

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Егоров Виктор Иванович

Научный руководитель:

профессор, доктор медицинских наук

Курбачева Оксана Михайловна

Официальные оппоненты:

Овчинников Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Козлов Иван Генрихович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института последипломного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «06 февраля» 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <http://www.rmaro.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Карпова Елена Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Полипозный риносинусит (ПРС) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением верхних дыхательных путей, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов. На сегодняшний день, ПРС представляет собой одну из самых актуальных проблем современной оториноларингологии.

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.

В клинической практике нередко является сочетание ПРС с аллергическими заболеваниями (АЗ), а именно с бронхиальной астмой (БА) и/или аллергическим ринитом (АР), непереносимостью НПВП (до 90%). Поэтому в связи с увеличивающимся ростом заболеваемости ПРС и недостаточной эффективностью консервативного лечения, актуальной задачей является поиск новых методов диагностики и терапии данной патологии. Однако, это возможно только при детальном понимании молекулярных и клеточных основ патогенеза ПРС и АЗ.

Процесс ремоделирования при ПРС включает в себя структурную перестройку слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), приводя к патологическим изменениям в собственной пластинке эпителия, отеку, фиброзу и образованию полипов. Известны следующие факторы роста, которые потенциально могут участвовать в процессах ремоделирования при ПРС: TGF- β 1, EGF, VEGF, FGF, GM-CSF, BAFF и APRIL.

Кроме того, клетки эпителия верхних дыхательных путей при контакте с аллергеном выделяют «эпителиальные алармины», такие как IL-25, TSLP и IL-33, что усиливает T2-иммунный ответ на аллерген и может активировать клетки, участвующие в патогенезе ПРС и АЗ (тучные клетки, базофилы, эозинофилы и т.д.).

Таким образом, изучение факторов роста, «эпителиальных аларминов» в полипозной ткани при ПРС в сочетании с АЗ, определение отличия в их составе и количестве в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих АЗ имеет большое значение для понимания их роли в патогенезе обоих заболеваний. Эти белки могут стать потенциальными биомаркерами, используемыми при отборе больных для проведения того или иного вида таргетного лечения. Кроме того, 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 таргетных 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 ОНП 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 таргетные 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 полипозном риносинусите, 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 работы

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 разных фенотипов ПРС, 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. Кроме того, данные 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.

Результаты морфологического исследования показали, что каждый тип полипозной ткани имеет свои структурные особенности, которые влияют на клиническое течение заболевания. Поэтому, подбор лечения 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 аллергии.

С клинической точки зрения, полученные результаты свидетельствовали о взаимовлиянии ПРС и аллергии. При этом было показано, что сочетание ПРС с atopической и неаллергической БА приводит к неконтролируемому и рецидивирующему течению как ПРС, так и БА, что подтверждается клинико-лабораторными и инструментальными данными и коррелировало с результатами экспрессии цитокинов и морфологическими данными.

Методология и методы исследования

В диссертации применен сравнительно-проспективный метод исследования. Проведён набор пациентов с последующим их обследованием и разделением на группы. В дальнейшем был осуществлен 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 персонификации.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Внедрение результатов диссертационной работы

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.

Научные публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 9 печатных работ в журналах, из них 8 рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ и 3 Scopus.

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.

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 лечение пациентов с разными фенотипами ПРС, снизить процент рецидивирования полипозного риносинусита, улучшить качество жизни больных.

Объем и структура 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, приложения, включающего 17 отечественных и 237 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 60 рисунками, 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Клиническим объектом для комплексного исследования явились пациенты с ПРС в сочетании с патологией дыхательных путей, которые прошли обследование и лечение на базе «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ) в КДЦ, а также в ДС КДЦ и оториноларингологическом отделении. Консультация врача аллерголога-иммунолога, определение экспрессии генов факторов роста, «эпителиальных аларминов» проводилась на базе ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России. В исследовании приняли участие 96 человек, работа проводилась с мая 2019 по август 2021 г.

Характеристика участников исследования

Отбор пациентов в исследование осуществлялся на основании разработанных критериев включения/невключения и исключения. Критерии включения в исследование: 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. Критерии неключения: 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 являлись отказ от продолжения исследования, беременность, выявленные в результате морфологического исследования онкологические \ или другие заболевания, не соответствующее полипозному риносинуситу.

Затем проводилось формирование групп. В I группу «Норма» отбирались пациенты с вазомоторным и\или медикаментозным ринитом по данным сбора анамнеза, осмотра, лабораторных исследований. В II и III группы отбирались пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с atopической и неаллергической формой БА 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 патологией дыхательных путей. В результате получились следующие группы : I-ая группа (24)–«Норма»; II-ая группа (24) - пациенты с ПРС в сочетании с atopической 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, степени распространенности, был проведен ряд диагностических исследований: 1) эндоскопическое исследование полости носа ригидными эндоскопами 0⁰ фирмы «Karl Storz» и при помощи видеоэндоскопического комплекса «Atmos» в положении сидя. После чего, определялась степень распространенности полипозной ткани по шкале Lund-Kennedy; 2) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) околоносовых пазух носа проводилась оценка степени поражения полипозным процессом околоносовых пазух, а также анатомических особенностей пациента. Оценка выраженности полипозного процесса проводилась по шкале Lund-Mackay.

