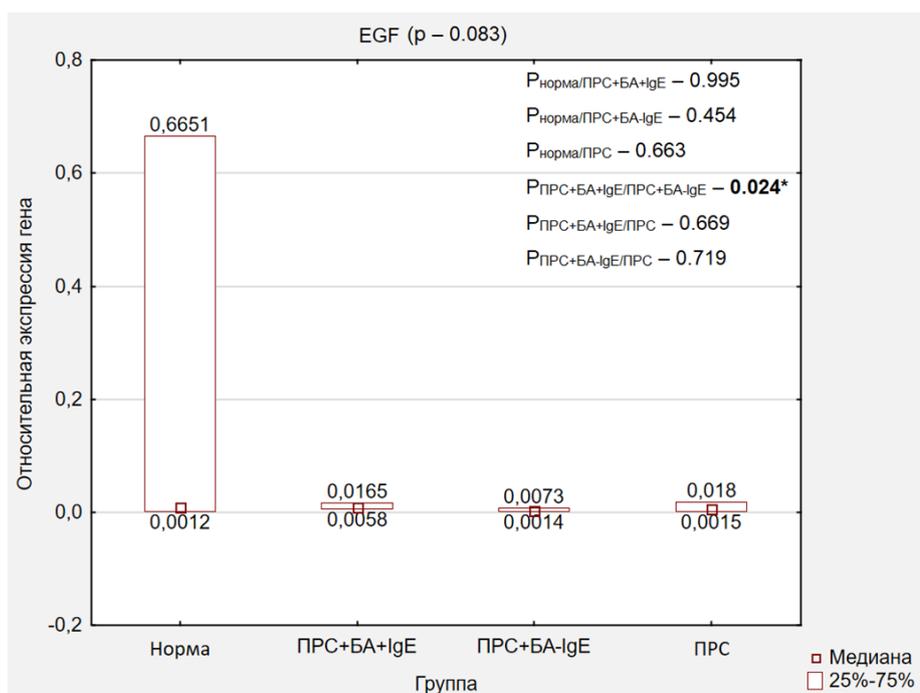


Рисунок 10. Уровень экспрессии гена EGF в полипозной ткани и нижних носовых раковин.

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

В ходе исследования было установлено, что экспрессия гена *EGF* была значительно снижена во всех исследуемых группах по сравнению с группой «Норма» (p=0.083), что соответствует литературным данным [167] по изучению экспрессии данного фактора роста при ПРС. Следовательно, доказывает доминирующую роль локального воспалительного процесса при сочетании ПРС с БА (Рисунок 10).

При анализе полученных результатов было зафиксирована статистически значимая высокая экспрессия гена *VEGF* в группе «Норма» по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» [p=0,995], «ПРС+БА-IgE» [p=0,454] и «ПРС»

[$p=0,663$]. При этом в группе «ПРС» отмечена тенденция к повышенной экспрессии гена *VEGF* по сравнению с другими исследуемыми группами (Рисунок 11), что дает основание предположить ведущую роль гена *VEGF* у пациентов с ПРС без коморбидной патологии. Пациенты с ПРС в сочетании с атопической и неаллергической БА характеризуются наиболее выраженным эозинофильным воспалением, что, вероятнее всего, приводит к подавлению экспрессии *VEGF* за счет стимулирования фиброзного процесса в полипозной ткани.

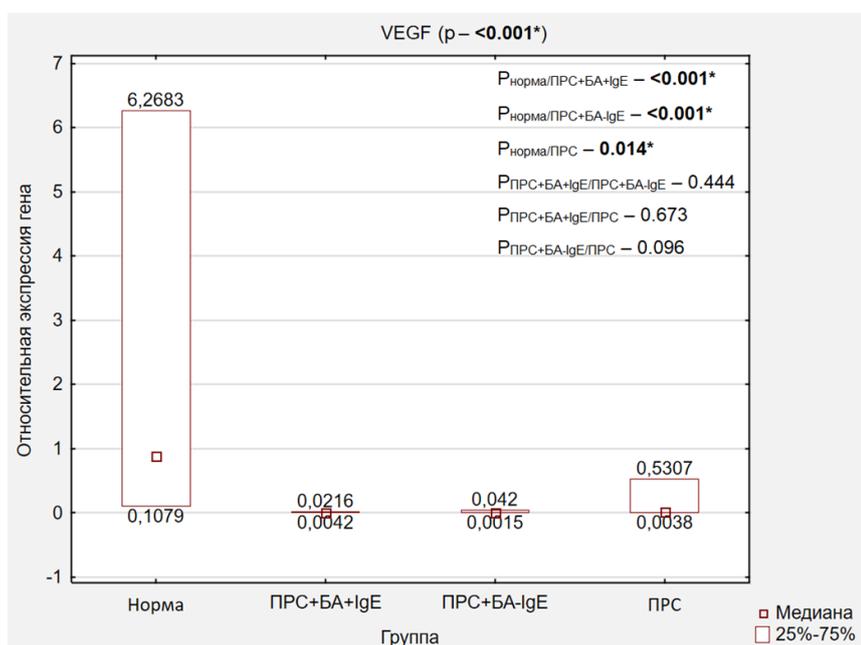


Рисунок 11. Уровень экспрессии гена *VEGF* в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

FGF отвечает за стимуляцию процессов ангиогенеза и пролиферации фибробластов, которые приводят к образованию грануляционной ткани. Также он стимулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку эпителиальных клеток. При исследовании экспрессии гена *FGF* в биологических образцах было показано его статистически значимое повышение в группе «ПРС+БА+IgE» [$p=0.106$], «ПРС+БА-IgE» [$p=0.001$] и «ПРС» [$p=0.001$] по сравнению с группой «Норма».

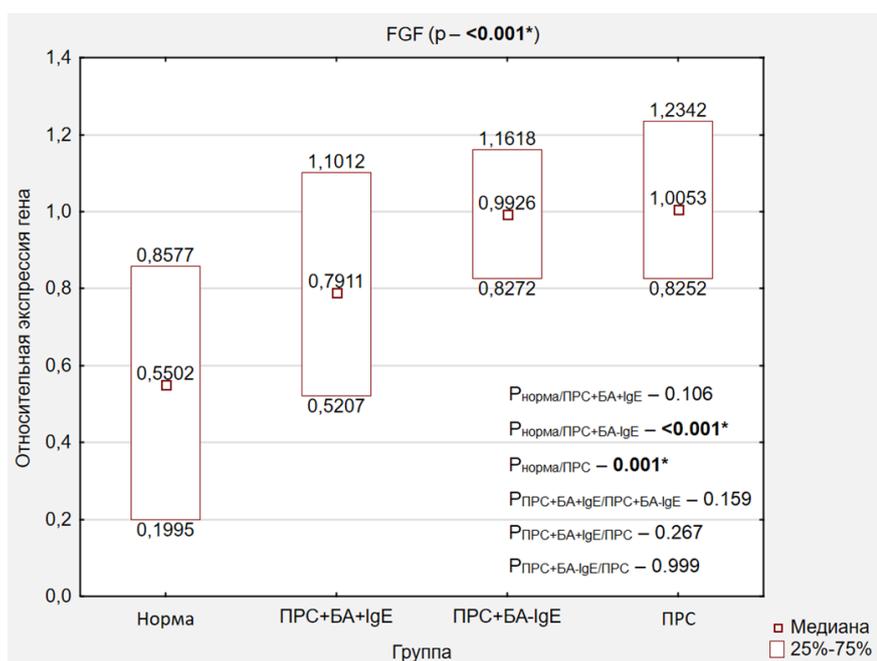


Рисунок 12. Уровень экспрессии гена VEGF в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Таким образом, наши данные подтверждают тот факт, что при сочетании ПРС и БА наблюдается повышение уровня экспрессия гена *FGF* в ответ на выраженное воспаление. При этом стоит отметить достоверно высокую экспрессию гена *FGF* в группе «ПРС+БА-IgE» [$p=0,9926$] по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» [0,7911] (рисунок 12).

Пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической формой БА отличаются наиболее тяжелым и неконтролируемым как ПРС, так и БА, поэтому высокая экспрессия гена *FGF* объясняет низкий уровень экспрессии гена *VEFG*.

В ходе нашего исследования мы также изучили экспрессию гена *GM-CSF*, но он не детектировался в полипозной ткани, что вероятно объясняется его преимущественным участием именно в Т1-опосредованном иммунном ответе, а ПРС и БА, как правило, характеризуются Т2-опосредованным иммунным ответом.

В-клетки играют не менее значимую роль в поддержании воспаления при ПРС и БА, при этом ранее было обнаружено значительное количество В-клеток в ткани полипа, локально продуцирующих антитела классов IgG1, IgG2, IgG4, IgA, IgE и IgM. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется роли BAFF [60,168], так как дифференцированные В-клетки, продуцируя аутоантитела в ткани полипа, индуцируют локальный аутоиммунный воспалительный процесс, который способствует формированию полипа. Поэтому BAFF, также может играть роль в патогенезе ПРС [60].

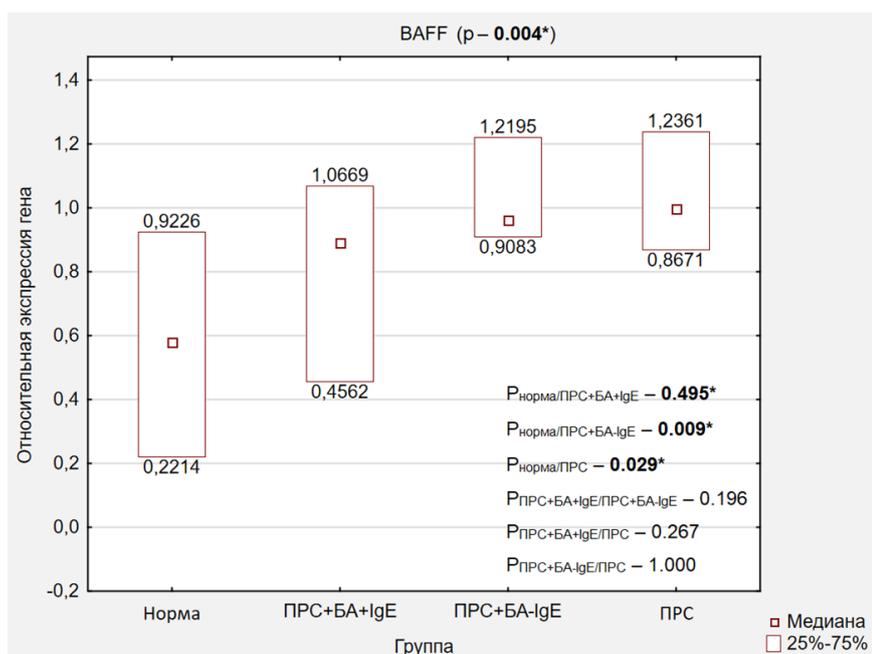


Рисунок 13. Уровень экспрессии гена *BAFF* в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Учитывая эти данные, в ходе нашего исследования была изучена экспрессия гена *BAFF* в ткани полипа исследуемых группах и выявлено статистически значимое повышение экспрессии гена в группе «ПРС+БА-IgE» [p=0,009] и «ПРС» [p=0,029] по сравнению с группой «Норма». Кроме того, в группе «ПРС+БА-IgE» экспрессия гена *BAFF* была значительно выше [p=0,196] по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» (рисунок 13).

Кроме того, к семейству TNF-α относится APRIL [59], имеющий высокую аффинность к TACI. APRIL также, как *BAFF* и другие факторы роста, может

принимать участие в ЭМИ при образовании полипов, но в ходе нашего исследования было зафиксировано статистически значимое снижение экспрессии гена *APRIL* в биологических образцах группы «ПРС+БА+IgE» [$p=0,001$], «ПРС+БА-IgE» [$p=0,001$] и «ПРС» [$p=0,001$] по сравнению с группой «Норма» (рисунок 14).

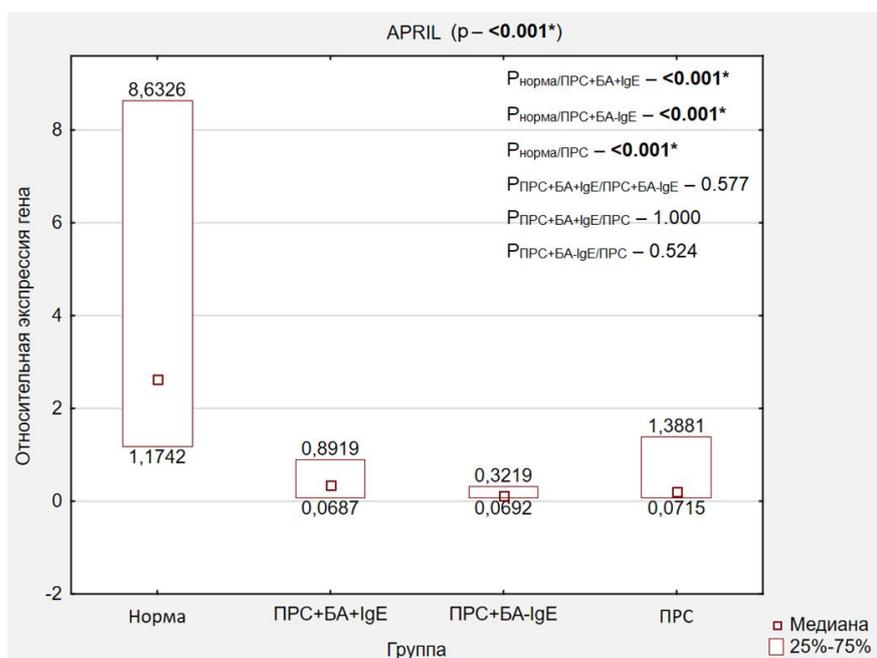


Рисунок 14. Уровень экспрессии гена *APRIL* в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Безусловно, в патогенезе ПРС В-клетки играют одну из главных ролей, что подтверждается высокой экспрессией гена *BAFF*, но низкая экспрессия

гена *APRIL* предположительно связана с изменением плотности распределения рецепторов и их сродства к *APRIL*.

Таблица № 5. Показатели экспрессии генов факторов роста, Me [Q25%; Q75%]

Ген	Группа	Относительная экспрессия гена, Me [Q25%; Q75%]	P
EGF	Норма	0.0089 [0.0012; 0.6651]	$p = 0.083$ $P_{\text{норма/ПРС+БА+IgE}} = 0.995$
	ПРС+БА+IgE	0.0090 [0.0058; 0.0165]	$P_{\text{норма/ПРС+БА-IgE}} = 0.454$ $P_{\text{норма/ПРС}} = 0.663$
	ПРС+БА-IgE	0.0032 [0.0014; 0.0073]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = \mathbf{0.024^*}$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0.669$
	ПРС	0.0057 [0.0015; 0.018]	$P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0.719$
FGF	Норма	0.5502 [0.1995; 0.8577]	$p = <\mathbf{0.001^*}$ $P_{\text{норма/ПРС+БА+IgE}} = 0.106$
	ПРС+БА+IgE	0.7911 [0.5207; 1.1012]	$P_{\text{норма/ПРС+БА-IgE}} = <\mathbf{0.001^*}$ $P_{\text{норма/ПРС}} = \mathbf{0.001^*}$
	ПРС+БА-IgE	0.9926 [0.8272; 1.1618]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0.159$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0.267$
	ПРС	1.0053 [0.8252; 1.2342]	$P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0.999$
VEGF	Норма	0.8892 [0.1079; 6.2683]	$p = <\mathbf{0.001^*}$ $P_{\text{норма/ПРС+БА+IgE}} = <\mathbf{0.001^*}$
	ПРС+БА+IgE	0.0092 [0.0042; 0.0216]	$P_{\text{норма/ПРС+БА-IgE}} = <\mathbf{0.001^*}$ $P_{\text{норма/ПРС}} = \mathbf{0.014^*}$
	ПРС+БА-IgE	0.0035 [0.0015; 0.0420]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0.444$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0.673$

	ПРС	0.0219 [0.0038; 0.5307]	$P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} - 0.096$
BAFF	Норма	0.5793 [0.2214; 0.9226]	$p - \mathbf{0.004^*}$ $P_{\text{норма/ПРС+БА+IgE}} - \mathbf{0.495^*}$
	ПРС+БА+IgE	0.8899 [0.4562; 1.0669]	$P_{\text{норма/ПРС+БА-IgE}} - \mathbf{0.009^*}$ $P_{\text{норма/ПРС}} - \mathbf{0.029^*}$
	ПРС+БА-IgE	0.9601 [0.9083; 1.2195]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} - 0.196$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} - 0.267$
	ПРС	0.9966 [0.8671; 1.2361]	$P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} - 1.000$
APRIL	Норма	2.6272 [1.1742; 8.6326]	$p - <\mathbf{0.001^*}$ $P_{\text{норма/ПРС+БА+IgE}} - <\mathbf{0.001^*}$
	ПРС+БА+IgE	0.3435 [0.0687; 0.8919]	$P_{\text{норма/ПРС+БА-IgE}} - <\mathbf{0.001^*}$ $P_{\text{норма/ПРС}} - <\mathbf{0.001^*}$
	ПРС+БА-IgE	0.1209 [0.0692; 0.3219]	$P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} - 0.577$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} - 1.000$
	ПРС	0.2183 [0.0715; 1.3881]	$P_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} - 0.524$

В результате нашего исследования (табл.5), данные об экспрессии факторов роста в биологических образцах показали, что сочетание ПРС и БА приводит к изменению в процессах ангиогенеза и пролиферации эпителиальных клеток дыхательных путей отличным от тех изменений свойственных ПРС и БА как для каждого отдельного заболевания. Данные показатели подтверждают тот факт, что пациенты с «ПРС+БА-IgE» характеризуются наиболее выраженным локальным воспалительным и фиброзным процессом. Тем самым это объясняет частую неэффективность проводимой терапии, которая не действует на фиброзную ткань.

3.2.2. Уровень экспрессии генов *IL-25*, *IL-33* и *TSLP* в полипозной ткани

У пациентов из группы «ПРС+БА+IgE» обнаружено повышение экспрессии *IL-25* по отношению к группе «Норма» [$p=0,013$] и «ПРС» [$p=0,920$], а у пациентов из группы «ПРС+БА-IgE» по отношению к группе «Норма» [$p=0,067$] (рисунок 15).

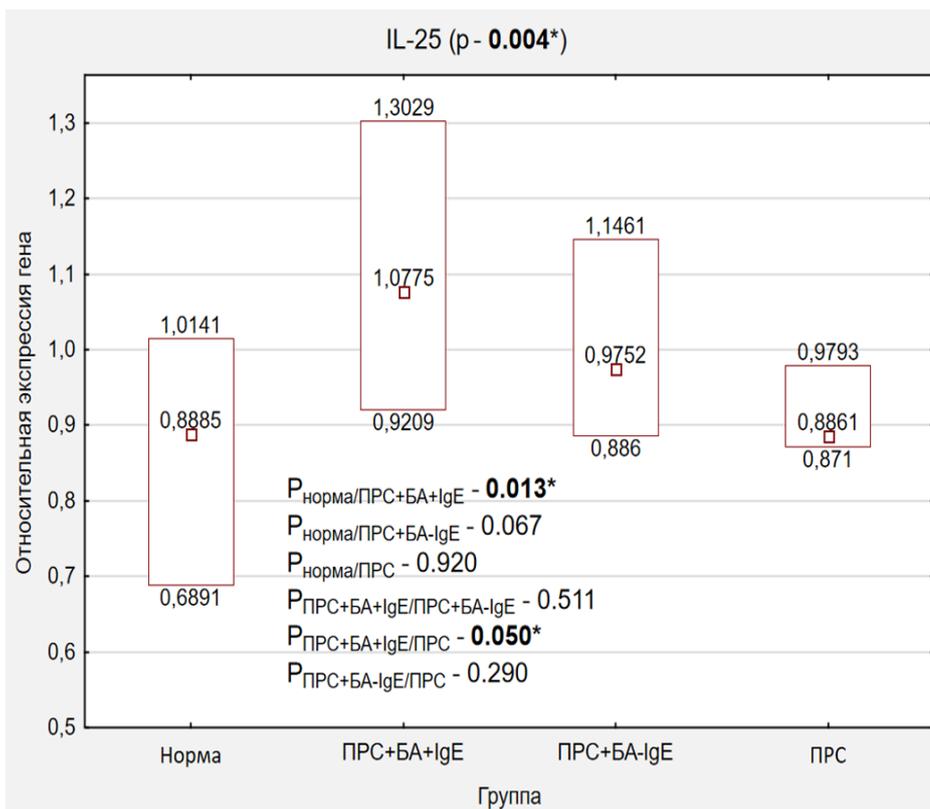


Рисунок 15. Уровень экспрессии *IL-25* в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

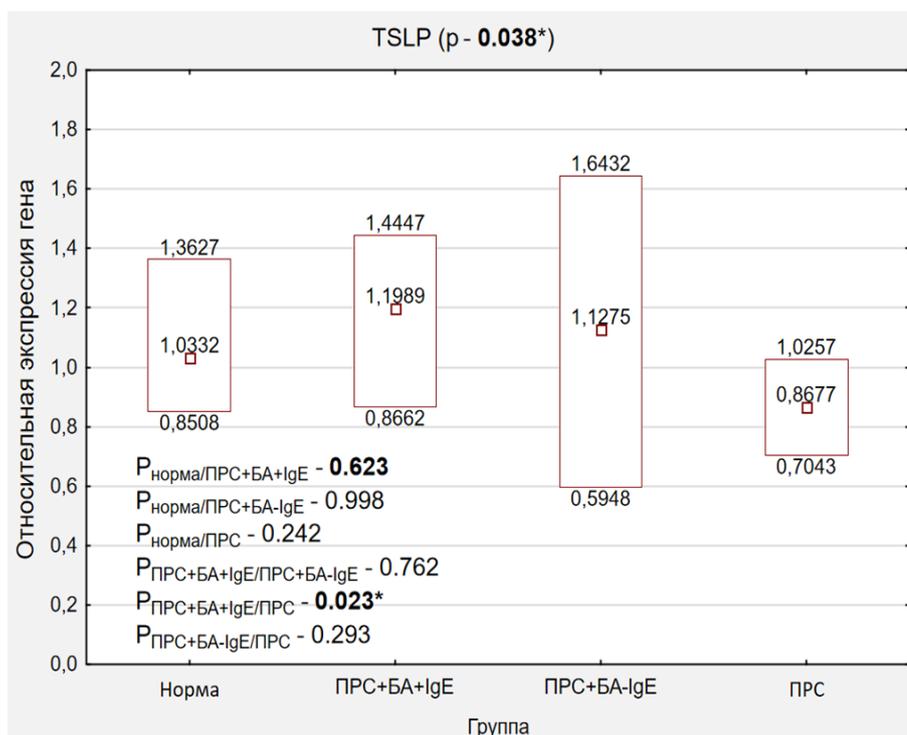


Рисунок 16. Уровень экспрессии *TSLP* в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Экспрессия *TSLP* превалирует в группе «ПРС+БА+IgE» по сравнению с группой «ПРС» [p=0,023] и группой «ПРС+БА-IgE» [p=0.762] (рисунок 16).

Экспрессия гена *IL-33* снижена в группе «ПРС+БА-IgE» по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» [p=0,027] (рисунок 17). Значительное повышение

уровня экспрессии *IL-33* в группе «ПРС+БА+IgE» способствует развитию и поддержанию воспалительного процесса [83] у данной категории больных.

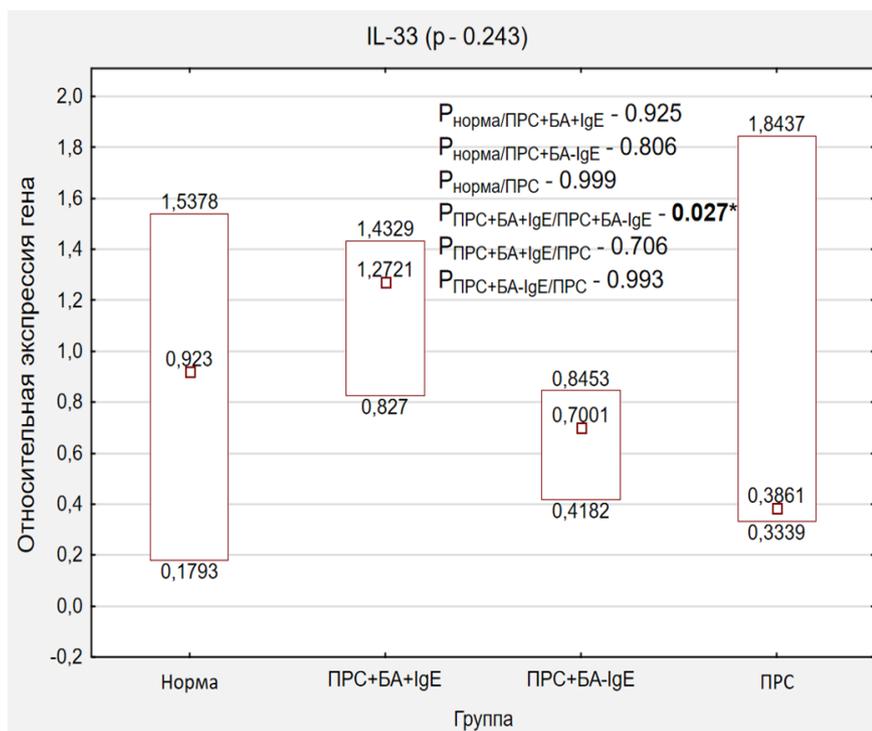


Рисунок 17. Уровень экспрессии *IL-33* в полипозной ткани и нижних носовых раковин

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов патогенеза разных фенотипов ПРС, а также поиск новых потенциальных мишеней для моноклональных антител, является на сегодняшний день, основной задачей персонализированной медицины.

ГЛАВА 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА.

4.1 Результаты морфологического исследования полипозной ткани при разных фенотипах полипозного риносинусита.

В результате проведенного исследования установлено, что в группе «ПРС» размер полипов варьировал от 3 до 15 мм (рисунок 18). Для данных полипов не свойственно наличие плоскоклеточной метаплазии, на всем протяжении просматривалась эпителиальная выстилка в виде сохранного респираторного эпителия – реснитчатый цилиндрический эпителий, разной толщины, межэпителиальные лимфоциты не обнаружены (рисунок 18-19).

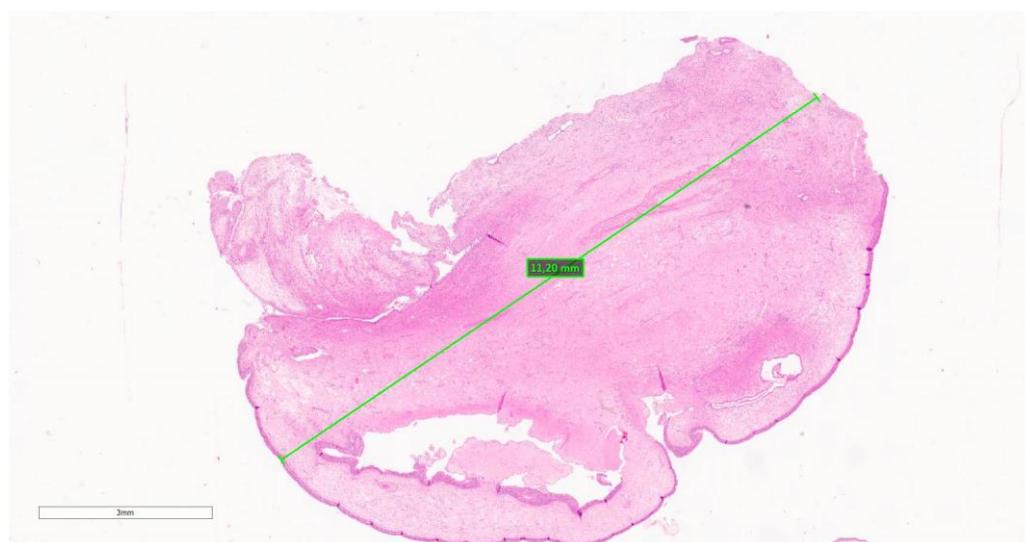


Рисунок 18. Измерение размера полипа

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

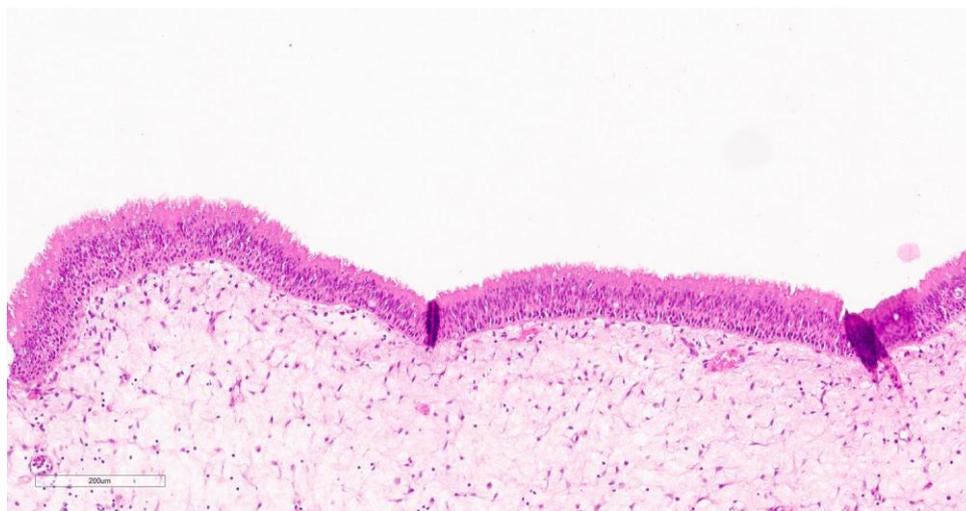


Рисунок 19. Эпителиальная выстилка сохранна, представлена респираторного эпителия

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200

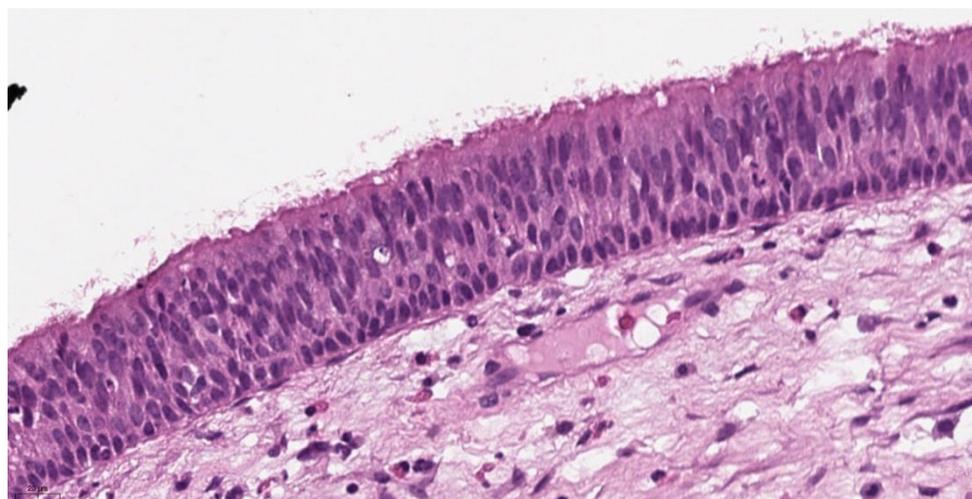


Рисунок 20. Эпителиальная выстилка представлена респираторным эпителием – однослойный многорядный реснитчатый эпителий. Признаки атипии отсутствуют

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Распределение бокаловидных клеток было нарушено во всех случаях. Так гистологически просматривались участки с полностью отсутствующими

бокаловидными клетками, участки с единичными клетками, а также определялись участки с бокаловидно-клеточной гиперплазией (рисунок 21-22).

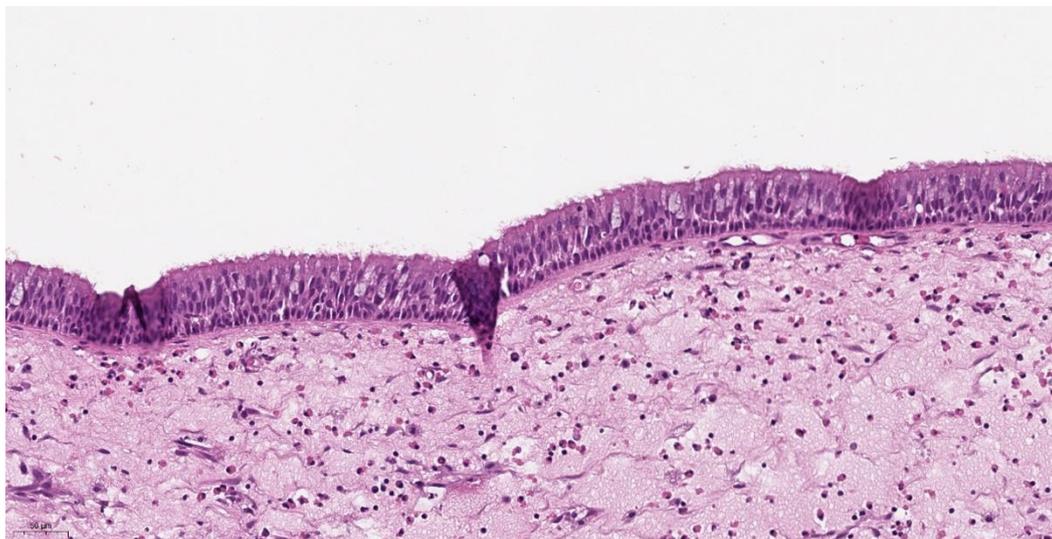


Рисунок 21. Рассеянные бокаловидные клетки в толще респираторного эпителия

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

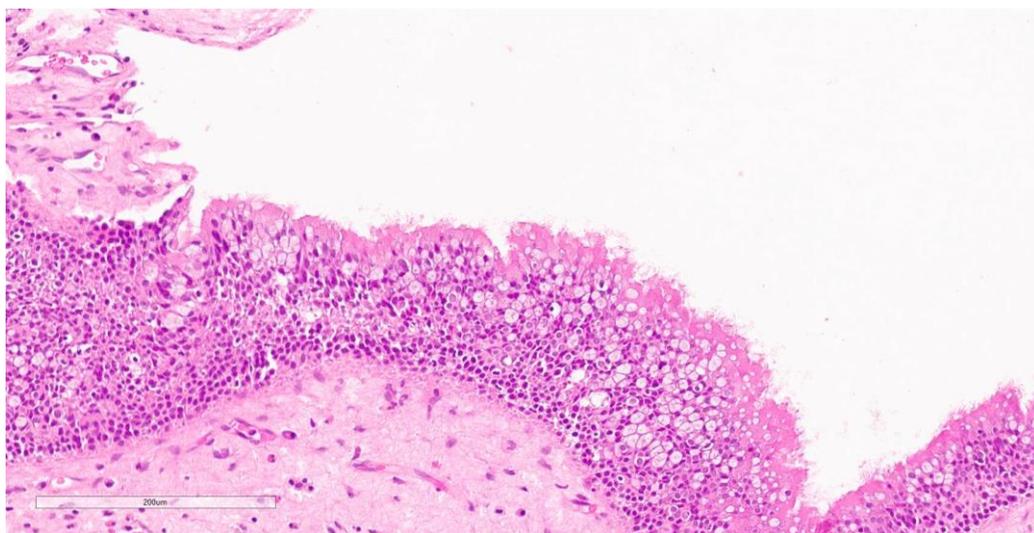


Рисунок 22. Бокаловидно-клеточная гиперплазия

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Во всех случаях базальная мембрана представлена в виде тонкой едва-различимой эозинофильной полоски под эпителиальной выстилкой (рисунок 23).

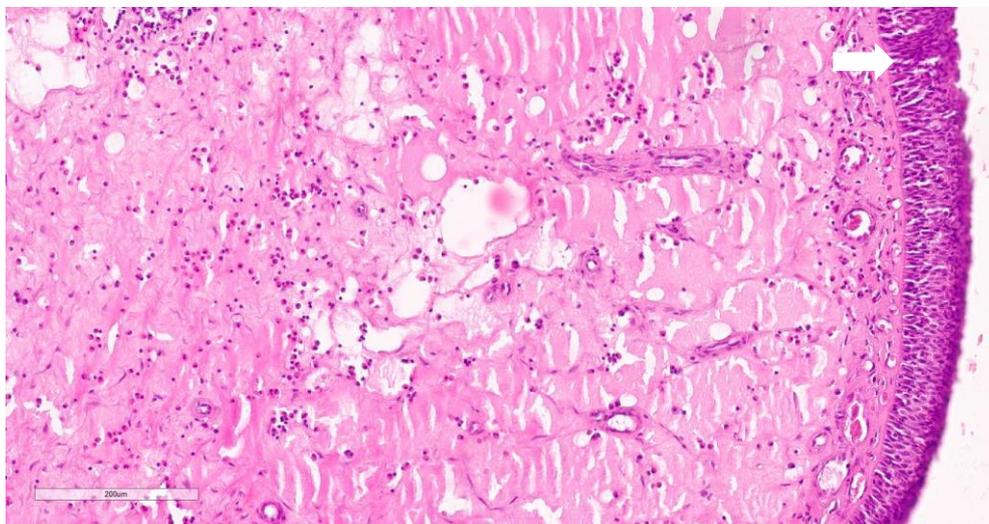


Рисунок 23. Истончение базальной мембраны

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Строма полипа была различна и представлена от отечной, фиброзно-отечной до totally фиброзной примерно в равном соотношении (рисунок 24-25). При этом мы не выявили зависимость между размером полипа и характером стромального компонента.

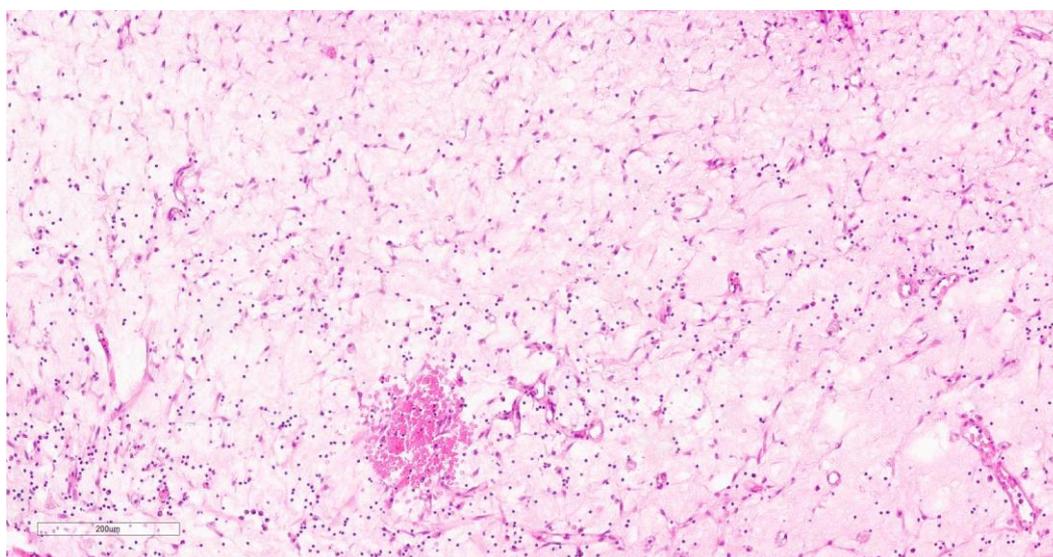


Рисунок 24. Варианты стромы - тотальный отек

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

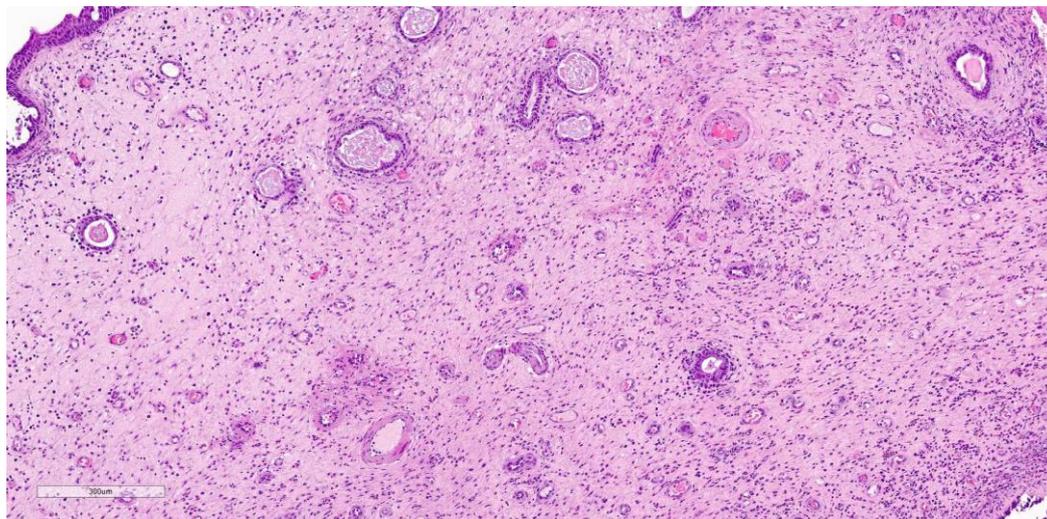


Рисунок 25. Варианты стромы – фиброзно-отечный.

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Воспалительная инфильтрация во всех случаях носила рассеянный невыраженный характер. Лимфоидные фолликулы не определялись. Постоянный компонент воспалительной инфильтрации – это сегментоядерные гранулоциты (эозинофилы) и лимфоидные элементы. Выраженность воспалительной инфильтрации была неоднородна и представлена от незначительной до выраженной (рисунок 26-27). При этом следует отметить, что в 2/3 случаев инфильтрация отсутствовала, в преобладающем большинстве случаев носила незначительный характер и в 2-х случаях отмечалась выраженная инфильтрация.

Подсчет эозинофилов производили в 5-ти полях, где каждое поле представлено участком 1 мм² (рисунок 28). Для подсчета выбирались поля разной плотности эозинофильной инфильтрации. Далее определяли среднее арифметическое число эозинофилов на 1 мм².

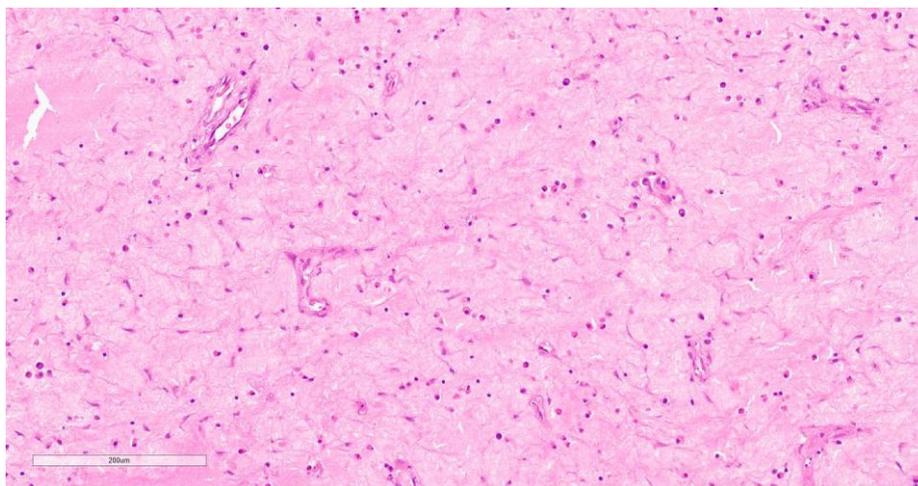


Рисунок 26. Незначительная рассеянная инфильтрация, преимущественно представленная эозинофильными гранулоцитами

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

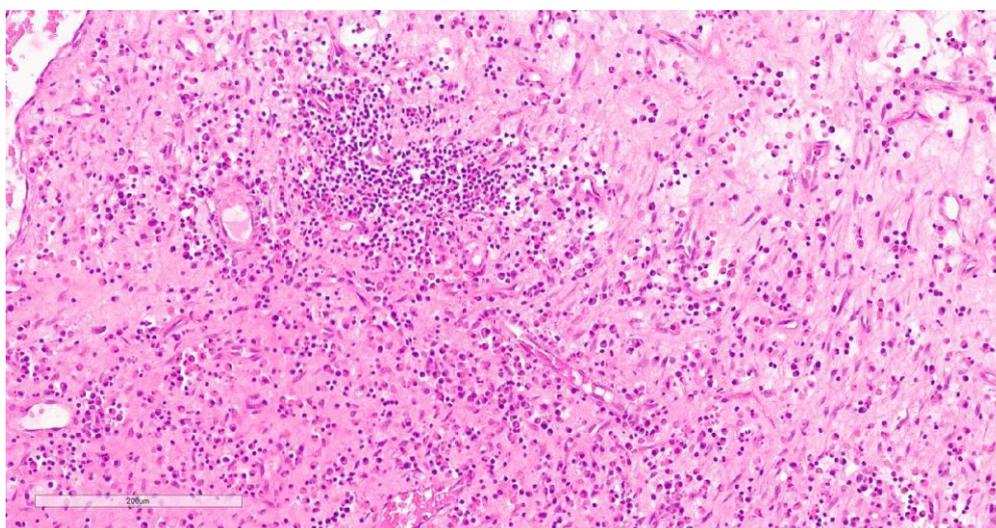


Рисунок 27. Умеренная воспалительная инфильтрация, преимущественно представленная эозинофильными гранулоцитами с незначительной примесью лимфоцитов с формированием небольших агрегатов

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

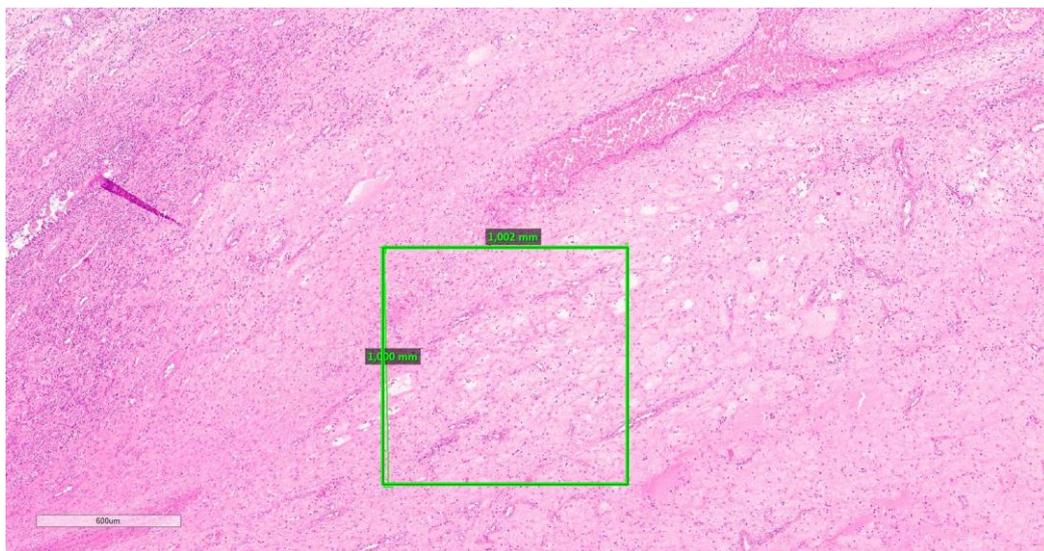


Рисунок 28. Подсчет эозинофильной инфильтрации в 1 мм²

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

В группе «ПРС+БА+IgE» размер полипов, как правило, был небольшой и в 81,8% случаев не превышал 10 мм. Для этой группы полипов свойственна плоскоклеточная метаплазия эпителия выявленная в 72,7% случаев (рисунок 29). При этом выраженность метаплазии различна, в части случаев она носила очаговый мозаичный характер, в части случаев тотальный, т.е. полностью не просматривался нормальный цилиндрический реснитчатый эпителий. Количество бокаловидных клеток было заметно снижено. Лишь в единичных полипах просматривалась бокаловидно-клеточная гиперплазия. В участках метаплазии бокаловидные клетки отсутствовали (рисунок 29-32). В ряде случаев обнаружены участки десквамации эпителия (рисунок 34).

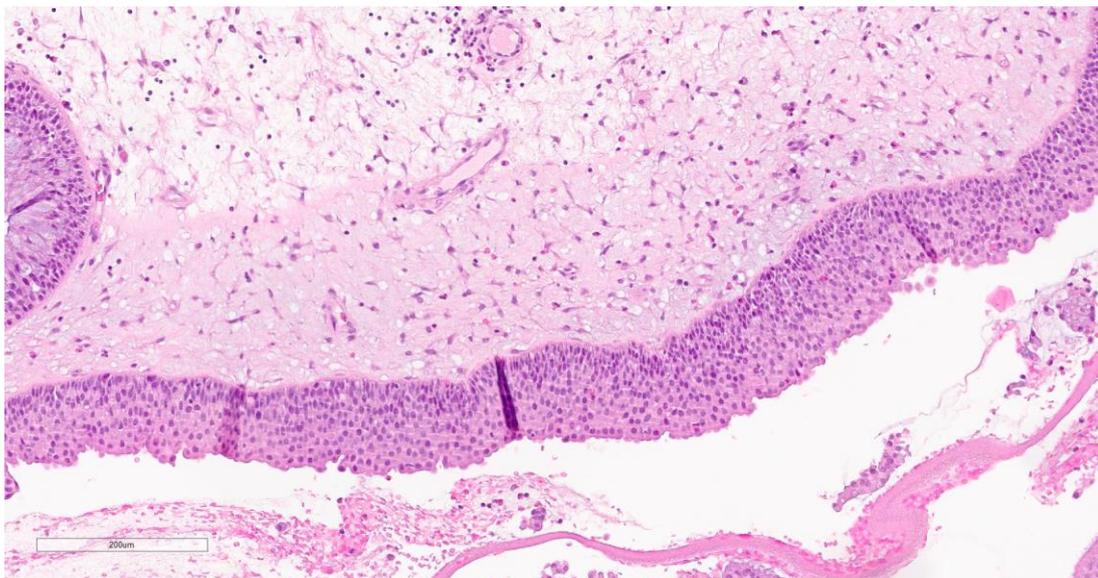


Рисунок 29. Плоскоклеточная метаплазия эпителия

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

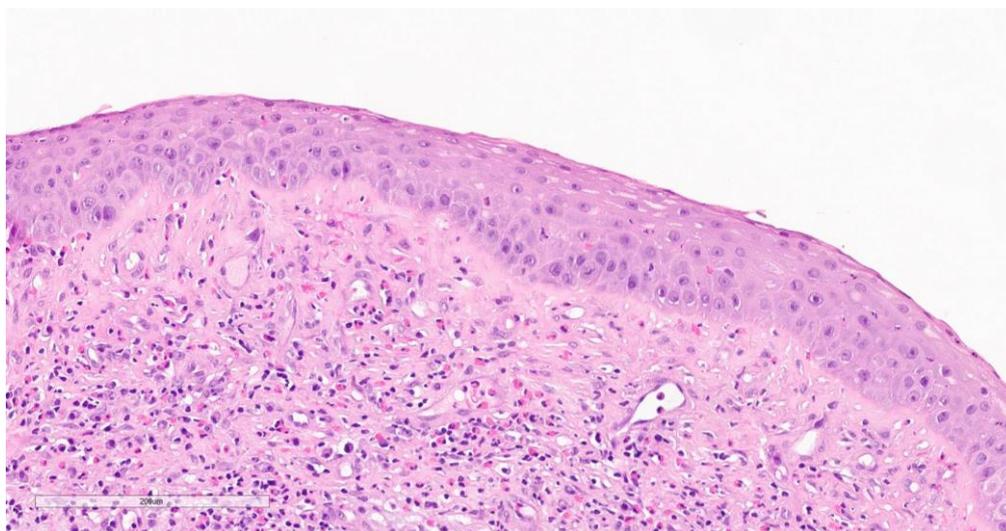


Рисунок 30. Тотальная плоскоклеточная метаплазия – исчезновение однослойного реснитчатого эпителия и замещение многослойным плоским неороговевающим эпителием

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

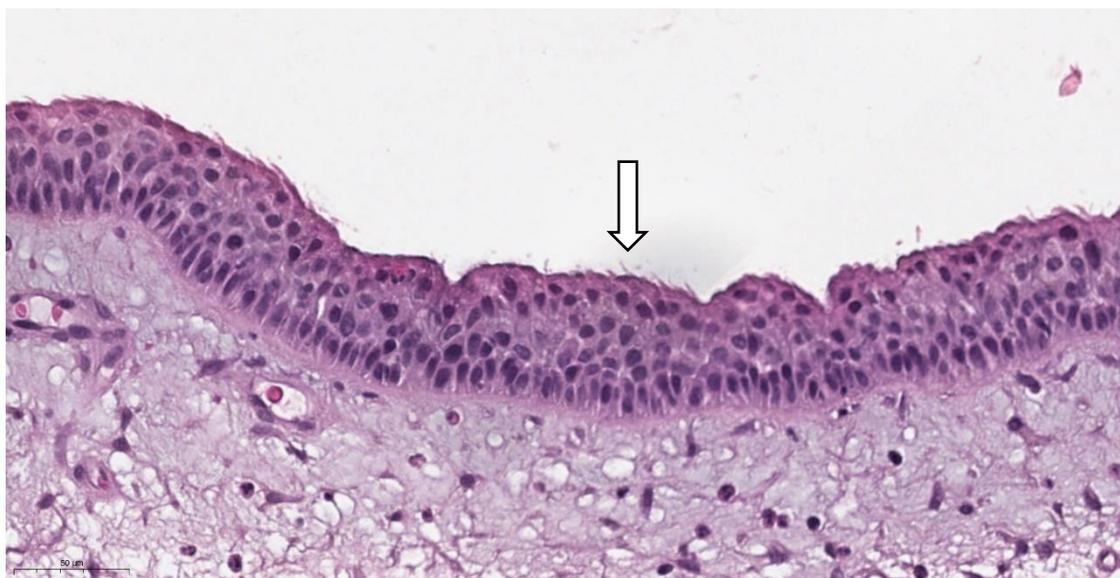


Рисунок 31. Единичные сохранные «реснички» в зоне метаплазии.
Базальноклеточная гиперплазия