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

Перед забором биологического образца полипозной ткани полости носа и ОНП за 3 месяца осуществлялась отмена системных глюкокортикостероидных (СГКС) и антилейкотриеновых препаратов, за 2 недели – иГКС и антигистаминных препаратов системного и местного действия. Затем, 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.

При морфологическом исследовании полипозной ткани для получения цветного изображения с последующим морфометрическим анализом стеклопрепараты сканировали при помощи сканирующего микроскопа Leica Argeo AT2. Для проведения сравнительного морфологического анализа в 3-х группах изучались следующие признаки полипа: 1) размер полипа – в мм; 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;

Диагностика БА основывалась на клинической картине, собранной в процессе опроса пациента, стандартном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании. Следующим этапом была оценка состояния контроля БА, которая основывалась на опроснике контроля астмы (ACQ-7).

Аллергологическое обследование включало сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, кожные прик-тесты.

Методом РВ-ПЦР определили экспрессию генов в полипозной ткани *IL-25*, *IL-33* и *TSLP*, а в качестве нормализующего гена использовали ген *HB-ACTIN*. РВ-ПЦР 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.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика фенотипов полипозного риносинусита

Течение полипозного риносинусита в сочетании с патологией дыхательных путей характеризуются более тяжелым течением обеих заболеваний. Поэтому была проведена сравнительная характеристика участников исследования пациентов с разными фенотипами ПРС, на основе данных анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также по данным опросников оценки контроля ПРС и БА (табл.1). Учитывая, что в группы проводился набор больных с длительном рецидивирующим течением ПРС и хирургическими вмешательствами в анамнезе, среди всех больных с ПРС (72) 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; 6 участников по 22 и 2 балла соответственно, что в процентном соотношении составило 55,6%, 36,11%, 8,33%. По группам этот 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 % (рис.1) .

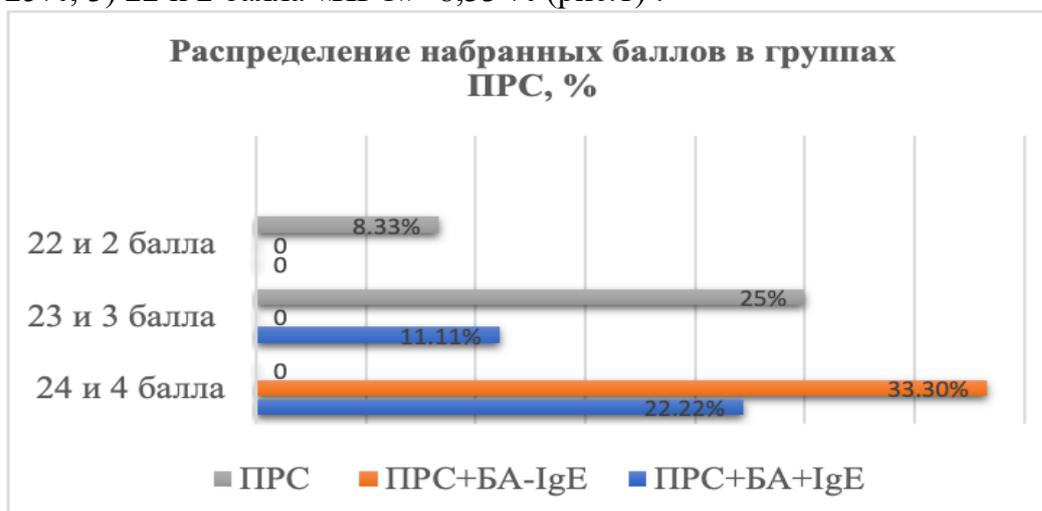


Рисунок 1. Распределение набранных баллов по шкалам Lund-Mackay и Lund-Kennedy в группах ПРС, %

Следовательно, тяжелое течение ПРС было во всех группах, большее количество участников с максимальными баллами в группе «ПРС+БА-IgE» и «ПРС+БА+IgE», что еще раз подтверждает тот факт, что наличие сопутствующей патологии дыхательных путей отягчает течение ПРС.

Таблица 1. Общие данные по участникам исследования, результаты представлены в виде Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения

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]

Одним из критериев тяжести течения ПРС является количество операций в анамнезе. Поэтому была проанализирована частота хирургических вмешательств в группе ПРС. Во внимание принималось как количество FESS за время течения ПРС, так и количество полипотомий под местной анестезией в анамнезе (рис.2). 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». Кроме того, это доказывает, что на течение ПРС оказывает влияние наличие сопутствующей патологии дыхательных путей.