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

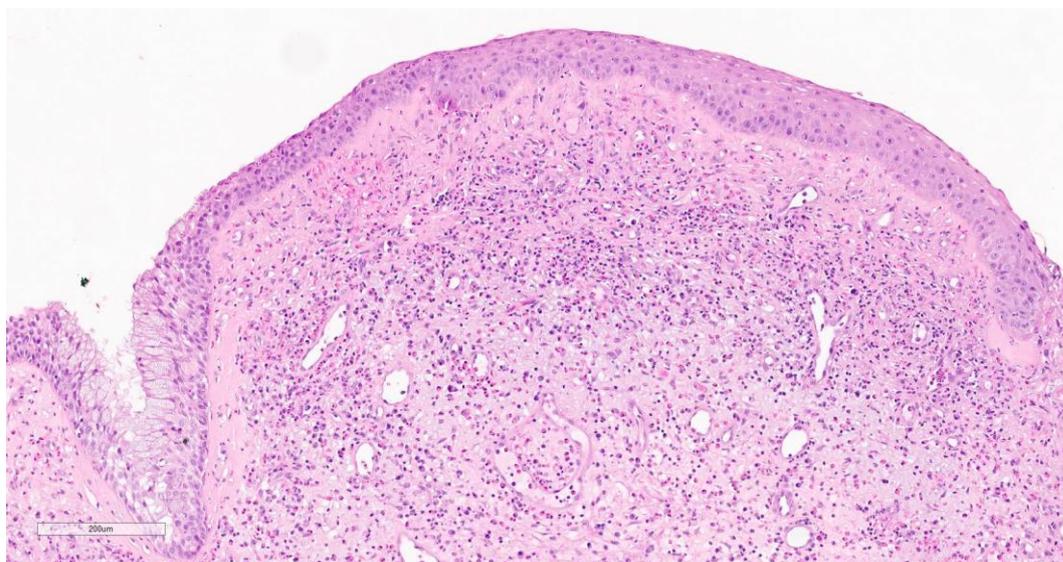


Рисунок 32. Зона метаплазии – слева на право – от респираторного эпителия с бокаловидно-клеточной гиперплазией до диффузной плоскоклеточной метаплазии

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

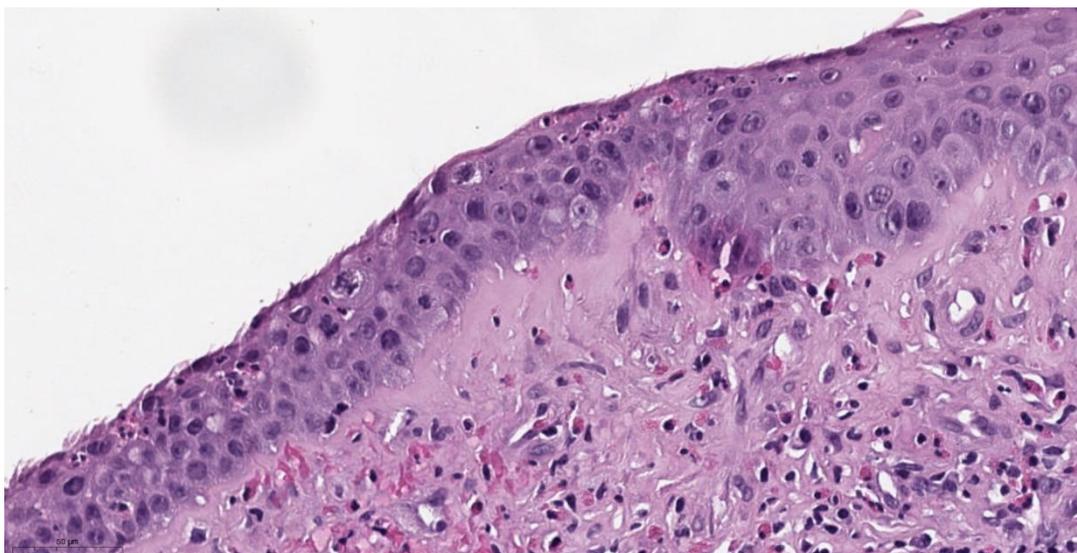


Рисунок 33. Интраэпителиальная инфильтрация

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

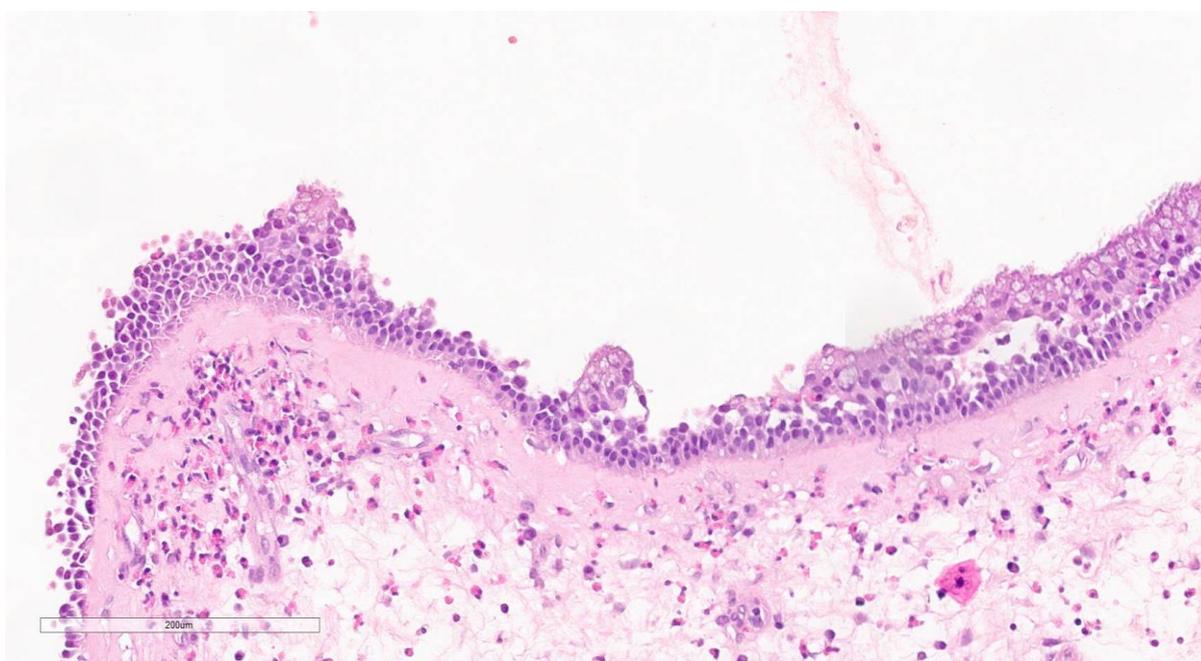


Рисунок 34. Участки десквамации эпителия

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Отличительной особенностью данных полипов — это сохранная базальная мембрана, по толщине сравнима с неизменной слизистой (рисунок 35) и лишь в участках тотальной плоскоклеточной метаплазии отмечалось ее истончение.

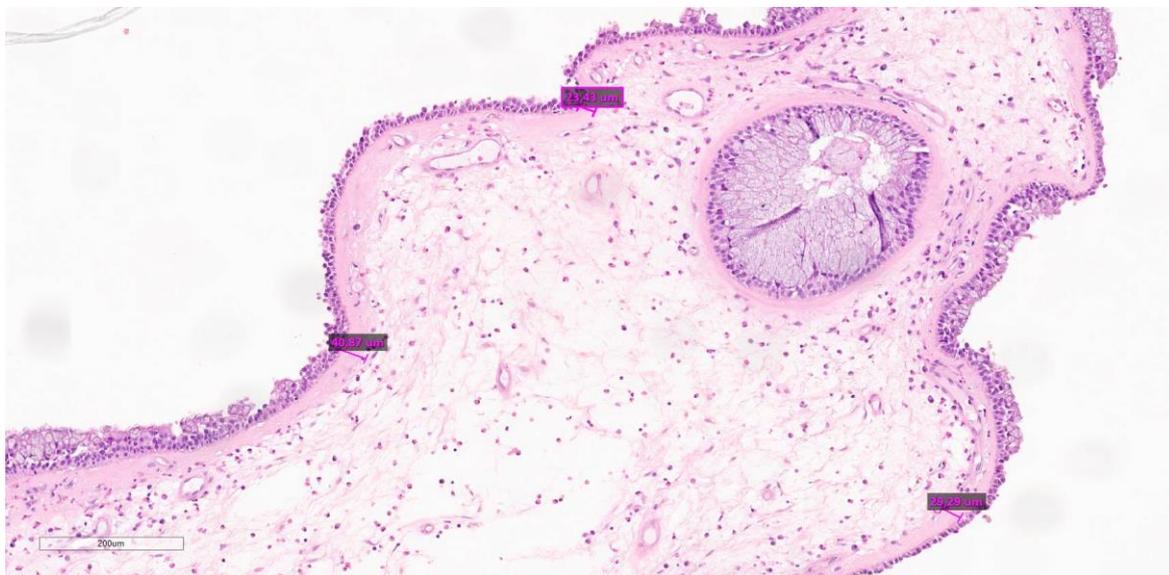


Рисунок 35. Толщина базальной мембраны

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Воспалительная инфильтрация в данной группе полипов была также не выражена и в большинстве случаев носила рассеянный характер по всей площади полипа. Количественный состав — эозинофилы и лимфоциты с формированием небольших лимфоидно-эозинофильных агрегатов (рисунок 36). В 18,1% случаев обнаружены собственные железы, вокруг которых также заметна воспалительная инфильтрация (рисунок 37). Следует отметить, что в отечной строме отмечается увеличение количества сосудов, в отличие как от неизменной слизистой, так и в отличии полипов 1-й группы (рисунок 38).

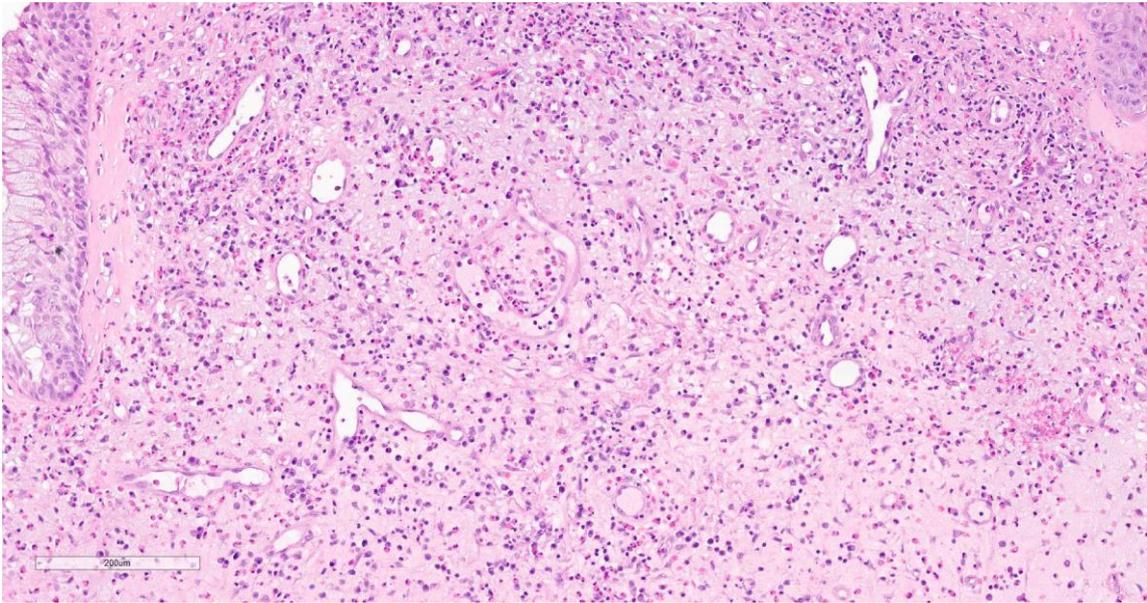


Рисунок 36. Лимфоидно-воспалительные агрегаты

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

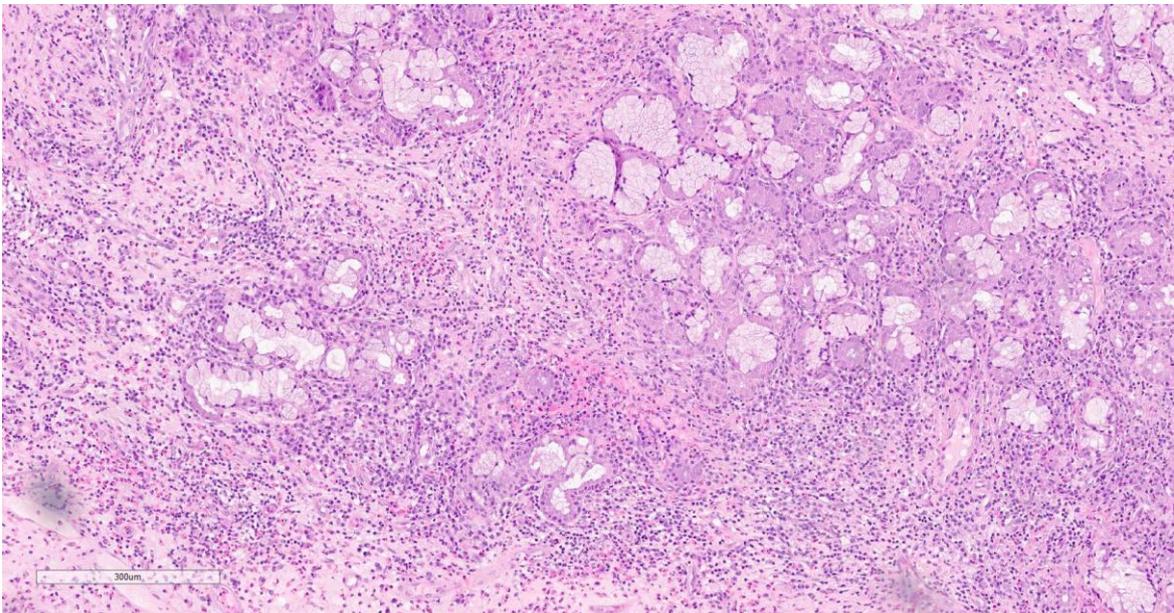


Рисунок 37. Воспалительная инфильтрация вокруг собственных желез

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

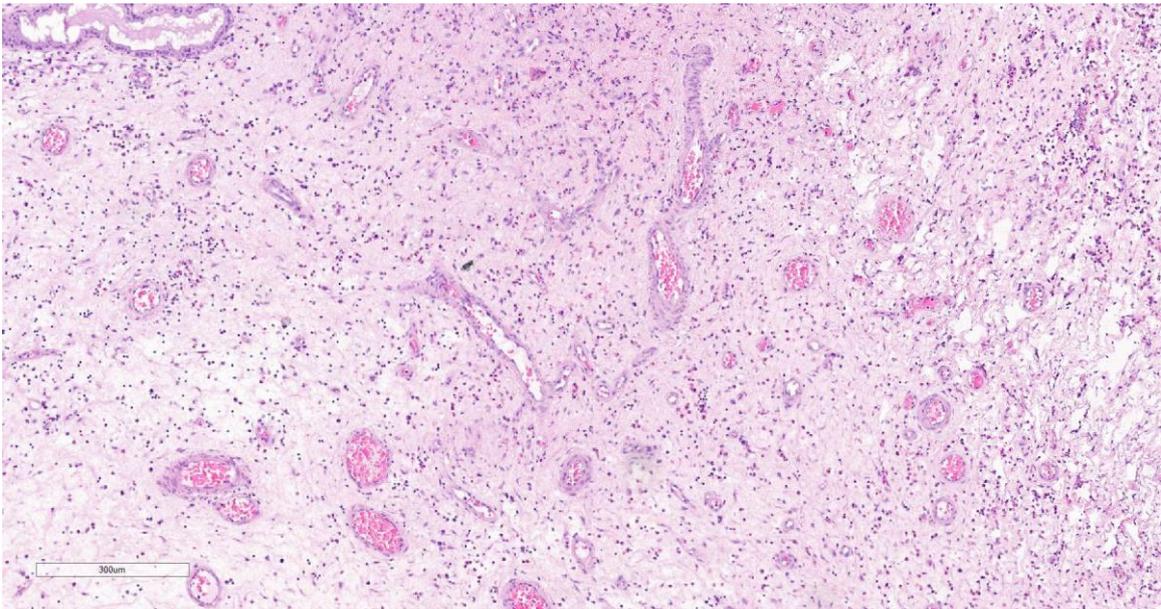
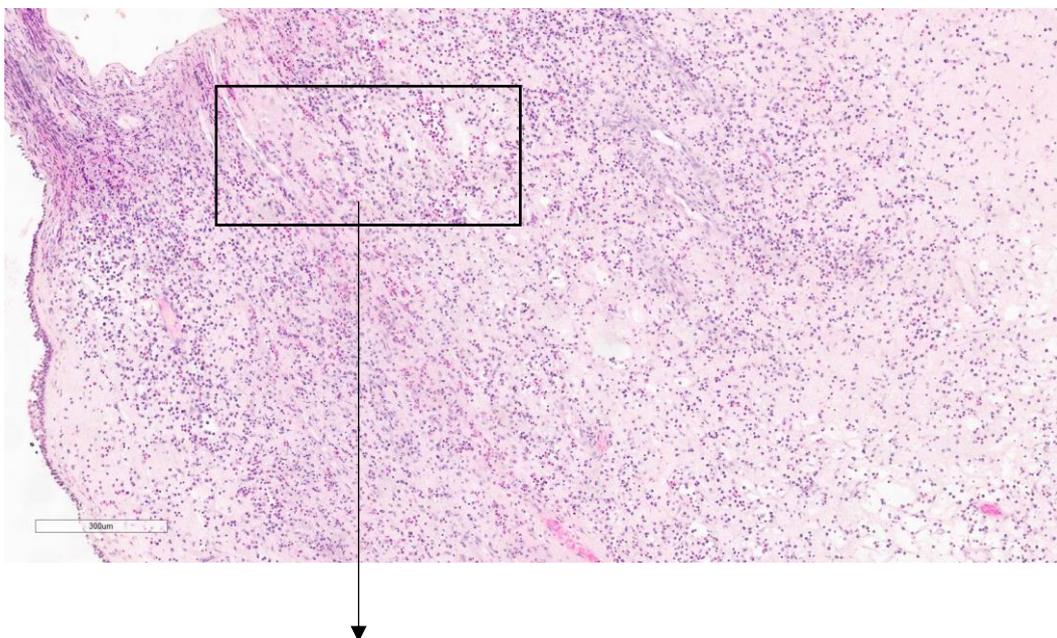


Рисунок 38. Многочисленные сосуды

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Полипы в группе «ПРС+БА-IgE» также характеризовались небольшими размерами, как правило до 10 мм. В 85,7% случаев строма с выраженным отеком. В данной группе характерна более плотная воспалительная инфильтрация без формирования фолликулов и агрегатов (рисунок 39-40).



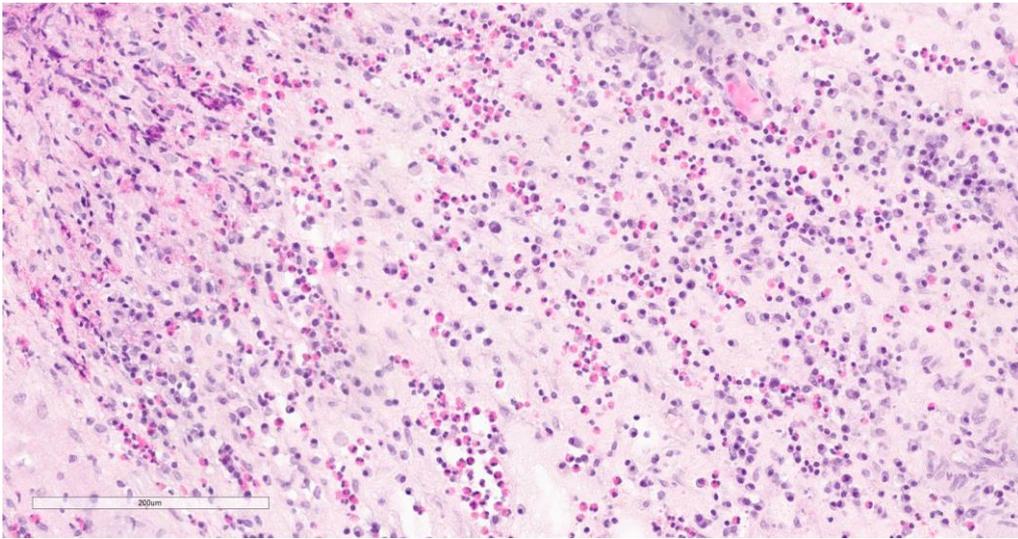


Рисунок 39-40. Плотная воспалительная инфильтрация с примесью эозинофилов, лимфоцитов и плазматических клеток

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Плоскоклеточная метаплазия выявлена в 50% случаев, как правило, носила мозаичный характер. Собственные железы не обнаружены. Базальная мембрана истончена, в большинстве случаев представлена тонкой эозинофильной полоской (рисунок 41).

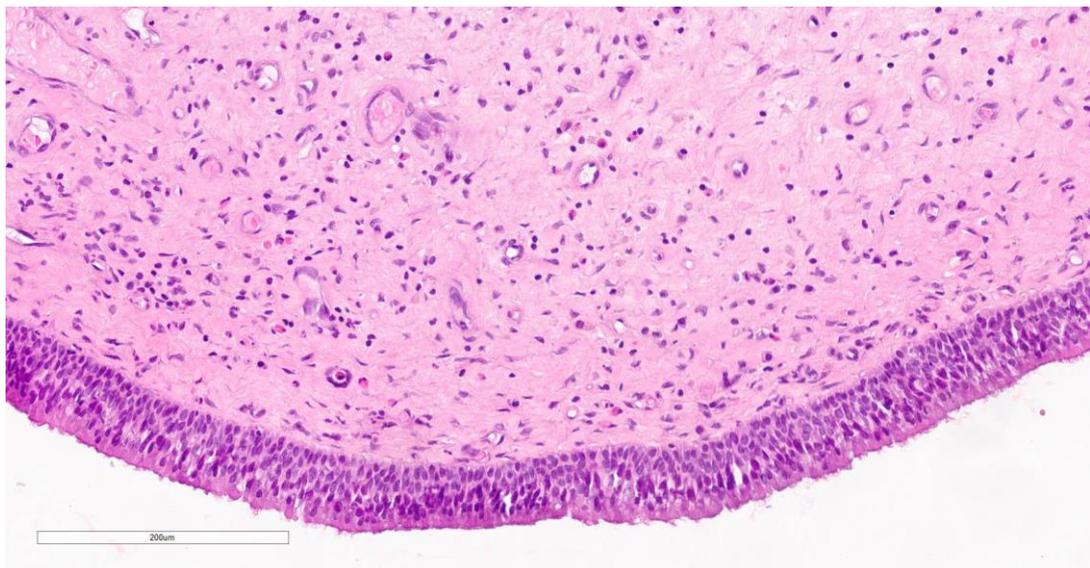


Рисунок 41. Истончение базальной мембраны

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Во всех трех группах в единичных случаях были выявлены небольшие кисты в толще полипа (Рисунок 42).

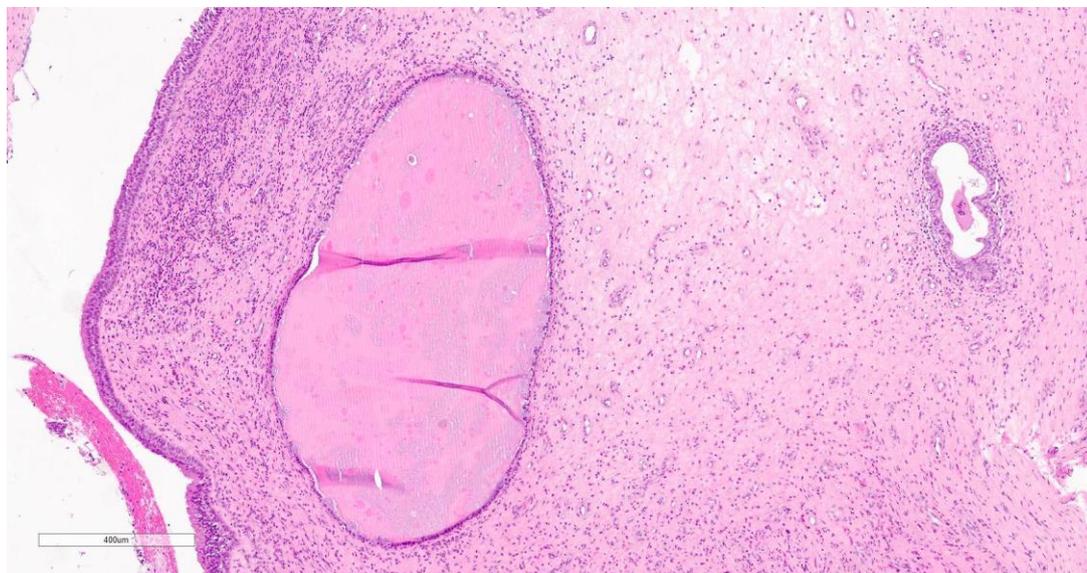


Рисунок 42. Кисты в толще полипа

Примечание: окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Также нами была изучена толщина базальной мембраны и подлежащей стромы в исследуемых группах у больных с ПРС. Сводные результаты представлены в таблице № 6.

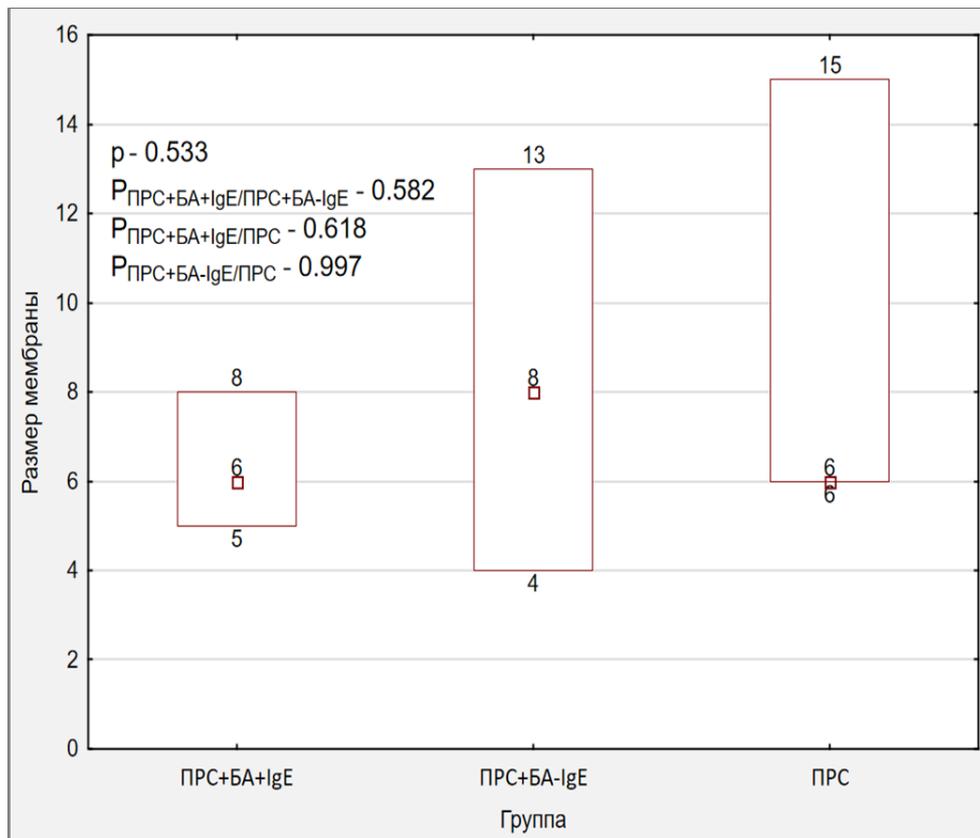


Рисунок 43. Размер базальной мембраны

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE» - пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

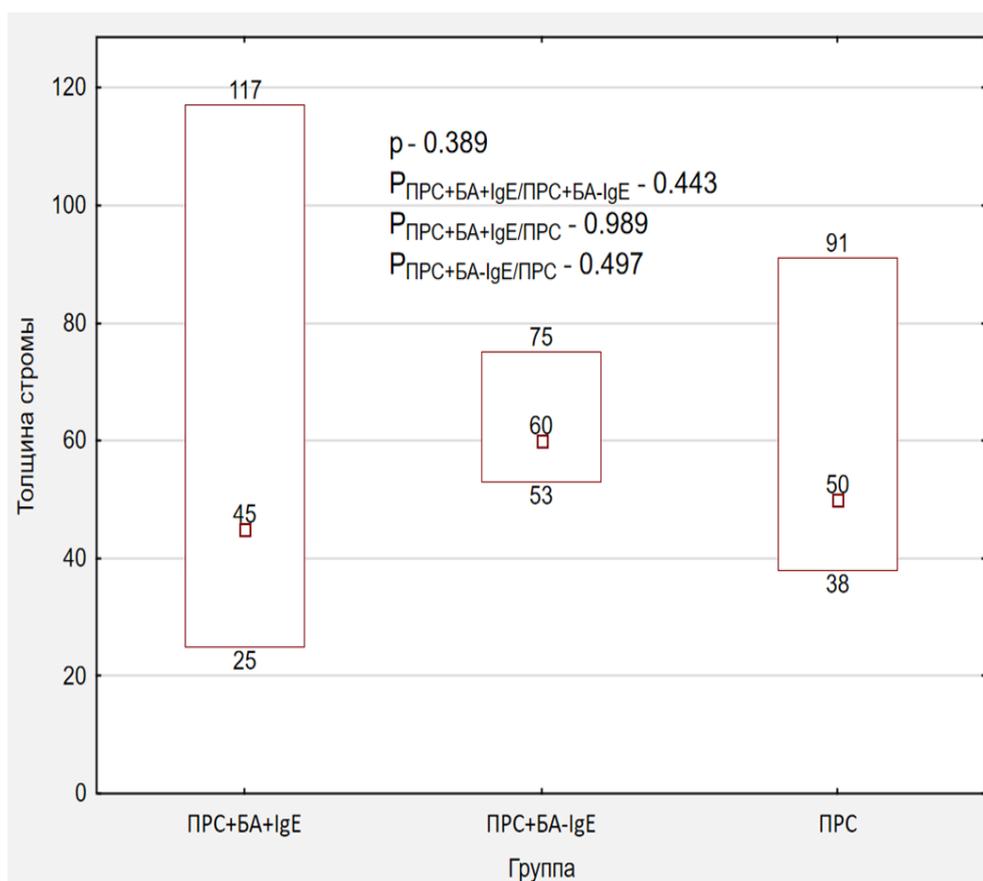


Рисунок 44. Толщина стромы

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения. «Норма» – участники исследования без ПРС, БА и аллергии, но с вазомоторным ринитом; «ПРС+БА+IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании атопической формой бронхиальной астмой, «ПРС+БА-IgE»- пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической формой бронхиальной астмой, «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии.

Таблица № 6. Результаты измерения размера базальной мембраны и толщины стромы, Me [Q_{25%}; Q_{75%}]

Результат гистологии	Группа	Показатели опросника	p
	ПРС+БА+IgE	6.0 [5.0; 8.0]	$p = 0.533$ $P_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0.582$
	ПРС+БА-IgE	8.0 [4.0; 13.0]	

Размер базальной мембраны	ПРС	6.0 [6.0; 15.0]	$R_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} - 0.618$ $R_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} - 0.997$
Толщина стромы	ПРС+БА+IgE	45.0 [25.0; 117.0]	$p - 0.389$
	ПРС+БА-IgE	60.0 [53.0; 75.0]	$R_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} - 0.443$
	ПРС	50.0 [38.0; 91.0]	$R_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} - 0.989$ $R_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} - 0.497$

По результатам проведенного исследования в каждой группе определялся эозинофильный тип полипа, что соответствует T2 воспалению.

Для группы «ПРС» характерен полип с преобладанием отека и полностью сохранным респираторным эпителием, истощённой базальной мембраной, что способствует присоединению вторичной бактериальной инфекции и развитию гнойного процесса. Также наличие бокаловидных клеток нарушает мукоцилиарный клиренс, способствуя прогрессированию процесса.

Для группы «ПРС+БА+IgE» характерен полип, состоящий преимущественно из эозинофилов, с различной степенью выраженности метаплазией эпителия и небольшим количеством бокаловидных клеток или их гиперплазией. Но главная их особенность – это практически неизменная толщина базальной мембраны. Данный признак, вероятно, является защитным механизмом против местных иммунопатологических реакций, тем самым создавая барьер между внешней и внутренней средой.

Для группы «ПРС+БА-IgE» характерен тип полипа с преобладанием фиброзного компонента (фиброзно-сосудистый, фиброзно-кистозный, фиброзно-железистый), в половине случаев с плоскоклеточной метаплазией, выраженным отеком стромы и тонкой базальной мембраной, плотной воспалительной инфильтрацией без формирования фолликулов и агрегатов, а также с наличием бокаловидных клеток. В некоторых случаях с формированием кист и огромного количества сосудов. Бокаловидные клетки

в фиброзном типе полипа способствуют продуцированию большого количества густого слизистого секрета, что говорит о приспособительном защитном механизме, который играет важную роль в защите эпителия и уменьшения распространение воспалительного процесса.

Для определения взаимосвязи морфологических изменений с факторами роста и «эпителиальными аларминами» был выполнен корреляционный анализ.

При проведении корреляционного анализа в группе «ПРС+БА+IgE» размеров базальной мембраны с факторами роста и «эпителиальными аларминами», выявлена статистически значимая высокой тесноты обратная корреляционная связь размера базальной мембраны с APRIL ($r_{xy}=0,826$; $p=0,002$), т.е. при повышении уровня APRIL, размер базальной мембраны уменьшался.

Корреляционный анализ толщины стромы с факторами роста и «эпителиальными аларминами» выявил статистически значимую прямую корреляционную связь высокой теснотой толщины стромы с *IL25* ($r_{xy}=0,818$; $p=0,002$). В данном случае при увеличении показателя *IL25*, увеличивался и ее размер.

Таблица № 7. Корреляционный анализ между размером базальной мембраны и толщины стромы с факторами роста и «эпителиальными аларминами» в группе «ПРС+БА+IgE»

		EGF	FGF	VEGF	APRIL	BAF F	IL25	TSLP	IL33
Размер	Коэффициент корреляции	-,195	,237	-,223	-,826**	-,060	,209	,100	,528
	Знач. (двухсторонняя)	,566	,483	,510	,002	,860	,538	,784	,179

Толщина	Коэффициент корреляции	,200	-,018	,182	-,273	,127	,818**	,248	,000
	Знач. (двухсторонняя)	,555	,958	,593	,417	,709	,002	,489	1,000

Однако, корреляционный анализ в группе пациентов «ПРС+БА-IgE» продемонстрировал отсутствие статистически значимой взаимосвязи между размером базальной мембраны/толщиной стромы и факторами роста/«эпителиальными аларминами».

Таблица № 8. Корреляционный анализ между размером базальной мембраны и толщиной стромы с факторами роста и «эпителиальными аларминами» в группе «ПРС+БА-IgE»

		EGF	FGF	VEGF	APRIL	BAFF	IL25	TSLP	IL33
Размер Базальной мембраны	Коэффициент корреляции	-,115	-,005	-,125	-,346	,203	,102	,240	-,073
	Значение (двухсторонняя)	,735	,989	,715	,297	,549	,766	,477	,864
Толщина Стромы	Коэффициент корреляции	,151	-,041	,138	,266	,477	-,032	,445	-,651
	Знач. (двухсторонняя)	,657	,904	,687	,429	,138	,925	,170	,081

В группе «ПРС» были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи размера базальной мембраны с *IL25* ($r_{xy}=0,728$; $p=0,017$)

и *TSLP* ($r_{xy}=0,780$; $p=0,013$). Все выявленные связи имели высокую тесноту по шкале Чеддока.

Корреляционные связи толщины стромы с факторами роста и «эпителиальными аларминами», оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы.

Таблица № 9. Корреляционные связи размера базальной мембраны и толщины стромы с факторами роста и эпителиальными аларминами в группе «ПРС»

		EGF	FGF	VEGF	APRIL	BAFF	IL25	TSLP	IL33
Размер Базальной мембраны	Коэффициент корреляции	-, 385	,231	-,173	-,250	,173	,728*	,780*	,082
	Знач. (двухсторонняя я)	,242	,494	,610	,458	,610	,017	,013	,821
Толщина Стромы	Коэффициент корреляции	-,119	,357	-,476	-,310	,190	-,214	,143	-,286
	Знач. (двухсторонняя я)	,779	,385	,233	,456	,651	,645	,760	,493

Учитывая вышеперечисленные результаты, можно сделать вывод о том, что морфологическое исследование полипозной ткани необходимо для определения преобладающего структурного компонента для эозинофильного типа полипа, что важно для выбора правильной тактики лечения. Также стоит отметить, что за время течения заболевания полипозная ткань может менять свои структурные характеристики под воздействием хирургических вмешательств и тяжести воспаления. Поэтому при ухудшении течения заболевания, первым этапом необходимо выполнить биопсию с последующим морфологическим исследованием. Количество воспалительных клеток в

полипозной ткани и их соотношение (эозинофилы\нейтрофилы) говорит о наличии и\или отсутствии обострения заболевания.

Также по корреляционному анализу можно сделать вывод, что экспрессия «эпителиальных аларминов», в частности *IL-25* и *TSLP*, имеет прямую связь с размером базальной мембраны в группе «ПРС», т.е. чем больше повреждение базальной мембраны, тем больше показатели этих аларминов. Вероятно, это связано с тем, что данные цитокины в основном вырабатываются эпителиальными клетками в ответ на контакт с антигеном, что является неспецифической ответной защитной реакцией. Кроме того, *IL-25* и *TSLP* принимают участие в ремоделировании дыхательных путей, приводя к многочисленным структурным изменениям от фиброза до сильного отека собственной пластинки, отложению коллагена, неоваскуляризации и гиперреактивности дыхательных путей. Блокировка передачи сигнального пути на этом уровне поможет уменьшить воспаление и предотвратить образование полипов.

В группе «ПРС+БА+IgE» выявлена обратная взаимосвязь между размером базальной мембраны и фактором роста *APRIL*. Однако в данной группе, этот показатель не играет существенное значение, так как полипы характеризуются неповрежденной базальной мембраной, а незначительное колебание в ее размере и влияние на это *APRIL* не имеет никакого прогностического признака. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь толщины стромы (ее отеком) с *IL25*, где при повышении его значения увеличивалась ее толщина. Это связано с тем, что действие *IL-25* связано с усилением эозинофилии и T2-иммунного ответа, приводя к активации *IL-4*, *IL-5*, *IL-13*, большому скоплению тучных клеток в зоне воспаления, их дегрануляции, высвобождению гистамина, и, как следствие, образованию отека. Учитывая, что в данной группе преобладает аллергическое воспаление, это объясняет полученные нами результаты.

В группе «ПРС+БА-IgE» не выявлено корреляционных связей между факторами роста, «эпителиальными аларминами» и размером базальной

мембраны и толщиной стромы. Возможно, это связано с тем, что профиль воспаления у данной категории пациентов смешанный (эозинофильный, нейтрофильный, малогранулоцитарный), что могло повлиять на результат исследования.

Дальнейшее изучение факторов роста, «эпителиальных аларминов», морфологических изменений полипозной ткани является перспективным, что поможет в поиске новых способов лечения больных, страдающих ПРС.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТАННЫЙ СВОДНЫЙ АЛГОРИТМ ПОДБОРА ТЕРАПИИ ДЛЯ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВОСПАЛЕНИЯ

5.1. Современное представление о течение полипозного риносинусита в сочетании с патологией дыхательных путей

Полипозный риносинусит в сочетании с патологией дыхательных путей, как правило с БА (+IgE или -IgE), на сегодняшний день следует рассматривать как взаимосвязанные заболевания, утяжеляющие течение друг друга.

По современным представлениям, а также с учетом клинической картины, механизмов патогенеза, статических данных, ПРС и БА имеют схожие воспалительные маркеры. Тем самым это подтверждает уже описанную ранее концепцию единства дыхательных путей у больных ПРС с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

У пациентов с ПРС, у которых имеется БА, течение ПРС приобретает рецидивирующий характер, становится устойчивым к проводимой терапии, особенно во время обострения БА [61,142,189].

Согласно многим зарубежным исследованиям, ПРС очень тесно связан с БА, по статистике, около 40% пациентов с ПРС имеют сопутствующую БА. По литературными источникам, ПРС, чаще всего ассоциируется с астмой с ранним началом у взрослых (дебют в возрасте от 18–39 лет) или с астмой с поздним началом (начало после 40 лет) [62,75].

Российские ученые также провели исследования, в которых отметили наличие взаимосвязи ПРС и АЗ, показав высокую вероятность диагностирования у больных ПРС астмы со среднетяжелым (47,9%) и тяжелым (41,2%) течением БА, АР [3,5-6,10].

В результате проведенного нами исследования, пациенты с ПРС в сочетании с различными формами БА характеризовались наиболее тяжелым и неконтролируемым течением обоих заболеваний, что подтверждалось данными опросников SNOT-22, ACQ-7, количеством FESS и полипотомий полости носа. По рекомендациям EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases - Европейский форум по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей) [51-52], течение ПРС считается агрессивным при проведении FESS более 4 раз за весь период болезни, а следующие эндоскопические операции у данной категории являются не эффективными [42]. Пациенты с ПРС в сочетании с БА имели высокий процент хирургических вмешательств, проведенных более 4 раз, что свидетельствует о тяжелом и агрессивном течении ПРС.

Согласно данным мировой научной литературы, степень тяжести течения ПРС напрямую зависит от тяжести течения сопутствующей патологии. ПРС в сочетании с БА характеризуется агрессивным течением, так как эозинофильное воспаление способствует более тяжелому течению заболевания и высокой степени устойчивости к проводимой терапии. В проведенном нами исследовании, у пациентов в группе «ПРС+БА+IgE» заболевание имело тяжелое и неконтролируемое течение, что требовало применение длительных курсов СГКС. Также, стоит обратить внимание на то, что в группе «ПРС+БА-IgE» обострения БА случались чаще всего по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE», что иногда требовало курса лечения СГКС и госпитализации [49-50].

Сочетанное течение ПРС и БА затрудняет грамотную диагностику обоих заболеваний, которые требуют более доскональное изучения их молекулярных

механизмов воспаления. Не стоит забывать, что верхние и нижние дыхательные пути взаимосвязаны и имеют схожие маркеры воспаления при заболеваниях. Если учитывать при диагностике и лечении данный феномен, то это поможет в поиске новых методов лечения и диагностики, способствуя значительному улучшению качества жизни больных и облегчению течения заболевания. Для этого необходимо, чтобы подход к лечению и диагностике был персонализированным и комплексным, где будет учитываться тяжесть течения не только основного заболевания, но и сопутствующей патологии. Всё это поможет подобрать грамотное и эффективное лечение. Например, для группы пациентов с «ПРС+БА+IgE» с подтвержденной сенсibilизацией к причинно-значимым аллергенам, в качестве дополнительного метода лечения был рекомендован курс АСИТ. Для пациентов с рецидивирующим течением ПРС, неоднократными хирургическими вмешательствами (неоднократные эндоскопические полипотомии полости носа, FESS более 4 раз в течение жизни), в сочетании с БА+IgE и/или БА-IgE рекомендованы моноклональные антитела. Многочисленные исследования зарубежных коллег, продемонстрировали, что существует взаимосвязь между клинической картиной и воспалительными эндотипами ПРС, что подтверждает необходимость в правильной их оценке и использовании в лечении пациентов [178]. Определение эндотипа, фенотипа ПРС и подбор адекватного лечения во многом зависит от совместной работы врача оториноларинголога и аллерголога-иммунолога.

Следовательно, вышеперечисленные факты доказывают, что ПРС/ПРС в сочетании с АЗ – это гетерогенные заболевания, состоящие из разных фенотипов, которые развиваются по множествам молекулярным механизмам под воздействием внешних факторов. В нашем исследовании показано, что на течение ПРС оказывает воздействие наличие коморбидной патологии, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения таких пациентов. Подбранная терапия должна быть направлена как на ПРС, так и на сопутствующую патологию. На сегодняшний день, приоритетным видом

лечения является терапия моноклональными антителами, которая будет одновременно действовать на точки-мишени характерные как для ПРС, так и для БА. Тем самым данная терапия будет способствовать контролю обоих заболеваний и улучшению качества жизни больных, а также снизит потребность в хирургических вмешательствах.

5.2. Сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов полипозного риносинусита

Данный алгоритм разработан для больных с тяжелым течением ПРС на основе результатов проведенного исследования экспрессии генов факторов роста, «эпителиальных аларминов», а также морфологических особенностях разных фенотипов ПРС.

При первом знакомстве с пациентом необходимо провести тщательный сбор анамнеза (длительность течения ПРС, количество операций, проводимое лечение, наличие сопутствующих заболеваний дыхательных путей и других заболеваний), эндоскопический осмотр полости носа (оценка по шкале Lund-Kennedy), а также МСКТ ОНП (оценка по шкале Lund-Mackay), оценка контроля симптомов согласно опросникам SNOT-22, ACQ-7 (при наличии БА). Затем следует выполнить биопсию полипозной ткани с последующим морфологическим исследованием, что необходимо в первую очередь для подтверждения диагноза, а также для определения тактики лечения согласно структурным особенностям. Желательно перед вмешательством отменить лечение СГКС на 3 месяца, а на 14 дней – иГКС, антигистаминных и лейкотриеновых препаратов как местного, так и системного действия, выполнить стандартные клиничко-лабораторные и инструментальные исследования. Также за этот период направить пациента на консультацию и обследование к аллергологу-иммунологу (для подтверждения или исключения аллергических заболеваний). В дальнейшем проводим определение фенотипа ПРС по совокупности данных обследования пациента. При фенотипе ПРС без патологии дыхательных путей: 1) а) хирургическое вмешательство – FESS - операция; б) при наличии противопоказаний со стороны сопутствующих

заболеваний – иГКС 3 мес. с динамическим наблюдением каждые 3 мес., при необходимости продления курса лечения до 6 мес.; 2) через 14 дней после операции начать местное лечение иГКС – мометазон фуруат 400 мкг в сутки с динамическим наблюдением каждые 3 месяца; 3) а) при рецидиве ПРС в течение 3 месяцев после операции – продление курса лечения иГКС до 6 месяцев; б) при положительной динамике – продолжить лечение иГКС 200 мкг в сутки (поддерживающая терапия), повторный осмотр через 3 месяца ; 4) а) при неэффективности лечения (после осмотра через 6 месяцев) - биопсия полипозной ткани с морфологическим исследованием (при длительном воспалении усиливаются процессы ремоделирования, что приводит к фиброзированию полипозной ткани); б) при сохранении исходных морфологических характеристик - лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов анти -IL-4/IL-13) 300 мг подкожно 1 раз в 14 дней - 6 месяцев, контроль МСКТ ОНП через 6 месяцев; в) при преобладании в полипозной ткани фиброзного компонента – повторного хирургическое вмешательство, через 1 месяц после операции лечение анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно 1 раз в 14 дней - 6 месяцев, контроль МСКТ ОНП через 6 месяцев (согласно алгоритму подбора терапии для «ПРС+БА-IgE») (рисунок 45).

При фенотипе ПРС в сочетании с атопической формой БА: 1) а) хирургическое вмешательство – FESS-операция; б) при обострении БА и наличия противопоказаний к оперативному вмешательству - мометазон фуруат 400 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг 3 мес. , контроль через 3 мес., при необходимости продление курса лечения до 6 мес.; в) при отсутствии противопоказаний к операции - хирургическое вмешательство; 2) а) через 14 дней после операции – мометазон фуруат 400 мкг + монтелукаст 10 мг в сутки 3 месяца; б) повторный осмотр через 3 месяца – при отрицательной динамике - продлить курс лечения иГКС+монтелукаст до 6 месяцев с повторным осмотром через 3 месяца; в) при положительной динамике - поддерживающая терапия (иГКС 200 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг в сутки); в) при

неэффективности лечения (после осмотра через 6 месяцев) - биопсия полипозной ткани с морфологическим исследованием (при длительном воспалении усиливаются процессы ремоделирования, что приводит к фиброзированию полипозной ткани); 3 а) при сохранении исходных морфологических характеристик - проведение АСИТ; б) улучшение от АСИТ – в течение года продолжить поддерживающую терапию - иГКС 200 мкг в сутки+монтелукаст 10 мг, повторить АСИТ через 6 месяцев; в) при невозможности проведения АСИТ или отсутствие эффекта от его лечения - терапия анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно 1 раз в 14 дней - 6 месяцев, контроль МСКТ ОНП через 6 месяцев (рисунок 46).

При фенотипе ПРС в сочетании с неаллергической формой БА: 1) а) хирургическое вмешательство – FESS-операция; б) при обострении БА и наличии противопоказаний к оперативному вмешательству- мометазон фуруат 400 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг 3 мес., контроль через 3 мес., при отрицательной динамике- продление курса лечения до 6 мес.; в) при отсутствии противопоказаний к операции- хирургическое вмешательство; 2) а) через 14 дней после операции– мометазон фуруат 400 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг в сутки , через 1 месяц после операции – лечение анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно 1 раз в 14 дней - 6 месяцев, контроль МСКТ ОНП через 6 месяцев; б) через 14 дней после операции– мометазон фуруат 400 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг в сутки , повторный осмотр через 3 мес.; 3) а) при отрицательной динамике- продлить курс лечения на 6 месяцев; б) при положительной динамике через 3 мес. – поддерживающая терапия иГКС 200 мкг в сутки+ монтелукаст 10 мг, динамическое наблюдение каждые 3 месяца; в) при неэффективности лечения (после осмотра через 6 мес.) - повторное хирургическое вмешательство , через 1 месяц терапия анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно 1 раз в 14 дней - 6 месяцев, контроль МСКТ ОНП через 6 месяцев (рисунок 47). При данном фенотипе при ухудшении течения ПРС повторное морфологическое исследование не требуется, так как изначально в полипозной ткани преобладает фиброзный процесс.

Также все пациенты с ПРС, помимо лечения иГКС, должны проводить ирригационную терапию изотоническими растворами морской воды или физиологическим раствором ежедневно, 2 р\д в течение всего периода болезни.

Перед началом терапии анти-IL-4/IL-13 необходимо выполнить ОАК (общий анализ крови), расширенный с лейкоцитарной формулой и определением уровня эозинофилов в крови. При выявлении эозинофилии в крови > 1500 кл в 1 мкл (выделяют три степени: легкая, количество эозинофилов составляет от 500 до 1500 в микролитре крови; умеренная, количество эозинофилов составляет от 1500 до 5000 в микролитре крови; выраженная, количество эозинофилов составляет более 5000 в микролитре крови) стоит воздержаться от начала лечения, а подобрать другие моноклональные препараты. Также во время терапии анти-IL-4/IL-13 необходимо контролировать показатель эозинофилов в крови 1 раз в 4 недели, при стойком повышении эозинофилов крови > 1500 кл в 1 мкл (на протяжении 2 месяцев) - прекратить лечение и начать поиск других моноклональных антител (например, анти IL-5). В течение всего лечения – эндоскопический осмотр полости носа для оценки динамики каждые 3 месяца, МСКТ ОНП через 6 мес., при положительной динамике через 6 месяцев – продолжить терапию.