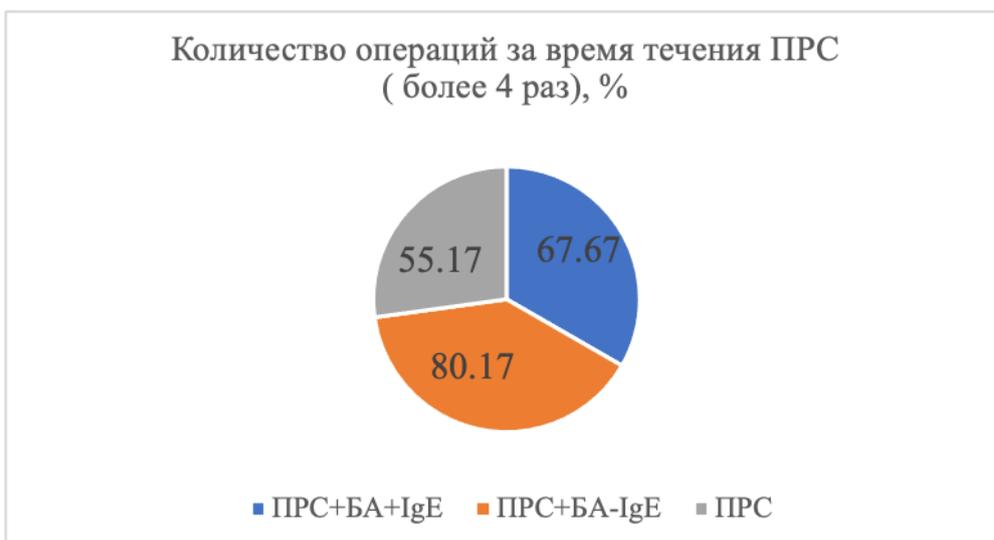


Рисунок 2. Частота хирургических вмешательств в исследуемых группах, %

При анализе симптомов ПРС 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 (рис 3.).

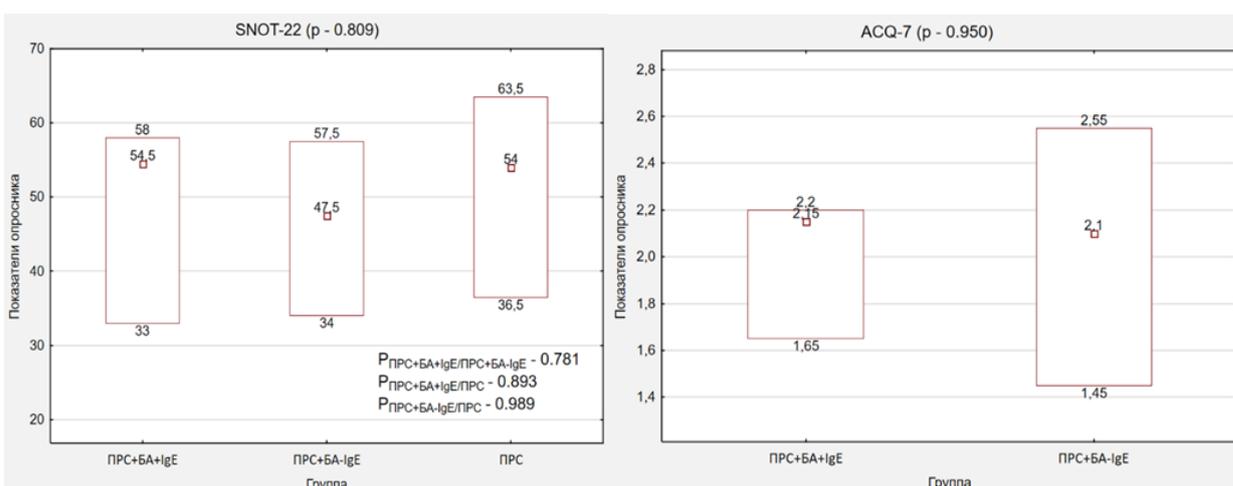


Рисунок 3. Результаты оценки качества жизни по данным опросника SNOT-22, ACQ-7 Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения

При исследовании данных опросника ACQ-7 (рис.3), 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) (рис.3). Проанализировав все показатели, можно отметить

взаимовлияние ПРС и БА, подтверждающееся данными опросников SNOT-22 и ACQ-7. Следовательно, вышеперечисленные факты, доказывают, что на течение ПРС оказывает воздействие наличие коморбидной патологии, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения таких пациентов.

Локальная экспрессия генов факторов роста в полипозной ткани

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 по изучению экспрессии данного фактора роста при ПРС. Следовательно, доказывает доминирующую роль локального воспалительного процесса при сочетании ПРС с БА (рис.4).