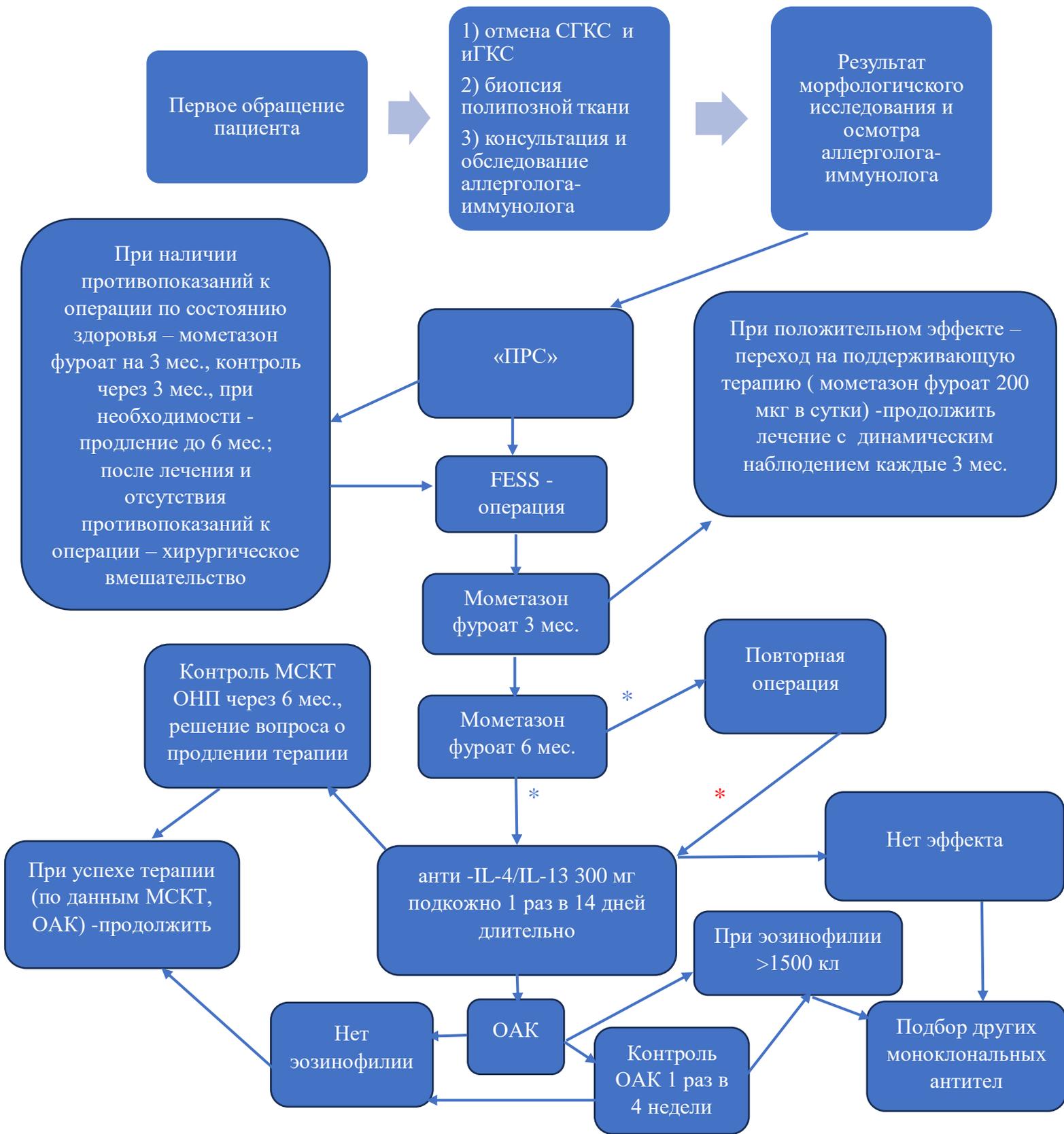


Рисунок 45. Схема сводного алгоритма подбора терапии для «ПРС»

*после повторной FESS – через 1 мес. лечение анти-IL-4/IL-13

*повторная биопсия для оценки структурных изменений полипозной ткани



Рисунок 46. Схема сводного алгоритма подбора терапии для «ПРС+БА+IgE»

*после повторной FESS – через 1 мес. лечение анти-IL-4/IL-13

*повторная биопсия для оценки структурных изменений полипозной ткани



Рисунок 47. Схема сводного алгоритма подбора терапии для «PPC+BA-IgE»

*после повторной FESS – через 1 мес. лечение анти-IL-4/IL-13

*повторная биопсия для оценки структурных изменений полипозной ткани

За время наблюдения пациента не стоит забывать про сопутствующую патологию дыхательной путей. Обострение сопутствующего заболевания, также ухудшает течение ПРС, поэтому совместное наблюдение такой категории больных с врачом аллергологом-иммунологом в течение всего периода болезни, купирование обострения при необходимости поможет добиться стойкой ремиссии обоих заболеваний.

5.3. Оценка эффективности разработанных сводных алгоритмов подбора терапии для разных фенотипов полипозного риносинусита

Рассмотрим несколько клинических случаев, где использовались разработанные алгоритмы подбора терапии для лечения пациентов с разными фенотипами ПРС. Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении 12 месяцев не только в отношении ПРС, но и сопутствующей патологии дыхательных путей совместно с врачом аллергологом-иммунологом, что было важной составляющей в достижении контроля над обоими заболеваниями.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка М., 27 лет, обратилась с жалобами на затруднение носового дыхания, снижение обоняния, слизистые выделения из носа, одышку при физической нагрузке, приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой мокротой.

Анамнез заболевания: страдает ПРС с 20 лет, аБА и АР с раннего детства. В качестве базисной терапии АР и ПРС получала мометазона фуруат по 2 дозы 2 р/д (400 мкг в сутки). Базисная ингаляционная терапия БА - будесонид/формотерол (960/27 мкг в сутки), монтелукаст (10 мг в сутки). АСQ-7– 2,1 балла, SNOT- 22 – 72 балла. Потребность в короткодействующих β2-агонистах (КДБА) составляла до 3 раз в сутки.

Лекарственный анамнез: без особенностей.

Таблица 10. Характеристики состояния пациентки за последние 12 месяцев.

Частота хирургических вмешательств	2
Кратность обострений БА	3
Частота госпитализаций	2
Количество курсов СГКС	3

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное.

Органы дыхания: перкуссия легких - звук ясный легочный. Аускультация легких: дыхание везикулярное, рассеянные сухие хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. ЧД 19 в мин. SpO₂=98%. Сердечно-сосудистая система: аускультация: ритм правильный, тоны: ясные АД: 120/80 мм.рт.ст. Частота пульса: 64 ударов в мин.

При эндоскопическом осмотре полости носа жестким эндоскопом 0°:

дыхание через обе половины носа затруднено. Форма наружного носа не изменена. При эндоскопии полости носа: слизистая оболочка розовая, резко отечна, в носовых ходах полипы, средних и крупных размеров (2-3 степень), серо-розового цвета, не кровоточащие при дотрагивании, мягко-эластической консистенции. Нижние носовые раковины гипертрофированы, слизистое отделяемое.

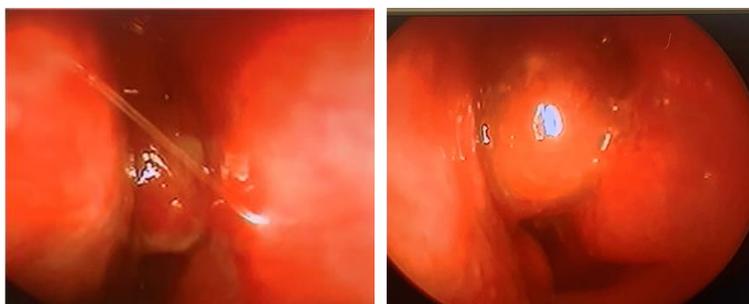


Рисунок 48 и 49. До начала лечения полипы 2-3 степени, отечные, слизистое отделяемое

Лабораторно-инструментальные данные: в клинический анализ крови подсчитаны эозинофилы – 450 клеток/мл. В общем анализе мокроты также определены до 70-80% эозинофилов;

При проведении функциональных проб выявлено снижение функция внешнего дыхания ОФВ1 2,82 (62,1% от должных величин).

Врачом аллергологом-иммунологом проведено аллергологическое обследование. В результате аллергологического тестирования выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам;

Гистологическое исследование образца полипозной ткани: выраженная клеточная инфильтрация, что соответствует III степени. Эозинофильный тип полипа.

На основании жалоб, анамнеза, результатов дополнительных обследований выставлен диагноз:

Основной: Полипозный риносинусит, рецидивирующее течение.

Сопутствующий диагноз: Бронхиальная астма, атопическая форма, среднетяжелое течение, частично контролируемая. Аллергический ринит, персистирующее течение. Сенсibilизация к бытовым аллергенам.

Пациентке в дополнение к проводимой терапии (местное лечение: мометазон фуруат по 2 дозы 2 р/д (400 мкг в сутки); в качестве ингаляционной терапии БА и для купирования обострения небулайзерная терапия – ипратропия бромид/фенотерол и будесонид; муколитическая терапия – амброксол перорально; базисная ингаляционная терапия - будесонид/формотерол (960/27 мкг в сутки); антилейкотриеновая терапия – монтелукаст (10 мг в сутки перорально), рекомендован курс АСИТ.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) - один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания.

Пациентке проведен курс АСИТ бытовыми аллергенами. Начальная доза 10^{-6} 0,2 мл, конечная доза 10^{-1} 0,5 мл, п/к. Местные реакции на дозе 10^{-1} 0,4 мл - гиперемия. Системных реакций не наблюдалось.

При мониторинговании состояния пациента через 3, 6, 9 месяцев(табл.13) от начала терапии и после, отмечалось улучшение качества жизни:

- 1) Появление обоняния на фоне АСИТ и дальнейшее его сохранение;
- 2) Уменьшение заложенности носа;
- 3) Уменьшение полипозной ткани в полости носа при эндоскопическом осмотре.

Таблица 11. Эффект от терапии АСИТ

Опросник	До лечения	Через 3 месяца от начала лечения	Через 6 месяцев от начала лечения	Через 9 месяцев от начала лечения	Через 12 месяцев от начала лечения
SNOT-22	72 баллов	65 баллов	56 баллов	54 баллов	38 баллов

Необходимо отметить улучшение и со стороны коморбидной патологии: контроль симптомов БА, уменьшение одышки, приступов затрудненного дыхания, увеличение толерантности к физической нагрузке (табл.12).

Таблица 12. Динамика контроля симптомов БА на фоне АСИТ

Показатели	До лечения (обострение БА)	Через 3		Через 6		Через 9		Через 12	
		мес.	от	мес.	от	мес.	от	мес.	от
		начала	лечения	начала	лечения	начала	лечения	начала	лечения

ФЖЕЛ	3,40 л (77,3 %)	3,60л (83,4 %)	4,25л (96,6 %)	4,29л (97,5 %)	4,30л (97,8 %)
ОФВ ₁	2,82 (62,1 %)	4,08 л (91,0 %)	4,50 л (99,3 %)	4,52 л (99,8 %)	4,51 л (99,6 %)
Индекс Тиффно (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	82,9 %	113,3 %	105,6 %	105,4 %	104,9 %
ПОС	72,3 %	73,1%	87,8 %	89,8%	93,7 %
Эозинофилы Клеток\л	450	350	410	380	420

Контрольный осмотр через 9 месяцев:

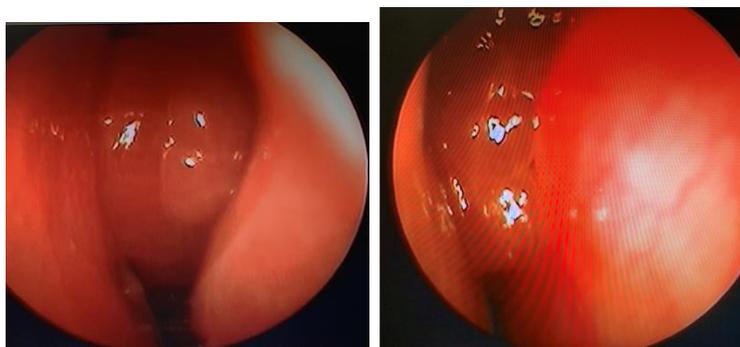


Рисунок 50 и 51. Контрольный осмотр через 9 месяцев от начала лечения

На последнем эндоскопическом осмотре отмечает уменьшение размеров полипозной ткани до 1 степени, отека слизистой оболочки полости носа и нижних носовых раковин. В связи с положительным эффектом от проводимой терапии, пациентке запланирован повторный курс АСИТ.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А., 50 лет, поступила с жалобами на затруднение носового дыхания, снижение обоняния, деформацию наружного носа, одышку при физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой.

Анамнез заболевания. Известно, что пациентка страдает ПРС в течение 10 лет, а БА - с 25 лет. В качестве базисной терапии ПРС получает иГКС мометазона фуруат по 400 мкг в сутки, орошение носа изотоническим раствором морской воды.

В качестве базисной противоастматической терапии получает будесонид/формотерол (960/27 мкг в сутки), монтелукаст (10 мг в сутки). На фоне проводимого лечения периодически отмечала приступы затрудненного дыхания. Неоднократно проводилось хирургическое лечение ПРС (эндоскопическая полипотомия – 3 раза и 4 FESS за весь период болезни). После операции в 2017 г., отметила появление деформации наружного носа. В связи с тяжелым рецидивирующим течением ПРС неоднократно проводились курсы СГКС. Последнее оперативное вмешательство (FESS) было в январе 2021 года, однако через 2 месяца отмечен рост полипов.

Лекарственный анамнез: после приема кетонола был зафиксирован приступ удушья.

В общей сложности, количество хирургических вмешательств (видеоэндоскопическая полипотомия носа и FESS) за весь период болезни составило 7. Показатель при оценке контроля БА по ACQ-7 – 3,3 балла, при оценке контроля SNOT-22– 95 баллов.

Данные объективного осмотра (аллергологическое исследование). На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание резко затруднено. Деформация наружного носа за счет расширения костей носа. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются сухие разнотональные хрипы в средних и нижних отделах легких с обеих сторон. Частота дыхания (ЧД) 20

в 1 мин. SpO₂=90%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 77 уд в мин, АД 125/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. При обследовании в анализе крови уровень эозинофилов – 1400 кл/мкл. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Диафрагма и синусы дифференцируются. Аорта и сердце - без особенностей. При проведении спирометрии была выявлена выраженная бронхиальная обструкция.

Врачом аллергологом-иммунологом проведено аллергологическое обследование. При проведении кожных скарификационных проб сенсибилизации к аллергенам из пыльцы деревьев, пыльцы сорных трав, бытовым и эпидермальным аллергенам не было выявлено.

При эндоскопическом осмотре полости носа жестким эндоскопом 0⁰. Слизистая оболочка полости носа розовая, умеренно отёчна. Носовые ходы широкие (послеоперационный изменения), obturированы полипозной тканью, серого цвета со слизистым отделяемым. Нижние носовые раковины не увеличены, перегородка носа не искривлена, патологического отделяемого нет.

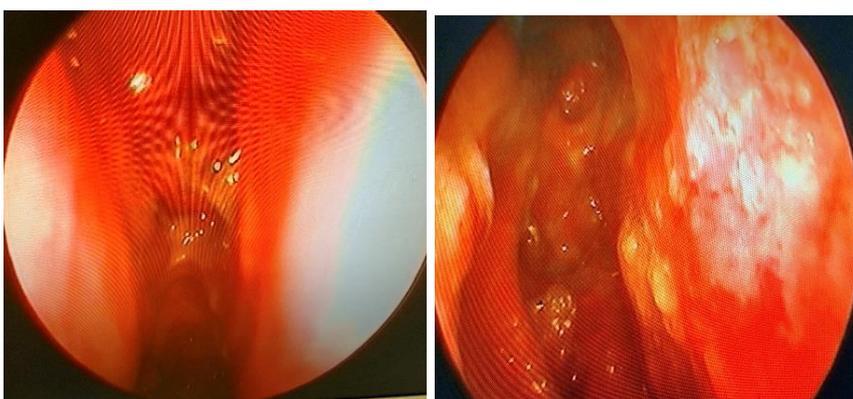


Рисунок 52. После операции и до лечения препаратом анти-IL-4/IL-13

У пациентов с ПРС в сочетании с БА, после FESS отмечается образование полипозной ткани в полости носа через 1-2 месяца, что отражается в ухудшении носового дыхания, обоняния, снижении качества жизни.



Рисунок 53. Деформация наружного носа после хирургического вмешательства

Гистологическое исследование. Фиброзный тип полипа с преобладанием эозинофилов, выраженная клеточная инфильтрация.

Клинический диагноз: Рецидивирующий полипозный риносинусит. Состояние после неоднократных хирургических вмешательств.

Сопутствующий диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, тяжелого течения, частично контролируемая. ДН 1 степени. Аспириновая триада.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение ПРС, плохо поддающегося медикаментозному контролю, а также недостаточный контроль над симптомами БА на фоне приема высоких доз ИГКС/ДДБА (длительного действия β 2-агонисты), ДДХП (длительного действия препараты холинолитики), СГКС, по согласованию с врачом аллергологом- иммунологом было принято решение о назначении таргетной терапии – анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к каждые 2 недели.

Через 2 недели от начала курса, пациентка отметила значительное улучшение общего состояния: уменьшилась заложенность носа, частота приступов затрудненного дыхания и улучшение обоняния. При

мониторинговании состояния пациентки через 3, 6 месяцев от начала терапии отмечалось уменьшение заложенности носа, потребности в ИГКС и стойкое обоняние через 2 месяца от начала лечения. При эндоскопическом осмотре было зафиксировано значительное уменьшение полипозной ткани уже через 3 месяца от начала лечения, что позволило пациентке избежать последующих операций. Впервые у пациента появилась возможность в будущем провести коррекцию формы наружного носа, что раньше было невозможным из-за агрессивного течения ПРС. Тем самым это существенным образом повлияло на эмоциональный фон пациентки и привело к улучшению качества жизни.

Пациентка в течение всего периода лечения наблюдалась у аллерголога-иммунолога, было отмечено улучшение показателей спирометрии, контроля симптомов БА, уменьшение одышки, приступов затрудненного дыхания, увеличение толерантности к физической нагрузке. Абсолютное количество эозинофилов увеличилось на фоне проводимой терапии, но через 12 месяцев отмечалось тенденция к их снижению (табл. 13).

За 6 месяцев терапии анти-IL-4/IL-13 обострений БА не было зафиксировано, в связи с чем был пересмотрен объем базисной терапии: снижение дозы ИГКС/ДДБА (будесонид/формотерол 640/18 мкг в сутки) с сохранением приема монтелукаста.

Таблица 13. Динамика клинико-лабораторных, инструментальных методов обследования и опросников – SNOT-22 и ACQ-7

Показатели	0м	+3м	+6м	+9м	+12м
ОФВ1, л/%	2,82л (62,0%)	4,08л (91,5%)	4,52л (99,3%)	4,60л (101,1%)	4,28л (96,0%)
Эозинофилы, кл/мкл	1400	1900	1830	2200	2000
SNOT-22, баллы	95	40	35	30	20

АСQ-7, баллы	3,3	0,5	0	0	0



Рисунок 54. Контрольный осмотр через 6 месяцев от начала лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к

На фоне лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к полипозная ткань не визуализируется, уменьшился отек слизистой оболочки полости носа, отсутствует патологическое отделяемое.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент С., 43 лет, поступил с жалобами на затруднение носового дыхания, отсутствие обоняния.

Анамнез заболевания. Известно, что пациент страдает ПРС течение 10 лет. В качестве основной терапии ПРС получает иГКС (мометазона фураат по 400 мкг в сутки), орошение носа изотоническим раствором морской воды. В связи с тяжелым рецидивирующим течением ПРС неоднократно проводились курсы СТКС. На фоне терапии неоднократно проводилось хирургическое лечение ПРС (около 3-х эндоскопических полипотомий и 3 FESS за весь период болезни). Последняя операция FESS в 2020 г, ухудшение отметил в 2021 г, когда полностью пропало обоняния, отсутствие носового дыхания.

Лекарственный анамнез: не отягощен.

В общей сложности, количество хирургических вмешательств (видеоэндоскопическая полипотомия носа и FESS) за весь период болезни составило 6. Показатель при оценке контроля SNOT-22 – 98 баллов.

Данные объективного осмотра (аллергологическое обследование). На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, высыпаний нет. Носовое дыхание резко затруднено. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Частота дыхания (ЧД) 18 в 1 мин. SpO₂=98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 75 уд в мин, АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. При обследовании в анализе крови уровень эозинофилов – 500 кл/мкл. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Диафрагма и синусы дифференцируются. Аорта и сердце - без особенностей. При проведении спирометрии признаков обструкции не выявлено.

Проведен осмотр врачом аллергологом-иммунологом с последующим аллергологическим обследованием. При проведении кожных скарификационных проб, сенсibilизации к аллергенам из пыльцы деревьев, пыльцы сорных трав, к бытовым и эпидермальным аллергенам выявлено не было.

При эндоскопическом осмотре полости носа жестким эндоскопом 0⁰. Слизистая оболочка полости носа розовая, резко отёчна. Носовые ходы широкие, полностью obturированы полипозной тканью, серого цвета со слизистым отделяемым. Нижние носовые раковины гипертрофированы, перегородка носа искривлена, патологического отделяемого нет.



Рисунок 55. Полипы 3 степени до начала лечения

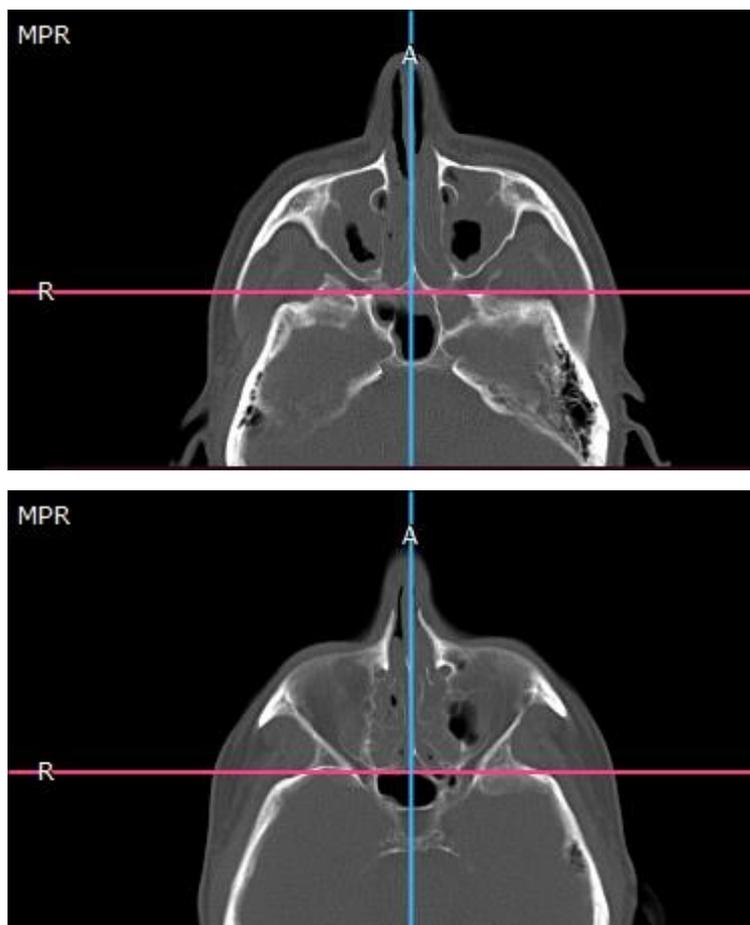


Рисунок 56. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух носа до лечения

Примечание: в сагиттальной проекции отмечается тотальное затемнение верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта полипозной тканью.

Гистологическое исследование. Фибринозно-отечный тип полипа.

Клинический диагноз: Рецидивирующий полипозный риносинусит.

Состояние после неоднократных хирургических вмешательств.

Учитывая тяжелое рецидивирующее течение ПРС, плохо поддающегося медикаментозному контролю, а также неоднократные хирургические вмешательства в анамнезе, рекомендовано проведение терапии анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к каждые 2 недели.

Через 2 недели от начала курса, пациент отметил значительное улучшение общего состояния: уменьшилась заложенность носа, приступов затрудненного дыхания, появление обоняния. При мониторинговании

состояния пациента через 3, 6, 9 месяцев от начала терапии отмечалось восстановление носового дыхания, снижение потребности в иГКС, появление обоняния (стойкое улучшение через 2 месяца от начала лечения). При эндоскопическом осмотре было зафиксировано значительное уменьшение полипозной ткани уже через 3 месяца от начала лечения до 1 степени, что позволило пациенту не проводить операции.

Пациент в течение всего периода лечения наблюдался у аллерголога-иммунолога, абсолютное количество эозинофилов увеличилось на фоне проводимой терапии, но через 9 месяцев отмечалась тенденция к их снижению (табл. 14).

Таблица 14. Динамика клинико-лабораторных, инструментальных методов обследования и опросников – SNOT-22

Показатели	0м	+3м	+6м	+9м	+12м
Эозинофилы, кл/мкл	500	1000	500	500	500
SNOT-22, баллы	98	50	40	30	20

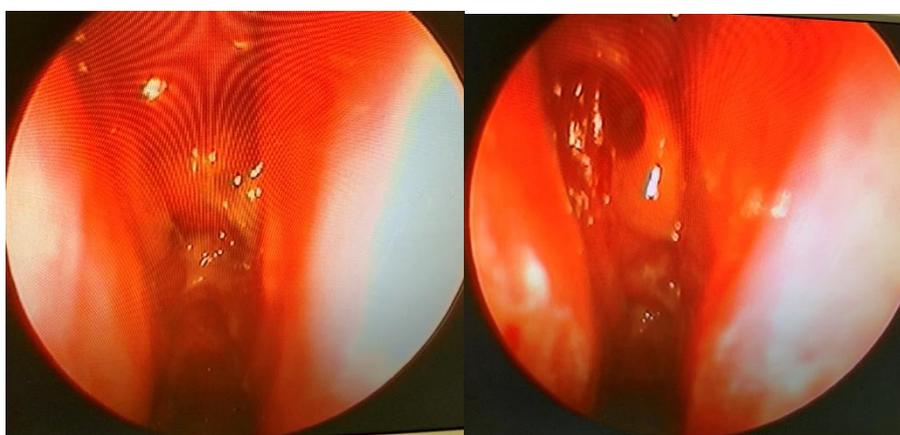


Рисунок 57. Через 9 месяцев от начала лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к

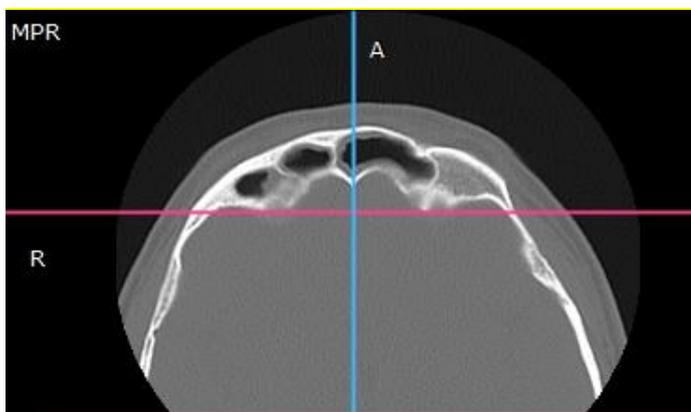
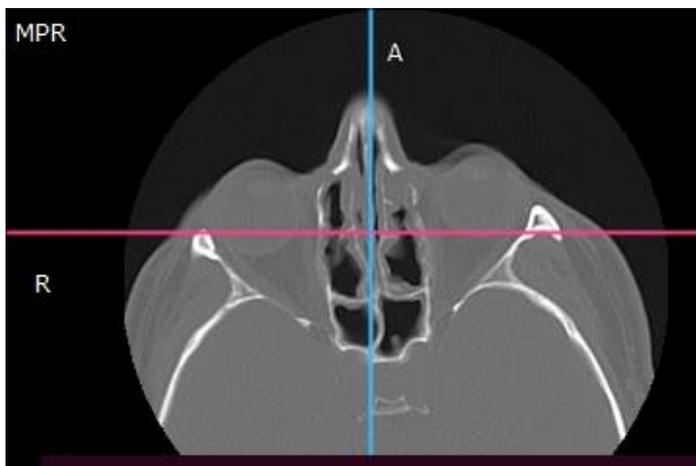
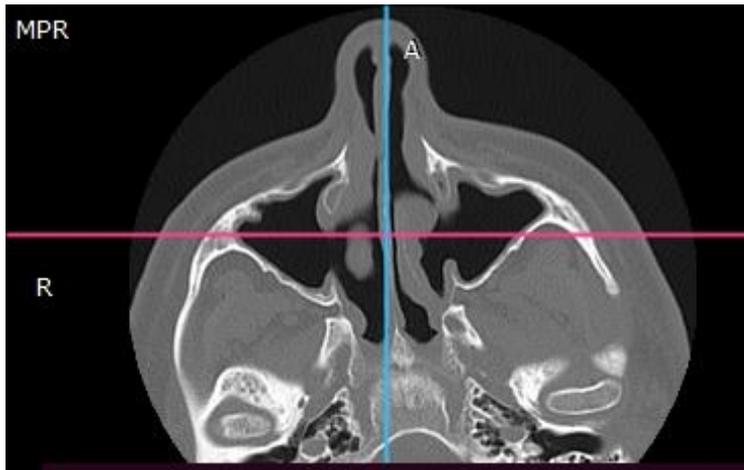


Рисунок 58-60. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух носа через 9 месяцев от начала лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к
Примечание: в сагиттальной проекции отмечается улучшение пневматизации верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, лобных пазух.