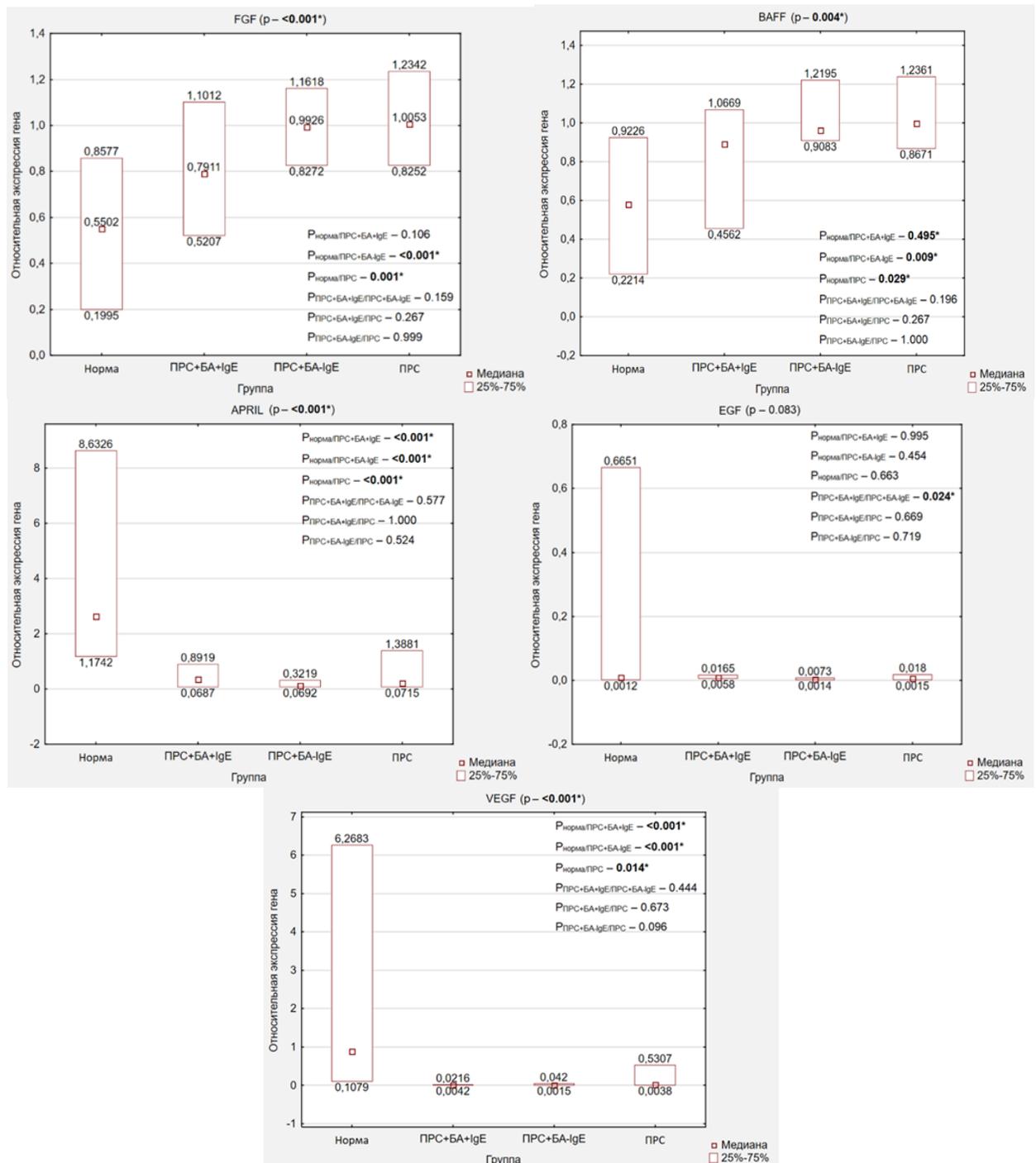


Рисунок 4. Уровень экспрессии гена EGF, FGF, BAFF, APRIL, VEGF в полипозной ткани и нижних носовых раковин, Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения

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 группа «ПРС» отмечена тенденция к повышенной экспрессии гена *VEGF* по сравнению с другими исследуемыми группами (рис.4), 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.

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».

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] (рис.4).

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 T1-опосредованном иммунном ответе, а ПРС и БА, как правило, характеризуются T2-опосредованным иммунным ответа. Также была изучена экспрессия гена *BAFF* в ткани полипа исследуемых группах и выявлена 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 значительна выше [p=0.196] по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» (рис.4). Кроме того, к семейству *TNF-α* относится *APRIL*, 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» (рис.4).

Таким образом, 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*. В результате нашего исследования, 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.

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» [$p=0.067$] (рис.5). Экспрессия *TSLP* превалирует в группе «ПРС+БА+IgE» по сравнению с группой «ПРС» [$p=0.023$] и группой «ПРС+БА-IgE» [$p=0.762$] (рис.5).

Экспрессия гена *IL-33* снижена в группе «ПРС+БА-IgE» по сравнению с группой «ПРС+БА+IgE» [$p=0.027$] (рис.5). Значительное повышение уровня экспрессии *IL-33* в группе «ПРС+БА+IgE» способствует развитию и поддержанию воспалительного процесса.