Результаты эндоскопического осмотра полости носа, компьютерной томографии доказывают эффективность применения моноклональных антител в лечение ПРС без патологии дыхательных путей.

5.3.1. Подробный анализ использования разработанных сводных алгоритмов подбора терапии для лечения больных с разными фенотипами полипозного риносинусита

Разработанный сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов ПРС был применен в лечение 12 пациентов из каждой групп больных с ПРС. Перед делением на фенотипы пациентам был проведен сбор анамнеза, в котором уточнялась длительность течения ПРС, количество операций, проводимое лечение, наличие сопутствующих заболеваний дыхательных путей и других заболеваний, которые могут повлиять на ход исследования, эндоскопический осмотр полости носа, а также МСКТ ОНП, оценка контроля симптомов согласно опросникам SNOT-22, ACQ-7 (при наличии БА). Затем была выполнена биопсия полипозной ткани с последующим морфологическим исследованием, в результате чего определена преобладающая структурная особенность полипозной ткани. Все полипы являлись эозинофильными.

5.3.1.1. Анализ эффективности сводного алгоритма подбора терапии для группы «ПРС»

Из 12 участников исследования после дообследования у 3-х пациентов выявлены временные противопоказания к оперативному вмешательству под общей анестезией. Поэтому им была назначена стартовая терапия – мометазон фуруат 400 мкг в сутки на 3 мес. до стабилизации состояния и возможности хирургического вмешательства. Через 3 месяца проведен динамический осмотр: по данным эндоскопии у 3-х пациентов отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения полипов в полости носа, поэтому 2-м пациентам из них проведено хирургическое вмешательство (общее состояние было стабилизировано, операция под общей анестезией разрешена), через 14 дней назначен курс мометазона фуруата 400 мкг в сутки 3 мес., повторный осмотр

через 3 мес., а 1 пациенту продлен курс лечения мометазона фууроата 400 мкг в сутки до 6 мес., так как общее состояние не позволило провести операцию. Для 9 пациентов первым этапом было проведено хирургическое вмешательство, через 14 дней после операции назначен мометазон фууроат 400 мкг в сутки, орошение полости носа изотоническим раствором морской воды, повторный осмотр через 3 мес. Через 3 месяца проведен эндоскопический осмотр полости носа: 1) у 6 пациентов – отрицательная динамика, что отражалось в рецидивировании полипов в полости носа, ухудшении носового дыхания, качества жизни. Данным пациентам продлена терапия мометазона фууроата 400 мкг в сутки до 6 месяцев, рекомендован повторный осмотр через 3 мес.; 2) у 3 пациентов полипы в полости носа не рецидивировали, что позволило уменьшить дозу мометазона фууроата до 200 мкг в сутки с последующим наблюдением каждые 3 месяца .

Через 6 месяцев у 6 пациентов отмечен рост полипов в полости носа. Учитывая, что при длительном воспалении усиливаются процессы ремоделирования и морфологические характеристики полипозной ткани могут изменяться, всем 6 пациентам выполнена повторная биопсия полипозной ткани. В результате данного исследования: 1) у 5 пациентов полипозная ткань стала фиброзной, что потребовало повторного хирургического вмешательства, а затем через 1 месяц назначен курс лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней; 2) у 3 пациентов тип полипозной ткани остался прежним, им назначен курс лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней без повторного хирургического вмешательства. Перед назначением терапии анти-IL-4/IL-13 выполнен ОАК расширенный, эозинофилии выявлено не было. В последующем, каждые 4 недели данный показатель у пациентов отслеживался, но эозинофилии выявлено не было. Через 6 месяцев проведено контрольное исследование МСКТ ОНП – пазухи пневматизированы, утолщение слизистой оболочки в верхнечелюстных пазухах и клетках решетчатого лабиринта. Стоит отметить, что данное лечение привело к улучшению качества жизни – полноценное

носовое дыхание, обоняние, отсутствие потребности в хирургических вмешательствах (что не требовало длительного отрыва от социальной жизни). Учитывая положительную динамику, терапия анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней была продолжена.

Таблица № 15. Динамика лечения в течение года пациентов из группы «ПРС»

Лечение (%)	Длительность наблюдения за пациентами				
	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12
Мометазон фураат 200 мкг	-	25%	25%	25%	25%
Мометазон фураат 400 мкг	25%	66,67%	58,33%	-	-
FESS-операция	75%	-	41,67%	-	-
анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к	8,33%	8,33%	75%	75%	75%
Другие моноклональные антитела					

У 1 пациента выявлены абсолютные противопоказания к оперативному вмешательству, поэтому для улучшения его состояния после дообследования назначена терапия анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней без хирургического вмешательства, с положительным эффектом (таблица 15).

5.3.1.2. Анализ эффективности сводного алгоритма подбора терапии для группы «ПРС+БА+IgE»

Из данной группы было отобрано 12 больных, которые на момент исследования прошли стандартное клинико-лабораторное и инструментальное дообследование и были проконсультированы врачом

аллергологом-иммунологом. У всех больных отмечалось агрессивное течение ПРС (по данным МСКТ и эндоскопии, количеству хирургических вмешательств в анамнезе), на фоне стандартной терапии - высокий процент рецидивирования, а также неконтролируемое течение атопической формы БА. По результатам кожных прик-тестов, у 7 пациентов выявлена сенсibilизация к пыльцевым аллергенам, у 5-ти пациентам - к бытовым (домашней пыли и шерсти домашних животных). У 3 пациентов выявлены противопоказания к оперативному вмешательству из-за обострения БА, 2 пациентов отказались от операции под общей анестезией по личным причинам. 7 больным первым этапом проведена FESS. Через 14 дней после хирургического вмешательства назначен курс лечение мометазона фуروات по 400 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг на ночь на 3 мес., с контрольным осмотром через 3 месяца. При контрольном осмотре: а) у 5 больных – положительная динамика - полипов в полости носа нет, что позволило снизить дозу мометазона фууроата до 200 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг 1 раз в день; б) у 2 пациентов – отрицательная динамика, что выражалась в наличие полипов средних размеров 1-2 степени в полости носа. Таким больным был продлен проводимый курс лечения до 6 мес., повторный осмотр через 3 мес. При повторном осмотре – без положительной динамики, что потребовало проведение курса АСИТ. Перед курсом АСИТ повторно проведена биопсия, по данным гистологического исследования структура полипозной ткани не изменилась, что позволило продолжить лечение согласно алгоритму. После курса АСИТ состояние пациента улучшилось, назначена поддерживающая терапия мометазона фууроата 200 мкг в сутки+монтелукаст 10 мг 1 р\д на ночь, с периодическими осмотрами каждые 3 месяца. 3 пациентам с противопоказаниями к оперативному вмешательству до стабилизации состояния назначена терапия – иГКС 400 мкг в сутки+ монтелукаст 10 мг. Однако, несмотря на проводимое лечение, не удалось достигнуть желаемого эффекта. Учитывая, что данным больным также было невозможно провести курс АСИТ, им рекомендовано было продолжить лечение анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней.

Таблица № 16. Динамика лечения в течение года пациентов из группы «ПРС+БА+IgE»

Лечение (%)	Длительность наблюдения за пациентами				
	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12
Мометазон фуруат 200 мкг	-	41,67%	58,33%	58,33%	58,33%
Мометазон фуруат 400 мкг	41,67%	58,33%	58,33%	-	-
FESS-операция	58,33%	-	-	-	-
анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к	-	-	25%	25%	25%
Другие моноклональные антитела	-	-	-	-	-
АСИТ	-	-	16,67%	16,67%	16,67 %

Перед началом курса и во время терапии проводился контроль ОАК (уровень эозинофилов), который был в пределах нормы. МСКТ ОНП через 6 месяцев: единичные участки утолщения слизистой в клетках решетчатого лабиринта и верхнечелюстных пазухах. Учитывая положительную динамику, терапия продолжена в полном объеме. Двум пациентам, которые отказались от хирургического вмешательства, первым этапом назначен курс лечения мометазона фуруата 400 мкг в сутки+монтелукаст 10 мг внутрь с повторным осмотром через 3 мес. При оценке состояния в динамике отмечено незначительное улучшение, что отразилось в уменьшении полипов в полости носа. Поэтому курс лечения продлен до 6 мес. При контрольном осмотре – положительная динамика, что позволило перевести пациентов на поддерживающую терапию мометазона фуруат 200 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг с периодическими осмотрами 1 раз 3 месяца (таблица 16).

5.3.1.3. Анализ эффективности сводного алгоритма подбора терапии для группы «ПРС+БА-IgE»

Из данной группы отобраны 12 больных для лечения. Согласно алгоритму, первым этапом проведена биопсия с последующим морфологическим исследованием. По данным этого исследования – фиброзный тип полипа. Учитывая, что фиброзная ткань плохо поддается консервативной терапии (в том числе и биологической) первым этапом проведено хирургическое вмешательство. Противопоказаний к операции выявлено не было: а) 6 больным в послеоперационном периоде через 14 дней назначена терапия мометазона фуurato 400 мкг в сутки +монтелукаст 10 мг 1 р\д на 3 мес., с динамическим осмотром каждые 3 мес.; б) 6 больным через месяц рекомендовано начать лечение анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней. При контрольном осмотре 6 больных через 3 месяца : а) 4 больных положительная динамика , в полости носа полипов нет , пациенты переведены на поддерживающую терапию мометазона фуurato 200 мкг в сутки + монтелукаст 10 мг; б) у 2 пациентов отмечен рост полипов , терапия продолжена до 6 месяцев. При контрольном осмотре через 6 мес. – без положительной динамики, отмечен рост полипов, в связи с чем проведено повторное морфологическое исследование – фиброзный полип. 1 пациенту поведено повторное хирургическое вмешательство, а через 1 месяц назначен курс лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней. Другому пациенту без повторного хирургического вмешательства назначен курс лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней.

В общей сложности 8 больных получали курс лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг подкожно каждые 14 дней. Перед началом лечения и в период терапии (1 раз в 4 недели) проводился контроль ОАК (уровень эозинофилов, МСКТ ОНП через 6 месяцев. У 1 пациента, который получает курс лечения анти-IL-4/IL-13 300 мг без повторного хирургического вмешательства, сохраняются в полости носа единичные участки фиброзной полипозной ткани, что

существенно не влияет на качества жизни пациентов и их возможно будет удалить при желании пациента.

На фоне терапии, у 2 больных отмечено увеличение количество эозинофилов в крови (>1500 кл), что потребовало их перевода на другие моноклональные антитела. У 6 больных – положительная динамика: свободное носовое дыхание, обоняния (до лечения у пациентов его не было), снижение обострения со стороны БА, нормализация сна, улучшение качества жизни (таблица 17).

Таблица № 17. Динамика лечения в течение года пациентов из группы «ПРС+БА-IgE»

Лечение (%)	Длительность наблюдения за пациентами						
	0 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	7 мес.	9 мес.	12 мес.
иГКС 200 мкг	-	-	33,33%			33,33%	33,33%
иГКС 400 мкг	-	-	16,67%	16,67%		-	-
FESS-операция	100%	-	-	8,33 %		-	-
анти-IL-4/IL-13 300 мг п/к	-	50%	-	8,33%	8,33%	-	50%
Другие моноклональные антитела						16,67%	16,67%

Учитывая все вышеперечисленные, лечение разных фенотипов ПРС должно быть комплексным и мультидисциплинарным. Первым этапом необходимо проводить биопсию полипозной ткани с последующим морфологическим исследованием, затем FESS-операцию для устранения механической обтурации полости носа и ОНП, улучшения аэрации ОНП. После

хирургического вмешательства грамотно подобранная терапия с учетом клинических, молекулярных и морфологических особенностей полипозной ткани для поддержания послеоперационного состояния полости носа и ОНП. Кроме того, пациенты с ПРС в сочетании с патологией дыхательных путей, а также находящиеся на лечении анти-IL-4/IL-13 должны в динамике наблюдаться у аллерголога-иммунолога для своевременной коррекции терапии.

5.4. Персонализированный подход в лечении разных фенотипов ПРС с использованием сводного алгоритма подбора терапии на примере клинических случаев.

На примере разбора клинических случаев нами был продемонстрирован персонализированный подход при лечении различных фенотипов ПРС с учетом клинических, морфологических и молекулярных особенностей патогенеза обоих заболеваний.

При рассмотрении первого клинического примера необходимо отметить, что у пациентки с ПРС в сочетании с АР и БА+IgE в качестве дополнительного метода лечения к основной терапии был добавлен курс АСИТ. Показанием для проведения АСИТ является наличие доказанной IgE-зависимой гиперчувствительности больного к специфическому аллергену, АР, легкая и среднетяжелая форма БА, а также если симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергенов или полноценная элиминация невозможна и т.д. В ходе аллергологического обследования у нашей пациентки была выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам, поэтому ей был проведен курс АСИТ бытовыми аллергенами ускоренным методом. Во время курса системных побочных реакций не было выявлено, отмечена местная реакция ввиду гиперемии на дозе 10^{-1} 0,4 мл. В результате в течение года наблюдений у пациентки было зарегистрировано стойкое улучшение носового дыхания, появление и сохранение обоняния, а также наблюдался контроль симптомов БА.

На данный момент с появлением биологической терапии, основанной на моноклональных антителах, появилась возможность прицельно воздействовать на молекулярные механизмы патогенеза заболеваний [46,106]. Иммунобиологическая терапия в начале применялась у пациентов с БА и атопическим дерматитом, а в лечение ПРС в сочетании с АЗ или изолированных форм ПРС данный вид терапии начал использоваться сравнительно недавно [240-241].

В настоящее время, множество зарубежных и российских ученых пришли к выводу, что ПРС – это хроническое заболевание, лечение которого должно быть более консервативным, чем хирургическим или комплексным. Поэтому для лечения тяжелых форм ПРС, а в особенности при сочетании с БА, применяется терапия анти-IL-4/IL-13 (человеческое моноклональное антитело, специфичное к α -субъединице рецептора *IL-4*), которая нацелена на IL-4 α субъединицу общего рецептора для IL-4 и IL-13. На примере двух клинических случаев (№ 2 и № 3), где пациенты получали анти-IL-4/IL-13 в дозировке 300 мг п\к каждые 14 дней в течение 9 месяцев было зафиксировано улучшение носового дыхания, стойкое сохранение обоняния, показателей БА, а по данным МСКТ ОНП - восстановление пневматизации околоносовых пазух носа и что самое важное - отсутствие потребности в использовании СГКС (см. главу 3.1.5). На сегодняшний день пациенты также продолжают получать анти-IL-4/IL-13. В ходе наблюдений серьезных побочных реакции не было выявлено.

Несомненно, что в будущем необходимо продолжить проведение исследований молекулярных механизмов ПРС и АЗ для выявления потенциальных точек мишеней для таргетной терапии, что является основой персонализированной медицины. Клинические испытания с использованием моноклональных антител у пациентов с ПРС в сочетании с АЗ помогут выявить новые механизмы воспалительного процесса данных заболевания и помочь в контроле над их течением, тем самым это позволит улучшить качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полипозный риносинусит является рецидивирующим заболеванием, особенно у пациентов с сопутствующей патологией дыхательных путей. В нашем исследовании большое количество операций по поводу ПРС (видеоэндоскопические полипотомии и FESS-операции) отмечено в группах пациентов «ПРС+БА+IgE» и «ПРС+БА-IgE». Из-за длительного хронического воспалительного процесса, а также многократных хирургических вмешательствах, полипозная ткань становится плотной, фиброзной и плохо поддающейся дальнейшему лечению. Поэтому наше исследование было направлено на изучение факторов роста при ПРС, особенно отягощенных сопутствующей патологией, которые являются инициаторами перестройки слизистой оболочки. Нами были исследованы следующие факторы роста: *EGF*, *VEGF*, *FGF*, *GM-CSF*, *BAFF* и *APRIL* в нижних носовых раковинах для группы «Норма» и полипозной ткани для групп «ПРС+БА+IgE», «ПРС+БА-IgE» и «ПРС».

При изучении экспрессии гена *FGF* в полипозной ткани было выявлено его статистически значимое повышение в группе «ПРС+БА+IGE», «ПРС+БА-IgE» и «ПРС» по сравнению с группой «Норма». Следовательно, наши данные подтверждают, что при сочетании ПРС с БА наблюдается повышение уровня экспрессия гена *FGF* в ответ на выраженное воспаление.

Пациенты с «ПРС+БА-IgE» характеризуются наиболее тяжелым и рецидивирующим течением ПРС и неконтролируемым течением БА, поэтому высокая экспрессия гена *FGF* объясняет низкий уровень экспрессии гена *VEGF*. Исходя из особенностей биологических эффектов данных факторов роста, при сочетании ПРС и БА, *FGF* не только доминирует над *VEGF*, но характеризуется более мощными ангиогенными свойствами, что приводит к выраженной стимуляции процессов пролиферации фибробластов, при этом у пациентов с «ПРС+БА+IgE» данный процесс проходит наиболее интенсивно.

В ходе нашего исследования мы изучили экспрессию гена *GM-CSF*, так как он тоже участвует в ангиогенезе. Мы провели анализ, но ген *GM-CSF* не

детектировался в полипозной ткани, что возможно объясняется его преимущественным участием именно в T1-опосредованном иммунном ответе, а ПРС и БА, как известно, характеризуются именно T2-опосредованным иммунным ответом.

В ходе нашего исследования, где впервые изучалась экспрессия данных факторов роста при сочетании ПРС и БА, не только была зарегистрирована низкая экспрессия гена *VEGF*, но и было показано преобладание именно фиброзного процесса в полипозной ткани, поэтому роль *GM-CSF* в патогенезе ПРС при сочетании с БА скорее всего незначительна.

При изучении экспрессии гена *BAFF* в ткани полипа в исследуемых группах выявлено статистически значимое повышение экспрессии гена в группе «ПРС+БА-IgE и «ПРС» по сравнению с группой «Норма». Кроме того, стоит отметить, что в группе «ПРС+БА-IgE» экспрессия гена *BAFF* была значительна выше по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE».

BAFF является естественным лигандом для рецепторов фактора некроза опухоли, *BAFF-R* (BR3), *TACI* и *BCMA* (антиген созревания В-клеток), которые имеют различное сродство к нему. Эти рецепторы экспрессируются в основном на зрелых В-лимфоцитах, и их экспрессия изменяется в зависимости от созревания В-клеток (*TACI* также обнаруживается на множестве Т-клеток, а *BCMA*-на плазматических клетках). *BAFF-R* участвует в позитивной регуляции развития В-клеток. *BCMA* отображает промежуточный фенотип связывания и будет работать либо с *BAFF*, либо с *APRIL* в разной степени. Сигнализация через *BAFF-R* и *BCMA* стимулирует В-лимфоциты к пролиферации и противодействию апоптозу, поэтому высокая экспрессия в исследуемых группах (в первую очередь у пациентов с «ПРС+БА-IgE») свидетельствует об усиленной пролиферации В-клеток в ответ на выраженное воспаление при сочетании ПРС и БА, тем самым это подтверждает их важную роль при сочетании этих патологий .

APRIL также, как *BAFF* и факторы роста вовлечен в ЭМИ при формировании полипозной ткани. *BAFF*, *APRIL* и их рецепторы играют

важную иммунологическую роль, особенно в В-клеточном иммунном ответе. Возможно, что низкая экспрессия гена *APRIL* в исследуемых нами группах связана с особенностями его взаимодействия с рецепторами TACI и BCMA, где в основе может лежать снижение его сродства к данным рецепторам или сокращение плотности распределения рецепторов на клетках. Кроме того, этот процесс может быть опосредован и высокой экспрессией гена *BAFF*, который напрямую влияет на связывание *APRIL* с его рецепторами.

В ходе проведенных исследований было показано, что факторы роста вовлечены в процесс ангиогенеза и перестройки слизистой оболочки полости носа и ОНП путем изменения пролиферации эпителиальных клеток дыхательных путей у пациентов с ПРС в сочетании БА в отличие от тех изменений, которые происходят при изолированном течении данных заболеваний. Также в процессе исследования было выявлено, что у пациентов с «ПРС+БА-IgE» более выражен локальный воспалительный процесс с преобладанием фиброзного процесса, который плохо поддается стандартной терапии. Кроме того, в нашем исследовании определена ведущая роль *BAFF* и *APRIL*, активирующий В-клетки и пролиферацию соответственно, которые вовлечены в ЭМИ при ПРС, особенно при сочетании с БА-IgE.

В процессе проведенных исследований было также продемонстрировано, что эпителиальные алармины (*IL-25*, *IL-33*, *TSLP*) вовлечены в воспалительный процесс при ПРС, а также в сочетании с БА, что доказано выраженной их экспрессией в полипозной ткани (локальное воспаление) у пациентов с «ПРС+БА+IgE» и «ПРС+БА-IgE» по сравнению с другими группами. Отмечено, что уровень экспрессии *IL-25* и *TSLP* напрямую связан с размером базальной мембраны в группе «ПРС» по сравнению с другими группами. В группе «ПРС+БА+IgE» определена прямая корреляционная связь между толщиной стромы и *IL-25*. В группе «ПРС+БА-IgE» корреляционных связей факторов роста, «эпителиальных аларминов» с размером базальной мембраны и толщиной стромы не выявлено. Полученные данные говорят о возможных будущих мишенях для лечения моноклональными антителами.

В ходе исследования мы также подтвердили, что морфологические изменения полипозной ткани отличны для каждой из исследуемых групп ПРС, что говорит о выраженности процессов ремоделирования и степени структурных изменений. Поэтому данный вид исследования необходим в первую очередь для определения тактики лечения.

По данным опросников (SNOT-22, ACQ-7) подтвердилось взаимное влияние ПРС и БА. Также описаны особенности течения ПРС в сочетании с атопической и неаллергической формой БА, основываясь на клинической картине, результатах клинико-лабораторных обследований и консультации аллерголога-иммунолога.

По данным клинических примеров (№1,2,3) и способах их лечения, мы продемонстрировали персонализированный подход к подбору терапии для разных фенотипов ПРС.

На основе полученных данных был разработан сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов ПРС, что поможет врачу-оториноларингологу в выборе правильной схемы лечения и добиться стойкой ремиссии.

Поэтому можно сделать вывод, что при сочетании ПРС с БА в первую очередь запускаются процессы ремоделирования слизистой оболочки, а ЭМИ приводят к запуску продукции «эпителиальных аларминов», преобладании фактора роста фибробластов, морфологическим изменениям полипозной ткани, косвенно приводящих к выраженной экспрессии гена *BAFF*, который подавляет экспрессию гена *APRIL*.

Резюмируя выше сказанное, полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности продолжения исследований данных цитокинов, соотнося результаты с морфологическими изменениями, что даст возможность правильно определить тактику лечения и прогноз. Также возможно использование их как биологических мишеней при производстве новых средств для таргетной терапии ПРС и БА. Вероятно, в будущем, лечение ПРС, особенно при сочетании с БА, будет лежать в

плоскости грамотно подобранной терапии моноклональными антителами, что на прямую будет влиять на качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. По результатам оценки в полипозной ткани группы «ПРС» была отмечена статистически значимая высокая экспрессия гена *VEGF* по сравнению с группами «Норма», «ПРС+БА+IgE», «ПРС+БА-IgE» [$p=0,014$, $p=0,001$, $p=0,001$, соответственно]. При этом в группах «ПРС+БА+IgE» и «ПРС+БА-IgE» была выявлена высокая экспрессии гена *BAFF*, но в группе «ПРС+БА-IgE» экспрессия гена *BAFF* была статистически значимо выше [$p=0,196$] по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE». Также во всех исследуемых группах выявлена статистически значимое снижение экспрессии гена *APRIL* «ПРС+БА+IgE» [$p=0,001$], «ПРС+БА-IgE» [$p=0,001$] и «ПРС» [$p=0,001$] по сравнению с группой «Норма». Блокировка воспалительного процесса, реализуемого при посредничестве этих факторов роста, необходимо рассматривать как стратегию лечения при рецидивирующем ПРС.
2. Для больных из групп «ПРС+БА+IgE» и «ПРС+БА-IgE» характерна статистически значимая высокая экспрессия *IL-25* и *TSLP* по сравнению с группой «Норма» [$p=0,511$ и $p=0,762$, соответственно] и «ПРС» [$p=0,05$ и $p=0,023$, соответственно]. Кроме того, у больных с «ПРС+БА+IgE» выявлено повышение локальной экспрессии гена *IL-33* по сравнению с «ПРС+БА-IgE» и «ПРС». При проведении корреляционного анализа клеточного состава полипозной ткани с «эпителиальными аларминами» в группе «ПРС+БА+IgE» обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь толщины стромы с *IL25* ($r_{xy}=0,818$; $p=0,002$). В группе «ПРС» обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь размера базальной мембраны с *IL25* ($r_{xy}=0,728$; $p=0,017$) и *TSLP* ($r_{xy}=0,780$; $p=0,013$). В группе «ПРС+БА-IgE» не обнаружено статистически значимой взаимосвязи между размером базальной мембраны и толщиной стромы с «эпителиальными аларминами». Вышеперечисленные результаты свидетельствуют о принципиальной роли аларминов у больных группы «ПРС» и «ПРС+БА+IgE», а таргетная терапия моноклональными антителами против этих цитокинов должна рассматриваться как перспективная и основная для данной когорты больных.