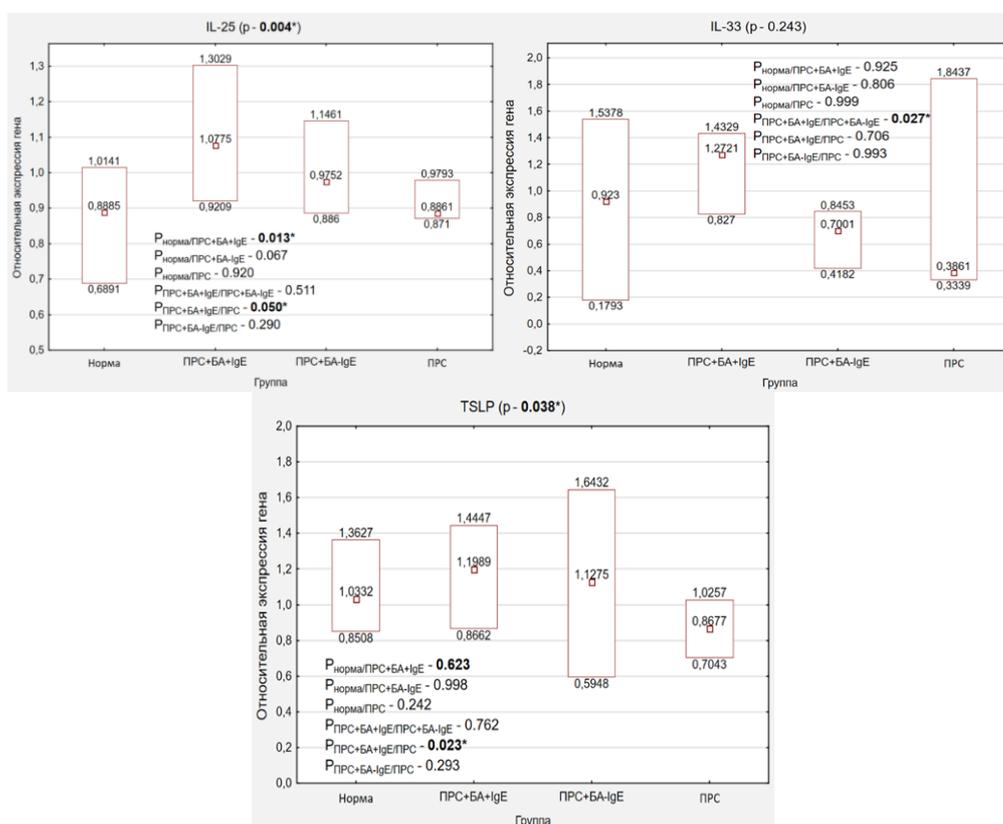


Рисунок 5. Уровень экспрессии *IL-25*, *TSLP*, *IL-33* в полипозной ткани и нижних носовых раковин, Me [Q_{25%}; Q_{75%}] Min и Max значения

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов патогенеза ПРС и АЗ, а также поиск новых потенциальных мишеней для моноклональных антител, является на сегодняшний день, основной задачей персонализированной медицины. **Результаты морфологического исследования полипозной ткани при разных фенотипах полипозного риносинусита**

По результатам проведенного морфологического исследования были выявлены особенности строения полипозной ткани для каждой из групп. В каждой

из групп определялся эозинофильный тип полипа, что соответствуют Т2 воспалению. Для группы «ПРС» характерен полип с преобладанием отека, с 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 степени выраженности метаплазией эпителия, с небольшим количеством бокаловидных клеток или их гиперплазией. Но главная их особенность – это практически неизменная толщина базальной мембраны. Данный признак, вероятно, является защитным механизмом против иммунопатологических местных реакций, тем самым создавая барьер между внешней и внутренней средами.

Для группы «ПРС+БА-IgE» характерен тип полипа с преобладанием фиброзного компонента (фиброзно-сосудистый, фиброзно-кистозный, фиброзно-железистый), в половине случаев с плоскоклеточной метаплазией, с выраженным отеком стромы и тонкой базальной мембраной, с плотной воспалительной инфильтрацией, без формирования фолликулов и агрегатов, а также с наличием бокаловидных клеток. Определение бокаловидных клеток в фиброзном типе полипа, способствует продуцированию большого количества густого слизистого секрета, что говорит о приспособительном защитном механизме, который играет важную роль в защите эпителия, уменьшения распространение воспалительного процесса. Также нами была изучена толщина базальной мембраны и подлежащей стромы в исследуемых группах у больных с ПРС (табл. № 2).

Таблица № 2. Результаты измерения размера базальной мембраны и толщины стромы, Me [Q25%; Q75%]

Результат гистологии	Группа	Показатели опросника	p
Размер базальной мембраны	ПРС+БА+IgE	6.0 [5.0; 8.0]	p – 0.533
	ПРС+БА-IgE	8.0 [4.0; 13.0]	$R_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС+БА-IgE}} = 0.582$
	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]	$R_{\text{ПРС+БА+IgE/ПРС}} = 0.989$ $R_{\text{ПРС+БА-IgE/ПРС}} = 0.497$

Для определения взаимосвязи морфологических изменений с факторами роста и «эпителиальными аларминами» был выполнен корреляционный анализ. В группе «ПРС+БА+IgE» между размером 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. Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь с высокой теснотой IL25 с толщиной стромы с ($r_{xy}=0,818$;

$p=0,002$). В данном случае при увеличении показателя *IL25*, увеличивался и ее размер. Однако, корреляционный анализ в группе пациентов «ПРС+БА-IgE» продемонстрировал отсутствие статистически значимой взаимосвязи между размером базальной мембраны и толщиной стромы с факторами роста, и эпителиальными аларминами.