3. При проведении корреляционного анализа клеточного состава полипозной ткани с факторами роста в группе «ПРС+БА+IgE» выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь между размером базальной мембраны и APRIL ($r_{xy}=0,826$; $p=0,002$). В группе «ПРС» и «ПРС+БА-IgE» не обнаружено статистически значимой взаимосвязи между размером базальной мембраны и толщиной стромы с факторами роста. Это говорит о том, что в регуляции ремоделирования при разных фенотипах ПРС принимают участие не только факторы роста, но и разные спектры цитокинов, которые также определяют активность воспаления, что влияет на клиническое течение ПРС. Поэтому при выборе тактики лечения, необходимо учитывать этот факт.
4. Основываясь на данных проведенного сравнительного анализа по характеру клинической картины разных фенотипов ПРС, особенностей экспрессии генов патогенетически значимых цитокинов, а также результатов морфологических изменений полипозной ткани, был разработан сводный алгоритм подбора терапии и доказана его эффективность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие коморбидной БА является маркером характера воспаления, лежащего в основе ПРС, и указывает на выбор таргетной терапии.
2. Выявленные различия в молекулярных характеристиках воспаления при ПРС в сочетании с atopической и неаллергической БА позволят использовать наличие коморбидности как предиктивный биомаркер эффективности таргетной терапии с использованием различных биомолекул.
3. Всем пациентам с разными фенотипами полипозного риносинусита необходимо проводить морфологическое исследование полипозной ткани с целью определения структурных особенностей полипа для выбора тактики лечения.
4. При фенотипе ПРС без сопутствующей патологии и ПРС с неаллергической формой БА первым этапом рекомендовано проведение FESS-операции с последующим курсом лечения и динамическим наблюдением. При ухудшении состояния – решение вопроса о проведении биологической терапии или повторной операции.
5. При фенотипе ПРС с atopической формой БА («ПРС+БА+IgE») самый большой выбор терапии – FESS-операция, АСИТ, иГКС, СГКС, биологическая терапия.
6. Выбор стартовой терапии для фенотипов ПРС (хирургическое вмешательство или консервативное лечение) должен основываться на совокупности результатов обследований (МСКТ ОНП, консультации аллерголога – иммунолога и других специалистов, клинико-лабораторные исследования), общего состояния организма, наличия или отсутствия обострения БА, что является противопоказанием к хирургическому вмешательству.
7. Необходимо воздержаться от проведения полипотомий полости носа (петлевая, инструментальная под контролем видеоэндоскопической техники), так как данный способ является больше «паллиативным» и не дает длительного эффекта. Кроме того, это приводит к фиброзным изменениям в

полипозной ткани, которые плохо поддаются консервативной терапии. Также необходимо избегать длительных курсов иГКС (>6 мес.), так как длительный воспалительный процесс и длительный курс лечения иГКС также приводит к фиброзу. При отсутствии эффекта от лечения в течение 6 месяцев - решение вопроса о смене терапии или проведение операции (FESS) после повторного морфологического исследования.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах ПРС, позволит разработать новые генно-инженерные биологические препараты для таргетной терапии данной категории больных.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

- «Норма»-здоровые участники исследования, но с вазомоторным ринитом
- «ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии
- «ПРС+БА-IgE» – пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой
- «ПРС+БА+IgE» – пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с атопической бронхиальной астмой
- АГРС – аллергический грибковый риносинусит
- АГХРС - аллергический грибковый хронический риносинусит
- АЗ - аллергические заболевания
- АР-аллергический ринит
- АСИТ - аллерген-специфическая иммунотерапия
- БА - бронхиальная астма
- болезней носа и околоносовых пазух
- ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДДБА- длительного действия β 2-агонисты
- ДДХП -длительного действия препараты холинолитики
- ДН-дыхательная недостаточность
- ДС КДЦ- дневной стационар на базе КДЦ
- Европейские рекомендации по риносинуситу и назальным полипам
- ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды
- иГКС- интраназальные глюкокортикостероиды
- ИФА - иммуноферментный анализ
- КДБА - короткодействующие β 2-агонисты
- кДНК - комплементарная ДНК
- КДЦ- консультативно-диагностический центр
- КТ - компьютерная томография
- мембранного белка, рецептора из надсемейства рецепторов фактора некроза
- мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОНП - околоносовые пазухи носа
опухоли
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПОС- пиковая скорость выдоха
ПРС –полипозный риносинусит
развитие и функционирование регуляторных Т-клеток
РВ-ПЦР - полимеразная цепная реакция в реальном времени
СГКС-системные глюкокортикостероиды
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХРС- хронический риносинусит
ЭМИ- эпителиально-мезенхимальные изменения
ЭМП- эпителиально-мезенхимальный переход
ЭНИ – эозинофильно-нейтрофильный индекс
ЭПРС - эозинофильный полипозный риносинусит
ACQ (Asthma Control Questionnaire) - опросник контроля астмы
APRIL - лиганд, активирующий пролиферацию
BAFF- фактор, активирующий В-клетки
BCMA - антиген созревания В-клеток
CCL (the chemokine (C-C motif) ligand) – CC – хемокин
CCL23, CCL18, CXCL12- стромальные клетки, производный фактор 1- α , SDF-
1 α
CXC (CXCL8 или *IL-8*) - хемокиновый лиганд 8 с мотивом CXC
CXCL (the chemokine (C-X-C motif) ligand) – CXC –хемокин
CXCL13 -привлекающий В-клетки хемокин 1, BCA-1
DC – дендритная клетка
Diseases) - Европейский форум по исследованиям и образованию в области
аллергии и заболеваний дыхательных путей

ECM – внеклеточный матрикс
ECP (Eosinophil cationic protein)- эозинофильный катионный белок
EGF - эпидермальный фактор роста,
EPO (Eosinophil peroxidase) – эозинофильная пероксидаза
EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis) -
EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway
FGF- фактор роста фибробластов
Foxp3 (forkhead box P3) – транскрипционный фактор, регулирующий
GATA3 – транскрипционный фактор, связывающий белок 3
GINA (Global Initiative for Asthma) - Глобальная инициатива по бронхиальной
астме
GM-CSF–гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IFN- γ – интерферон γ
IgE – иммуноглобулин E
IL - интерлейкин
ILC2 (innate lymphoid cell) - врожденная лимфоидная клетка 2 типа
МХБ-4 - моноцитарный хемотаксический белок-4
MBP (major basic protein) – главный щелочной белок
OX40L (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4) – лиганд
PAMP – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
RANTES- хемокиновый лиганд 5, белок, закодированный геном CCL5
SDF-1 α - хемокин подсемейства CXС, закодированный геном CXCL12
SNOT-22 (Sino-nasal outcome nest – 22 questions) - опросник контроля исхода
SOCS3-супрессор цитокиновой сигнализации 3
t-PA - тканевой активатор плазминогена
ТАСІ - трансмембранный активатор и модулятор кальция и циклофилиновый
лигандный взаимодействующий агент
ТFH- эффекторные Т-хелперные клетки
TGF- β – трансформирующий фактор роста - β
Th1 – Т-хелперы 1-го типа

Th17 - Т-хелперы 17-го типа

Th2 - Т-хелперы 2-го типа

TNF – фактор некроза опухоли

TNF- β - фактор некроза опухоли - бета

TNF- α - фактор некроза опухоли - альфа

TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) – тимусный стромальный лимфопоэтин

VEGF- сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арефьева Н. А. и др. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: (клинические рекомендации)/ Арефьева Н. А. и др под ред. А. С. Лопатина // Российское о-во ринологов. - М: Практическая медицина, 2014. — 64 с. SBN 978-5-98811-288-4.
2. Верещагин М.Ю., Минкин А.У. Полипозный риносинусит / Верещагин М.Ю., Минкин А.У. // Экология человека. – 2012. – №8. – С. 54–58.
3. Дынева М.Е., Курбачева О.М., Савлевич Е.Л. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения / Дынева М.Е., Курбачева О.М., Савлевич Е.Л. // Российский Аллергологический Журнал. - 2018. – Т. 15. - №1. – С. 16-25.
4. Козлов В.С. Роль и значение интраназальных кортикостероидов в лечении риносинуситов / Козлов В.С. // Российская ринология. - 2003. - №3. - С. 20–24
5. Курбачева О. М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / Курбачева О. М., Павлова К.С. // Российский Аллергологический Журнал. – 2013. – Т. 10. - №1. – С. 15-24.
6. Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии / Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е. // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - Т. 16. - № 2. - С. 32-46.
7. Курс патогистологической техники/ Под ред. Меркулов Г.А. - Л.: Медгиз; 1961. С. 423.
8. Лопатин А.С. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2014. - С. 3–61.

9. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009. - С. 3.
10. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Ненашева Н.М. // Практическая пульмонология. - 2014. - № 2. - С. 2–11.
11. Пискунов Г.З. Полипозный риносинусит / Пискунов Г.З. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 96.
12. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов / Рязанцев С.В. // Медицинский Совет. – 2014. – №15. – С. 13-17.
13. Савлевич Е.Л, Дынева М. Е., Гаганов Л.Е, Егоров В. И., Герасимов А. Н., Курбачева ОМ. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита // Российский Аллергологический Журнал. – 2019. - 16(2). - С. 50-61.
14. Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Курбачева О.М., Герасимов А.Н., Шачнев К.Н. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации // Иммунология. - 2018. - Т. 39. - №. 4. - С. 208-213.
15. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Хайдуков С.В., Герасимов А.Н., Амантурлиева М.Е., Симбирцев А.С. К вопросу о диагностической значимости иммунологических показателей при хроническом полипозном риносинусите // Российский аллергологический журнал. - 2017. - Т. 14. - № 4-5. - С. 40-45.
16. Хаитов Р.М., Аллергология и иммунология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 656 (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-2830-6.
17. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных / Чичкова Н.В. // Астма и аллергия. - 2015. - № 1. - С. 19–22.

18. Agha-Mir-Salim P., Rauhut O., Merker H.J. Electron and fluorescence microscopic investigations on composition and structure of the epithelial basement membrane of the human inferior nasal concha. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 1993. – Vol. 250. – P. 401–407
19. Al Jobran BS, Alotaibi AE, Asiri AY, Alhayyani RM, Almanie NI. Nasal Polyps and its Histo-pathological Evaluation. *Egyptian J HospMed.* -2018. – Vol. 70. - №11. – P. 2022–2024.
20. Allen JS, Eisma R, LaFreniere D, Leonard G, Kreutzer D. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1998. – Vol. 107. - №5. - P. 416–420.
21. Amin K., Rinne J., Haahtela T. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. - Vol. 107. - P. 249–257.
22. Andiappan AK, Puan KJ, Lee B, Nardin A, Poidinger M, Connolly J, et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant mono-specific sensitization against house dust mites. *Allergy.* – 2014. - Vol. 69(4). – P. 501–509.
23. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Wang YH, Chang SH, Corry DB, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *The Journal of experimental medicine.* – 2007. - Vol. 204(7). – P. 1509–17.
24. Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells // *Arthritis Res Ther.* – 2009. - №11. - P. 257.
25. Anwar AR, Walsh GM, Cromwell O, Kay AB, Wardlaw AJ (1994) Adhesion to fibronectin primes eosinophils via alpha 4 beta 1 (VLA-4). *Immunology.* – 1994. – Vol. 82(2). – P. 222-228.
26. Armengot M, Garin L, Carda C. Eosinophil degranulation patterns in nasal polyposis: an ultrastructural study // *Am J Rhinol Allergy.* – 2009. – 23. – P. 466–470.
27. Abdalla S., Alreefy H., Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in

the England and Wales National prospective audit // *Clinical Otolaryngology*. - 2012. - № 4(37). - C. 276–282.

28. Augusto A.G.L.B.S., Bussolotti Filho I., Dolci J.E.L., König Júnior B. Estudo morfofuncional estrutural e ultra-estrutural da mucosa das regiões anteriores do septo e da concha inferior. *Braz J Otorhinolaryngol*. – 1999. – Vol. 65. - P. 472–481.

29. Avila PC, Schleimer RP. Airway epithelium. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, editors. *Allergy and Allergic Diseases*. 2nd Vol. 1. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. - 2008. P. 366–97.

30. Ba L, Zhang N, Meng J, Zhang J, Lin P, Zhou P, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. - №10. – P. 1296–303.

31. Baba S., Kagoya R., Kondo K., Suzukawa M., Ohta K., Yamasoba T. T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients // *Allergy Asthma Clin Immunol*. - 2015. - №. 11. - P. 33.

32. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth // *Am J Rhinol*. – 2000. – Vol. 14. - №5. – P. 279–290.

33. Bachert C, Van Cauwenberge PB. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis // *Acta Otorhinolaryngol Belg*. – 1997. – Vol. 51. – P. 209–217

34. Bachert C, van Steen K, Zhang N, Holtappels G, Cattaert T, Maus B, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 130. – P. 376–81. e8.

35. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue // *J Allergy Clin Immunol*. – 1997. – Vol. 99. – P. 837–842.

36. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 126(5). – P. e1–6.

37. Bachert C, Zhang N. Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE 'above atopy' // *J Intern Med.* - 2012. – V. 272. – P. 133–143.
38. Baird AR, Hilmi O, White PS, Robertson AJ. Epithelial atypia and squamous metaplasia in nasal polyps. *J Laryngol Otol.* – 1998. – Vol. 112(8). – P. 755–757/
39. Balsalobre L, Pezato R, Perez-Novo C, Alves MT, Santos RP, Bachert C, et al. Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF- β 1 as compared with healthy nasal mucosa // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2013. – Vol. 42. - №1. - P. 29.
40. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* - 1997. – Vol. 99. – P. S763–S772.
41. Baroody FM, Mucha SM, de Tineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis // *Otolaryngol Head Neck Surg: Off J Am Acad Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 146. – P. 880–886.
42. Ahmed Bassiouni, Wormald P-J Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence//*Laryngoscope.* – 2013. – Vol. 123(1). – P. 36-41.
43. Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, et al. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. – Vol. 98. – P. 766–780.
44. Bernstein J. Nasal Polyps. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. *Diseases of the Sinuses: Diagnosis and Management.* London: B.C. Decker Inc.; 2001. – P. 69–75.
45. Bhattacharyya N., Gilani S. Prevalence of Potential Adult Chronic Rhinosinusitis Symptoms in the United States // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* - 2018. - Vol. 159. - №3. - P. 522-525.
46. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. - №10056. – P. 2115–2127.

47. Border RWNoble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 217. - №3. – P. e20190103.
48. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy.* – 2008. – Vol. 63(7). - P. 842–853.
49. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 130(5). – P. 1049–1062.
50. Bousquet J., Jacquot W., Vignola A.M., Bachert C., Cauwenberge P.V. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 43–49.
51. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A, Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al., World Health Organization, GA (2) LEN, AllerGen Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen) // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. - №86. – P. 8-160.
52. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N., Aït-Khaled N., Annesi-Maesano I., Bachert C., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. Vol. 108. – P. S147–S336.
53. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *The Journal of allergy and clinical immunology.* -2016. -V. 137. - №5. – P. 1566–1576 e1565.
54. Burgel PR, Escudier E, Coste A, et al. Relation of epidermal growth factor receptor expression to goblet cell hyperplasia in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:705-12.
55. Calabrese F, Baraldo S, Bazzan E, Lunardi F, Rea F, Maestrelli P, et al. IL-32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 894–901.

56. Câmara J and Jarai G. Epithelial-mesenchymal transition in primary human bronchial epithelial cells is Smad-dependent and enhanced by fibronectin and TNF- α // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2010. - №3. – P.2.
57. Cao PF, Xu YB, Tang JM, et al. HOXA9 regulates angiogenesis in human hypertrophic scars: induction of VEGF secretion by epidermal stem cells // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2014. - №7. – P. 2998–3007.
58. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphism with chronic rhinosinusitis // *Am J Rhinol Allergy*. – 2009. - №23. –P. 377–384.
59. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency // *Nat Genet*. – 2005. – Vol. 37. – P. 829–834
60. Castigli E, Wilson SA, Scott S, Dedeoglu F, Xu S, Lam KP, et al. TACI and BAFFR mediate isotype switching in B cells // *J Exp Med*. – 2005. – Vol. 201. – P. 5–39.
61. Castillo J.A., Plaza V., Rodrigo G, Julia B., Mullol J. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). – 2013. - Vol. 42. – P. 3448.
62. Chaaban MR, Walsh EM, Erika M, Woodworth BA et al. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps // *Am J Rhinol Allergy*. – 2013. – Vol. 27. - №6. – P. 473-478.
63. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2013. – Vol. 21. – P. 23–30.
64. Cho JS, Kang JH, Shin JM, Park IH, Lee HM. Inhibitory Effect of Delphinidin on Extracellular Matrix Production via the MAPK/NF-kappaB Pathway in Nasal Polyp-Derived Fibroblasts. *Allergy, asthma & immunology research*. – 2015. – Vol. 7(3). – P. 276–82.

65. Cho JS, Kang JH, Um JY, Han IH, Park IH, Lee HM. Lipopolysaccharide induces proinflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp derived fibroblast and organ culture. *PLoS One*. - 2011. - №9. – P. e90683.
66. Cho JS, Kim JA, Park JH, Park IH, Han IH, Lee HM. Toll-like receptor 4 mediated expression of interleukin-32 via the c Jun N terminal kinase/protein kinase B/cyclic adenosine monophosphate response element binding protein pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2016. – Vol. 6. – P. 1020–1028.
67. Cho Y.S., Choi S.H., Park K.H., Park H.J., Kim J.W., Moon I.J., Rhee C.S., Kim K.S., Sun D.I., Lee S.H., Koo J.W., Koh Y.W., Lee K.H., Lee S.W., Oh K.W., Pyo E.Y., Lee A., Kim Y.T., Lee C.H. Prevalence of otolaryngologic diseases in South Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey 2008 // *Clin. Exp. Otorhinolaryngology*. - 2010. – Vol. 3. - №4. - P. 183-193.
68. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54. - №8. – P. e72e112.
69. Cohen S. Epidermal growth factor. Nobel Lecture. *Biosci Rep*. – 1986. – Vol. 6. – P. 1017–1028.
70. Constantino G.T.L., Mello J.F., Jr. Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores. *Braz J Otorhinolaryngol*. – 2009. – Vol. 75. – P. 151–156.
71. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377. - №10. – P. 936–946.
72. Corren J., Togias A. Remodeling in allergic rhinitis. Adding new data to an old debate. *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 192. – P. 1403–1404.
73. Corriveau MN, Zhang N, Holtappels G, Van Roy N, Bachert C. Detection of *Staphylococcus aureus* in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization // *Am J Rhinol Allergy*. – 2009. – Vol. 23. – P. 461–465.

74. Couto LGF, Fernandes AM, Brandão DF, de Santi Neto D, Valera FCP, Anselmo-Lima WT. Histological Aspects of Rhinosinusal Polyps. *Rev Bras Otorrinolaringol.* – 2008. – Vol. 74(2). – P. 207–212.
75. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J. ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA (2) LEN // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. - №84. – P. 14–41.
76. Davidsson A, Danielsen A, Viale G, Olofsson J, Dell’Orto P, et al. Positive identification in situ of mRNA expression of IL-6, and IL-12, and the chemotactic cytokine RANTES in patients with chronic sinusitis and polypoid disease. Clinical relevance and relation to allergy // *Acta Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 116. – P. 604–610.
77. Davis LJ, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: role of airborne fungi and bacteria // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2004. – Vol. 24. – P. 59–73.
78. Deliu IC, Neagoe CD, Bezna M, et al. Correlations between endothelial cell markers CD31, CD34 and CD105 in colorectal carcinoma // *Rom J Morphol Embryol.* – 2016. – V. 57. – P. 1025–1030.
79. Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, Hu X, Zhang J, Hu L, Han M, Wang D, Li H. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 274. - №4. – P. 1883-1890.
80. Dinarello CA, Kim SH. IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease // *Ann Rheum Dis.* – 2006 – Vol. 65. - №3. – P. iii61–iii64.
81. Divekar R., Kita H., Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* - 2015 – Vol. 15. - №1. – P. 98-103.
82. Długaszewska J, Leszczynska M, Lenkowski M, Tatarska A, Pastusiak T, Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273. – P. 1989–1994.

83. Drake LY., Kita H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease // *Immunol Rev.* - 2017. - Vol. 278. - № 1. – P. 73-184.
84. Du J, Ba L, Li B, Liu F, Hu X, Zhang J, Liu Y, Xian J, Liu S, Li H. Distinct expression of NK2 homeobox 1 (NKX2-1) and goblet cell hyperplasia in nasal polyps with different endotypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2017. – Vol. 7(7). – P. 690–698.
85. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, Cardesin A, et al. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study // *Laryngoscope.* – 2009. – Vol. 119. – P. 401–408.
86. Eifan A.O., Orban N.T., Jacobson M.R., Durham S.R. Severe persistent allergic rhinitis. Inflammation but no histologic features of structural upper airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 192. – P. 1431–1439.
87. Ellis A K, Keith P K. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6(3). – P. 215–220.
88. Elwany SS, Stephanos WM. Rhinitis medicamentosa. All experimental histopathological and histochemical study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* – 1983. – Vol. 45. – P. 187-94.
89. Enache, E. Ionia, M. Mitroi, F. Anghelina, C. Mogoanta, S.Ciolofan , A. Capitanescu, A.Stepan , C. Simionescu. Histopathological Features of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Allergic Polyps. *Curr Health Sci J.* – 2020. - Vol. 46. - № 1. – P. 66-71.
90. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M., Airway remodeling in asthma: what really matters // *Cell and Tissue Research.* – 2017. – Vol. 367. – P. 551–569.
91. Feistritzer C, Kaneider NC, Sturn DH, et al. Expression and function of the vascular endothelial growth factor receptor FLT-1 in human eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 729–735.

92. Ferguson BJ, Orlandi RR. Chronic hypertrophic rhinosinusitis and nasal polyposis in: Bailey // Head and Neck Surgery–Otolaryngology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. – 2006. – Vol. 465. – P. 394–399.
93. Ferguson BJ, Orlandi RR. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 12. – P. 237–242.
94. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. – 1989. – Vol. 161. – P. 851–858.
95. Figueiredo CR, Santos RP, Silva ID, Weckx LL. Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis // Am J Rhinol. – 2007. – Vol. 21. - №2. – P. 231–235.
96. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. – 2016. – Vol. 388. - №10056. – P. 2128–2141.
97. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. A summary for otorhinolaryngologist // Rhinology. – 2020. – Vol. 50. - №1. – P. 1-12.
98. Fruth K, Zhu C, Schramek E, et al. Vascular endothelial growth factor expression in nasal polyps of aspirin-intolerant patients // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2012. – Vol. 138. – P. 286–293.
99. Fundová P, Funda DP, Kovář D, Holý R, Navara M, Tlaskalová-Hogenová H. Increased expression of chemokine receptors CCR1 and CCR3 in nasal polyps: molecular basis for recruitment of the granulocyte infiltrate // Folia Microbiol (praha). - 2013. – Vol. 58. – P. 219–224.
100. Gabasa M, Royo D, Molina-Molina M, Roca-Ferrer J, Pujols L, Picado C, et al. Lung myofibroblasts are characterized by down-regulated cyclooxygenase-2 and its main metabolite, prostaglandin E2. PloS one. – 2013. – Vol. 8(6). P. e65445.

101. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2013. – Vol. 131. - №1. – P. 110–116 e111.
102. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2006. – Vol. 118. - №5. – P. 1133–1141.
103. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2020. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf> [Accessed Aug, 31, 2020]
104. Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, et al. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax*. – 2013. – Vol. 68(1). – P. 82–90.
105. Hackett T.L., Warner S.M., Stefanowicz D., Shaheen F., Pechkovsky D.V., Murray L.A., Argentieri R., Kicic A., Stick S.M., Bai T.R., et al. Induction of epithelial–mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor-beta 1 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 180. – P. 122–133.
106. Harrison T, Werkstrom V, Wu Y, Gopalan G, Zangrilli J. Clinical Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma and Nasal Polyposis: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141. - №2. – P. AB12.
107. Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc.*-1996. – Vol.17(5). P. 237–242.
108. Hirschberg A, Jokuti A, Darvas Z, Almay K, Repassy G, Falus A. Pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin E and interleukin-5 is complete by transforming growth factor-B1 // *Laryngoscope*. – 2003.- Vol. 113. – P. 120–124.
109. Ho J, Bailey M, Zaunders J, Mrad N, Sacks R, Sewell W, et al. Cellular comparison of sinus mucosa vs polyp tissue from a single sinus cavity in chronic rhinosinusitis // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2015. – Vol. 5. – P. 14–27.

110. Hoeppli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The environment of regulatory T cell biology: Cytokines, metabolites and the microbiome // *Front Immunol.* – 2015.- Vol. 6. – P. 61.
111. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P.1034–1038
112. Howarth P.H., Persson C.G., Meltzer E.O., Jacobson M.R., Durham S.R., Silkoff P.E. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. -Vol.115(1). – P. S414–S441.
113. Hupin C, Gohy S, Bouzin C, Lecocq M, Polette M, Pilette C. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69(11). – P. 1540-1549.
114. Juan Meng et al. The Development of Nasal Polyp Disease Involves Early Nasal Mucosal Inflammation and Remodelling// *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12). – P. e82373.
115. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol.134(2). – P. 247–257.e3.
116. Kanazawa H, Yoshikawa T. Up-regulation of thrombin activity induced by vascular endothelial growth factor in asthmatic airways // *Chest.* - 2007. – Vol. 132. – P. 1169–1174.
117. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope.* – 1992. – Vol. 102. – P.1–18
118. Kim DW, Khalmuratova R, Hur DG, Jeon SY, Kim SW, Shin HW, Lee CH, Rhee CS. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B contributes to induction of nasal polypoid lesions in an allergic rhinosinusitis murine model // *Am J Rhinol Allergy.* – 2011. – Vol. 25. – P. e255–e261.
119. Kim T.H., Lee J.Y., Lee H.M., Lee S.H., Cho W.S., Ju Y.H., et al. Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with

special reference to the distribution of collagen, proteoglycans and lymphatic vessels. *Clin Exp Allergy*. – 2010. – Vol. 40. – P.1742–1754

120. Klimek L., Koennecke M., Mullol J., Hellings P.W., Wang D.Y., Fokkens W., Gevaert P., Wollenberg B. A possible role of stem cells in nasal polyposis // *Allergy*. – 2017. - Vol .72. – P. 1868–1873.

121. Kurukulaaratchy RJ, Zhang H, Patil V, Raza A, Karmaus W, Ewart S, et al. Identifying the heterogeneity of young adult rhinitis through cluster analysis in the Isle of Wight birth cohort // *J Allergy Clin Immunol*. - 2015. – Vol. 135(1). – P. 143-150.

122. Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dexpramipexole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size // *Laryngoscope*. - 2019. – Vol. 129. - №2. – P. E61-66.

123. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, Mosges R, Arias-Cruz A, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics // *Clin Transl Allergy*. - 2014. – Vol. 4. – P. 20.

124. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma // *Allergy Asthma Proc*. - 1996. – Vol. 17. - №5. – P. 243-249.

125. Larsen K., Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. // *Acta Otolaryngol*. - 2002. - Vol. 122. - № 2. - P. 179–82.

126. Lazard DS, Prulière-Escabasse V, Papon JF, Escudier E, Coste A. Injury and epithelial wound healing: a pathophysiologic hypothesis for nasal and sinus polyposis // *Presse Med*. – 2007. – Vol. 36. - №7-8. – P. 1104–1108.

127. Lebman DA, Edmiston JS. The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes // *Microbes Infect*. - 1999. – Vol. 1. - №15. – P. 1297–1304.

128. Ledford D. Inadequate diagnosis of nonallergic rhinitis: assessing the damage. *Allergy Asthma Proc*. – 2003. – Vol. 24. – P. 155–162.

129. Lee et al. Multidisciplinary consensus on a stepwise treatment algorithm for management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps// *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2021. – Vol. 11(10). – P. 1407-1416.
130. Lee H, Myers A, Kim J. Vascular endothelial growth factor drives autocrine epithelial cell proliferation and survival in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180(11). – P. 1056-1067/
131. Lee HM, Kang HJ, Park HH, Hong SC, Kim JK et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on myofibroblast differentiation and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2009. – Vol. 118. – P. 721-727.
132. Lee HM, Kang JH, Shin JM, Lee SA, Park IH. Chemical Chaperone of Endoplasmic Reticulum Stress Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition Induced by TGF- β 1 in Airway Epithelium via the c-Src Pathway // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8123281.
133. Lee HM, Malm L, Dabbagh K, et al. Epidermal growth factor receptor signaling mediates regranulation of rat nasal goblet cells // *J Allergy Clin Immunol.* - 2001. – Vol. 107. – P.1046-50.
134. Lee SN, Lee DH, Sohn MH, Yoon JH. Overexpressed proprotein convertase 1/3 induces an epithelial-mesenchymal transition in airway epithelium // *Eur Respir J.* – 2013. Vol. 42(5). – P. 1379–1390.
135. Lee YM, Kim SS, Kim HA, Suh YJ, Lee SK, Nahm DH, Park HS. Eosinophil inflammation of nasal polyp tissue: relationships with matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1 // *J Korean Med Sci.* – 2003. – Vol. 18. – P. 97–102.
136. Lee. Intravitreal aflibercept for active polypoidal choroidal vasculopathy without active polyps // *Sci Rep.* - 2019. – Vol. 9. - №1. – P. 1487.
137. Li X, Meng J, Qiao X, Liu Y, Liu F, Zhang N, Zhang J, Holtappels G, Luo B, Zhou P, Zheng Y, Lin P, Liu S, Bachert C. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. - №5. – P. 1061–1068.

138. Li X, Tao Y, Li X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 14556-14561.
139. Li Y.Y., Li C.W., Chao S.S., Yu F.G., Yu X.M., Liu J., Yan Y., Shen L., Gordon W., Shi L., et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1282–1292.
140. Li Z, Zhang Y, Sun B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function // *Protein Cell.* – 2011.- Vol. 2. – P. 604–611.
141. Liew FY., Girard J-P., Turnquist H-R. Interleukin-33 in health and disease // *Nat Rev Immunol.* - 2016. - Vol. 16. - № 11. - P. 676-689
142. Lin DC., Chandra RK., Tan BK., Zirkle W., Conley DB. et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis // *Am J Rhinol Allergy.* - 2011. - № 25. - P. 205–208.
143. Little SC, Early SB, Woodard CR, Shonka DC Jr, Han JK, Borish L, Steinke JW. Dual action of TGF- β 1 on nasal-polyp derived fibroblasts // *Laryngoscope.* – 2008. – Vol. 118. – P. 320–324.
144. Lü F X, Esch R E. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers // *J Immunol Methods.* - 2010. – Vol. 356(1–2). – P. 6–17
145. Mackay F, Silveira PA, Brink R. B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signaling // *Curr Opin Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 327–336.
146. Mahfouz ME, Elsheikh MN, Ghoname NF. Molecular profile of the antrochoanal polyp: up-regulation of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor β in maxillary sinus mucosa. // *Am J Rhinol.* - 2006. – Vol. 20. – P. 466–470.
147. Massagué J The transforming growth factor- β family // *Annu Rev Cell Biol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 597- 641.
148. Mastruzzo C, Greco LR, Nakano K, Nakano A, Palermo F, Pistorio MP, et al. Impact of intranasal budesonide on immune inflammatory responses and epithelial

- remodeling in chronic upper airway inflammation // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112. - №1. – P. 37–44.
149. Matsune S, Kono M, Sun D, et al. Hypoxia in paranasal sinuses of patients with chronic sinusitis with or without the complication of nasal allergy. *Acta Otolaryngol.*- 2003. – Vol. 123. – P. 519–23.
150. Matsune S, Ohori J, Sun D, et al. Vascular endothelial growth factor produced in nasal glands of perennial allergic rhinitis // *Am J Rhinol.* – 2008.- Vol. 22. - P. 365–370.
151. McGee HS, Agrawal DK. Naturally occurring and inducible T-regulatory cells modulating immune response in allergic asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180. - №3. – P. 211–225.
152. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 114. - №6. – P. 155–212.
153. Meyer JE, Bartels J, Görögh T, Sticherling M, Rudack C, Ross DA, et al. The role of RANTES in nasal polyposis // *Am J Rhinol.* – 2005. – V. 19. – P. 15–20.
154. Meyer N, Zimmermann M, Bürgler S, Bassin C, Woehrl S, Moritz K, et al. IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 858–865.e10.
155. Milonski J., Zielinska-Blizniewska H., Majsterek I., Przybyłowska-Sygut K., Sitarek P. Et al. Expression of POSTN, IL-4, and IL-13 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps // *DNA Cell Biol.* - 2015. - Vol. 34. - № 5. - P. 342-9.
156. Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161 // *Nat Immunol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1055–1062.
157. Molet SM, Hamid QA, Hamilos DL. IL-11 and IL-17 expression in nasal polyps: relationship to collagen deposition and suppression by intranasal fluticasone propionate // *Laryngoscope.* – 2003. – Vol. 113. - №10. – P. 1803–1812.

158. Moneret-Vautrin D A, Jankowski R, Bene M C. et al. NARES: a model of inflammation caused by activated eosinophils? *Rhinology*. – 1992. – Vol. 30(3). – P. 161–168.
159. Moon YM, Kang HJ, Cho JS, Park IH, Lee HM (2012) Nox4 mediates hypoxia-stimulated myofibroblast differentiation in nasal polyp-derived fibroblasts // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2012. – 159(4). – P. 399-409.
160. Moran EM, Mastaglia FL. Cytokines in immune-mediated inflammatory myopathies: Cellular sources, multiple actions and therapeutic implications // *Clin Exp Immunol*. – 2014. – Vol. 178. – №3. - P. 405–415.
161. Mortuaire G, Gengler I, Balden M, Capron M, Lefèvre G. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. – 2017. – Vol. 135. – P. 159-162.
162. Murphy K., Travers P., Walport M. Chapter 5: Antigen Presentation to T Lymphocytes // *Janeway's Immunobiology*. 7th edition. — Garland Science, 2008. — C. 206—207. — ISBN 0-8153-4123-7
163. Mustoe TA., Pierce GF., Thomason A et al. Transforming growth factor beta induces accelerated healing of incisional wounds in rats // *Science*. – 1987. – Vol. 237. - №4820. – P. 1333- 1336.
164. Nabavi M, Arshi S, Bahrami A, Aryan Z, Bemanian MH, Esmaeilzadeh H, et al. Increased level of interleukin-13, but not interleukin-4 and interferon- γ in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. - 2014. – Vol. 42. – P. 465–471.
165. Nadel JA. Mechanisms of airway hypersecretion and novel therapy // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 262S-266S
166. Nagarkar DR, Poposki JA, Comeau MR, Biyasheva A, Avila PC, Schleimer RP, et al. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 130. – P. 225–232.e4.
167. Nguyen K H, Suzuki H, Wakasugi T. et al. Expression of epidermal growth factors and a tight junction protein in the nasal mucosa of patients with chronic

hypertrophic rhinitis // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2013. – Vol. 41(4). – P. 246–254.

168. Novak H, Müller A, Harrer N, Günther C, Carballido JM, Woisetschläger M. CCL23 expression is induced by IL-4 in a STAT6-dependent fashion // *J Immunol*. – 2007. – Vol. 178. – P. 4335–4341.

169. Ohkubo K, Ikeda M, Pawankar R, Gotoh M, Yagi T, Okuda M. Mechanisms of IL-6, IL-8, and GM-CSF release in nasal secretions of allergic patients after nasal challenge // *Rhinology*. – 1998. – Vol.36(4). – P.156–161

170. Ohno T., Morita H., Arae K., Matsumoto K., Nakae S. Interleukin-33 in allergy // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* - 2012. - Vol. 67. - № 10. - P. 1203–1214

171. Ouyang W, Ranganath SH, Weindel K, Bhattacharya D, Murphy TL, Sha WC, et al. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism // *Immunity*. – 1998. – Vol. 9. - №5. – P. 745–755.

172. Park IH, Kang JH, Shin JM, Lee HM. Trichostatin A Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition Induced by TGF- β 1 in Airway Epithelium // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. - №8. – P. e0162058.

173. Patel VP, Kreider BL, Li Y, Li H, Leung K, Salcedo T, et al. Molecular and functional characterization of two novel human C chemokines as inhibitors of two distinct classes of myeloid progenitors // *J Exp Med*. – 1997. – Vol. 185. – №7. -P. 1163–1172.

174. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 121. – P. 110–115.

175. Pawankar R, Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2007. – Vol. 7(3). – P. 202–8.

176. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: an update // *Curr Allergy Asthma*. – 2005. – Vol. 5(6). – P. 463–471.

177. Perić A, Baletić N, Sotirović J, Špadijer-Mirković C. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2015. – Vol. 124(4). – P. 266–272.
178. Perić A, Vojvodić D, Perić A V, Radulović V, Miljanović O. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and scored clinical parameters in patients with nasal polyposis // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 65 (2). - P. 295–300/
179. Peters AT, Kato A, Zhang N, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 397–403. e10.
180. Petruson B. Treatment with xylometazoline (Otrivin) nosedrops over a six-week period // *Rhinology.* – 1981. – Vol. 19. – P. 167-72.
181. Pezato R, Voegels RL, Pinto Bezerra TF, Perez-Novo C, Stamm AC, Gregorio LC. Mechanical dysfunction in the mucosal oedema formation of patients with nasal polyps // *Rhinology.* -2014. – Vol. 52(2). – P. 162–6.
182. Pezato R, Voegels RL, Stamm AC, Gregório LC. Why we should avoid using inferior turbinate tissue as control to nasal polyposis studies // *Acta Otolaryngol.* – 2016. – Vol. 136(9). – P. 973–5.
183. Pezato R, Świerczyńska-Krępa M, Nizankowska-Mogilnicka E, Derycke L, Bachert C, Pérez-Novo CA. Role of imbalance of eicosanoid pathways and staphylococcal superantigens in chronic rhinosinusitis // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67(11). – P. 1347–56.
184. Plager DA, Kahl JC, Asmann YW, Nilson AE, Pallanch JF, Friedman O, et al. Gene transcription changes in asthmatic chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comparison to those in atopic dermatitis // *PLoS ONE.* – 2010. - №5. –P. e11450.
185. Ponikau J.U., Sherris D.A., Kephart G.M., Kern E.B., Gaffey T.A., Tarara J.E., et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? // *J Allergy Clin Immunol.* - 2003. – Vol. 112. – P. 877–882.

186. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 362–9.
187. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 73–81. e4
188. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues // *J Histochem Cytochem.* – 2006. – Vol. 54. – P. 385–395.
189. Raedler D., Schaub B. Immune mechanisms and development of childhood asthma // *Lancet Respir Med.* - 2014. - Vol. 2. - № 8. - P. 647-56
190. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M, Jr., Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33 // *Am J Rhinol Allergy.* – 2010. – Vol. 24. – P. 105–109.
191. Robinette ML, Colonna M. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1243–1251.
192. Rondon C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129(6). – P. 1460–1467.
193. Rovina N, Papapetropoulos A, Kollintza A, et al. Vascular endothelial growth factor: an angiogenic factor reflecting airway inflammation in healthy smokers and in patients with bronchitis type of chronic obstructive pulmonary disease? // *Respir Res.* – 2007. – Vol. 15. – P. 8–53.
194. Ruocco S, Lallemand A, ToumierJM, Gaillard D. Expression and localization of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and localization of their common receptor in fetal human lung development // *Pediatr Res.* – 1996. – Vol. 39. – P. 448- 55.
195. Sahin-Yilmaz A, Naclerio RM. Anatomy and physiology of the upper airway // *Proc Am Thorac Soc.* – 2011. – Vol. 8. - №1. – P. 31–39.

196. Salib R.J., Howarth P.H. Remodelling of the upper airways in allergic rhinitis: is it a feature of the disease? // *Clin Exp Allergy*. – 2003. – Vol. 33. – P. 1629–1633.
197. Sanai A., Nagata H., Konno A. Extensive interstitial collagen deposition on the basement membrane zone in allergic nasal mucosa // *Acta Otolaryngol.* – 1999. – Vol. 119. – P. 473–478.
198. Sasaki T, Kitadai Y, Nakamura T, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation on tumor-associated endothelial cells leads to treatment of orthotopic human colon // *Neoplasia*. – 2007. – Vol. 9. – P.1066–1077.
199. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 13. – P. 2–8
200. Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14. – P. 435
201. Scadding GK. Rhinitis medicamentosa // *Clin Exp Allergy*. – 1995. – Vol. 25. – P. 391-4.
202. Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations // *World Allergy Organ J.* – 2009. – Vol. 2(3). – P. 20–25.
203. Scavuzzo M C, Rocchi V, Fattori B. et al. Cytokine secretion in nasal mucus of normal subjects and patients with allergic rhinitis // *Biomed Pharmacother.* -2003. – Vol. 57(8). – P. 366–371.
204. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 181–188.
205. Sejima T, Holtappels G, Bachert C. The expression of fibrinolytic components in chronic nasal sinus disease // *Am J Rhinol Allergy.* – 2011. -Vol. 25. - №1. – P. 1–6.

206. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor which promotes ascites fluid accumulation // *Science*. – 1983. – Vol. 219. – P. 983–985.
207. Serpero L, Petecchia L, Sabatini F, Giuliani M, Silvestri M, Di Blasi P, et al. The effect of transforming growth factor (TGF)-beta1 and (TGF)-beta2 on nasal polyp fibroblast activities involved upper airway remodeling: modulation by fluticasone propionate // *Immunol Lett*. – 2006. – Vol. 105. - №1. – P. 61–7.
208. Seshadri S, Lin DC, Rosati M. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 920–8.
209. Severi C, Sferra R, Scirocco A, Vetuschi A, Pallotta N, Pronio A, et al. Contribution of intestinal smooth muscle to Crohn's disease fibrogenesis // *Eur J Histochem*. – 2014. – Vol. 58. – P. 2457.
210. Sferra R, Pompili S, Festuccia C, Marampon F, Gravina LG, Ventura L, et al. The possible prognostic role of histone deacetylase and transforming growth factor β /Smad signaling in high grade gliomas treated by radio-chemotherapy: A preliminary immunohistochemical study // *Eur J Histochem*. – 2017. – Vol. 61. – P. 2732.
211. Shi J.B., Fu Q.L., Zhang H., Cheng L., Wang Y.J., Zhu D.D., Lv W., Liu S.X., Li P.Z., Ou C.Q., Xu G. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities // *Allergy*. - 2015. – Vol. 70. - №5. - P.533-539.
212. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis // *Cell Struct Funct*. – 2001. Vol. 26. - №1. – P. 25–35.
213. Shin HW, Cho K, Kim DW, Han DH, Khalmuratova R, Kim SW, et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates nasal polypogenesis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 185. - №9. – P. 944–54.

214. Shin HW, Kim DK, Park MH, Eun KM, Lee M, So D, et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 1476–1485.e7.
215. Shin S H, Lee S H, Jeong H S, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation // *Laryngoscope.* – 2003. – Vol. 113(8). – P. 1374–1377.
216. Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation // *Mediators Inflamm.* – 2015. - Vol. 2015. – P. 568543.
217. Shiozawa A, Miwa M, Ono N, Homma H, Hirotsu M, Ikeda K. Comparative analysis of cytokine release from epithelial cell cultures of the upper airway // *Rhinology.* – 2015. – Vol. 53(2). – P. 135–141.
218. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181(11). – P. 1200–1206.
219. Singh P, Mehta R, Agarwal S, Mishra P. Bacterial biofilm on the sinus mucosa of healthy subjects and patients with chronic rhinosinusitis (with or without nasal polyposis) // *J Laryngol Otol.* – 2015. – Vol. 129. - №1. – P. 46–9.
220. Smith RS, Smith TJ, Blienden TM, Phipps RP. Fibroblasts as sentinel cells-synthesis of chemokines and regulation of inflammation // *Am J Pathol.* – 1997. – Vol. 151. – P. 317-22.
221. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity // *Am J Rhinol Allergy.* – 2012. Vol. 26. – P. 110- 116.
222. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 1087–96. e10.
223. Sporn MB., Roberts AB Transforming growth factor- β : recent progress and new challenges // *J Cell Biol.* – 1992. – Vol. 119. - №5. – P. 1017- 1021
224. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps,

- Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5. - №4. – P. 1061-1070.
225. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R, et al. Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology // *Head and Neck Surgery. HNO.* – 2007. – Vol. 55. – P. 758–777.
226. Suh JD, Ramakrishnan V, Palmer JN. Biofilms // *Otolaryngol Clin N Am.* – 2010. – Vol. 43. – P. 521–30 viii.
227. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 511-6.
228. Talaat M, Belal A, Aziz T, Mandour M, Maher A. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic study. *J Laryngol Otol.* – 1981. – Vol. 95. – P. 125-31.
229. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2011. – Vol. 1. - №2. – P. 88-94
230. Teran LM, Mochizuki M, Bartels F, Valencia EL, Nakajima T, Hirai K, Schroder JM. Th1 and Th2 type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 777-86.
231. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – P. 1449–1456.e4.
232. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2011. – Vol. 3. – P.148–156.
233. Uddin M., Lau LC., Seumois G., et al. EGF-induced bronchial epithelial cells drive neutrophil chemotactic and anti-apoptotic activity in asthma // *PLoS One.* – 2013. - №8. – P. e72502.
234. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – №1. – P. 8–11.

235. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133(5). – P. 1332–1339.
236. Van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60(12). – P. 1471–1481.
237. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 1280–1289.
238. Varma B.R.V., Kumar G.V. A descriptive study of diagnostic and management protocols in chronic rhinosinusitis // *J. Evolution Med. Dent. Sci.* - 2017. - Vol. 61. - №6. - P. 4463-4469.
239. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset // *Nat Immunol.* – 2008. – Vol. 9. - №12. – P. 1341–1346.
240. Venkatesha SH, Dudics S, Acharya B, Moudgil KD. Cytokine-modulating strategies and newer cytokine targets for arthritis therapy // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 16. – P. 887–906.
241. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps // *Thorax.* 2011. – Vol. 66. - №9. – P. 824–825.
242. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sferra R, Zanelli D, Pompili S, Patacchiola F, et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse // *Eur J Histochem.* – 2016. – Vol. 60. – P. 2604.
243. Vincent K., Wareef K., Jeffrey L. A Polyp from Another Polyp // *Can J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27. - №12. – P. 686.
244. Wahl SM, Wen J, Moutsopoulos N. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege // *Immunol Rev.* – 2006. – Vol. 213. – P. 213–227.

245. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps // *Am J Rhinol Allergy*. – 2010. – Vol. 24. -№6. P. 422–427.
246. Wang Q.P, Escudier E, Roudot-Thoraval F, Al Samad I, Peynegre R, Coste A. Myofibroblast accumulation induced by transforming growth factor-B is involved in the pathogenesis of nasal polyps // *Laryngoscope*. – 1997. – Vol. 107. – P. 926–931.
247. Wang QP, Jiang MJ, Li ZQ. Effect of myofibroblast accumulation on the formation and development of nasal polyps // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke za Zhi*. – 2006. – Vol. 41 (5): 381-383.
248. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells // *J Exp Med*. – 2007. – Vol. 204. – P. 1837–1847.
249. Watelet J B, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Collection of nasal secretions for immunological analysis // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2004. – Vol. 261(5). – P. 242–246.
250. Watelet J.B., Van Zele T., Gjomarkaj M., Canonica G.W., Dahlen S.E., Fokkens W., et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodeling? // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61. – P. 1249–1258.
251. Xu J, Han R, Kim DW, Mo JH, Jin Y, Rha KS, et al. Role of Interleukin-10 on Nasal Polypogenesis in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11(9). – P. e0161013.
252. Yan Y, Gordon WM, Wang DY. Nasal epithelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases // *Curr Opin OtolaryngolHeadNeckSurg*. – 2013. – Vol. 21(3). – P. 263–270.
253. Zeng Y, Opeskin K, Baldwin ME, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 by lymphatic endothelial cells is associated with lymph

node metastasis in prostate cancer // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 5137–5144.

254. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. -Vol. 122(5). – P. 961–8.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

ОПРОСНИК КОНТРОЛЯ АСТМЫ (АСQ)

Пациент должен ответить на вопросы. Ответ, наиболее точно отражающий его состояние на прошлой неделе, необходимо вписывать в квадрат, соответствующий визиту.

Рекомендуйте пациенту честно отвечать на вопросы.

Вопрос 1. Насколько часто в течение прошлой недели, в среднем, **Вы просыпались по ночам из-за приступов астмы?**

- 0 никогда
- 1 почти никогда
- 2 редко
- 3 несколько раз
- 4 много раз
- 5 много раз
- 6 не могу спать из-за астмы

Вопрос 2. Насколько тяжелыми, в среднем, были **симптомы астмы, когда Вы просыпались по утрам** в течение прошлой недели?

- 0 симптомы отсутствуют
- 1 очень легкие симптомы
- 2 легкие симптомы
- 3 умеренные симптомы

<p>4 весьма тяжелые симптомы</p> <p>5 тяжелые симптомы</p> <p>6 очень тяжелые симптомы</p>	
<p>Вопрос 3. В целом, испытывали ли Вы какие-нибудь ограничения при выполнении работы по причине астмы в течение прошлой недели?</p> <p>0 никогда</p> <p>1 очень редко</p> <p>2 редко</p> <p>3 достаточно часто</p> <p>4 часто</p> <p>5 очень часто</p> <p>6 почти постоянно</p>	
<p>Вопрос 4. В целом, сколько времени у Вас продолжались эпизоды свистящих хрипов в течение прошлой недели?</p> <p>0 никогда</p> <p>1 очень редко</p> <p>2 редко</p> <p>3 достаточно часто</p> <p>4 часто</p> <p>5 очень часто</p> <p>6 почти постоянно</p>	
<p>Вопрос 5. В целом, сколько времени у Вас продолжались эпизоды свистящих хрипов в течение прошлой недели?</p>	

0	никогда	
1	почти никогда	
2	очень недолго	
3	некоторое время	
4	значительное время	
5	большую часть времени	
6	все время	
<p>Вопрос 6. В среднем, сколько впрыскиваний/ингаляций бронхолитического препарата кратковременного действия в день Вы делали в течение прошлой недели?</p>		
0	ни разу	
1	обычно	1-2
	впрыскивания/ингаляции	
2	обычно	3-4
	впрыскивания/ингаляции	
3	обычно	5-8
	впрыскиваний/ингаляций	
4	обычно	9-12
	впрыскиваний/ингаляций	
5	обычно	13-16
	впрыскиваний/ингаляций	
6	обычно больше	16
	впрыскиваний/ингаляций	
<p>Вопрос 7. Спирометрия. ОФВ₁ предполагаемый: _____</p>		

ОФВ ₁ до бронходилатации	
ОФВ ₁ % предполагаемый	
0 > 95% предполагаемого	
1 95 - 90%	
2 89 - 80%	
3 79 - 70%	
4 69 - 60%	
5 59 - 50%	
6 < 50% предполагаемого	
Итого (сумма баллов)	
Total score (сумма баллов/7)	

ФИО

Участника:

Дата заполнения: _____

Приложение 2.

ОПРОСНИК КОНТРОЛЯ РИНОСИНУСИТ (SNOT-22)

	Никог да	Очень редко	Редк о	Достато чно часто	Часто	Очень часто
1. Потребность высморгаться	0	1	2	3	4	5
2. Чихание	0	1	2	3	4	5
3. Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
4. Кашель	0	1	2	3	4	5
5. Постназальный затек (секрет стекает по задней стенке глотки)	0	1	2	3	4	5
6. Густой назальный секрет	0	1	2	3	4	5
7. Заложенность ушей	0	1	2	3	4	5
8. Головокружение	0	1	2	3	4	5
9. Боль или чувство давления в ушах	0	1	2	3	4	5
Боль или чувство давления в области лица	0	1	2	3	4	5
Бессонница	0	1	2	3	4	5
Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5
Нехватка здорового сна	0	1	2	3	4	5
Утомляемость в утреннее время	0	1	2	3	4	5

Чувство усталости в течение дня	0	1	2	3	4	5
Снижение работоспособности	0	1	2	3	4	5
Снижение концентрации	0	1	2	3	4	5
Чувство неудовлетворенности /беспокойства/раздражительности	0	1	2	3	4	5
Чувство подавленности	0	1	2	3	4	5
Чувство дискомфорта	0	1	2	3	4	5
Потеря обоняния и чувства вкуса	0	1	2	3	4	5
Затруднение носового дыхания	0	1	2	3	4	5
Итого (сумма баллов)						

ФИО

Участника:

Дата заполнения: _____

Приложение 3.

Анкета

Ф.И.О.	
Дата, месяц, год рождения	
Место рождения:	
Место жительства	
Национальность	
Год постановки диагноза «Полипозный риносинусит»	
Симптомы заболевания (0-3): Чихание Заложенность носа Выделение из носа Снижение обоняния Постназальные выделения (ощущение стекания слизи по задней стенке глотки) Головная / лицевая боль Слезотечение Кашель, затрудненное дыхание	
Аллергия	
Аллергия на лекарственные препараты	

Сопутствующие заболевания Бронхиальная астма (количество приступов в год, препараты)	
Количество операций по поводу полипозного риносинусита	
Дата последней операции	
Консервативное лечение (да/ нет, какими препаратами, эффект)	
КТ придаточных пазух носа (описание) (заполняется врачом) Описание полости носа (Полипы I, II, III степени) (заполняется врачом)	
Профессиональные вредности	
Наследственность	
Вредные привычки	
Сколько раз в год ОРВИ	