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, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значимы.

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.

Экспрессия *IL-25* и *TSLP* имеет прямую связь с размером базальной мембраны в группе «ПРС» и это связано с тем, что данные цитокины в основном вырабатываются эпителиальными клетками в ответ на контакт с антигеном, что является неспецифической ответной защитной реакцией, а также принимают участие в ремоделировании дыхательных путей.

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 корреляционную связь между толщиной стромы (ее отеком) с *IL25*, что связано с способностью *IL-25* к усилению эозинофилии и T2-доминантным иммунным ответом, что приводит 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 с 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 является перспективным, что поможет в поиске новых способов лечения больных с ПРС.

Сводный алгоритм подбора терапии для разных фенотипов полипозного риносинусита

На основе полученных данных по экспрессии генов факторов роста, «эпителиальных аларминов», а также морфологических особенностях разных фенотипов ПРС. разработан сводный алгоритм подбора терапии для больных с тяжелым течением полипозного риносинусита.

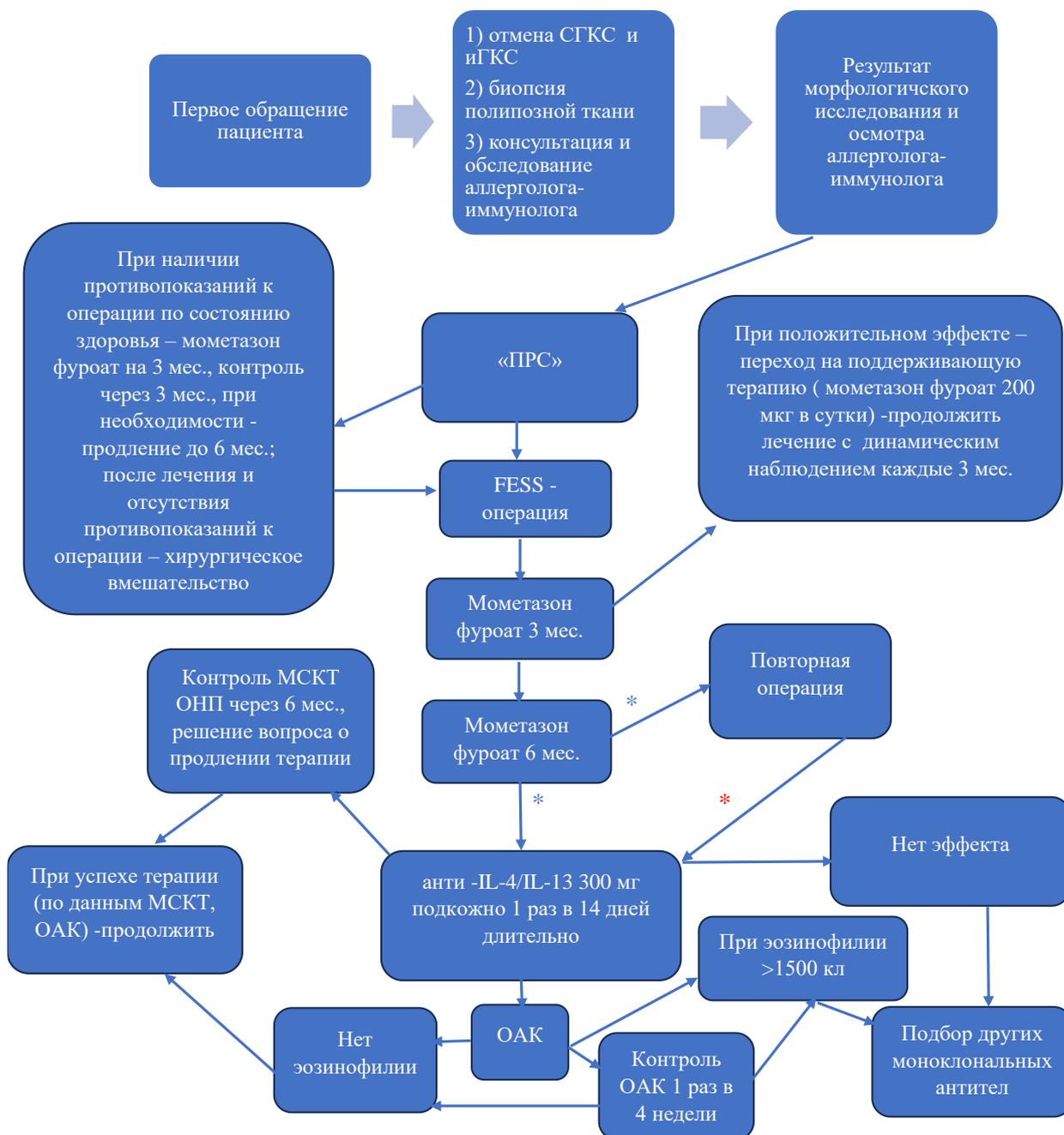


Рисунок 6. Схема сводного алгоритма подбора терапии для «ПРС»

*после повторной FESS – через 1 мес. лечение анти-IL-4/IL13

*повторная биопсия для оценки структурных изменений полипозной ткани



Рисунок 7. Схема сводного алгоритма подбора терапии для «ПРС+БА+IgE»

*после повторной FESS – через 1 мес. лечение анти-IL-4/IL13

*повторная биопсия для оценки структурных изменений полипозной ткани

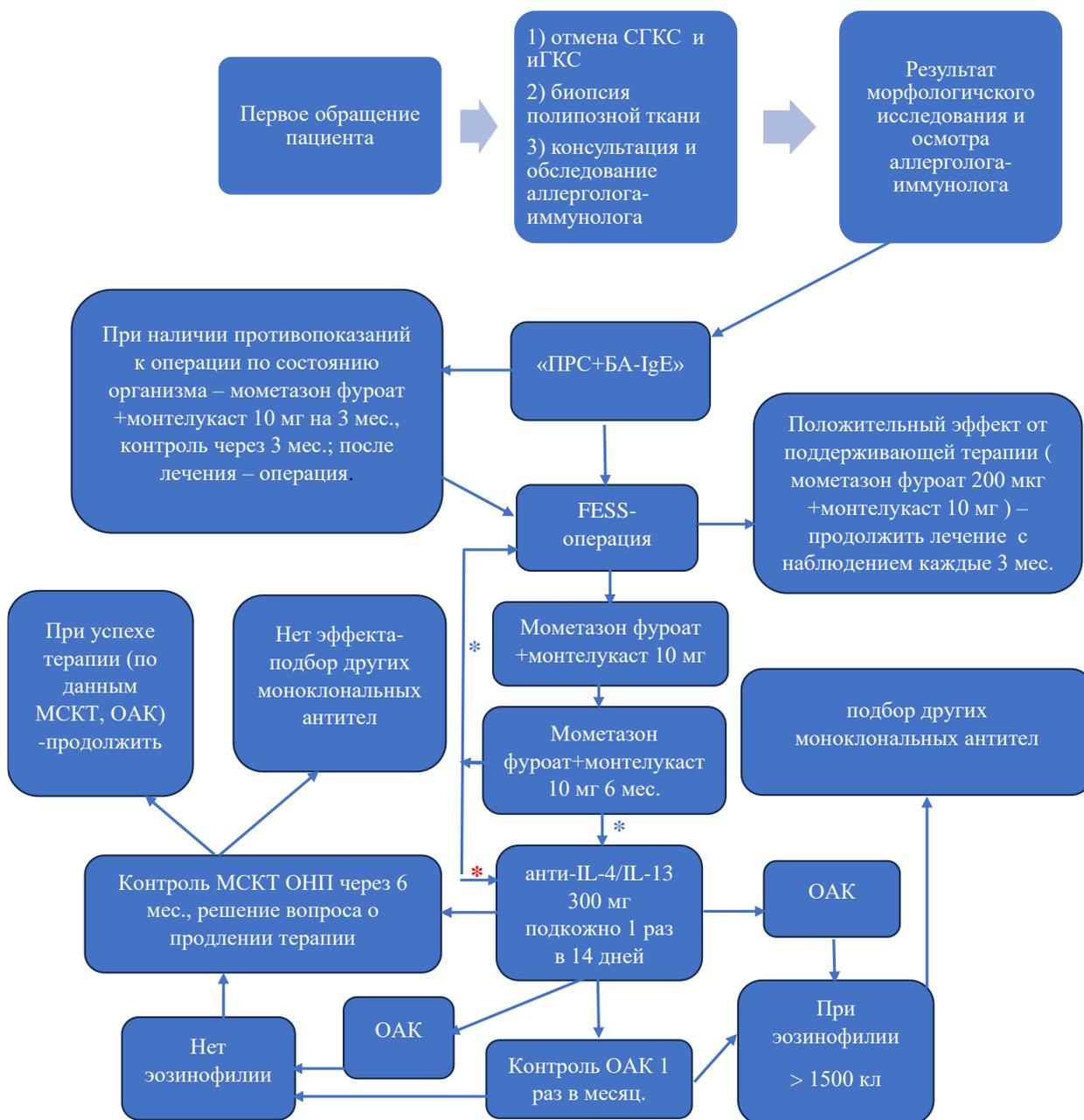


Рисунок 8. Схема сводного алгоритма подбора терапии для «PPC+BA-IgE»

*после повторной FESS – через 1 мес. лечение анти-IL-4/IL13

*повторная биопсия для оценки структурных изменений полипозной ткани

Также необходимо отметить, что всем пациентам с PPC помимо лечения иГКС, проводилась ирригационная терапия изотоническими растворами морской воды или физиологическим раствором ежедневно, 2 р\д, в течение всего периода болезни.

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

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 атопической 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 атопической 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Егоров В.И. Опыт работы центра диагностики и лечения полипозного

риносинусита. [Текст]/ Егоров В.И., Курбачева О.М., Савлевич Е.Л., Шачнев К.Н., **Савушкина Е.Ю.**, Дынева М.Е., Кондаков А.К. // Российская оториноларингология. - 2020.- Т.19.-№6.- С.8-15.

2. Курбачева О.М. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления. [Текст]/ Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., **Савушкина Е.Ю.**, Ковчина В.И., Никольский А.А., Хаитов М.Р. // Российский аллергологический журнал. -2020.-№1(17). - С.32 -40.

3. Курбачева О.М. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. [Текст]/ Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., **Савушкина Е.Ю.**, Ковчина В.И., Никольский А.А., Хаитов М. Р. // Пульмонология. - 2021.- 31(1). - С.7-19.

4. Захарова Н.М. Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования. [Текст]/ Захарова Н.М., Шабалова И.П., Егоров В.И., **Савушкина Е.Ю.**, Шачнев К.Н., Кондаков А.К., Ветчинникова О.Н. // Русский медицинский журнал. -2021.-№5(7). - С.479 -485.

5. Егоров В.И. Мультидисциплинарный подход к лечению хронического полипозного риносинусита в сочетании с атопией и бронхиальной астмой. [Текст] / Егоров В.И., Курбачева О.М., **Савушкина Е.Ю.**, Шачнев К.Н., Дынева М.Е., Кондаков А.К. // Голова и шея. – 2021. - Т.9. - №2. - С.58-59.

6. Курбачева О.М. Особенности молекулярных механизмов патогенеза хронического полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой. [Текст]/ Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., **Савушкина Е.Ю.**, Ковчина В.И., Никольский А.А., Хаитов М.Р. // Журнал стоматологии и раниофациальных исследований. - 2021. - Специальный выпуск. - С.301-305.

7. Савлевич Е.Л. Изучение микробных факторов при обострении полипозного риносинусита. [Текст]/ Савлевич Е.Л., Егоров В.И., **Савушкина Е.Ю.**, Зурочка А.В., Герасимов А.Н., Митрофанова Е. С., Любимова Е. В.// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022; 99: 445-452.

8. Курбачева О.М. Экспрессия генов TNFSF13B, APRIL, VEGF, FGF1 И EGF при разных фенотипах полипозного риносинусита. [Текст]/ Курбачева О.М., Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Ковчина В.И., Никольский А.А., Барвинская Е.Д., Каганова М.М., Митрофанова Е.С., **Савушкина Е.Ю.**, Гаганов Л.Е., Хаитов М.Р. // Иммунология. - 2022. - Т. 43. - № 5. - С. 571-582.

9. Шачнев К.Н. Тактика лечения обострений хронического риносинусита у больных полипозным риносинуситом в сочетании с аллергическим ринитом. [Текст] / Шачнев К.Н., Егоров В.И., **Савушкина Е.Ю.** // Российская оториноларингология. – 2023. - №1(122). - С. 47-53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПРС –полипозный риносинусит
ОНП- околоносовые пазухи носа
БА - бронхиальная астма
АЗ-аллергические заболевания

АР-аллергический ринит
«ПРС+БА+IgE»– пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с
атопической бронхиальной астмой
«ПРС+БА-IgE»– пациенты с полипозным риносинуситом в сочетании с
неаллергической бронхиальной астмой
«ПРС» – пациенты с полипозным риносинуситом без коморбидной патологии
ГКС – глюкокортикостероиды
ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды
иГКС- интранальные глюкокортикостероиды
EGF - эпидермальный фактор роста,
VEGF- сосудистый эндотелиальный фактор роста
FGF- фактор роста фибробластов
BAFF- фактор, активирующий В-клетки и
APRIL-лиганд, активирующий пролиферацию
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ЭМП- эпителиально-мезенхимальный переход
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
IL - интерлейкин
КТ - компьютерная томография
FESS- функциональная эндоскопическая полисинусотомия околоносовых пазух
носа
мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота
РВ-ПЦР - полимеразная цепная реакция в реальном времени
АСQ-7 - опросник контроля астмы
ЕРОS-Европейские рекомендации по риносинуситу и назальным полипам
SNOT-22 - опросник контроля исхода
болезней носа и околоносовых пазух
TGF- β – трансформирующий фактор роста - β
TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) – тимусный стромальный лимфопоэтин
TNF- α - фактор некроза опухоли- α
КДЦ-консультативно диагностический центр
ДС КДЦ- дневной стационар на базе КДЦ

Подписано в печать 04.12. 2023 г. Формат 60X84 1/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ **.