

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

На правах рукописи

Лодочкина Ольга Евгеньевна

**Совершенствование методов диагностики и лечения хронического
риносинусита**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Стагниева Ирина Вениаминовна

Ростов-на-Дону – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Определение и эпидемиология хронического риносинусита.....	13
1.2. Этиология и патогенез хронического риносинусита.....	16
1.3. Фенотипы и эндотипы хронического риносинусита.....	21
1.4. Коморбидная патология хронического риносинусита.....	26
1.4.1. Взаимосвязь хронического риносинусита и бронхиальной астмы.....	26
1.4.2. Ремоделирование дыхательных путей при хроническом воспалении.....	31
1.5. Возможности диагностики хронического риносинусита.....	35
1.5.1. Диагностика ремоделирования костной ткани при хроническом риносинусите.....	37
1.5.2. Биологические маркеры эндотипов воспаления дыхательных путей.....	40
1.6. Современные возможности таргетной биологической терапии хронического риносинусита.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Клиническая характеристика больных.....	46
2.2. Методы исследования.....	50
2.3. Методы статистического анализа полученных результатов.....	56
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ДИАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ.....	58
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДУПИЛУМАБ.....	73
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕСЛИЗУМАБ.....	85

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность ХРС среди взрослого населения составляет 5-12% [108, 133], страдает более 350 миллионов человек по всему миру, и значительная часть этих больных имеет коморбидную патологию. Большая часть пациентов с ХРС успешно получают терапию после перенесенного хирургического вмешательства согласно клиническим рекомендациям [8]. Но сохраняется достаточно многочисленная группа больных, которым стандартное лечение не даёт результатов, пациенты с так называемым «трудно поддающимся лечению» ХРС. Стандартная терапия ХРС с полипами не обеспечивает полного контроля заболевания в 75% случаев [3, 11, 27, 37]. В настоящее время от 40 до 65% пациентов ХРС с полипами имеют сопутствующую atopическую бронхиальную астму [26], симптомы которой тоже остаются неконтролируемыми, с повышенным риском тяжелых обострений и ускоренным снижением функции дыхательных путей.

Растущее число биологических препаратов, направленных на медиаторы Th2-воспаления при ХРС, уже вошли в клиническую практику и демонстрируют клиническую эффективность при различных воспалительных фенотипах и эндотипах. Эти новые молекулы также помогли выявить основные механизмы и определить подтипы заболеваний. Биологическая терапия демонстрирует высокую эффективность при тяжёлых, рефрактерных формах ХРС [27, 180]. Однако остаётся открытым вопрос обоснованного отбора пациентов для назначения таргетного лечения. Между доступными биологическими препаратами существуют различия в эффективности купирования симптомов ХРС и сопутствующих заболеваний. При этом четких показаний к выбору того или иного препарата пока нет. Основываясь на соответствующих механизмах действия, некоторые биологические препараты могут вызывать ремиссию заболевания и даже изменить течение

заболевания в отдельных группах пациентов [63]. Возрастает потребность в неинвазивных объективных критериях оценки тяжести и длительности воспаления для назначения биологической терапии [106].

Структурные изменения в околоносовых пазухах, в частности костное ремоделирование (остеит), по данным спиральной компьютерной томографии, может отражать кумулятивное воздействие хронического воспаления и выступать в роли объективного индикатора тяжести процесса. Несмотря на потенциальную значимость этого признака, его оценка не входит в рутинные диагностические алгоритмы.

Недостаточность существующих критериев оценки тяжести ХРС, ограниченность традиционных методов лечения и необходимость стратификации пациентов в контексте персонализированной медицины обуславливают потребность в разработке комплексных неинвазивных подходов, сочетающих клинические, эндотипические и лучевые данные для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии.

Степень разработанности темы исследования

В исследованиях последних лет описаны вопросы ремоделирования костной ткани при изучении патогенеза и прогноза ХРС: неоостеогенез может быть конечной точкой хронического процесса T2-зависимого воспаления [30, 31, 82, 87, 158, 189]. Ряд исследований посвящены диагностике остеита с помощью рентгенологических методов, основанные на измерении толщины и плотности кости [79, 84, 100, 128, 171, 212, 214]. Несмотря на это, в настоящее время нет единого критерия, по которому можно определить степень патологических изменений костных структур околоносовых пазух при ХРС [77, 115, 169]. В определении степени остеита на КТ существует множество «серых зон», а главное нет фиксированных локализаций для проведения измерений из-за различий в нормальной толщине стенок околоносовых пазух и вариабельности строения лицевого скелета у разных людей. Исходя из вышеупомянутых исследований,

поиск четких критериев ремоделирования костной ткани позволит диагностировать тяжелый ХРС, требующий стартовой биологической терапии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – Повышение эффективности диагностики хронического риносинусита путём определения процессов ремоделирования костной ткани околоносовых пазух.

Задачи исследования:

1. Провести анализ последовательных изменений костной ткани стенок околоносовых пазух при ХРС, основанный на данных спиральной компьютерной томографии, выполненной в отдалённые сроки наблюдения.

2. Оценить остеит костных стенок околоносовых пазух как морфологический маркер тяжести и длительности течения ХРС.

3. Разработать метод определения ремоделирования костной ткани по данным спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух.

4. Провести оценку прогностической значимости показателей ремоделирования костной ткани у пациентов с тяжелым ХРС, получающих генно-инженерную биологическую терапию.

5. Сформулировать практические рекомендации по выбору стратегии ведения пациентов с тяжелым ХРС на основе эндотипических, клинико-инструментальных и морфологических данных.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике выявлена диагностическая и прогностическая значимость ремоделирования костной ткани ОНП, определяемого

методом повторной СКТ с мультипланарной реконструкцией и последующим анализом толщины костных стенок.

Впервые установлена взаимосвязь выраженности остеита с рецидивирующим течением ХРС и снижением эффективности стандартной терапии.

Впервые доказано, что остеит, приводящий к ремоделированию костных структур ОНП, можно рассматривать как признак неконтролируемого полипозного риносинусита и использовать как критерий для назначения генно-инженерной биологической терапии.

Впервые описано обратное развитие остеита стенок ОНП, подтвержденное замедлением процесса ремоделирования костной ткани по данным СКТ, через 12 месяцев применения биологической терапии у пациентов с ХРС.

На основе сравнительного клинико-инструментального анализа эффективности биологической терапии Дупилумабом и Реслизумабом у больных ХРС с полипами, ассоциированным с бронхиальной астмой, расширены представления о патогенезе заболевания с вовлечением не только слизистых, но и костных структур, что позволяет по-новому подойти к диагностике и персонализации терапии.

Впервые разработан метод диагностики ремоделирования костной ткани при ХРС путем выполнения повторной СКТ ОНП с мультипланарной реконструкцией с помощью расчета динамики толщины задней стенки верхнечелюстной пазухи (заявка на изобретение № 2025114539), который позволяет выявлять остеит стенок ОНП и расширяет возможности определения тяжести течения полипозного риносинусита для выбора персонифицированного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе изучения клинических, эндотипических и морфологических признаков ХРС с назальными полипами у пациентов с коморбидной бронхиальной

астмой в работе впервые обосновано значение ремоделирования костной ткани ОНП как структурного маркера тяжёлого течения заболевания. Расширены представления о патофизиологии ХРС как воспалительного процесса с системным иммунным компонентом, характеризующимся стойким Th2-опосредованным воспалением и вовлечением как слизистых, так и костных структур ОНП. Выявлено обратное развитие остеита стенок ОНП на фоне использования биологических препаратов, подтвержденное замедлением процесса ремоделирования костной ткани по данным СКТ. Предложено использовать динамику ремоделирования костных структур ОНП в качестве одного из критериев ответа на генно-инженерную биологическую терапию у пациентов с ХРС.

Практическим результатом исследования стала в разработка алгоритма оценки ремоделирования костной ткани при ХРС, основанный на объективных критериях, полученных с помощью СКТ с повторной оценкой и логарифмическим расчётом динамики.

Результатом проведенных исследований стала разработка способа диагностики ремоделирования костной ткани при хроническом полипозном риносинусите.

Полученные результаты внедрены в клиническую практику и могут быть использованы в работе врачей-оториноларингологов, аллергологов, пульмонологов, терапевтов и клинических иммунологов при ведении пациентов с тяжёлыми формами ХРС.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУ РО «Центральная городская больница №1 им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону; ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ГБУ РО «Городская больница №7». Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и студентами кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2018 по 2024 г. На первом этапе исследования для изучения процессов костного ремоделирования произведен ретроспективный анализ результатов спиральной компьютерной томографии 300 больных с тяжелым течением ХРС с полипами. Динамику изменений фиксировали в трех точках – при обращении, через 34 и 84 месяца. Проводили статистический анализ линейных и денситометрических показателей стенок ОНП. Сравнение средних величин независимых групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнении показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона. В клинический этап исследования включено 66 пациентов с тяжелым течением ХРС с полипами, получавших генно-инженерную биологическую терапию. Исследованы клинические, эндоскопические, лабораторные и рентгенологические признаки до начала биологической терапии и в течении 12 месяцев ее применения. Анализ результатов проведен с помощью методов биологической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Остеит костных стенок околоносовых пазух является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о тяжелом рефрактерном течении ХРС.
2. Ремоделирование костной ткани при ХРС отражает прогрессирующий характер остеита и может быть определено по данным динамики линейных и денситометрических параметров стенок ОНП при последовательных СКТ.
3. Признаки ремоделирования костных стенок ОНП, выявленных при СКТ, могут быть дополнительным критерием неконтролируемого полипозного риносинусита для назначения генно-инженерной биологической терапии.
4. Обратное развитие остеита стенок ОНП, подтвержденное замедлением процесса ремоделирования костной ткани по данным СКТ, можно использовать в

качестве одного из критериев ответа на генно-инженерную биологическую терапию у пациентов с ХРС.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУ РО «Центральная городская больница №1 им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону; ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ГБУ РО «Городская больница №7». Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и студентами кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология, медицинские науки и соответствует пункту 2 паспорта специальности: разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объёмом клинического материала, применением современных высокоинформативных методов обследования (эндоскопия, спиральная компьютерная томография с мультипланарной реконструкцией), использованием валидизированных шкал (SNOT-22, Lund–Maskau), а также строгим соблюдением принципов доказательной медицины и биостатистической корректности. Анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2016 с применением методов описательной и вариационной

статистики, t-критерия Стьюдента, критерия Манна–Уитни и корреляционного анализа. Математические расчёты производились с использованием стандартных функций и формульных модулей.

Основные результаты исследования были доложены на XI Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 26–28 апреля 2022), международном конгрессе Rhinology World Congress, European Rhinologic Society (Санкт-Петербург, 11–14 июля 2022), V Южно-Российском междисциплинарном форуме Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов с международным участием «Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии – междисциплинарные аспекты» (Ростов-на-Дону, 11–12 ноября 2022), XII Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 25–27 апреля 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы заболеваний ЛОР органов у детей и взрослых (Ростов-на-Дону, 06 апреля 2024), Медико-психологическом Саммите «МОСТ» (Ростов-на-Дону, 22-24 ноябрь 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону), 18.12.2025, протокол №6/25 и заседании научно-экспертного совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) протокол №1 от 15.01.2026 г..

Личный вклад автора

Автор провел полный анализ литературы по проблеме полипозного риносинусита, выявил актуальные вопросы диагностики и лечения ХРС, провел патентный поиск. Автором поставлены цель и задачи исследования, определены объем и методы исследований, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автором лично проведена выборка больных, полное клиническое обследование и наблюдение больных в период использования биологической терапии. Автор самостоятельно разработал алгоритм анализа

компьютерных томограмм ОНП, сформировал компьютерную базу данных по основным показателям исследования, провел анализ протоколов исследований.

При непосредственном участии автора разработан способ диагностики ремоделирования костной ткани при ХРС (заявка на изобретение № 2025114539).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 научных работ по научной специальности 3.1.3. – Оториноларингология, из них 5 - в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК Министерства высшего образования и науки Российской Федерации и РУДН, 4 статьи – в журналах международной базы цитирования Scopus, подана 1 заявка на получение патента РФ на изобретение (№ 2025114539 от 30.05.2025 «Способ диагностики ремоделирования костной ткани при хроническом риносинусите»).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, трех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 229 источников, из них 45 отечественных и 184 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 16 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и эпидемиология хронического риносинусита

Хронический риносинусит (ХРС) определяется как длительное воспалительное заболевание, поражающее слизистую оболочку носа и околоносовых пазух, характеризующееся наличием по меньшей мере двух и более симптомов. Для диагностики ХРС необходимо, чтобы эти симптомы сохранялись не менее 12 недель подряд, без полного их исчезновения [27, 38, 108]. Характерные для ХРС основные симптомы – это заложенность носа, ринорея и постназальный затек. Ощущения давления или распирания в области лица, локальная боль, а также гипо или anosmia – являются дополнительными симптомами [108].

Важной особенностью ХРС является то, что диагноз не может быть установлен только на основании клинической картины; он должен быть подтверждён объективными данными, полученными с помощью эндоскопического исследования полости носа. Эндоскопия позволяет выявить такие признаки, как наличие полипов, слизисто-гнойные выделения, отек слизистой оболочки и обструкция на уровне среднего носового хода [36].

В дополнение к эндоскопии, компьютерная томография (КТ) служит важным дополнительным методом диагностики, обеспечивая визуализацию значительных изменений слизистой оболочки и костных структур околоносовых пазух, включая утолщение слизистой, наличие полипов или остейта, и подтверждает наличие хронического воспалительного процесса [108].

Заболевание чаще встречается у лиц старшего возраста, что объясняется возрастными изменениями иммунной системы и снижением способности слизистой оболочки восстанавливаться после воспалительных процессов [3, 21, 45, 133]. По данным международных исследований, наиболее высокая распространенность ХРС наблюдается у людей старше 50 лет, что связано с

длительным воздействием на организм неблагоприятных факторов окружающей среды и общим снижением иммунных функций [3, 51, 133].

У детей и подростков ХРС встречается значительно реже, хотя возможны исключения у пациентов с предрасположенностью к аллергическим реакциям, генетическим заболеваниям или хроническим инфекциям дыхательных путей [3, 43, 13, 22, 24, 83].

Распространенность ХРС варьирует в зависимости от региона. Согласно данным EPOS2020, в развитых странах распространенность ХРС среди взрослого населения составляет 5-12%, тогда как в странах с менее развитой медицинской инфраструктурой эти показатели могут быть ниже из-за недостаточной диагностики и учета случаев заболевания [108, 133].

Одним из ключевых факторов, способствующих развитию и прогрессированию ХРС, является загрязнение воздуха, особенно в крупных индустриальных центрах. Влияние мелкодисперсных частиц, продуктов сгорания топлива, а также химических загрязнителей приводит к повреждению эпителия верхних дыхательных путей, снижению барьерной функции и нарушению межклеточных контактов, в том числе с антинепрезентирующими клетками [12, 38, 101]. Исследования показывают, что жители городов с высоким уровнем загрязнения воздуха имеют в несколько раз больше шансов на развитие хронического риносинусита по сравнению с жителями сельской местности, что подтверждается данными рандомизированных исследований [133].

По данным амбулаторных обращений в поликлиники Москвы пациенты с ХРС составляют 0,74% от общего числа больных с патологией ЛОР-органов в год, в стационарах Москвы в то же время данный показатель составил 11,2% [23, 29]. Ряд зарубежных исследований, посвященных эпидемиологии ХРС строится на частоте встречаемости симптомов, а не количестве выставленных диагнозов. Поэтому встречаются данные распространенности до 25-35% [69]. Проблема гипердиагностики ХРС привела к изучению только объективных симптомов – данных эндоскопии и КТ околоносовых пазух, что тоже не может дать адекватную статистику. Так как не отражает клинические аспекты, индивидуальные

особенности пациента и коморбидную патологию. Согласно единой концепции патогенеза заболеваний дыхательных путей ряд нозологий имеют динамическое развитие, манифестируют на слизистой оболочке полости носа, затем в воспалительный процесс вовлекается слизистая оболочка околоносовых пазух и далее – нижние дыхательные пути. Ранняя и точная диагностика позволяет своевременно начать терапию трудно поддающихся лечению эндотипов заболеваний, включая такие дорогостоящие методы лечения, как назначение генно-инженерных биологических препаратов [107].

1.2. Этиология и патогенез хронического риносинусита

В настоящее время нет единой концепции этиологии и патогенеза ХРС. В разное время были предложены и доказаны множество теорий развития хронического воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Среди них основные — это микробная, в том числе теория биопленок и микробиома слизистых оболочек, анатомическая, аллергическая, генетическая, теории эозинофильного воспаления и нарушения метаболизма и т.д. [24].

В 1987 году W. Messerklinger и H. Stammberger опубликовали «риногенную теорию» формирования воспаления ОНП, основанную на деформации анатомических структур остиомеатального комплекса [157]. Последующие исследования не нашли доказательств того, что хирургическая коррекция структур полости носа приводит к выздоровлению всех пациентов [191].

Достаточно долго ХРС считался аллергической патологией. Ряд исследователей доказали, что частота аллергии у пациентов с ХРС варьирует от 13 до 31% [177], причем значительно чаще у пациентов с полипозным риносинуситом.

Единый патогенез с полипозным риносинуситом доказан для атопической бронхиальной астмы, НПВС-зависимой респираторной болезни. Нет сомнений в причинно-следственной связи ХРС с муковисцидозом и первичной цилиарной дискинезией [86, 177]. В условиях высокой коморбидности, связанной с ХРС,

особенно важным становится раннее лечение этого заболевания. Ранняя диагностика позволяет начать лечение на более ранних стадиях заболевания, что способствует более эффективному контролю над симптомами и снижению частоты обострений [19].

Нарушение иммунного ответа безусловно может быть этиологическим фактором хронического воспаления слизистой оболочки ОНП. Имеется много публикаций и доказательств влияния различных иммунных факторов [5, 41, 54, 125, 134, 139, 216], однако систематизации этих исследований и четкой классификации пока не предложено. Вероятно, при различных фенотипах ХРС звеньями патогенеза становятся разные иммунные механизмы – один или несколько, формируя персональные предпосылки для каждого пациента.

Последние десять лет большое внимание в этиологии ХРС уделяют гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [113]. Заброс желудочного сока, ферментов и *H. pylori* на слизистую оболочку полости носа приводит к повреждению эпителиального барьера. При этом нет доказательств, что лечение гастроэзофагеального рефлюкса напрямую коррелирует с уменьшением симптомов ХРС.

Исследования микробиоты при ХРС проводилось многократно. Микробный профиль ХРС значительно меняется в зависимости от географического положения, возраста, способа лечения [65]. Смена микробного пейзажа может быть связана с нарушением регуляции между микробиотой и иммунной системой. В настоящее время наиболее часто встречаются условно патогенные бактерии: *Streptococcus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *M. Catarrhalis*, анаэробы: *Prevotellaspp.*, анаэробные стрептококки, *Fusobacteriumsp.* и другие: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*, а также грибы вида *Malassezia restricta* [217]. В последних обзорах по изучению микробиоты при ХРС путем геномной идентификации с помощью 16s РНК прослеживалась закономерность, указывающая на увеличение количества *Haemophilus* (19%) и *Pseudomonas* (11%) и уменьшение количества *Propionibacterium* (15%) и *Anaerococcus* (11%). Была выявлена ещё одна закономерность, показывающая снижение разнообразия

микробов при ХРС по сравнению с нормальными показателями здоровых лиц [221, 144]. Несмотря на различия между исследованиями, анализ микробиоты указывает на связь ХРС с дисбиозом, который потенциально может способствовать хроническому воспалению.

Сезонные изменения и временные эффекты могут влиять на состав и количество бактериальных, грибковых и вирусных ассоциаций на слизистой оболочке ОНП. Большая часть наших знаний о стабильности микробов получена в результате исследований здоровых пациентов. Состав бактерий у здоровых людей остаётся относительно постоянным с течением времени, но у каждого человека сохраняется свой уникальный микробный профиль, который сильно отличается от профиля других людей [203]. Относительная численность и присутствие некоторых таксонов бактерий, таких как *Acidocella*, *Nyphomicrobiaceae*, *Asticcacaulis*, *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes*, могут меняться с течением времени [28, 147].

Для поддержания здоровья слизистой оболочки ОНП необходим механизм исключения патогенов популяциями сапрофитов [39]. Повышенное микробное разнообразие часто является признаком здоровья, при этом не патогенные микробы действуют как «нишевые» обитатели, которые поглощают местные питательные вещества и исключают чрезмерное размножение патогенных организмов. В исследовании Yan M. и соавт. [165] изучали взаимосвязь между *S. aureus* и *Corynebacterium* в носовой полости человека и продемонстрировали, что *Corynebacterium* может участвовать как в симбиотических, так и в ингибирующих взаимодействиях с *S. aureus*. В другом исследовании были выявлены 3 основных «микробиотипа» полости носа и ОНП: в первом доминирует *Corynebacterium*, во втором — *Staphylococcus*, а в третьем — другие разные микроорганизмы: *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella* и *Pseudomonas* [160]. Хотя вышеупомянутые результаты подтверждают гипотезу дисбиоза, причинно-следственная связь в этиологии ХРС остается неустановленной.

Многочисленные исследования показали взаимосвязь между профилями микробиоты ОНП и некоторыми маркерами воспаления. У пациентов с ХРС с

полипами и выявленными в носовом секрете и ткани полипов маркеры воспаления IL-5 и IFN- γ в микробиоте преобладали *Corynebacterium* [78]. В другом исследовании колонизацию *P. aeruginosa* связали с высоким уровнем TNF- α у пациентов с ХРС без полипов [53]. Эти работы остаются корреляционными, и для понимания значения таких ассоциаций необходимы дальнейшие исследования.

Влияние микробов на функцию эпителиального барьера хорошо изучено. Было показано, что сапрофиты усиливают барьерную функцию в кишечнике и дыхательных путях, в то время как многочисленные патогенные организмы, как известно, ухудшают барьерную функцию [192]. Нарушение барьера может привести к проникновению бактерий и вирусов в слизистую оболочку ОНП, что вызывает хроническую воспалительную реакцию и повреждение тканей [50, 174]. Этот феномен был наиболее изучен с *S. aureus*. Нарушение иммунологического и механического барьера способствует замедлению мукоцилиарного клиренса, приводит к бактериальной инвазии и деградации белков межклеточных плотных соединений [193, 195].

На сегодняшний день в большинстве работ, связанных с микробиомом слизистой оболочки ОНП при ХРС, используется дизайн исследования «случай-контроль», который не позволяет определить, влияет ли микробиом на процесс заболевания, влияет ли заболевание на микробиом или на оба процесса влияют другие факторы. Кроме того, микробиом может не быть причиной заболевания. Скорее он может служить модификатором заболевания в каком-то важном аспекте. Несмотря на то, что различные временные аспекты развития заболевания и реакции на лечение ограничивают возможности для изучения патогенеза до начала заболевания, они дают возможность исследовать роль микробиома в развитии заболевания и реакции на лечение.

Несколько триггеров и внешних факторов (например, стресс, возраст, образ жизни, диета, масса тела и лекарства) могут прямо или косвенно влиять на нашу иммунную систему. В этом сложном взаимодействии стало очевидным, что микробиом играет важную регулирующую или даже «провоцирующую» или «модулирующую» роль [159]. Например, продукты питания, добавки и лекарства

могут изменять состав микробиома и тем самым косвенно влиять на иммунную систему.

Все больше исследований подтверждают существование оси «кишечник-дыхательные пути» и роль изменений в микробиоме кишечника в патогенезе хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, включая ХРС и БА. У пациентов с аллергическим ринитом наблюдается снижение микробного разнообразия в кишечнике с более низким соотношением Firmicutes к Bacteroidetes по сравнению со здоровыми людьми [94, 210]. При ХРС наблюдается как микробный дисбиоз, так и колонизация золотистым стафилококком, которые могут способствовать его патогенезу [125] и возникновению коморбидной БА [48]. Было обнаружено, что микробиом полости носа у пациентов с аллергическим ринитом и БА, оцененный с помощью секвенирования 16S рРНК, отличается как по составу, так и по структуре от здоровых людей, а также по метаболическим путям, в основном связанным с процессами деградации и биосинтеза [164].

Еще одно направление исследований связано с выявлением антигенов, запускающих ХРС. Считается, что для ХРС характерен Th-2-иммунный ответ [187]. Но стартовые повреждающие факторы, такие как вирусы, несостоятельность и повреждение эпителиальных клеток, запускает Th-1-иммунный ответ. В какой момент происходит изменение иммунного механизма остаётся не известным фактом патогенеза. Ряд предположений связаны с присутствием атопии и изменениями микробиома. Так, например, некоторые бактерии (*S. Aureus*) с помощью суперантигенов могут смещать иммунный ответ [38, 194].

Развитие Th-2-воспаления в ответ на любой антиген может быть генетически запрограммировано. Например, запуск Th-2-иммунного ответа может провоцировать ген фермента 15-липоксигеназы, который активируется IL-13 и способствует тканевой эозинофилии [47].

Многочисленные теории патогенеза ХРС доказывают, что основные его причины не изучены. При нарушении барьера слизистой оболочки формируется специфический иммунный ответ. При ХРС по разным причинам эпителиальный барьер повреждается, что приводит к воспалительной реакции, которая развивается

под действием одного или ряда факторов, в том числе эпигенетических, генетических временных и врожденных.

1.3. Фенотипы и эндотипы хронического риносинусита

Классификация ХРС имеет важное значение для определения тактики лечения и прогноза заболевания. Ранее долгое время клиническая классификация ХРС по фенотипам, предложенная Пискуновым Г.З. и соавторами в 2006 году [24, 25, 26], основывалась на морфологических и клинических особенностях заболевания, разделяя ХРС на несколько основных фенотипов:

1. Гнойный ХРС – характеризовался выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки околоносовых пазух с обильными гнойными выделениями. Это наиболее распространенная форма ХРС, сопровождающаяся выраженными симптомами воспаления, такими как боль и давление в области лица, лихорадка, а также общая интоксикация организма. Воспалительный процесс при гнойном ХРС часто имеет бактериальную природу, что требует применения антибактериальной терапии для достижения клинического улучшения.

2. Полипозный ХРС – включает образование полипов, которые блокируют нормальный отток слизи из околоносовых пазух, создавая условия для хронического воспаления. Полипы в носовых пазухах являются результатом длительного воспаления и чаще всего ассоциируются с эозинофильным типом воспалительного ответа, характерным для пациентов с повышенной активностью Th2-типа иммунного ответа. Полипозный ХРС часто сопровождается снижением или полной потерей обоняния, заложенностью носа и другими симптомами, затрудняющими нормальное дыхание.

3. Гиперпластический ХРС – сопровождается утолщением слизистой оболочки, что ведет к сужению просвета носовых ходов и нарушению вентиляции околоносовых пазух. Этот тип ХРС характеризуется хроническим воспалением с преобладанием гиперпластических процессов в слизистой оболочке, в настоящее

время рассматриваемых как ремоделирование тканей. Это может привести к стойкому нарушению носового дыхания и развитию осложнений, таких как остеоит костных структур околоносовых пазух.

Однако, несмотря на свою практическую простоту, классификация Пискунова Г.З. имела ограниченные возможности в плане учета патофизиологических особенностей заболевания.

В международной классификации болезней (МКБ-10) ХРС классифицирован в зависимости от локализации поражения в конкретной пазухе - J32. Полипы носа и ОНП вынесены в отдельный раздел - J33.0. Данная классификация не отражает патогенеза заболевания и тяжести течения воспалительного процесса [14].

Степень тяжести ХРС можно определить по визуально-аналоговой шкале (ВАШ; Visual analog scale - VAS) [38, 105], на основании суммарной выраженности симптомов. Визуальная аналоговая шкала ВАШ представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 10 (0 баллов – нет симптома, 10 баллов – максимальная степень выраженности симптома). Легкая степень тяжести соответствует от 0 до 3 баллов, средняя степень тяжести – 3- 7 баллов и тяжелая от 7 до 10 баллов. При этом значимое влияние на качество жизни оказывают симптомы, выраженность которых составляет 5 и более баллов [11].

Классификация тяжести течения ХРС больше относится к обострению процесса, но тем не менее является клинической классификацией [33, 34]. Различают легкую, среднюю и тяжелую степень.

В 2012 году в EPOS были выделены два фенотипа: CRSwNP и CRSsNP [105]. В это деление не включен отдельный вариант ХРС – это заболевание верхних дыхательных путей, проявляющееся ринитом, ХРС с полипами и без, атопией и отсутствием ответа на стандартную терапию (SCUAD) [38].

Для полипозного ХРС некоторые авторы используют гистологические варианты фенотипов, основанные на морфологии полипозной ткани. Выделяют «эозинофильные» и «нейтрофильные» полипы. Гистологическое строение может

отражать этапы патогенеза ХРС, в полипе могут присутствовать элементы продуктивного воспаления и фиброза ткани, поэтому на сегодняшний день гистологический фенотип не является способом определения типа иммунного ответа [38].

Высокая коморбидность ХРС определила возможность выделения фенотипов по манифестации симптомов сопутствующих заболеваний. Сочетание ХРС с астмой, кистозным фиброзом, НПВС-обостряемой респираторной болезнью, гранулематозом Вегенера и др. является проявлением этиопатогенеза заболевания и может служить способом дифференциальной диагностики [38, 120, 129].

На сегодняшний день известно, что ХРС является многофакторным заболеванием с разнообразными патогенетическими механизмами, включая различные иммунные ответы и воспалительные пути. В этом контексте выделение только клинических и морфологических признаков не позволяет в полной мере учитывать индивидуальные особенности заболевания, что ограничивает эффективность лечения и прогноз [132, 133].

Например, пациенты с ХРС и назальными полипами часто демонстрируют эозинофильное воспаление, тогда как у пациентов с ХРС без полипов преобладает нейтрофильный ответ, что указывает на различие в патогенезе и требует дифференцированного подхода к лечению. Клинически фенотип ХРС с полипами характеризуется образованием полипов, которые блокируют носовые проходы и нарушают нормальный отток слизи. Этот фенотип часто ассоциируется с эозинофильным воспалением и активностью Th2-типа иммунного ответа. Пациенты с ХРС с полипами часто имеют более тяжелое течение заболевания и более высокий риск рецидивов после хирургического вмешательства. ХРС без полипов чаще протекает без образования полипов и характеризуется воспалением, преимущественно нейтрофильного типа [15, 16, 17]. Этот фенотип чаще связан с активностью Th1-типа иммунного ответа и менее выраженными аллергическими проявлениями. Пациенты с ХРС без полипов могут испытывать хроническую боль и дискомфорт, но у них меньше рисков, связанных с обструкцией носовых ходов.

В настоящее время в EPOS 2020 представлена новая классификация риносинусита [108]. Принцип классификации основан не на этиологических факторах, а на иммунопатогенетических, потому что в настоящее время этиология ХРС считается индивидуальной для каждого пациента при сочетании отдельных факторов, более того, зачастую нет возможности на них воздействовать [38].

Классификация строится на определении типа иммунного ответа в слизистой оболочке ОНП, т.е. эндотипа заболевания [38]. Принципиально различают воспаление 2-го типа и не 2-го типа. Это обусловлено возможностью определить признаки Th2-воспаления по количеству эозинофилов в тканях или значению общего IgE.

Выделение «difficult-to treat rhinosinusitis», так называемого «трудно поддающегося лечению» ХРС обусловлено использованием традиционных методов лечения (хирургического и топическими или системными кортикостероидами) и не рассматривается с точки зрения использования таргетной терапии генно-модифицированными биологическими препаратами с индивидуальным выбором точки приложения моноклонального антитела [38, 108].

В 2011 году Lötval J. et al. ввели понятие «эндотип» для описания патогенетических форм бронхиальной астмы [55]. В последнее время эндотипирование используется для многих гетерогенных по патогенезу заболеваний, в том числе и ХРС. Выделены эндотипы ХРС с Th1-, Th2-, Th17-иммунным ответом [44]. В большинстве случаев ХРС с полипами характеризуется иммунным ответом Th2-типа [9]. Th2-воспаление имеет определенные и доказанные характеристики и маркеры: как клинические, так и лабораторные. Другие типы иммунного ответа пока еще трудно определимы. В последней классификации они объединены как «не T2-воспаление», что отражает главную задачу эндотипирования – определение показаний для таргетной биологической терапии. Изучение патогенеза и различных вариантов таргетной терапии позволит выделить больше эндотипов ХРС [38].

Определение общего IgE является маркером Th2-воспалительного эндотипа и может быть основанием для выделения IgE-опосредованного эндотипа ХРС [57].

Уровень IgE коррелирует с вероятностью полипозного риносинусита и атопической бронхиальной астмой [38, 57].

Некоторые авторы предложили свои варианты эндотипирования ХРС. Так, например, Dennis S.K. et al. [85] выделили четыре эндотипа ХРС с полипами носа: Th-2-цитокиновый, IgE-основанный, эозинофильный и В-клеточный [338].

Эндотипирование ХРС по уровню тканевых эозинофилов, которые также являются маркерами Th2-воспаления, позволили выявить тип неэозинофильного полипозного риносинусита [130]. Согласно данным литературы, «неэозинофильный» эндотип встречается в 25% случаев.

В литературе есть мнение, что ХРС не является ни эозинофильным, ни нейтрофильным заболеванием [18]. Эозинофильное воспаление характерно для коморбидной патологии и сопровождается вовлеченностью в воспалительный процесс слизистой оболочки нижних дыхательных путей.

На сегодняшний день опубликовано несколько полномасштабных исследований по эндотипированию. P. Tomassen и соавторы [131] определили 10 эндотипов ХРС по биомаркерам тканей. Наибольшим дифференциальным значением стал уровень IL-5. Авторы дифференцировали IL-5-отрицательные эндотипы ХРС и IL-5-положительные. Чем выше был уровень IL-5, тем больше была вероятность сочетания ХРС с бронхиальной астмой и полипами. В исследовании доказана корреляция между интенсивностью Th2-иммунного ответа и вероятностью полипов носа и бронхиальной астмы [38].

Позже было проведено исследование эндотипов ХРС, основанное на определении воспалительных паттернов 1, 2 и 3 типа иммунного реагирования [74]. Помимо иммунологических характеристик, авторы попытались выделить клинические симптомы, характерные для каждого из восьми выделенных эндотипов.

Введение понятий фенотипов и эндотипов стало важным шагом в эволюции классификации ХРС. Фенотипы описывают внешние клинические проявления заболевания, такие как наличие полипов, выраженность воспалительных симптомов, наличие сопутствующих заболеваний (например, астмы). Эндотипы

же определяют внутренние молекулярные механизмы, лежащие в основе заболевания, такие как специфические пути воспаления.

Таким образом, эволюция классификации ХРС от чисто клинических и морфологических критериев к включению фенотипов и эндотипов отражает прогресс в понимании патогенеза заболевания. Это позволяет более точно оценивать индивидуальные особенности течения ХРС, что значительно повышает эффективность лечения и улучшает прогноз.

1.4. Коморбидная патология хронического риносинусита

Коморбидными заболеваниями в настоящее время считают нозологические формы, имеющие единый патогенез, но разные точки формирования воспалительной реакции. Для ХРС достаточно хорошо изучен Th2-эндотип, с точкой приложения на слизистой оболочке полости носа и ОНП в виде формирования полипов. Этот патогенез включает в себя повреждение эпителиального барьера и нижних дыхательных путей, поэтому бронхиальная астма, бронхоэктатическую болезнь легких, муковисцидоз, НПВП-обостряемое респираторное заболевание и ряд других являются коморбидными заболеваниями с высокой вероятностью. Наиболее часто у больных ХРС встречается бронхиальная астма. Патология эпителиального барьера дыхательных путей может иметь различную этиологию. Такие заболевания, как кистозный фиброз, первичная цилиарная дискинезия, аллергический грибковый риносинусит, поллиноз, ингаляционные аллергии, иммунодефицит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, саркоидоз, приводят к повреждению слизистой оболочки как верхних, так и нижних дыхательных путей, а следовательно иметь схожий патогенез формирования хронического воспаления и могут рассматриваться как коморбидные [38].

1.4.1. Взаимосвязь хронического риносинусита и бронхиальной астмы

Взаимосвязь между ХРС и БА представляет собой одну из центральных проблем современной оториноларингологии и пульмонологии [42]. Эти два заболевания характеризуются хроническим воспалением дыхательных путей и часто сосуществуют у одного и того же пациента, что значительно усложняет клиническую картину. Сочетание этих заболеваний приводит к более тяжелому течению как риносинусита, так и астмы, усиливая симптомы обоих состояний, увеличивая частоту обострений и снижая качество жизни пациентов [71].

Воспаление слизистой оболочки ОНП и нижних дыхательных путей напрямую связано со значительной корреляцией между профилями воспаления в биоптатах слизистой оболочки носа и ОНП и бронхов у пациентов с полипозным ХРС и астмой [49, 200], что подтверждает единую концепцию патологии дыхательных путей. ХРС протекает тяжелее, с высокой частотой рецидивов полипов в носу и более высокой зависимостью от кортикостероидов [228]. В свою очередь в сочетании с ХРС астма более склонна к обострениям, с повышенной обструкцией дыхательных путей и более обширным эозинофильным воспалением [74].

В настоящее время до 67% (диапазон 40-67%) пациентов ХРС с полипами имеют сопутствующую atopическую БА [2, 133].

Единый патогенез ХРС и БА прослеживается на всех этапах формирования воспалительной реакции. Цитокиновый профиль Th-2- иммунного ответа при ХРС с полипами включает значительное повышение уровней IL-4, IL-5 и IL-13 [141]. Такой профиль определяется у 80% пациентов с ХРС с полипами. У остальных пациентов определяется Th1 и/или Th17 – иммунный ответ [117]. При ХРС и астме доказана дисфункция эпителиального барьера [123]. За последние два десятилетия наши знания о многогранной природе астмы и ее связи с ХРС значительно расширились [184]. На сегодняшний день при тяжелой астме выделяют два

основных эндотипа: тип Т2 или атопическая БА и тип не-Т2 или неатопическая БА [224].

Общая патофизиология верхних и нижних дыхательных путей имеет важное значение как для диагностики, так и для лечения сопутствующих респираторных заболеваний. Тем не менее в клинической практике нос и лёгкие часто рассматриваются как отдельные органы. Существует чёткая взаимосвязь между контролем заболеваний верхних дыхательных путей и контролем заболеваний нижних дыхательных путей у пациентов с ХРС и коморбидной бронхиальной астмой [10]. При этом эндотип ХРС совпадает с эндотипом астмы. Диагностика эндотипа позволяет определить мишень для таргетной терапии и купировать признаки обоих заболеваний. Всё больше специалистов сходятся во мнении, что для оптимизации и улучшения контроля над бронхиальной астмой необходима терапия ХРС [56, 68, 70, 183].

Функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух может уменьшить симптомы ХРС, но не приводит к выздоровлению и не уменьшает симптомов астмы. Доказано, что пациентам с коморбидной астмой проводится значительно больше операций на ОНП, чем пациентам с единственным диагнозом ХРС с полипами [68, 224]. Двойное ингибирование активности IL-4 и IL-13 с помощью моноклональных антител продемонстрировало широкую эффективность при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. По мере того как наше понимание патофизиологии сопутствующих хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей углубляется, обоснование таргетной терапии, направленной на основные иммунные механизмы обоих заболеваний, становится всё более убедительным.

Наиболее изученным эндотипом астмы на сегодняшний день является Т2-тип или атопическая БА, на долю которой приходится примерно 50–60% пациентов [119]. Большинство пациентов с атопической БА обычно реагируют на терапию кортикостероидами, но у 10% состояние остаётся неконтролируемым из-за невосприимчивых механизмов, лежащих в основе тяжёлой астмы [213]. Выявление

биологических маркеров патогенеза стало возможным у пациентов, реагирующих на таргетные биологические препараты [220].

Определение неатопической БА представляется более сложным, учитывая огромную гетерогенность лежащих в ее основе механизмов, варьирующих от преобладающих воспалительных путей (например, нейтрофилии) до отсутствия эозинофильного воспаления или преобладания дисфункции гладкой мускулатуры дыхательных путей [201]. Механизмы и биомаркеры, лежащие в основе астмы, не относящиеся к воспалению 2-го типа, требуют дальнейшего изучения, чтобы можно было определить терапевтические мишени, биомаркеры и эффективные варианты таргетного лечения.

В дополнение к сложности эндотипов астмы у некоторых пациентов может наблюдаться Th17-опосредованное воспаление дыхательных путей с профилем Th17/ILC3 и их характерными цитокинами [206].

При атопической БА наличие большого количества молекул Th2-воспаления приводят к повреждению межклеточных контактов в эпителии дыхательных путей, что приводит к патологической проницаемости эпителиального барьера для триггеров [23, 181]. Дендритные клетки и лимфоциты ILC2, активируются цитокинами, вырабатываемыми эпителием, и способствуют поляризации иммунного ответа в сторону 2-го типа, активируя Th2-клетки, которые в свою очередь секретируют значительное количество характерных цитокинов иммунного ответа 2-го типа: IL-4, IL-5 и IL-13 [196, 225]. Важно отметить, что лимфоциты ILC2 и их сигнальные цитокины IL-5 и IL-13 практически всегда повышены в слизистой оболочке и в сыворотке крови пациентов с ХРС с полипами [150].

Атопическая БА обычно проявляется в молодом возрасте (раннее начало). Этот подтип характеризуется положительными кожными тестами на аллергию, повышенным уровнем общего и специфического IgE в сыворотке крови и клиническими симптомами при воздействии аллергена. При аллергической астме аллерген-специфичные CD4⁺ Th2-клетки вызывают воспалительные реакции. Дифференциация аллерген-специфичных Th2-клеток из наивных Т-клеток

происходит в лимфатических узлах, после чего следует миграция в дыхательные пути, скорее всего, через экспрессию маркеров хоуминга [93].

Эозинофилы, благодаря своему плейотропному воздействию на различные типы клеток, являются наиболее изученными клетками в патофизиологии atopической астмы. Эозинофилы обнаруживаются в местах воспаления слизистой оболочки, и при активации они способны вырабатывать и высвобождать многочисленные провоспалительные медиаторы, в том числе IL-5, IL-13, эотаксины, цистеиниловые лейкотриены, эозинофильный катионный белок и др. Эозинофилы вносят значительный вклад в ремоделирование тканей дыхательных путей, вырабатывая профибротические факторы и, следовательно, активируя бронхиальные фибробласты [92].

Неатопическая бронхиальная астма менее изучена. В основе патогенеза лежат иммунные реакции Th1- и Th17-типа. В формировании иммунного воспаления непосредственно участвуют ILC1 и ILC3 лимфоциты, которые могут изменять экспрессию своих рецепторов в отношении следующих сигнальных молекул: IL-1 β , IL-17 α , IL-22, IFN- γ и TNF- α . Основу регуляции составляют медиаторы Treg-клеток. Именно дисбаланс Th17/Treg-клеток запускает механизм нейтрофильной астмы [23, 207, 142]. Так как неатопическая бронхиальная астма менее изучена, для неё в значительной степени отсутствуют клинически применимые биомаркеры, в то время как биологические препараты, нацеленные на предполагаемые основные механизмы, до сих пор не продемонстрировали клинической эффективности.

ХРС имеет многофакторную этиологию, включающую несколько провоцирующих факторов (генетических и экологических), взаимодействующих с эпителиальным барьером верхних дыхательных путей и запускающих иммунный ответ [121].

Несмотря на меньшую распространенность, ХРС с полипами является наиболее сложным фенотипом, который часто встречается у пациентов с более тяжелой формой БА [71]. Появляется всё больше доказательств тесной связи между

ХРС с полипами и атопической БА, что подчёркивает концепцию единства дыхательных путей в этом подтипе заболевания [209].

Эндотип ХРС, связанный с Th2-воспалением включает респираторное заболевание, усугубляемое приемом аспирина (AERD), или нестероидными противовоспалительными препаратами (NSAID-ERD). Как часть ранее названной "триады Самтера", пациенты с AERD / NSAID-ERD имеют БА и трудно контролируемый ХРС с полипами [209, 211]. Патофизиологический механизм, лежащий в основе AERD/NSAID-ERD, связанный с Th2-воспалением, обусловлен нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и избыточной выработкой лейкотриенов [143]. Биологическим маркером Th-2-эндотипа как правило являются эозинофилы, но вместе с этим были обнаружены и другие клетки - ILC2, В-клетки, макрофаги, дендритные, тучные клетки и базофилы. У таких пациентов может наблюдаться нормальный или повышенный уровень общего IgE в сыворотке [112].

Помимо «традиционной» классификации, фенотипы ХРС очень неоднородны и демонстрируют значительную вариативность воспалительных профилей. Например, в европеоидной популяции ХРС с полипами чаще всего проявляется воспалительным (эозинофильным) профилем 2-го типа, в то время как в азиатской популяции были обнаружены смешанные воспалительные профили в обоих клинических фенотипах ХРС [138, 209]. Этот аспект также следует учитывать при клинической оценке и последующем планировании лечения [88]. Для каждого эндотипа ХРС характерно присутствие диагностических маркеров иммунного ответа: IFN- γ и TGF- β для Th-1-эндотипа; IgE и IL-4, IL-5 и IL-13 для Th-2-эндотипа; IL-17 α для Th-17-эндотипа [1, 58, 131].

1.4.2. Ремоделирование дыхательных путей при хроническом воспалении

Ремоделирование ткани – это способность ткани к реорганизации или восстановлению структуры, которая обеспечивает нормальное развитие и рост, а также регулирует реакцию на травму или воспаление. Все больше данных

свидетельствует о том, что эпителий дыхательных путей может реагировать на травму восстановлением и заменой поврежденных тканей с помощью таких процессов, как отложение и разрушение внеклеточного матрикса и миграции эпителиальных клеток. В здоровых тканях процесс ремоделирования способствует восстановлению и росту, при заболеваниях дыхательных путей этот процесс может быть чрезмерным, а изменения сохраняются длительное время без нормализации структуры [106]. По мере развития структурных изменений при ремоделировании дыхательных путей, их функция часто ухудшается, а реакция на стандартную терапию становится слабой.

Патологическое ремоделирование дыхательных путей в первую очередь считается следствием хронического повреждения или воспаления, которое приводит к стойким изменениям в структуре и функции дыхательных путей. Ремоделирование дыхательных путей запускают структурные изменения эпителиального барьера [61, 135]. Это приводит к увеличению массы эпителиальных клеток, гиперплазии подслизистых желез и др. [172]. Эпителиальные клетки дыхательных путей способны вырабатывать большое количество цитокинов, антимикробных пептидов и различных протеаз и, таким образом, способствуют созданию физического барьера, сдерживающего как патогены, так и аллергены [32]. Эти клетки имеют схожие черты с клетками врождённого иммунитета, такие как экспрессия рецепторов распознавания (PRR) и секреция цитокинов включая IL-6, IL-8, IL-25, IL-33 [38, 104].

Иммунный ответ при ХРС имеет свойства пластичности или изменчивости, незавершенности (провоспалительное звено доминирует над противовоспалительным), неадекватности триггерам. При определённых условиях, таких как опосредованное аллергеном повреждение эпителия, эпителиальные клетки дыхательных путей теряют свою защитную функцию, становятся высокоактивными провоспалительными клетками, способствуя ремоделированию [48]. Повреждение эпителия ведет к функциональным нарушениям межклеточных соединений из-за разрушения соединительных белков [229]. Это явление ещё

больше повышает проницаемость эпителия и было продемонстрировано при ХРС [80].

В то время как дендритные клетки в основном влияют на дифференцировку Th0-клеток в фенотип Th1, эпителиальные клетки активируют ILC2 и фибробласты, тем самым способствуя воспалению и ремоделированию 2-го типа [137]. В конечном итоге значительная часть эпителиальных клеток дифференцируется в бокаловидные клетки, выделяющие слизь [118]. Одним из способов снижения выраженности длительного локального воспалительного процесса может быть восстановление целостности эпителиального барьера, например, с применением интерферона- $\alpha 2\beta$ [7]. Полученные данные были сопоставимы с соответствующими показателями при применении ингибитора IL-4Ra. По мнению авторов, механизм действия препаратов связан со снижением активности воспалительного и пролиферативного процессов в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух [7].

Кроме того, IL-4 и IL-13, высвобождаемые ILC2 и Th2-клетками, напрямую стимулируют эпителиальные клетки дыхательных путей и вызывают избыточную выработку слизи [116, 198]. Динамическое взаимодействие между врождёнными и адаптивными иммунными клетками определяет поляризацию Т-клеточного иммунного ответа. PRR-рецепторы, расположенные на эпителиальных клетках, распознают аллергены и инфекционные антигены и выделяют как хемокины, так и цитокины. Когда дендритные клетки получают сигналы цитокинов от эпителия дыхательных путей, определяется выбор иммунного ответа. Таким образом, эпителиальные клетки в значительной степени контролируют дифференцировку местных дендритных клеток. Дендритные клетки действуют как антиген-презентирующие клетки и их действия могут различаться в зависимости от их фенотипа [127]. Антигены в первую очередь распознаются PRR-рецепторами эпителия, и тип антигенного воздействия определяет спектр вырабатываемых цитокинов и хемокинов, привлечение дендритных клеток и формирование подтипов Th-клеток. Хотя некоторые антигены обладают высокой

иммуногенностью, было показано, что ряд не иммунных факторов могут влиять на функциональность дендритных клеток, например, курение [38].

Нарушение регуляции взаимодействия дендритных клеток с эпителием является важным аспектом патофизиологии ХРС [73]. При ХРС нарушение эпителиального барьера приводит к повышенной проницаемости тканей и повреждению клеток, что способствует хроническому воспалению и ремоделированию.

Повышенное количество тканевых эозинофилов при ХРС с полипами формируется за счет замедленного апоптоза эозинофилов [205] и сопровождается значительным повышением TGF- β . Характерным феноменом ремоделирования является переход эпителия слизистой оболочки носа и околоносовых пазух к «мезенхимальному» фенотипу, так называемый эпителиально-мезенхимальный переход [111]. Стимуляция этого процесса происходит под действием TGF- β 1. Именно TGF- β 1 является сигнальной молекулой для T-reg клеток, которые обеспечивают баланс Th1/Th2 иммунного ответа и обеспечивают целостность эпителиального барьера. Доказана роль генов SPINK5, S100A7, S100A8/9, PCDH1, NDRG1, SPRR и p63 в модуляции функции физического барьера, в том числе и при полипозном риносинусите [38, 134]. Кроме того, существует значительная корреляция между количеством эпителиальных эозинофилов, степенью эпителиального повреждения, утолщением базальной мембраны за счет отложения коллагена у пациентов с полипами [103].

Отек тканей в носовых полипах связан с дисбалансом между экспрессией фактора свертывания крови и фибринолитической активностью, что приводит к повышенному накоплению фибрина, при этом образующийся фибриновый каркас захватывает белки плазмы, что усиливает отек. Эозинофилы участвуют в этом процессе посредством высвобождения тканевого фактора [67].

Благодаря хорошо известному влиянию на эозинофилы IL5 способствует ремоделированию дыхательных путей. Связываясь с IL-5RA, IL-5 является ключевым цитокином для стимуляции, созревания и выживания эозинофилов, стимулирует их миграцию. Клетками-мишенями могут лимфоциты, эпителиальные

клетки, а также на фибробласты дыхательных путей, что имеет значение для ремоделирования тканей [126, 156]. Усиленный синтез коллагена может быть обусловлен прямым активирующим действием IL-5 на фибробласты.

Таким образом, к особенностям ремоделирования при ХРС относятся пролиферация бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный отёк и фиброз, субэпителиальная гиперплазия желёз, отложение коллагена, эпителиально-мезенхимальный переход и остеит [103, 218].

Перестройка костной ткани – ремоделирование ее в процессе воспаления является проявлением остейта. На сегодняшний день главными его признаками считают неоостеогенез и утолщение периоста [170]. Ряд авторов описывают остеит у пациентов с тяжелыми формами полипозного риносинусита, особенно в случае резистентности к стероидной терапии [82, 189].

Костное ремоделирование описано при исследовании фрагментов костей, полученных при эндоназальных эндоскопических операциях на околоносовых пазухах при полипозном риносинусите [122]. Вовлечение в воспалительный процесс не только слизистой оболочки ОНП и подслизистого слоя, но и надкостницы и кости свидетельствует о тяжести процесса, активности воспалительной реакции и отсутствии противовоспалительных механизмов иммунного реагирования, что поддерживает персистирующее воспаление [66]. Этот факт все чаще находит отражение в публикациях по поводу тяжелых, резистентных к лечению форм ХРС [30, 31]. Неоостеогенез может быть конечной точкой хронического процесса Th2-воспаления, вызванного IL4, IL5 и IL13. Эозинофилы играют важную роль в процессе ремоделирования кости при ХРС с полипами, мигрируя в надкостницу и вызывая экспрессию TGF- β 1, утолщение надкостницы, повышение активности остеобластов и неоостеогенез [87, 158]. В настоящее время продолжается исследование механизмов ремоделирования костной ткани и поиск маркеров ремоделирования при ХРС.

1.5. Возможности диагностики хронического риносинусита

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ критериями установления диагноза ХРС являются: жалобы, анамнез, данные физикального и инструментального обследования, эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, компьютерная томография околоносовых пазух [26]. Уровень убедительности рекомендаций по диагностике не высок, так как классические методы направлены на выявление острого воспаления. Наиболее информативными методами являются [107]:

1) Компьютерная томография

Использование визуализации при ХРС у взрослых является обязательным, особенно при планировании хирургического вмешательства [38]. Для оценки данных КТ при ХРС с полипами рекомендуется балльная шкала оценки по Lund V, Mackay I.S. (Lund-Mackay Score) [148]. По данной шкале оценивается степень снижения пневматизации каждой околоносовой пазухи отдельно – справа и слева. Кроме этого, определяется состояние остиомеатального комплекса. Количество баллов для всех околоносовых пазух каждой стороны – от 0 до 12 всего – от 0 до 24 баллов.

2) Эндоскопия полости носа

Выполнение эндоскопии носа является ключевым этапом в диагностике ХРС. При ХРС с полипами рекомендуется эндоскопически различать три стадии полипозного процесса:

1. полипы, ограниченные средним носовым ходом;
2. полипы, распространяющиеся за пределы среднего носового хода;
3. полипы, обтурирующие соответствующую половину носа.

Для объективной оценки степени тяжести ХРС с полипами разработан ряд шкал оценки. Одна из шкал представлена в EPOS 2020 – это шкала Lund-Kennedy (Lund-Kennedy Endoscopic Scoring, 2020) [108]. По шкале оцениваются следующие признаки: полипозная ткань, отек, отделяемое в просвете носовых ходов.

Интерпретация производится в баллах: 0 баллов – отсутствие полипов; 1 балл – наличие полипов, локализованных в среднем носовом ходе; 2 балла – наличие полипов, распространяющихся за пределы среднего носового хода; 0 баллов – отек отсутствует; 1 балл – умеренный отек; 2 балла – значительный отек; 0 баллов – отделяемое отсутствует; 1 балл – присутствует прозрачное отделяемое; 2 балла – визуализируется густое гнойное отделяемое.

3) Определение качества жизни

Определения качества жизни можно оценивать по визуальной –аналоговой шкале (0-10 баллов). Для анализа хронической патологии носа и околоносовых пазух предложено ряд опросников, которые с помощью субъективной оценки позволяют определить на сколько симптомы недостаточного носового дыхания и др. влияют на обычную жизнь пациента. Самым распространенным опросником качества жизни для пациентов ХРС является SNOT 22 (Sinonasal Outcome Test 22), состоящий из 22 вопросов для описания симптома ХРС. Чем больше баллов набирает пациент при опросе, тем больше беспокоят его симптомы синусита [38].

4) Тест на аллергию

Возможно выполнение кожного теста, определение общего или специфического IgE.

5) Общий клинический анализ крови

Может быть использован для определения системной эозинофилии, в случае превышения количества эозинофилов более 10% от общего количества клеток.

6) Микробиологическое исследование и сложные методы микроскопии и иммунофлуоресцентной маркировки позволили визуализировать микробные биопленки и внутриклеточные бактерии, которые неизменно связываются с более тяжелым течением ХРС и трудностями в лечении. В настоящее время используется для клинических исследований, мало информативно в рутинной практике.

7) Консультация врача-пульмонолога, врача-аллерголога-иммунолога назначается для уточнения наличия коморбидной патологии.

1.5.1. Диагностика ремоделирования костной ткани при хроническом риносинусите

«Золотым стандартом» диагностики неоостеогенеза может быть только гистопатологическое исследование [171]. Выполнение FESS не предусматривает разрушение костных стенок, особенно стенок клиновидной или верхнечелюстной пазух. Определение участков ремоделирования практически невозможно, так как они визуальны не отличаются от здоровой кости. Экспериментальные исследования на животных подтвердили возможность выявления костных изменений стенок пазух при компьютерно-томографическом исследовании, что подтверждалось гистологическим исследованием. Таким образом доказано, что СКТ является чувствительным и доступным методом исследования [109]. На экспериментальных животных достоверно доказана корреляция рентгенологических и гистологических изменений [84].

Компьютерная томография представляет собой минимально инвазивную альтернативу и остается наиболее полезным инструментом для визуализации околоносовых пазух, поскольку позволяет получать надежные и точные данные о гиперплазии слизистой оболочки, патологии остиомеатального комплекса и изменениях костной ткани. Остеит определяется как разрежение и/или неравномерное утолщение костной ткани стенок пазух, характеризующееся неоднородностью сигнала, а также очаговым склерозом или очаговым разрушением (демнерализацией, потерей трабекул, разрушением кортикального слоя, потерей ожидаемых структур или ориентиров).

В 2006 году Lee J.T. et al. предложили диагностировать остеит околоносовых пазух при толщине костной стенки более 3 мм [212]. Kim H.Y. et al. использовали в качестве критерия утолщение костной стенки в трех точках: середину заднебоковой костной стенки верхнечелюстной пазухи; среднюю толщину трёх случайно выбранных костных перегородок в решётчатой пазухе; середину средней носовой раковины [128]. Размеры были получены в мм и составили соответственно: 3,3 мм, 2,9 мм и 5,4 мм.

Остеит можно измерить по количественной шкале рентген-плотности - отдельный метод КТ-анализа с использованием коэффициента Хаунсфилда (HU) [79, 84, 100, 214]. Были выявлены более высокие общие значения HU у больных ХРС с остеитом.

В зависимости от стадии неоостеогенеза остеит может проявляться по-разному на рентгенограмме [79]: показатели плотности костной ткани увеличиваются с течением времени.

Полезность радиоизотопной визуализации при ХРС изучалась с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [167]. Гидроксиапатит в костях поглощает различное количество радиоактивного изотопа в зависимости от скорости обновления костной ткани. Сканирование костей может показаться наиболее логичным выбором, но оно не получило широкого распространения на практике из-за своей узкой специализации. Кроме того, радионуклидная визуализация требует больших затрат, времени и сопряжена с радиоактивным облучением. Магнитно-резонансная томография обеспечивает лучшее разрешение при исследовании мягких тканей, однако это не подходит при оценке состояния костей.

Несмотря на то, что измерение толщины костной ткани стало общепринятым методом оценки остеита, в настоящее время нет единого критерия, по которому можно определить степень патологических изменений. Согласно шкале остеита Кеннеди, остеит может быть лёгкой степени (< 3 мм), средней степени (4–5 мм) или тяжёлой степени (> 5 мм) [169]. Глобальная шкала оценки остеита добавляет оценку процентного поражения стенок пазух и оценку состояния лобных пазух [77, 115].

В определении степени остеита на КТ существует множество «серых зон», а главное нет фиксированных локализаций для проведения измерений из-за различий в нормальной толщине стенок околоносовых пазух и вариабельности строения лицевого скелета у разных людей.

Диагностировать ремоделирование костной ткани при ХРС можно во время хирургического вмешательства на пазухах. Большая степень ремоделирования

мягких тканей и костей наблюдается у пациентов при повторных вмешательствах на ОНП [77].

Существуют теории о том, что хирургическое вмешательство может привести к травме надкостницы и инфицированию неповреждённой кости, и, как следствие, к остеиту, но они не объясняют первичного ремоделирования у больных ХРС до хирургического лечения. Формирование новой костной ткани и активность остеобластов являются ключевыми характеристиками изменения кости. Эти признаки в сочетании с маркерами Th2-воспаления и наличием полипов носа могут служить диагностическими критериями тяжелого течения ХРС [173].

Несмотря на убедительные доказательства того, что остеит положительно коррелирует с тяжестью заболевания, интересно отметить, что эта связь не прослеживается при корреляции с клинической тяжестью [35]. В исследованиях использовался широкий спектр проверенных инструментов, таких как визуальная аналоговая шкала, индекс нарушения жизнедеятельности при риносинусите (RSDI), опросник по хроническому синуситу (CSS), назальный компонент опросника по риносинуситу (RSOM-31) и тест по оценке состояния околоносовых пазух (SNOT-22) [60]. Эти показатели, основанные на субъективных оценках пациентов, не выявили ухудшения исходного качества жизни у пациентов с остеитом по сравнению с пациентами без остеита.

Исходя из вышеупомянутых исследований, ремоделирование костной ткани в настоящее время можно считать неблагоприятным прогностическим фактором тяжести течения ХРС. Поиск четких критериев ремоделирования костной ткани позволит диагностировать тяжелый ХРС, требующий стартовой биологической терапии.

1.5.2. Биологические маркеры эндотипов воспаления дыхательных путей

Клинически применимые биомаркеры помогают врачам определять фенотипы ХРС и БА и выявлять пациентов, реагирующих на биологические методы лечения [2, 4, 168, 199]. Согласно единой концепции воспаления

дыхательных путей при ХРС, аллергическом рините и БА задействованы схожие механизмы, и чаще всего это Th2-иммунный ответ [48].

Уровень системной эозинофилии можно обнаружить в крови или в тканях дыхательных путей. Это не абсолютный показатель Th2-воспаления, так как зависит от ряда факторов. Определить системную эозинофилию в крови можно по формуле [23]:

$$\text{ЭОЗ в крови (клеток/мкл)} = (\text{число лейкоцитов} \times 10^9) \times (\% \text{ эозинофилов}) \times 10$$

Критерием Th2-воспаления считается ≥ 150 кл/мкл в крови.

Определение оксида азота во выдыхаемом воздухе (FeNO). Зависит от использования топических глюкокортикоидов, курения, атопии, потребления нитратов с пищей и вирусной инфекции [208] значение >50 ppb у взрослых часто отражает эозинофильное воспаление при БА.

Общий IgE в сыворотке крови ≥ 100 МЕ. Неточный результат можно получить у пациентов с атопией и ожирением. В настоящее время используется только для расчета дозы омализумаба при БА. Является дополнительным критерием в сочетании с другими.

Сывороточный периостин - способствует адгезии и миграции эпителиальных клеток, выработке слизи, инфильтрации эозинофилов и субэпителиальному фиброзу, тем самым вызывая ремоделирование дыхательных путей [188]. Как правило связан с повышением эозинофилов в крови, общего IgE в сыворотке, эозинофильного катионного белка (ECP) и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$).

Дипептидилпептидаза-4 - биомаркер для прогнозирования реакции на лечение анти-IL-13 [223].

Простагландин D2 - образуется в результате метаболизма арахидоновой кислоты и является биомаркером для AERD или NSAID-ERD [64].

Эозинофильный катионный белок (ECP). По данным разных исследований уровень ECP повышается во время обострения хронического воспаления и снижается после лечения [215].

Нейротоксин, вырабатываемый эозинофилами (EDN). Высокий уровень EDN отмечен при тяжелой и неконтролируемой астме, а также при обострении Th2 - воспаления [215]. Участвует в выработке матриксной металлопротеиназы 9, влияя на ремоделирование дыхательных путей [102].

Наиболее надежным биомаркером для диагностики NSAID-ERD, связанной с хроническим риносинуситом определен лейкотриен E4 в моче (LTE4) [175, 227]. LTE4 помогает лучше классифицировать пациентов с ХРС и прогнозировать тяжесть заболевания [219].

Помимо маркеров Th-2-воспаления для эндотипирования используют биомаркеры других вариантов иммунного ответа.

Маркером «нейтрофильного» воспаления является наличие нейтрофилов в тканях полипов, мокроте. Количество нейтрофилов в мокроте коррелирует с экспрессией генов IL-17 α и IL-8 в эпителиальных клетках, что может свидетельствовать о Th17-эндотипе хронического воспаления [226].

Повышенный уровень IL-17 α в сыворотке крови может свидетельствовать о Th17-эндотипе ХРС или о нарушении экспрессии рецепторов IL-17 на поверхности эффекторных клеток [6, 44].

Высокий уровень TNF α может свидетельствовать о Th1-эндотипе хронического воспаления и связан с обострениями ХРС и неэозинофильной астмы [6, 152].

В настоящее время существует значительный объем доказательств, демонстрирующих, что подбор биологических препаратов должен осуществляться на основании диагностированных биомаркеров у конкретного пациента.

1.6. Современные возможности таргетной биологической терапии хронического риносинусита

В настоящее время существует несколько вариантов биологической терапии T2-воспаления, блокирующих следующие мишени: IgE, IL-5 и IL-5R, IL-4R и TSLP.

Омализумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против IgE, стал первым биологическим препаратом для лечения неконтролируемой тяжелой аллергической астмы, который эффективно снижал частоту тяжелых обострений астмы, улучшал симптомы астмы и функцию легких, а также снижал потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах с давно установленным (почти 20 лет назад) благоприятным профилем безопасности. Помимо связывания свободного IgE, омализумаб также подавляет высоко- и низкоаффинные Fc-рецепторы IgE (FcεRI и FcεRII — CD23), экспрессируемые на мембранах иммунных клеток, в частности тучных клеток и эозинофилов. Омализумаб эффективен у пациентов с ХРС с полипами [99, 110].

IL-4 и патогенетически связанный с ним IL-13 участвуют в каскаде Th2-иммунного ответа. Оба белка стимулируют синтез IgE. Благодаря экспрессии рецепторов IL-4Rα на эпителиальных клетках и фибробластах, IL-4 и IL-13 способствуют ремоделированию дыхательных путей [89, 139].

Дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело против IL-4Rα. Назначение дупилумаба пациентам с ХРС и сопутствующей БА купировало симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Дупилумаб в настоящее время считается препаратом выбора при ХРС и коморбидной бронхиальной астме. Совсем недавно дупилумаб продемонстрировал клиническую эффективность у детей (в возрасте 6–11 лет) с неконтролируемой астмой средней и тяжелой степени (исследование VOYAGE), значительно снизив частоту обострений астмы и улучшив функцию легких и контроль над астмой [91]. В настоящее время дупилумаб показан для лечения тяжелой астмы у пациентов старше 12 лет в Европе и у детей старше 6 лет в США. У детей с неконтролируемым атопическим дерматитом в возрасте до 6 лет дупилумаб улучшал показатели индекса площади и тяжести экземы (EASI-75) и хорошо переносился [90]. Недавно дупилумаб получил одобрение для лечения эозинофильного эзофагита [75].

Новые таргетные молекулы направленные на связывание IL-13 это лебрикизумаб, тралокинумаб, анрукизумаб, декрекумаб. В настоящее время не

используются пока в клинической практике, так как не прошли клинические испытания.

Препараты Меполизумаб, Реслизумаб и Бенрализумаб это моноклональные антитела, направленные на IL-5. Среди них только меполизумаб используется для лечения ХРС, на фоне приема которого имеется снижение потребности пациентов в хирургическом вмешательстве. Исследование, проведенное Caminati M. et al. подтвердило его благоприятный профиль безопасности и, что наиболее важно, его «кортикостероидосберегающий» эффект в повседневной клинической практике [155]. Меполизумаб – единственная молекула против IL-5, которая прошла клинические испытания у детей старше 6 лет и разрешена к применению в дозировке 40 мг каждые 4 недели. Подростки старше 12 лет получают ту же дозу (100 мг), что и взрослые. Меполизумаб значительно увеличил количество недель в состоянии ремиссии и снизил риск хирургического вмешательства на носовых пазухах у пациентов с тяжелым течением ХРС [154].

Реслизумаб блокирует мобилизацию и активацию эозинофилов. Реальные результаты применения реслизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой были продемонстрированы Wechsler M.E. et al. [76]. У 96,7% пациентов наблюдалась отличная реакция на лечение, и только 3,3% пациентов не ответили на лечение. У пациентов с ХРС однократная внутривенная инфузия реслизумаба уменьшала размер носовых полипов за 4 недели у половины пациентов.

Бенрализумаб, ещё один одобренный в настоящее время препарат против IL-5, направлен против альфа-субъединицы рецептора IL-5 [59]. Данные о лечении тяжелой атопической астмы бенрализумабом показали значительное улучшение всех клинических показателей, таких как ОФВ, опросник контроля астмы (АСQ6) и опросник качества жизни при астме (mAQLQ) [178]. Кроме того, бенрализумаб продемонстрировал эффективность у пациентов с тяжёлой формой ХРС с полипами, уменьшая выраженность заложенности носа в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [96].

Кроме препаратов, против IgE и IL-5 для таргетной терапии Th2-иммунного ответа разрабатывают антитела, блокирующие другие сигнальные молекулы [38].

Это тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-33 и IL-25, которые регулируют дифференцировку ILC2- и Th2-лимфоцитов [185]. Они представляют собой потенциальные мишени для биологической терапии.

TSLP, обладающий мощной способностью индуцировать Th2-иммунный ответ [190], может быть эффективно блокирован гуманизированным моноклональным антителом тезепелумаб, которое предотвращает связывание TSLP с его рецептором. Недавно Тезепелумаб был одобрен для дополнительного поддерживающего лечения взрослых и педиатрических пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы в возрасте 12 лет и старше [163], что свидетельствует о значительном снижении частоты обострений БА независимо от исходных биомаркеров Th2-воспаления.

IL-33 является членом семейства цитокинов IL-1, усиливающим как Th1-, так и Th2-реакции [198]. IL-33 напрямую активирует Th2-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки и базофилы. Итепекимаб - человеческое моноклональное антитело против IL-33, улучшил контроль астмы, качество жизни и функцию легких у пациентов с астмой средней и тяжелой степени [98]. В настоящее время тестируется еще несколько новых молекул: Эноклизумаб - моноклональное антитело против IL-9; Тозоракимаб - моноклональное антитело против IL-33; и еще не получившее свое название моноклональное антитело АВМ125 против IL-25, все они еще не прошли клинических испытаний.

Доказано, что ингибирование провоспалительного цитокина TNF- α очень эффективно при многих хронических заболеваниях, включая ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, а также при БА. Инфликсимаб, гуманизированное моноклональное антитело, хорошо переносится и снижает частоту обострений у пациентов с неатопической БА.

Совсем недавно было установлено, что блокирование IL-22 человеческим моноклональным антителом фезакинумабом влияет на транскрипцию множества генов, связанных с тяжелой нейтрофильной астмой и атопическим дерматитом [149].

Поиск терапевтических мишеней продолжается. Другой подход к торможению иммунных клеток заключается в блокировании их мембранными молекулами. Изучено множество рецепторов, которые, как недавно было показано [202, 176], являются потенциальными мишенями. В будущем использование микроРНК, подавляющих трансляцию и регулирующих деградацию мРНК, может стать альтернативным подходом к воздействию на определённые клетки или цитокины, участвующие в аллергическом воспалении [161].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

На I этапе исследования для изучения процессов костного ремоделирования произведен ретроспективный анализ результатов спиральной компьютерной томографии (СКТ) больных с тяжелым течением ХРС с полипами. В исследуемую группу включены 300 больных с диагнозом J33 «Полипы носа. Хронический риносинусит», находившиеся на лечении в оториноларингологических отделениях для взрослых Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону и Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» в период с января 2018 года по декабрь 2024 года.

Критерии включения в исследуемую группу:

- 1) перенесенное хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах для удаления полипов носа,
- 2) рецидив полипов после хирургического лечения,
- 3) стандартная терапия ХРС: получение курсов топической и/или системной кортикостероидной терапии.

Критерии исключения:

- 1) использование препаратов биологической терапии по поводу ХРС или других сопутствующих заболеваний,
- 2) травмы носа и ОНП в анамнезе.

Средняя продолжительность заболевания в исследуемой группе составила 10,3 года. У большинства больных полипозный риносинусит имел многократные рецидивы после проведенного хирургического вмешательства, несмотря на проведение курсов кортикостероидной терапии.

Группу контроля составили 30 пациентов, которым было выполнено 2 СКТ исследования околоносовых пазух с интервалом не менее 1 года, на томограммах

не было выявлено воспалительных (или травматических) изменений носа и околоносовых пазух. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (Таблица 1).

Таблица 1 – Гендерное и возрастное распределение пациентов I этапа

Группы	Кол-во, n	Возраст, M	Возраст, Me	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
ХРС	300	47,5 ±5,2	52,2 [37,4; 66,6]	162 (54%)	138 (46%)
Контрольная группа	30	42,9 ±3,7	49,7 [31,3; 64,5]	16 (53%)	14 (47%)

На II этапе исследования в основу работы положены результаты лечения 66 пациентов с тяжелым течением ХРС с полипами, получавших генно-инженерную биологическую терапию по поводу тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. Все пациенты находились на лечении в пульмонологических отделениях Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» и Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница №2» в период с мая 2019 года по март 2024 года. Все пациенты наблюдались оториноларингологом по поводу ХРС с полипами.

Критерии включения в исследуемую группу:

- 1) получение препарата генно-инженерной биологической терапии по поводу основного заболевания – бронхиальной астмы;
- 2) перенесенное эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах для удаления полипов носа;
- 3) рецидив полипов после хирургического лечения;
- 4) выявление признаков ремоделирования костной ткани предложенным нами способом.

Критерии исключения:

- 1) срок установления диагноза ХРС менее 12 месяцев;
- 2) травмы носа и ОНП в анамнезе;

3) тяжелые сопутствующие хронические заболевания, влияющие на метаболизм костной ткани (напр., первичный остеопороз, эндокринные, генетические, ревматологические и аутоиммунные заболевания);

4) длительный прием препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани (антиконвульсанты, антидепрессанты, ингибиторы протонной помпы, глюкокортикоиды, цитостатики, химиотерапевтические лекарственные средства).

В качестве контрольных значений для сравнения с исследуемой группой второго этапа использовались результаты наблюдения пациентов исследуемой группы первого этапа, не получавших препаратов биологической терапии. Возраст пациентов в исследуемой группе - от 28 до 69 лет. Гендерное и возрастное распределение пациентов II этапа представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Гендерное и возрастное распределение пациентов II этапа

Группы	Кол-во, n	Возраст, М	Возраст, Me	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
I группа	66	44,2 ±3,1	49,4 [36,8; 62,5]	34 (56%)	26 (44%)
II группа сравнения	300	47,5 ±5,2	52,2 [37,4; 66,6]	162 (54%)	138 (46%)

Пациенты были разделены на две подгруппы – I и II. I подгруппу составили 45 пациентов, которые в качестве биологической терапии получали препарат Дупилумаб. Во II подгруппу был включен 21 пациент, получавший препарат Реслизумаб.

Назначение пациентам биологических препаратов было в соответствии с критериями отбора больных [106] с подтвержденным диагнозом эозинофильной астмы: наличие маркеров Th2-зависимого воспаления, эозинофилией крови и мокроты, отсутствием адекватного контроля симптомов астмы или обострениями более 1 раза в год, несмотря на стандартное лечение, наличие коморбидного ХРС, потребность в системной кортикостероидной терапии на протяжении последних 2

лет, значительное ухудшение качества жизни, значительное снижение обоняния [2].

Выбор препарата биологической терапии (Реслизумаб/Дупилумаб) для лечения бронхиальной астмы был обусловлен рекомендациями пульмонолога и в отношении настоящего исследования являлся рандомным признаком.

Дупилумаб вводили подкожно в дозе 300 мг каждые 2 недели. Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг/кг веса 1 раз в 4 недели. Биологические препараты больные получали в качестве дополнения к базисной терапии астмы (средние и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами), которую больные получали ранее.

При первичном обследовании у всех пациентов выявлены симптомы хронического риносинусита в соответствии с критериями установления диагноза (клинические рекомендации МЗ РФ, EPOS2020) [27, 106, 108]. Продолжительность ХРС у пациентов была от 6 до 29 лет, причем у 48 больных дебют астмы предшествовал появлению полипов, 18 человек отметили одновременное появление затруднения носового дыхания и приступов астмы. Всем больным было ранее проведено хирургическое вмешательство по поводу полипозного риносинусита от 2 до 7 раз. Все пациенты продолжали базисную терапию ХРС, которую получали до начала применения биологических препаратов (мометазона фуроат интраназально). Регистрацию показателей, характеризующих клиническое течение ХРС, проводили перед началом лечения, через 6 и 12 месяцев от начала приема биологического препарата. За время наблюдения 27 больным было проведено хирургическое вмешательство по поводу полипов носа: 21-му – из I подгруппы 6-ти из II подгруппы. Остальные пациенты (33 человека) были прооперированы до начала настоящего исследования.

Процесс ремоделирования костной ткани в этих подгруппах выявляли дважды: первый раз - для включения пациента в группу наблюдения непосредственно перед назначением биологического препарата, и второй - для контроля динамики ремоделирования на фоне проводимой биологической терапии.

Для выявления ремоделирования костной ткани, как показателя тяжести течения ХРС проводили анализ СКТ ОНП, выполненных не менее чем за 12 месяцев до назначения биологической терапии.

Для контроля динамики ремоделирования костной ткани на фоне приема биологического препарата выполняли СКТ ОНП через 12 месяцев, после начала лечения.

2.2. Методы исследования

Клинические исследования

На этапе клинического исследования больным проведено полное оториноларингологическое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, эндоскопическое исследование ЛОР органов с помощью жестких и гибких эндоскопов фирмы «Karl Storz» и «Pentax». Диагноз хронического полипозного риносинусита устанавливался в соответствии с критериями, изложенными в клинических рекомендациях Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов и EPOS 2020 [27, 106, 108]. При сборе анамнеза оценивали длительность заболевания, возраст пациента на момент манифестации симптомов ХРС, тяжесть течения, длительность обострений, количество хирургических вмешательств по поводу полипов носа [6].

При сборе анамнеза особое внимание уделяли анализу истории болезни по поводу лечения бронхиальной астмы. Диагноз бронхиальной астмы подтверждался данными истории болезни при предшествовавшей госпитализации по поводу заболевания, включающей результаты исследования функции внешнего дыхания, спирометрию, тесты бронхиальной обструкции, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, и оценку качества жизни с помощью опросника по контролю симптомов астмы АСТ (Asthma Control Test) [2, 38, 166]. Эффективность контроля симптомов астмы оценивалась пульмонологом по снижению частоты обострений астмы, в том числе обострений, требующих

применения системных глюкокортикостероидов, данным спирометрии, улучшению качества жизни по опроснику контроля симптомов астмы АСТ [2, 114, 166].

Лабораторные исследования

Всем пациентам, включенным в клинический этап исследования, выполняли общий анализ крови. Для подтверждения Th2-зависимого воспаления определяли содержание эозинофилов в крови. Уровень системной эозинофилии оценивали по содержанию клеток в 1 мкл. Значение критерия, подтверждающего признак Th2-зависимого воспаления, составляло 150 и более клеток на микролитр. Содержание клеток рассчитывали по формуле:

$$\text{количество лейкоцитов} * 10^9 \times \text{количество эозинофилов} \% \times 10.$$

Уровень эозинофилов в носовом секрете определяли с помощью риноцитогаммы. Риноцитогамму проводили методом жидкостной цитологии с окраской препаратов по Папаниколау. Для забора назальной слизи использовали цитощетки, которые помещали во флакон с транспортной средой. Значение критерия, подтверждающего признак Th2-зависимого воспаления, составляло более 10% эозинофилов от всех клеток.

В качестве маркеров Th2-имунного ответа определяли уровень общего Ig E и эозинофильного катионного белка (ECP) в сыворотке крови. Венозную кровь забирали стандартным способом. Концентрацию маркеров измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, буфера выполняли в соответствии с инструкциями к наборам. Результаты реакции фиксировали на спектрофотометре для планшетов модели 3550 (Bio-Rad, США) при длине волны 450 нм [6].

Эндоскопические исследования

При эндоскопии полости носа оценивали состояние слизистой оболочки, выявляли патологию среднего носового хода (деформации, отек, полипы). Наличие полипов в носу оценивали с определением общего индекса полипов (Total Polyp Score–TPS) [46, 204]. Общий индекс полипов (TPS) оценивали в баллах по стандартной схеме:

0 – нет полипов;

1 – мелкие полипы в среднем носовом ходе, не выходящие за пределы нижнего края средней носовой раковины;

2 – полипы, выходящие за пределы нижнего края средней носовой раковины;

3 – крупные полипы, достигающие нижнего края нижней носовой раковины, или полипы, расположенные медиально от средней носовой раковины;

4 – крупные обтурирующие полипы.

Индекс TPS вычисляли как сумму индексов обеих половин носа. Эффект от применения биологической терапии оценивался как «положительный» при уменьшении индекса TPS на 1–2 балла и больше [52, 151, 222].

Рентгенологические исследования

На всех этапах исследования пациентам выполнялась спиральная компьютерная томография (СКТ) ОНП.

Для изучения процессов костного ремоделирования на первом этапе исследования произведен ретроспективный анализ результатов СКТ больных с тяжелым течением ХРС с полипами.

Для анализа были отобраны результаты СКТ исследования при первичном обращении – эти исходные данные при анализе обозначены как точка А. В процессе наблюдения больным были произведены повторные СКТ околоносовых пазух в среднем через 34 месяца (точка В) и через 84 месяца от первичного исследования (точка С). Пациентам контрольной группы также произведено по два СКТ исследования (по различным показаниям, исключая воспалительные изменения околоносовых пазух) с интервалом в среднем 32 месяца. Эти исследования были

обозначены как точка А (исходные данные) и точка В (результат исследования в динамике).

СКТ околоносовых пазух выполнялась на аппарате «Ingenuity CT» Philips (спиральный режим, поле обзора сканирования 170 мм, ширина пикселя 0,35 мм, сила тока 200–250 мА, напряжение 120 кВ, время оборота трубки 1 с, питч 0,656). Формировались объемы срезов толщиной 1,0 мм с шагом реконструкции 0,5 мм. При измерении анатомических структур использовались 2D изображения (мультипланарные реконструкции с «костным» фильтром, с шириной окна 3000 HU и уровнем окна +500 HU). В каждом случае измерялись следующие показатели: толщина кости в миллиметрах на заданном уровне и показатели плотности костной ткани в HU.

Для оценки костных изменений использовали следующие анатомические ориентиры:

- 1) средняя треть межпазушной перегородки лобных пазух,
- 2) межпазушная перегородка клиновидных пазух,
- 3) задняя стенка верхнечелюстных пазух (на одном уровне с обеих сторон),
- 4) поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних и дистальных отделов задних клеток.

Промеры проводили на изображении в костном окне с использованием встроенной программы измерений длины и плотности кости. Плотность кости измеряли по шкале Хаунсфилда [124], которая является общепринятой и стандартизованной для характеристики изменений тканей на СКТ-изображениях.

Пациентам, включенным в клинический этап исследования, СКТ ОНП проводили на аппарате Philips Ingenuity Core 128. Исследование выполнялось по специальной программе мультиспирального сканирования с толщиной среза 1,0 мм без контрастного усиления, с последующей реконструкцией через 1,5 мм. Состояние околоносовых пазух и остиомеатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund-Mackay [27, 38, 148]. Степень снижения пневматизации каждой околоносовой пазухи оценивали отдельно – справа и слева: 0 баллов - нет

изменений; 1 балл - частичное затенение синуса; 2 балла - тотальное затенение синуса.

Также оценивали состояние остиомеатального комплекса: 0 баллов – интактный остиомеатальный комплекс; 2 балла – остиомеатальный комплекс обтурирован полипами.

Таким образом, количество баллов для всех околоносовых пазух каждой стороны – от 0 до 12 всего – от 0 до 24 баллов (Таблица 3).

Таблица 3 – Шаблон оценки состояния СКТ ОНП по шкале Lund-Mackay

Околоносовые пазухи	Справа	Слева
Верхнечелюстная пазуха	0, 1,2	0, 1,2
Передние клетки решетчатой пазухи	0, 1,2	0, 1,2
Задние клетки решетчатой пазухи	0, 1,2	0, 1,2
Лобная пазуха	0, 1,2	0, 1,2
Клиновидная пазуха	0, 1,2	0, 1,2
Остиомеатальный комплекс	0, 1,2	0, 1,2
Всего баллов:	0-24	

Оценка качества жизни

Помимо объективных показателей для комплексной оценки общего состояния пациента с учетом индивидуального стресса и субъективной симптоматики, которые являются важнейшими критериями тяжести течения ХРС, использовали Сино-Назальный тест SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) [38, 62, 72, 81, 146].

Тест состоял из 22 вопросов для описания симптомов ХРС (Таблица 4). Более высокий балл свидетельствует о большей субъективной выраженности симптомов ХРС. Улучшение по тесту SNOT-22 считали значимым при его изменении на 8,9 балла и более [38, 52, 81].

Пациенты проходили тест при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев после назначения биологической терапии.

Таблица 4 – Опросник качества жизни пациентов ХРС (SNOT-22)

	Оцените в баллах, насколько Вас беспокоит симптом.					
	не беспокоит	незначительно	легко	умеренно	серьезно	максимально возможно
Необходимость высморкаться	0	1	2	3	4	5
Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
Чихание	0	1	2	3	4	5
Насморк	0	1	2	3	4	5
Кашель	0	1	2	3	4	5
Постназальные выделения	0	1	2	3	4	5
Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5
Заложенность ушей	0	1	2	3	4	5
Головокружение	0	1	2	3	4	5
Боль в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
Лицевая боль или давление	0	1	2	3	4	5
Снижение обоняния/вкуса	0	1	2	3	4	5
Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4	5
Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5
Недостаток хорошего ночного сна	0	1	2	3	4	5
Просыпаюсь усталым	0	1	2	3	4	5
Усталость	0	1	2	3	4	5
Снижение работоспособности	0	1	2	3	4	5
Пониженная концентрация внимания	0	1	2	3	4	5
Чувствую себя расстроенным, беспокойным, раздражительным	0	1	2	3	4	5
Чувствую себя грустным	0	1	2	3	4	5
Чувствую себя растерянным	0	1	2	3	4	5

2.3. Методы статистического анализа полученных результатов

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 14.0 (StatSoft, США). Тест на проверку соответствия распределения выборки нормальному закону проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Сравнение средних величин независимых групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнении показателей в динамике (зависимые переменные) применяли критерий Вилкоксона. Критический уровень доверительной вероятности, соответствующий статистическому значимому различию, составил 0,05.

При анализе динамики изменений линейных и денситометрических размеров находили соотношение одного показателя к другому:

$$\Delta = K_B / K_A, \text{ где}$$

K_B – показатель, измеренный на этапе В,

K_A – исходная величина показателя на этапе А.

Поскольку соотношение этапно изменяющихся величин во времени зависит от исходного уровня, осуществляли логарифмическое преобразование относительного показателя. Находили логарифм по основанию 2 относительной величины Δ ($\log_2 \Delta$). Это позволяло нормализовать величины градиента изменения изучаемых показателей и более отчетливо изучить тренд временного ряда параметров. Поскольку относительный показатель динамики и его логарифм подчинялись нормальному распределению, то Δ и $\log_2 \Delta$ были представлены в виде средней выборочной величины и ее ошибки. При повышении изучаемого параметра относительный показатель имел величину, превышающую 1, а соответствующее логарифмированное значение было положительным по знаку. При снижении параметра в динамике относительный показатель имел величину,

менее 1, а соответствующее логарифмированное значение было отрицательным по знаку.

Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона с учётом поправки максимального правдоподобия, поправки Йетса на непрерывность, а также точного критерия Фишера в зависимости от численности групп. Взаимосвязи между различными показателями оценивали с помощью корреляционно-регрессионного анализа [38].

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ДИАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ

При тяжелом течении ХРС воспаление мукопериоста околоносовых пазух распространяется на подлежащие костные стенки с формированием остеита, который поддерживает персистирующее воспаление в прилегающей слизистой оболочке [171]. Остеит имеет прогрессирующее течение и приводит к ремоделированию костной ткани, что свидетельствует о неблагоприятном течении ХРС и может быть критерием тяжести процесса [171].

В научно-медицинской литературе нами не найдено способов диагностики ремоделирования костной ткани при ХРС без хирургического вмешательства и извлечения фрагментов кости [84, 212]. Поэтому одной из задач исследования стало определение участков ремоделирования костной ткани при ХРС путем анализа томограмм.

Для изучения процессов костного ремоделирования произведен ретроспективный анализ результатов СКТ больных с тяжелым течением ХРС с полипами. В исследуемую группу включено 300 больных.

Для анализа были отобраны результаты СКТ исследования при первичном обращении (средняя продолжительность заболевания на момент первого исследования была 10 лет) – эти исходные данные при анализе обозначены как точка А. В процессе наблюдения больным были произведены повторные СКТ околоносовых пазух в среднем через 34 месяца (точка В) и через 84 месяца от первичного исследования (точка С). В контрольной группе также произведено по два СКТ исследования с интервалом в среднем 32 месяца. Эти исследования были обозначены как точка А (исходные данные) и точка В (результат исследования в динамике).

Для оценки костных изменений использовали следующие анатомические ориентиры: средняя треть межпазушной перегородки лобных пазух, межпазушная перегородка клиновидных пазух, задняя стенка верхнечелюстных пазух (на одном

уровне с обеих сторон), а также поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних и дистальных отделов задних клеток.

На первом этапе исследования произведен анализ стартовых показателей толщины и плотности костей по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5 – Исходные линейные параметры пазух в основной и контрольной группах (точка А)

Линейные параметры, мм	ХРС Ме [Q1;Q3]	Контроль Ме [Q1;Q3]	p
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних клеток	25,50 [23,90; 27,50]	25,00 [23,70; 25,70]	0,951
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне задних клеток	32,40 [29,40; 35,80]	33,85 [30,95; 36,35]	0,986
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	1,60 [1,10; 1,90]	1,30 [1,00; 1,70]	0,353
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	1,40 [0,90; 1,90]	1,25 [0,95; 1,45]	0,203
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	1,40 [1,20; 1,70]	1,30 [1,15; 1,40]	0,016*
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	1,50 [1,40; 2,10]	1,25 [1,15; 1,60]	0,026*
Примечание: Знаком * обозначены достоверные различия показателей по критерию Манна-Уитни.			

В Таблице 5 представлены исходные линейные параметры больных ХРС и контрольной группы (точка А). Исходный линейный поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних клеток ($p=0,951$) и на уровне задних клеток ($p=0,986$) не имел достоверных отличий от показателей контрольной группы.

Также у пациентов исследуемой и контрольной групп не различались исходные линейные размеры межпазушной перегородки лобных пазух в средней трети ($p=0,353$) и межпазушной перегородки клиновидных пазух ($p=0,203$). Достоверные отличия в исходных линейных размерах были выявлены только в одной локализации – в области задних стенок верхнечелюстных пазух ($p_{п}=0,016$; $p_{л}=0,026$). У больных ХРС толщина задних стенок верхнечелюстных пазух была достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы.

Таблица 6 – Исходные денситометрические параметры пазух в основной и контрольной группах (точка А)

Денситометрические параметры, HU	ХРС Me [Q1;Q3]	Контроль Me [Q1;Q3]	p
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	739,00 [538,00; 1036,00]	501,00 [245,00; 901,00]	0,017*
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	674,00 [345,00; 865,00]	357,00 [209,50; 554,00]	0,008*
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	692,00 [379,00; 922,00]	428,50 [270,50; 564,00]	0,013*
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	723,00 [409,00; 863,00]	359,00 [246,00; 498,00]	0,001*
Примечание: Знаком * обозначены достоверные различия показателей по критерию Манна-Уитни.			

В Таблице 6 представлены исходные денситометрические параметры больных ХРС и контрольной группы (точка А). Сравнение исходных денситометрических параметров выявило достоверное отличие плотности всех исследуемых костных структур ($p \leq 0,05$). Обнаружено увеличение плотности кости межпазушных перегородок лобных и клиновидных пазух, а также задних стенок верхнечелюстных пазух у пациентов с ХРС по сравнению с контролем.

Изменение плотности костной ткани является достоверным признаком остеита [169, 189], который и определяет в большинстве случаев тяжесть течения ХРС и резистентность к проводимому лечению.

При повторных исследованиях томограмм больных ХРС (точки В и С) был отмечен продолжающийся процесс костного ремоделирования, несмотря на проводимое лечение. Все пациенты получали стандартную терапию топическими и/или системными кортикостероидами, которые способны сдерживать ремоделирование слизистой оболочки [114], при этом остеит сохранялся.

При анализе динамики линейных параметров СКТ больных, включенных в исследуемую группу, в первой и второй контрольных точках (А и В), а также в первой и третьей контрольных точках (А и С) достоверные изменения показателей также выявлены только для задних стенок обеих верхнечелюстных пазух (Таблица 7).

Обнаружено достоверное утолщение задних стенок верхнечелюстных пазух по сравнению с исходным размером ($p_{п В/А} = 0,050$; $p_{л В/А} = 0,048$), и толщина их со временем увеличивалась ($p_{п С/А} = 0,032$; $p_{л С/А} = 0,041$). Для правой пазухи в точке А средняя толщина стенки составила 1,40 мм, в точке В – 1,60 мм, в точке С - 1,60 мм. Для левой пазухи в точке А средняя толщина стенки составила 1,50 мм, в точке В – 2,00 мм, в точке С - 2,20 мм (Таблица 7).

При анализе изменений плотности костной ткани со временем через 34 и 84 месяца во второй и третьей контрольных точках (В и С) по сравнению с исходными показателями СКТ (точка А) достоверных отличий выявлено практически не было (Таблица 8).

Таблица 7 – Динамика линейных параметров в группах (точки А, В и С)

Линейный параметр, мм	ХРС Ме [Q ₁ ; Q ₃]			Контроль Ме [Q ₁ ; Q ₃]	
	А	В	С	А	В
Этап					
Поперечный размер решетчатой пазухи на ур.передних клеток	25,50 [23,9; 27,5]	26,90 [23,8; 27,5]	27,10 [24,2;28,1]	25,00 [23,7; 25,7]	24,60 [23,75;25,35]
р	р В/А= 0,428 р С/А= 0,164			р В/А= 0,924	
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне задних клеток	32,40 [29,4; 35,8]	34,70 [30,6; 37,7]	33,30 [30,9; 38,3]	33,85 [30,95; 36,35]	32,10 [29,95; 36,15]
р	р В/А= 0,464 р С/А= 0,256			р В/А= 0,647	
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	1,60 [1,1; 1,9]	1,70 [1,3; 2,0]	1,80 [1,4; 1,9]	1,30 [1,0; 1,7]	1,10 [0,9; 1,4]
р	р В/А= 0,358 р С/А= 0,384			р В/А= 0,657	
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	1,40 [0,9; 1,9]	2,10 [1,5; 2,6]	1,70 [1,1; 2,7]	1,25 [0,95; 1,45]	1,10 [0,9; 1,45]
р	р В/А= 0,780 р С/А= 0,980			р В/А= 0,594	
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	1,40 [1,2; 1,7]	1,60 [1,3; 2,6]	1,80 [1,4; 2,0]	1,30 [1,15; 1,4]	1,20 [1,0; 1,4]
р	р В/А= 0,050 р С/А= 0,032			р В/А= 0,394	
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	1,50 [1,4; 2,1]	2,00 [1,6; 2,2]	2,20 [1,7; 2,4]	1,25 [1,15; 1,6]	1,20 [1,05; 1,55]
р	р В/А= 0,048 р С/А= 0,041			р В/А= 0,448	

Таблица 8 – Динамика денситометрических параметров в группах (точки А, В и С)

Денситометрические параметры, НУ	ХРС Ме [Q ₁ ; Q ₃]			Контроль Ме [Q ₁ ; Q ₃]	
	А	В	С	А	В
межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	739,00 [538,0; 1036,0]	801,00 [582,0; 1064,0]	903,00 [628,0; 1227,0]	501,00 [245,0; 901,0]	456,00 [323,0; 663,0]
р	р В/А= 0,894 р С/А= 0,465			р В/А= 0,595	
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	674,00 [345,0; 865,0]	692,00 [457,0; 830,0]	756,00 [681,0; 930,0]	357,50 [209,5; 554,0]	350,50 [264,0; 600,5]
р	р В/А= 0,691 р С/А= 0,043			р В/А= 0,552	
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	692,00 [379,0; 922,0]	716,00 [470,0; 951,0]	730,00 [635,0; 1104,0]	428,50 [270,5; 564,0]	456,50 [231,0; 634,5]
р	р В/А= 0,842 р С/А= 0,187			р В/А= 0,885	
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	723,00 [409,0; 863,0]	767,00 [482,0; 832,0]	834,00 [585,0; 956,0]	359,00 [246,0; 498,0]	361,00 [245,0; 562,5]
р	р В/А= 0,971 р С/А= 0,164			р В/А= 0,542	

В динамике статистически значимого изменения денситометрической плотности межпазушной перегородки лобных пазух в средней трети не наблюдалось ни через 34 месяца ($p=0,894$), ни через 84 ($p=0,465$). Денситометрическая плотность межпазушной перегородки клиновидной пазухи статистически значимо изменилась только в третьей контрольной точке С через 84 месяца ($p = 0,053$).

Плотность костной ткани задних стенок верхнечелюстных пазух достоверно не менялась, не смотря на их утолщение ($p \geq 0,1$).

Таким образом, остеит при ХРС проявлялся изменением плотности костной ткани всех изученных структур по сравнению со здоровой костью, но с течением времени в динамике заболевания эта плотность не менялась.

В динамике заболевания статистически значимо менялись только линейные размеры толщины задних стенок верхнечелюстных пазух.

Для реализации задачи исследования и проверки полученных данных был проведен анализ динамики изменений линейных и денситометрических показателей с помощью определения относительного показателя динамики (Δ), который находили как разницу параметров в начальной и конечной точке.

Отдельно рассчитали относительный показатель динамики для линейных параметров (Таблица 9) и для параметров плотности костной ткани (Таблица 10).

В Таблице 5 видно, что кратность изменения линейных размеров решетчатой пазухи и межпазушной перегородки лобных пазух у пациентов с ХРС и в контрольной группе через 34 месяца (точка В) по сравнению с исходным уровнем (точка А) были сходными ($p \geq 0,05$). Прирост показателей в этих анатомических локализациях через 84 месяца (точка С) по сравнению с исходным уровнем (точка А) не отличался от градиента изменения параметра на предыдущем этапе (В) по сравнению с исходным уровнем ($p \geq 0,05$).

Прирост показателей линейных размеров межпазушной перегородки клиновидных пазух у пациентов с ХРС за период измерения имел достоверный градиент отличия по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,025$).

Показатели изменения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух достоверно свидетельствовали о приросте, что подтверждалось отличием в градиентах изменения параметров на всех этапах и по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Относительный показатель динамики (Δ) линейных параметров

Линейный параметр, мм	Этапы	ХРС, Δ (M \pm m)	Контроль, Δ (M \pm m)	p	p
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних клеток	В/А	1,03 \pm 0,01	1,01 \pm 0,05	0,671	
	С/А	1,02 \pm 0,01			0,766
	p	0,548			
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне задних клеток	В/А	1,03 \pm 0,01	1,03 \pm 0,05	0,950	
	С/А	1,02 \pm 0,01			0,834
	p	0,181			
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	В/А	1,09 \pm 0,08	0,90 \pm 0,11	0,177	
	С/А	1,07 \pm 0,03			0,098
	p	0,852			
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	В/А	1,58 \pm 0,26	1,00 \pm 0,14	0,074	
	С/А	0,96 \pm 0,05			0,786
	p	0,025			
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	В/А	1,31 \pm 0,13	0,86 \pm 0,04	0,006	
	С/А	1,14 \pm 0,08			0,008
	p	0,026			
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	В/А	1,18 \pm 0,07	0,96 \pm 0,10	0,049	
	С/А	1,11 \pm 0,04			0,014
	p	0,034			

Кратность изменения денситометрической плотности костной ткани во всех локализациях (Таблица 10) у больных ХРС и в контрольной группе на втором этапе измерения (точка В) по сравнению с исходным уровнем были сходными ($p \geq 0,05$). Прирост показателя на третьем этапе (точка С) по сравнению с исходным уровнем (точка А) не отличался от градиента изменения параметра на предыдущем этапе (В/А) с достоверностью $p \geq 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Относительный показатель динамики (Δ) денситометрических параметров

Денситометрический параметр, НУ	Этапы	ХРС, Δ (M \pm m)	Контроль, Δ (M \pm m)	p	p
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	В/А	1,11 \pm 0,11	1,05 \pm 0,09	0,668	
	С/А	1,24 \pm 0,12			0,247
	p	0,443			
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	В/А	1,69 \pm 0,47	1,97 \pm 0,61	0,714	
	С/А	1,30 \pm 0,09			0,231
	p	0,417			
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	В/А	1,46 \pm 0,32	1,09 \pm 0,18	0,348	
	С/А	1,32 \pm 0,09			0,228
	p	0,682			
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	В/А	1,25 \pm 0,15	1,34 \pm 0,26	0,769	
	С/А	1,28 \pm 0,08			0,827
	p	0,860			

Поскольку соотношение этапно изменяющихся величин во времени зависит от исходного уровня, осуществляли логарифмическое преобразование относительного показателя динамики (Δ). Для этого находили логарифм по основанию 2 относительного показателя Δ ($\log_2\Delta$). Это позволило нормализовать величины градиента изменения изучаемых показателей и более отчетливо изучить тренд временного ряда параметров.

Поскольку относительный показатель динамики и его логарифм подчинялись нормальному распределению, то Δ и $\log_2\Delta$ были представлены в виде средней выборочной величины и ее ошибки.

При повышении изучаемого параметра относительный показатель имел величину, превышающую 1, а соответствующее логарифмированное значение было положительным по знаку. При снижении параметра в динамике относительный показатель имел величину, менее 1, а соответствующее логарифмированное значение было отрицательным по знаку.

Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) линейных параметров представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) линейных параметров

Линейный параметр, мм	Этапы	Исследуемая группа, $\log_2\Delta$ (M \pm m)	Контрольная группа, $\log_2\Delta$ (M \pm m)	p	p
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних клеток	B/A	0,04 \pm 0,01	-0,02 \pm 0,07	0,350	
	C/A	0,03 \pm 0,01			0,419
	p	0,551			
Поперечный размер решетчатой пазухи на уровне задних клеток	B/A	0,04 \pm 0,01	0,00 \pm 0,07	0,564	
	C/A	0,02 \pm 0,01			0,763
	p	0,176			
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	B/A	-0,09 \pm 0,21	-0,25 \pm 0,17	0,575	
	C/A	0,09 \pm 0,04			0,034
	p	0,416			
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	B/A	0,35 \pm 0,19	-0,23 \pm 0,18	0,039	
	C/A	-0,12 \pm 0,10			0,575
	p	0,036			
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	B/A	0,28 \pm 0,11	-0,25 \pm 0,08	0,0001	
	C/A	0,12 \pm 0,08			0,001
	p	0,257			
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	B/A	0,19 \pm 0,08	- 0,13 \pm 0,17	0,017	
	C/A	0,13 \pm 0,05			0,031
	p	0,470			

Линейный размер задней стенки правой и левой верхнечелюстных пазух у больных ХРС поэтапно возрастал, о чем свидетельствуют положительные значения логарифмированного значения относительного показателя динамики: справа 0,28

на первом этапе и 0,12 через 84 месяца по сравнению с исходным значением; слева 0,19 и 0,13 соответственно (Таблица 11).

Напротив, в контрольной группе изучаемый линейный показатель в динамике снижался: справа $\log_2\Delta = -0,25$, слева $\log_2\Delta = -0,13$. Данное обстоятельство привело к статистически значимому различию градиента изменения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух через 34 и 84 месяца ($p \leq 0,05$).

Логарифмированное значение относительного показателя динамики плотности костной ткани представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) денситометрических параметров

Денситометрический параметр, НУ	Этапы	Исследуемая группа, $\log_2\Delta (M \pm m)$	Контрольная группа, $\log_2\Delta (M \pm m)$	p	p
Межпазушная перегородка лобных пазух в средней трети	В/А	0,00±0,14	-0,03±0,12	0,905	
	С/А	0,17±0,13			0,295
	p	0,370			
Межпазушная перегородка клиновидных пазух	В/А	0,21±0,21	-0,05±0,40	0,551	
	С/А	0,30±0,09			0,348
	p	0,687			
Задняя стенка правой верхнечелюстной пазухи	В/А	0,18±0,18	-0,24±0,24	0,161	
	С/А	0,34±0,08			0,017
	p	0,404			
Задняя стенка левой верхнечелюстной пазухи	В/А	0,11 ± 0,16	- 0,07 ± 0,27	0,545	
	С/А	0,30 ± 0,08			0,153
	p	0,288			

Плотность костной ткани у больных ХРС во всех исследуемых локализациях поэтапно возрастала, о чем свидетельствуют положительные значения логарифмированного значения относительного показателя динамики (Таблица 12). В контрольной группе изучаемый денситометрический показатель в динамике

снижался - логарифмированные значения относительного показателя динамики были меньше 1. Но статистически значимого различия градиента изменения денситометрических параметров в исследуемой и контрольной группе выявить не удалось ($p \geq 0,05$), кроме задней стенки правой верхнечелюстной пазухи (Таблица 12).

Таким образом, у больных ХРС имеется достоверное увеличение плотности костной ткани стенок околоносовых пазух. Обнаружено увеличение плотности кости межпазушных перегородок лобных и клиновидных пазух, а также задних стенок верхнечелюстных пазух у пациентов с ХРС по сравнению с контролем. Изменение плотности костной ткани является достоверным признаком остеита, приводящим к ремоделированию костной ткани.

Выявленное нами прогрессирующее увеличение толщины задних стенок верхнечелюстных пазух может быть использовано в качестве критерия ремоделирования костной ткани, и как следствие, как признак тяжелого, трудно поддающегося лечению ХРС.

На основе полученных данных нами предложен «Способ диагностики ремоделирования костной ткани при хроническом полипозном риносинусите». На предложенный способ подана заявка на получение Патента РФ на изобретение (заявка №2025114539 от 30.05.2025).

Для выявления ремоделирования костной ткани у пациента с ХРС необходимо выполнить спиральную компьютерную томографию околоносовых пазух с перерывом не менее 12 месяцев. После реконструкции полученных изображений с «костным» фильтром измеряют толщину кости задней стенки верхнечелюстной пазухи в миллиметрах на одинаковом заданном уровне и рассчитывают логарифм по основанию второй относительной величины $\Delta - \log_2 \Delta$, где $\Delta = K_2 / K_1$, где K_1 – толщина кости в мм при первом исследовании, K_2 – толщина кости в мм при втором исследовании, и при положительном логарифмированном значении относительной величины диагностируют ремоделирование костной ткани.

Практическая реализуемость заявленного способа иллюстрируется примерами из клинической практики:

Пример 1:

Больная С., 47 лет, страдает хроническим полипозным риносинуситом более 10 лет. В анамнезе три полипотомии носа. Получала несколько курсов системной и топической терапии глюкокортикостероидов. Первое обращение в клинику кафедры оториноларингологии РостГМУ в декабре 2022 года, когда была выполнена СКТ околоносовых пазух. На Рисунке 1А толщина задней стенки правой верхнечелюстной пазухи – 1,47 мм, левой 1,10 мм.

Повторную СКТ околоносовых пазух выполнили в январе 2024 года (Рисунок 1Б). На втором изображении (Рисунок 1Б) толщина задней стенки правой верхнечелюстной пазухи – 1,50 мм, левой 1,42 мм.

Для диагностики ремоделирования костной ткани согласно заявленному способу данные СКТ были внесены в формулу:

Справа: $\log_2 \Delta = \log_2 K_2/K_1 = \log_2 (1,50/1,47) = 0,02856$

Слева: $\log_2 \Delta = \log_2 K_2/K_1 = \log_2 (1,42/1,10) = 0,36837$

Оба значения положительны, что свидетельствует о наличии ремоделирования костной ткани с обеих сторон.

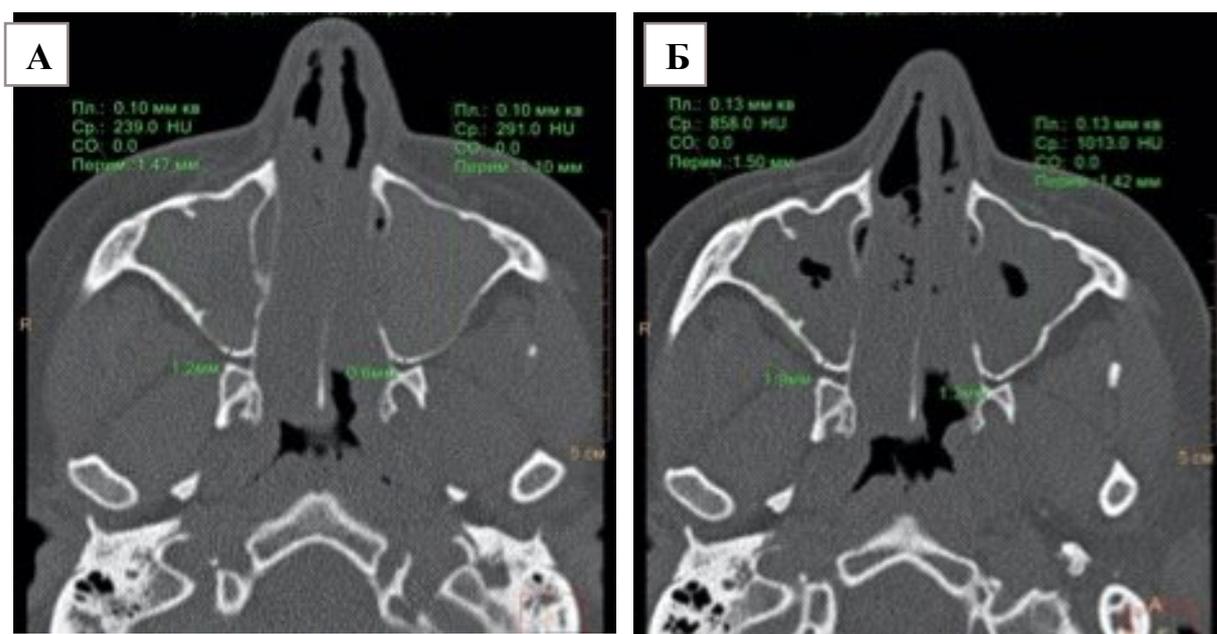


Рисунок 1 – СКТ околоносовых пазух больной С.

Пример 2.

Больной К., 55 лет, страдает хроническим полипозным риносинуситом более 15 лет. В анамнезе две полипотомии носа. Получал несколько курсов системной и топической терапии глюкокортикостероидов. Первое обращение в клинику кафедры оториноларингологии РостГМУ в ноябре 2021 года, когда была выполнена первая СКТ околоносовых пазух. На Рисунке 2А толщина задней стенки правой верхнечелюстной пазухи – 1,11 мм, левой 1,57 мм. Повторную СКТ околоносовых пазух выполнили в январе 2023 года (Рисунок 2Б). На втором изображении (Рисунок 2Б) толщина задней стенки правой верхнечелюстной пазухи – 2,25 мм, левой 1,12 мм.

Для диагностики ремоделирования костной ткани согласно заявленному способу данные КТ были внесены в формулу:

$$\text{Справа: } \log_2 \Delta = \log_2 K_2/K_1 = \log_2 (2,25/1,11) = 1$$

$$\text{Слева: } \log_2 \Delta = \log_2 K_2/K_1 = \log_2 (1,12/1,57) = -0,487$$

Справа значение положительное, что свидетельствует о наличии ремоделирования костной ткани правой верхнечелюстной пазухи, слева значение отрицательное – ремоделирования ткани нет.

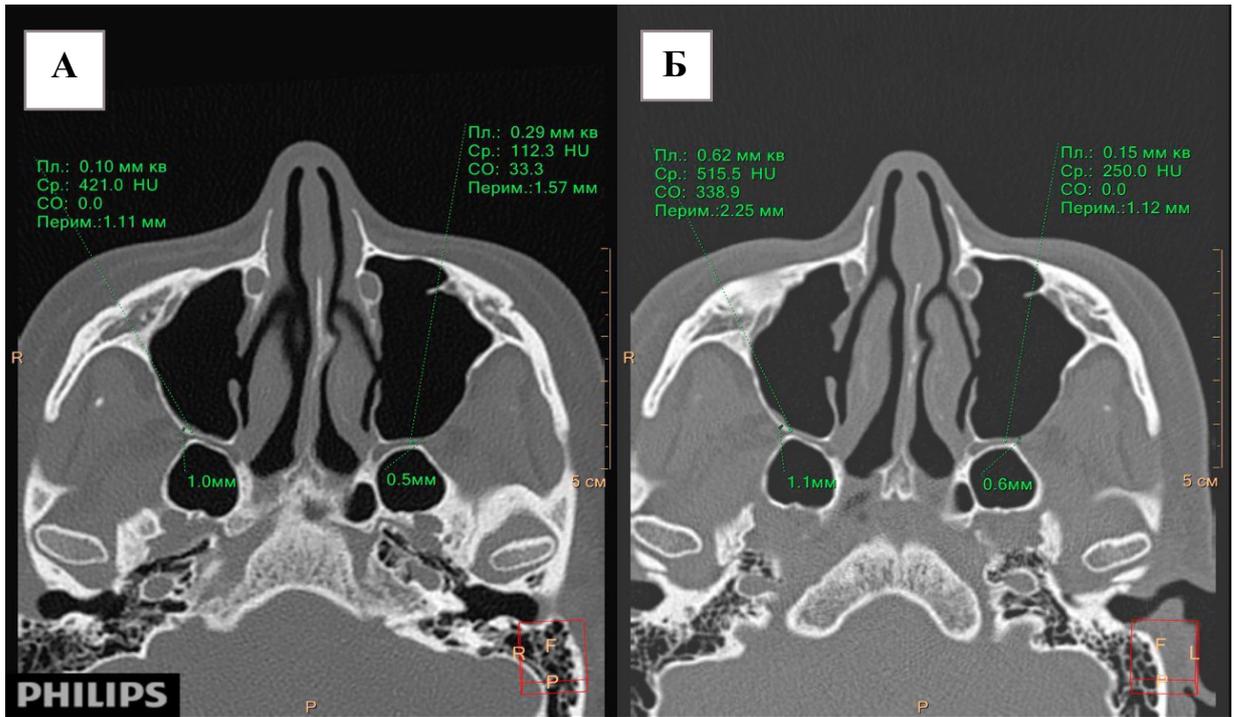


Рисунок 2 – СКТ околоносовых пазух больного К.

Применение способа позволяет определить участки ремоделирования костной ткани без извлечения фрагментов кости, без хирургического вмешательства, определить участки ремоделирования стенок пазух сразу с обеих сторон. Способ технически прост и может воспроизводиться в лечебных учреждениях, отделениях соответствующего профиля.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДУПИЛУМАБ

Применение Дупилумаба у пациентов с рефрактерным трудно контролируемым ХРС изучено в ряде многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [81, 140, 179]. В то же время вопросы прогнозирования перспективы лечения у конкретного пациента, идентификация маркеров эффективности изучены недостаточно.

Мы наблюдали 45 больных с ХРС с полипами и коморбидной бронхиальной астмой. При первичном исследовании у всех пациентов выявлены симптомы ХРС по критериям, указанным в клинических рекомендациях [27], продолжительность которых была от 2 до 18 лет (Таблица 13). Отбор больных для биологической терапии проведен согласно критериям международного консенсуса EPOS/EUFOREA [106]. Регистрацию показателей, характеризующих клиническое течение заболевания, проводили перед началом лечения, через 6 и 12 месяцев от начала лечения.

Таблица 13 – Результаты клинического наблюдения больных, получающих Дупилумаб

Симптом	Количество больных из 45 исследуемых		
	До лечения	6 месяцев	12 месяцев
Стойкое нарушение носового дыхания	32/45	5/45	2/45
Периодическое затруднение носового дыхания	14/45	8/45	6/45
Отделяемое из носа	45/45	10/45	7/45
Постназальный затек	36/45	5/45	4/45
Снижение обоняния	38/45	10/45	8/45
Нарушение сна	45/45	9/45	5/45

Перед началом лечения Дупилумабом полипы в полости носа обнаружены у всех пациентов, индекс TPS составил от 2 до 8. На СКТ околоносовых пазух обнаружены изменения всех пазух с оценкой по шкале Lund—Maskau от 12 до 24 (Таблица 14).

Таблица 14 – Средние значения и доверительные интервалы показателей оценки у пациентов, получающих Дупилумаб до лечения, через 6 и 12 месяцев наблюдения

Показатель	До лечения	6 месяцев	12 месяцев
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Эозинофилы в крови, кл/мкл.	539[332; 978]	619[296; 1304]	592[197; 1125]
p	p (0/6)=0,1657		
			p (6/12)=0,1882
	p (0/12)=0,2794		
Эозинофилы в носовом секрете, %	12,7 [7,3; 14,6]	9,8 [6,2; 13,4]	8,6 [5,4; 12,5]
p	p (0/6)=0,0842		
			p (6/12)=0,1046
	p (0/12)=0,0973		
Общий Ig E, МЕ/мл	197,4 [125,5; 227,9]	83,45 [52,8; 149,2]	76,5 [44,7; 96,9]
p	p (0/6)=0,00041		
			p (6/12)=0,204
	p (0/12)=0,00032		
ЕСР в сыворотке крови, нг/мл	34,3 [12,43; 64,18]	76,4[29,64; 115,15]	89,1 [58,14; 121,7]
p	p (0/6)=0,065		
			p (6/12)=0,17856
	p (0/12)= 0,0685		

TPS	6,1 [4,5;7,6]	4,2 [3,1; 5,8]	2,4 [1,3;4,2]
p	p (0/6)=0,00002		
		p (6/12)=0,0005	
	p (0/12)=0,00000		
Lund-Mackay score	20,3 [17,21; 23,39]	7,3 [3,73; 10,87]	5,8 [2,58; 8,54]
p	p (0/6)=0,0000		
		p (6/12)=0,00032	
	p (0/12)=0,0000		
SNOT 22	81 [70,99; 91,02]	20,8 [8,47; 33,13]	15 [6,25; 24,56]
p	p (0/6)=0,0000		
		p (6/12)=0,0415	
	p (0/12)=0,0000		

Дупилумаб вводили подкожно в дозе 300 мг каждые 2 недели. Биологические препараты больные получали в качестве дополнения к базисной терапии астмы (средние и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами), которую больные получали ранее.

Анализ результатов исследования больных проведен с помощью критерия Стьюдента (t-критерия) для зависимых выборок. В рамках критерия проверяется нулевая гипотеза, которая формулирует отсутствие эффекта. Таблица критериальных статистик Стьюдента и ее вероятностей, полученная для разностей выборок показателей, до и после лечения не приводилась, так как все результаты попадают в значимую область ($>0,975$) и нулевая гипотеза об отсутствии эффекта отвергается. Анализ статистической значимости различий основных анализируемых показателей приведен в Таблице 14.

По истечении 12 месяцев от начала лечения заметное субъективное улучшение в отношении обоих заболеваний отметили 41(91,1%) из 45 больных. Клиническое улучшение характеризовалось уменьшением заложенности носа, нормализацией сна, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением потребности в применении системных кортикостероидов или отказом от них.

Анализ показателей Th2-воспаления и объективных признаков хронического полипозного риносинусита подтверждает клинические наблюдения о том, что купирование воспалительной реакции происходит в первые 6 месяцев, а в течение следующих 6 месяцев эффект сохраняется и показатели меняются медленнее.

Для наглядности представляем эмпирическое распределение абсолютных частот (гистограмм) при лечении пациентов Дупилумабом относительно серии показателей (Ig E, количество эозинофилов, ESP, Lund-Mackay score, SNOT-22) до и после 6 месяцев лечения.

Достаточно достоверно результат лечения подтверждается снижением суммарного балла SNOT-22 через 6 месяцев применения препарата (Рисунок 3).

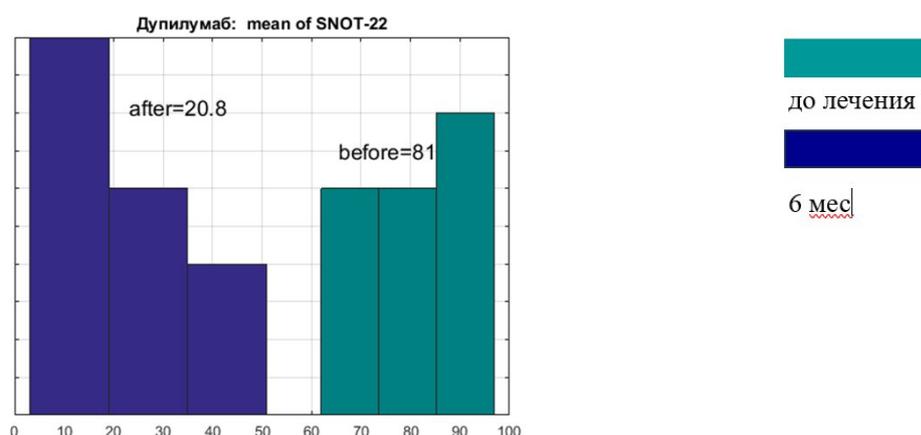


Рисунок 3 – Динамика суммарного балла SNOT-22 у пациентов, получающих Дупилумаб в течение 6 месяцев

Самым демонстративным для оценки результатов показателем стал индекс Lund—Mackay, поскольку он не зависел от хирургических вмешательств в полости носа и сроков их выполнения. У больных отмечено статистически значимое улучшение по этому показателю. У 39 больных индекс Lund—Mackay уменьшился в среднем на 7 баллов, у 4 — остался без изменений, а у 2 — увеличился на 4 балла. На Рисунке 4 представлено сравнение показателей шкалы Lund—Mackay до лечения и через 6 месяцев при использовании Дупилумаба.

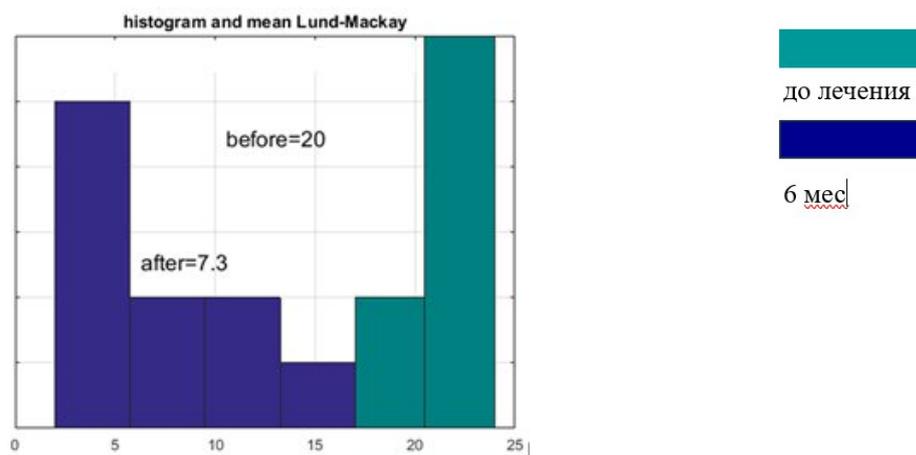


Рисунок 4 – Динамика Lund-Mackay score пациентов, получающих Дупилумаб в течение 6 месяцев

Изменения TPS оказались неоднородными: у 36 больных отмечено уменьшение на 2 балла и более, у 5 больных — на 1 балл; у 3 больных — без изменений; у 1 — увеличение на 2 балла. Индекс Lund—Mackay более объективно характеризует изменения слизистой оболочки по сравнению с индексом TPS. Больные начинали лечение с разным количеством хирургических вмешательств по поводу полипов в анамнезе, в разные сроки после этих вмешательств, и объем этих вмешательств варьировал от полипотомии носа до эндоназальной эндоскопической полисинусотомии, но даже в тех случаях, когда полипы в полости носа были небольших размеров, изменения в пазухах оставались значительными.

Особый интерес представляет динамика биомаркеров эозинофильного воспаления. Дупилумаб является гуманизированным моноклональным антителом IgG4, которое ингибирует передачу сигналов ключевых драйверов Th2-зависимого воспаления (IL-4 и IL-13) путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, что влечет за собой ограничение активации клеточного компонента эозинофильного воспаления и продукции цитокинов, IgE и основных медиаторов воспаления: гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, хемокинов и цитокинов, включая эотаксин/CCL11, TARC/CCL17 [222]. У больных ХРС на фоне лечения Дупилумабом зафиксировано увеличение эозинофилов в крови (Рисунок 5).

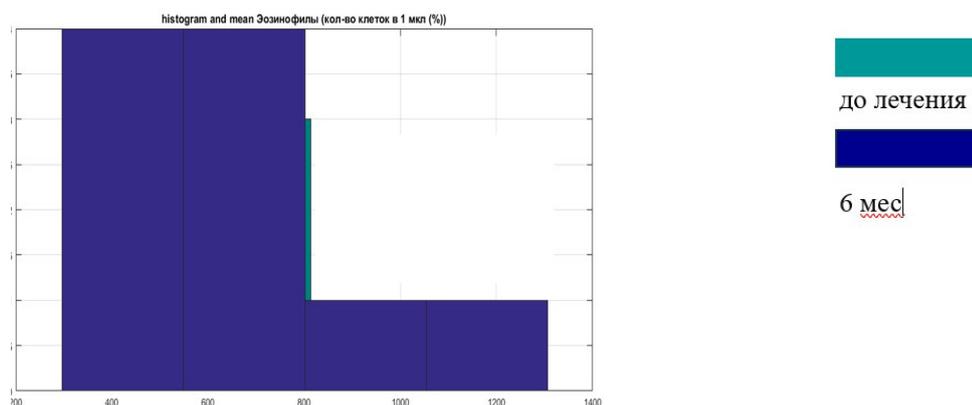


Рисунок 5 – Динамика количества эозинофилов в крови пациентов, получающих Дупилумаб в течение 6 месяцев, кл/мкл

Это согласуется с гипотезой о том, что Дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани, ингибируя выработку эотаксинов, опосредованную IL-4 и IL-13, что подтверждается снижением концентрации эотаксина-3 в сыворотке и в органе-мишене, но не тормозит продукцию эозинофилов или их выход из костного мозга [97, 136]. Динамика уровня ESP в крови пациентов представлена на Рисунке 6.

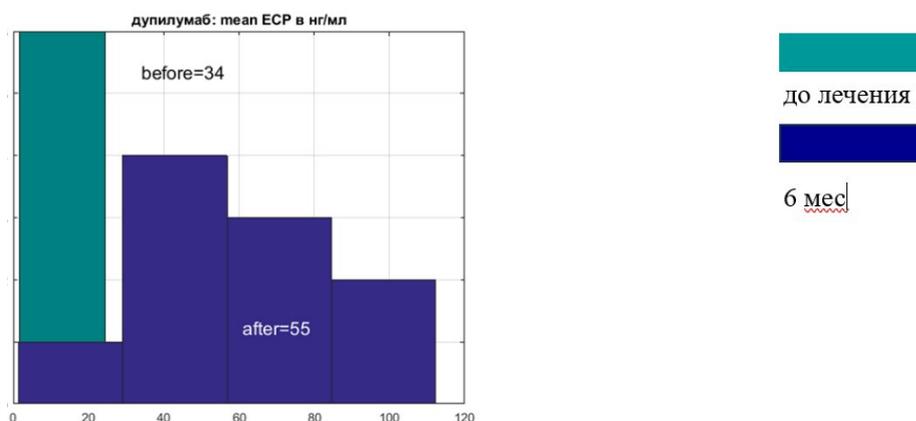


Рисунок 6 – Динамика уровня ESP в крови пациентов, получающих Дупилумаб в течение 6 месяцев, нг/мл

При этом блок передачи сигнала к В-лимфоцитам приводит к снижению общего Ig E, что и было отмечено у пациентов (Рисунок 7). Наглядно видно и статистически подтверждено снижение уровня Ig E.

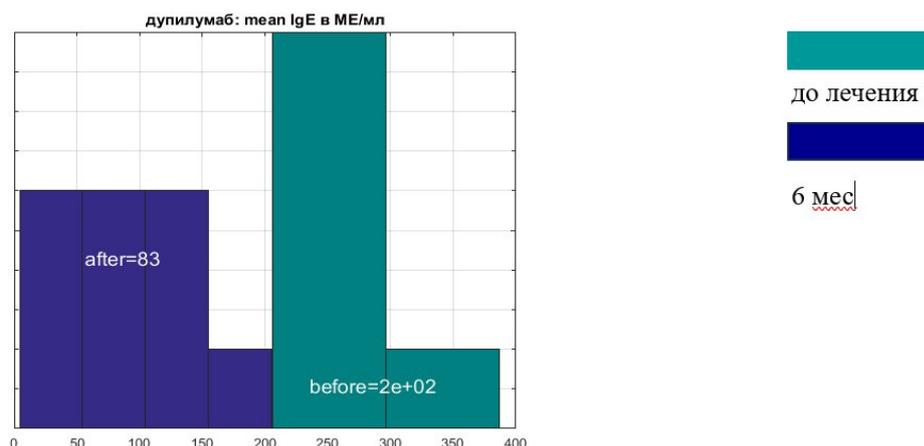
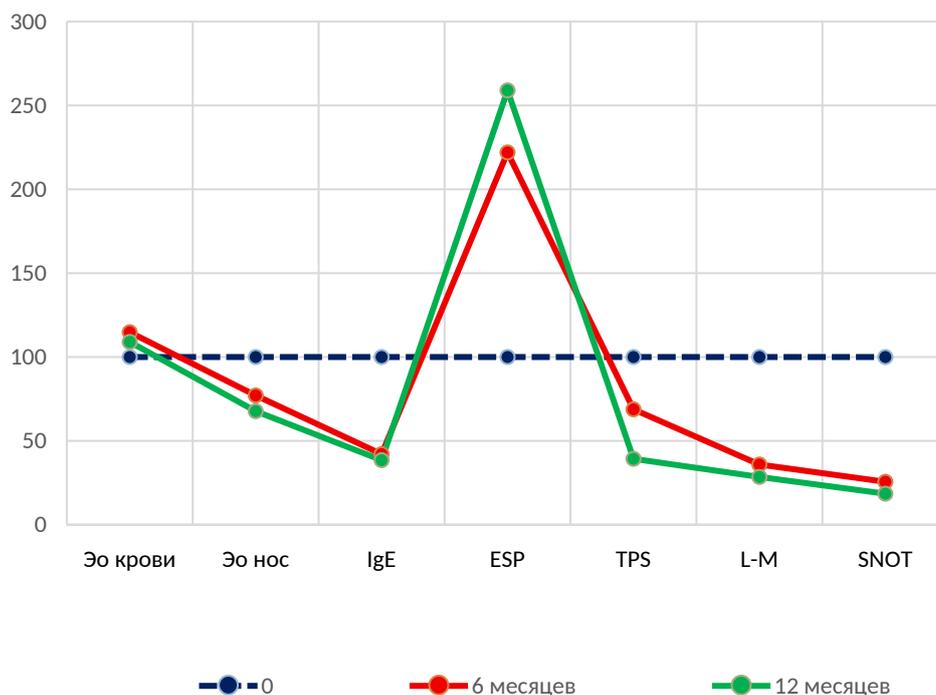


Рисунок 7 – Динамика уровня общего Ig E в крови пациентов, получающих Дупилумаб в течение 6 месяцев, ME/мл

Применение препарата Дупилумаб значительно уменьшает проявление симптомов ХРС уже в первые 6 месяцев. Следующие 6 месяцев сохраняется и поддерживается положительный эффект препарата (Таблицы 13-14).

Таким образом, клинические и лабораторные показатели ХРС подтверждают эффективность применения препарата Дупилумаб в исследуемой группе пациентов. На графике (Рисунок 8) изменения показателей через 6 и 12 месяцев наблюдения представлены в процентах, при этом показатели до начала лечения приняты за 100%. К наиболее наглядным показателям эффективности для Дупилумаба можно отнести снижение суммарного балла SNOT-22, индекс Lund—Maskau и уровень IgE. Показатели эозинофильного воспаления не позволяют оценить эффективность препарата.



Примечание: значения показателей до лечения (0 месяцев) приняты за 100%.

Рисунок 8 – Показатели оценки у пациентов, получающих Дупилумаб до лечения - 0 месяцев, через 6 и 12 месяцев наблюдения, %

Купирование симптомов ХРС у большинства пациентов происходит в первые 6 месяцев лечения. Эффективность применения препарата подтверждается статистически достоверными изменениями показателей. Последующая терапия в течении 6 месяцев поддерживает контроль симптомов заболевания, но показатели Th2-воспаления практически не меняются (Таблица 14), что не дает возможности контроля стабилизации воспалительного процесса.

Задачей исследования стал поиск критерия эффективности лечения ХРС, который можно использовать в отдаленном периоде, в том числе, и для отмены биологического препарата.

При тяжелом течении ХРС остеит имеет прогрессирующее течение и приводит к ремоделированию костной ткани, что свидетельствует о неблагоприятном течении и является критерием тяжести процесса [171].

Купирование остейта на фоне применения биологического препарата может свидетельствовать об эффективности лечения и стать основанием для отмены препарата, а динамика ремоделирования костной ткани может служить критерием эффективности.

Для подтверждения этой гипотезы процесс ремоделирования костной ткани выявляли дважды: при включении пациента в группу наблюдения - перед лечением и для контроля динамики ремоделирования на фоне проводимой биологической терапии.

Для выявления ремоделирования костной ткани, как показателя тяжести течения ХРС проводили анализ СКТ ОНП, выполненных не менее чем за 12 месяцев до начала лечения Дупилумабом и сразу перед началом лечения.

Для контроля динамики ремоделирования костной ткани на фоне приема биологического препарата выполняли СКТ ОНП через 12 месяцев, после начала лечения.

Согласно предложенному нами способу, после реконструкции полученных изображений с «костным» фильтром измеряли толщину кости задней стенки обеих верхнечелюстных пазух в миллиметрах на одинаковом заданном уровне и рассчитывали логарифм по основанию второй относительной величины $\Delta - \log_2 \Delta$, где $\Delta = K_2 / K_1$, где K_1 – толщина кости в мм при первом исследовании, K_2 – толщина кости в мм при втором исследовании, и при положительном логарифмированном значении относительной величины диагностировали ремоделирование костной ткани.

На фоне приема препарата отрицательное логарифмическое значение относительной величины оценивали как «остановку» ремоделирования костной ткани, то есть как купирование остейта.

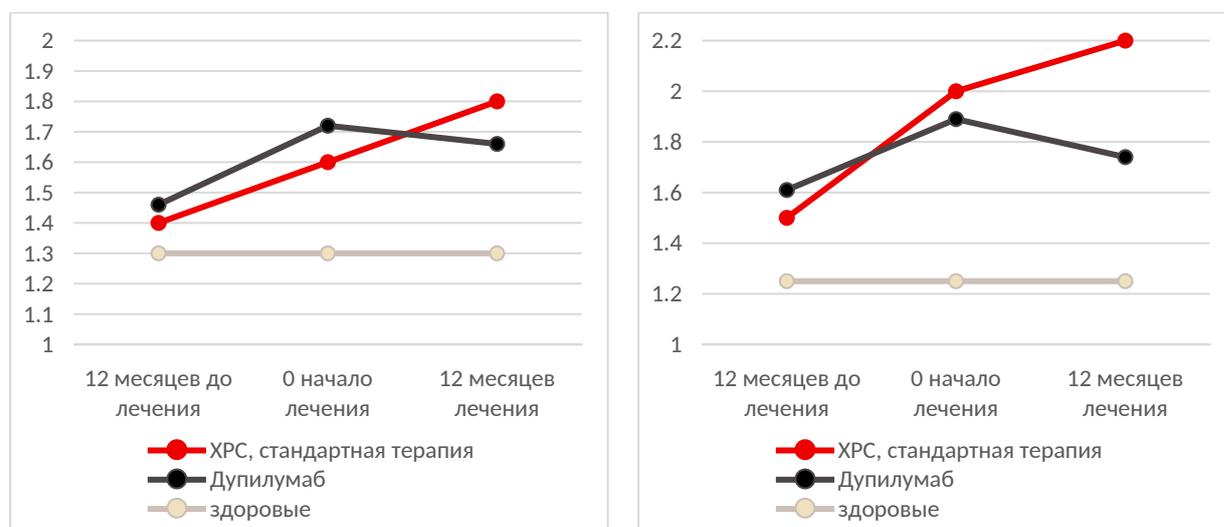
Таблица 15 – Динамика линейных параметров стенок верхнечелюстных пазух в группе пациентов, получавших дупилумаб

Линейный параметр, мм	За 12 месяцев до лечения (-12)	Начало лечения 0 месяцев	12 месяцев лечения (+12)
	Me [Q ₁ ; Q ₃]		

Задняя стенка правой ВЧП	1,46 [1,0; 1,9]	1,72 [1,2; 2,2]	1,66 [1,2; 2,1]
р	р (-12/0) = 0,0512		
		р (0/12)= 0,5841	
Задняя стенка левой ВЧП	1,61 [1,3; 2,1]	1,89 [1,5; 2,1]	1,74 [1,4; 2,2]
р	р (-12/0) = 0,0223		
		р (0/12)= 0,6554	

Анализ СКТ, проведенный через 12 месяцев после начала лечения, выявил, что у 39 больных (из 45), получающих Дупилумаб, утолщения задних стенок верхнечелюстных пазух не наблюдалось. У 2 больных толщина уменьшилась, у 4 – увеличилась. Средние значения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух приведены в Таблице 15.

В качестве контрольных значений для сравнения с исследуемой группой использовали результаты анализа СКТ ОНП пациентов, не получавших препаратов биологической терапии (из первого этапа исследования, глава 3). На графиках отражена динамика утолщения стенок верхнечелюстных пазух у больных, получающих Дупилумаб по сравнению с больными ХРС без биологической терапии и здоровыми (Рисунок 9).



П

Л

Рисунок 9 – Линейные размеры задних стенок правой (П) и левой (Л) верхнечелюстных пазух у больных, получающих Дупилумаб и контрольных групп, мм

Для реализации задачи исследования и проверки полученных данных был проведен анализ динамики изменений линейных показателей с помощью определения относительного показателя динамики (Δ), который находили как разницу параметров в начальной и конечной точке.

Показатели изменения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух достоверно свидетельствовали о приросте до назначения дупилумаба, что подтверждалось отличием в градиентах изменения параметров на первом этапе исследования (-12/0). В период применения препарата (0/+12) градиент близок к 1, что свидетельствует об отсутствии изменений. В сравнении с динамикой изменений в контрольной группе без лечения биологическими препаратами, это статистически подтверждается ($p \leq 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Относительный показатель динамики (Δ) линейных параметров у пациентов, получающих дупилумаб и в контрольной группе

	Этапы	Дупилумаб, Δ (M \pm m)	Контроль, Δ (M \pm m)	p
Задняя стенка правой ВЧП	-12/0	1,17 \pm 0,11		
	0/+12	0,96 \pm 0,06	1,31 \pm 0,13	0,00002
	p	0,008		
Задняя стенка левой ВЧП	-12/0	1,16 \pm 0,09		
	0/+12	0,92 \pm 0,02	1,18 \pm 0,07	0,0044
	p	0,007		

Поскольку соотношение этапно изменяющихся величин во времени зависит от исходного уровня, осуществляли логарифмическое преобразование относительного показателя динамики (Δ). Для этого находили логарифм по основанию 2 относительного показателя Δ ($\log_2 \Delta$). Это позволило нормализовать

величины градиента изменения изучаемых показателей и более отчетливо изучить тренд временного ряда параметров. Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) линейных параметров задней стенки верхнечелюстных пазух у больных, получавших дупилумаб, представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) линейных параметров задней стенки верхнечелюстных пазух у больных, получавших Дупилумаб

	Этапы	Дупилумаб, $\log_2\Delta$ (M \pm m)	Контроль, $\log_2\Delta$ (M \pm m)	p
Задняя стенка правой ВЧП	-12/0	0,157 \pm 0,02		
	0/+12	-0,0408 \pm 0,01	0,28 \pm 0,11	0,00001
	p	0,0000		
Задняя стенка левой ВЧП	-12/0	0,148 \pm 0,01		
	0/+12	-0,0833 \pm 0,002	0,19 \pm 0,08	0,0001
	p	0,0000		

При повышении изучаемого параметра относительный показатель имел величину, превышающую 1, а соответствующее логарифмированное значение было положительным по знаку. В этом случае процесс ремоделирования костной ткани, а значит и остеит присутствовал у всех пациентов до назначения биологической терапии. Что и являлось критерием включения в группу наблюдения. При снижении параметра в динамике относительный показатель имел величину, менее 1, а соответствующее логарифмированное значение было отрицательным по знаку. Такие результаты получены через 12 месяцев применения препарата Дупилумаб (Таблица 17).

Согласно предложенному нами способу, на фоне приема препарата, отрицательное логарифмическое значение относительной величины можно расценить как прекращение ремоделирования костной ткани, то есть как купирование остеита.

Таким образом, купирование остеита на фоне применения биологического препарата может свидетельствовать об эффективности лечения и стать основанием для отмены препарата. Оценку эффективности проводимой терапии можно проводить с помощью способа диагностики ремоделирования костной ткани при хроническом полипозном риносинусите.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕСЛИЗУМАБ

Ключевым цитокином для стимуляции, созревания и выживания эозинофилов является IL-5. У большинства пациентов с ХРС с полипами имеется тканевая эозинофилия и высокий уровень IL-5, что делает анти-IL-5-терапию потенциально привлекательной для лечения [153]. Реслизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к IL-5 [40, 225]. Биологическая активность Реслизумаба описана у пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой [182, 197]. Появляются все более убедительные данные о

том, что использование Реслизумаба у пациентов с БА и сопутствующим полипозным риносинуситом дает положительный клинический эффект [145, 162].

Мы наблюдали 21 больного с ХРС с полипами и коморбидной бронхиальной астмой, которым был назначен Реслизумаб в качестве биологической терапии. Ограниченность выборки пациентов, получивших лечение, в рассматриваемом исследовании не является проблемой, поскольку здесь регистрируются статистически устойчивые результаты.

У всех пациентов были симптомы патологии носа и околоносовых пазух: ринорея, постоянное либо ситуационно инициируемое затруднение носового дыхания, синдром постназального затека, снижение обоняния и нарушение сна (Таблица 18).

У всех пациентов отмечена поздняя диагностика ХРС: продолжительность заболевания до установления диагноза составила от 2 до 19 лет. При этом у 18 пациентов заболевание дебютировало с появления симптомов ринита в виде обильных водянистых выделений из носа и приступов чихания, с последующим присоединением заложенности носа, позже — симптомов БА и полипозных разрастаний.

Таблица 18 – Результаты клинического наблюдения больных, получающих реслизумаб

Симптом	Количество больных из 21 исследуемого		
	До лечения	6 месяцев	12 месяцев
Стойкое нарушение носового дыхания	19/21	3/21	1/21
Периодическое затруднение носового дыхания	3/21	1/21	2/21
Отделяемое из носа	21/21	7/21	5/21
Постназальный затек	17/21	2/21	1/21
Снижение обоняния	19/21	8/21	4/21
Нарушение сна	21/21	4/21	2/21

Отбор больных для биологической терапии проведен согласно критериям международного консенсуса EPOS/EUFOR EA [106]. Регистрацию показателей, характеризующих клиническое течение заболевания, проводили перед началом лечения, через 6 и 12 месяцев от начала лечения.

У 19 пациентов во время эндоскопического исследования носа были обнаружены полипы с TPS от 2 до 5 (Таблица 19). На СКТ околоносовых пазух у этой группы пациентов обнаружены признаки воспалительных изменений всех пазух, оцененные по шкале Lund — Mackay от 11 до 20 баллов (Таблица 19).

Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 4 недели.

Биологические препараты больные получали в качестве дополнения к базисной терапии астмы (средние и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами), которую получали ранее.

Анализ статистической значимости различий основных анализируемых показателей приведен в Таблице 19.

Таблица 19 – Средние значения и доверительные интервалы показателей оценки у пациентов, получающих реслизумаб до лечения, через 6 и 12 месяцев наблюдения

Показатель	До лечения	6 месяцев	12 месяцев
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Эозинофилы в крови, кл/мкл.	1387 [815; 1754]	99 [71; 158]	69 [54; 105]
p	p (0/6)=0,00000		
		p (6/12)=0,0657	
	p (0/12)=0,00000		
Эозинофилы в носовом секрете, %	18,2 [11,4; 15,9]	3,8 [2,2; 6,5]	3,6 [2,4; 4,5]
p	p (0/6)=0,00004		
		p (6/12)=0,2589	
	p (0/12)=0,00000		
Общий Ig E, МЕ/мл	265,9 [201,5; 316,1]	148,21 [99,1; 114,2]	105,2 [68,7; 117,1]

p	p (0/6)=0,0054		
		p (6/12)=0,0708	
	p (0/12)=0,00681		
ЕСР в сыворотке крови, нг/мл	63,71 [52,4; 107,3]	12,8 [8,2; 18,5]	10,6 [5,6; 19,4]
p	p (0/6)=0,0003		
		p (6/12)=0,0806	
	p (0/12)= 0,00000		
TPS	2,76 [2,01; 3,71]	1,77 [1,0; 2,85]	1,4 [0,55; 2,2]
p	p (0/6)=0,05755		
		p (6/12)=0,094	
	p (0/12)=0,002305		
Lund-Mackay score	13,11 [7,57; 18,65]	9,78 [3,48; 16,08]	6,11 [4,13; 9,21]
p	p (0/6)=0,06251		
		p (6/12)=0,0158	
	p (0/12)=0,0028		
SNOT 22	68,56 [55,21;81,90]	41 [22,58; 59,42]	25 [14,15; 34,32]
p	p (0/6)=0,0002		
		p (6/12)=0,00501	
	p (0/12)=0,0000		

По истечении 12 месяцев от начала лечения заметное субъективное улучшение в отношении обоих заболеваний отметили 19 из 21 (90,5%) больных. В нашей работе впервые динамику назальных симптомов при применении Реслизумаба оценивали с помощью объективных методов диагностики (эндоскопия полости носа, СКТ околоносовых пазух, риноцитогамма). Это дало нам возможность документировать клинические, эндоскопические, радиологические признаки снижения интенсивности назальных симптомов на фоне заметного улучшения контроля БА, функции легких, качества жизни, что подтверждено результатами SNOT-22.

Уменьшение назальных полипов и проявлений воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух, оцениваемое по шкале Lund — Маскау, отмечено у 19 из 21 пациента. Это подтверждает сведения рандомизированных клинических исследований о потенциале обратного развития ремоделирования мукозальной оболочки верхних дыхательных путей под влиянием биологической терапии [153]. Не было отмечено положительной динамики назальных симптомов и течения

астмы у 1 пациентки с аспирином-индуцированной БА. Разнонаправленный эффект лечения был у 1 пациентки: достигнут контроль над астмой (положительная динамика АСТ с 8 до 22 баллов, ОФВ1 с 86 до 106%), но отсутствовало влияние на синоназальные симптомы (полипы увеличились, TPS увеличился с 2 до 4 баллов).

Анализ показателей через 6 и 12 месяцев наблюдения также свидетельствует о том, что купирование воспалительной реакции происходит в первые 6 месяцев, а в течение следующих 6 месяцев эффект сохраняется и показатели меняются медленнее. По данным литературы, наличие полипов у пациентов с БА дает возможность прогнозировать положительный результат лечения реслизумабом. В частности, S.F. Weinstein et al. [95] в ретроспективном исследовании проанализировали истории болезни 953 пациентов с неконтролируемой БА, которые получали биологическую терапию реслизумабом в течение 52 нед. У 150 (16%) пациентов был полипозный риносинусит, хотя эндоскопическое исследование полости носа и СКТ околоносовых пазух не проводилось. Незирая на это, авторы сделали вывод, что у пациентов с ХРС достигнуто более значительное улучшение показателей легочной функции, нежели у пациентов без ХРС.

Проведенное нами наблюдение подтверждает, что более выраженная позитивная динамика функции внешнего дыхания и данных АСТ наблюдается у пациентов с БА, сопровождающейся ХРС с полипами. При этом показано, что положительная динамика наступает в течение первых 16 недель и ассоциируется со снижением числа обострений БА.

Для наглядности представляем эмпирическое распределение абсолютных частот (гистограмм) при лечении пациентов реслизумабом относительно серии показателей (количество эозинофилов, ESP, Lund-Mackay score, SNOT-22) до и после 6 месяцев лечения.

Достаточно наглядно результат лечения подтверждается снижением суммарного балла SNOT-22 через 6 месяцев применения препарата (Рисунок 10).

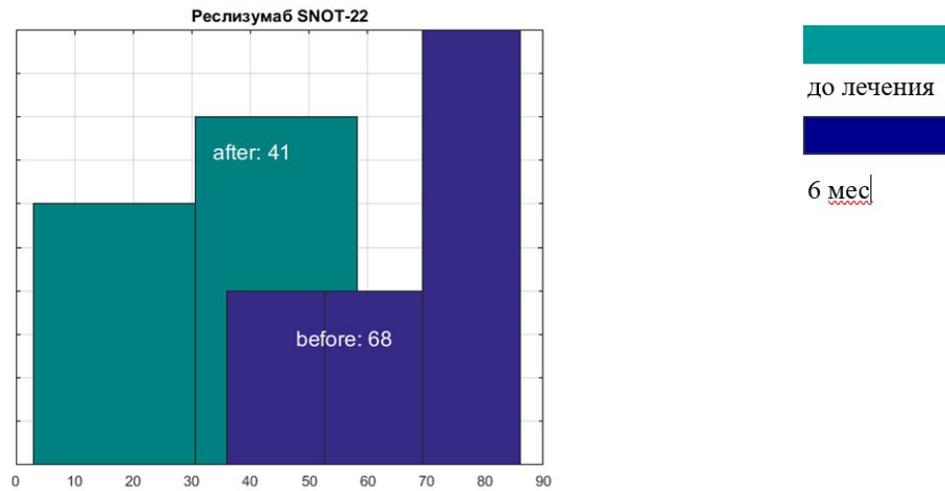


Рисунок 10 – Динамика суммарного балла SNOT-22 у пациентов, получающих Резлизумаб в течение 6 месяцев

Индекс Lund—Maskaу неоднозначно отражает эффект лечения пациентов резлизумабом. У больных не зарегистрированы статистически значимые изменения по этому показателю, хотя у 12 больных индекс Lund—Maskaу уменьшился в среднем на 6 баллов, у 8 — остался без изменений, а у 1 — увеличился на 4 балла. На Рисунке 11 представлено сравнение показателей шкалы Lund—Maskaу до лечения и через 6 месяцев при использовании Резлизумаба. Изменения TPS оказались совершенно не показательными для оценки эффективности и представлены на Рисунке 12.

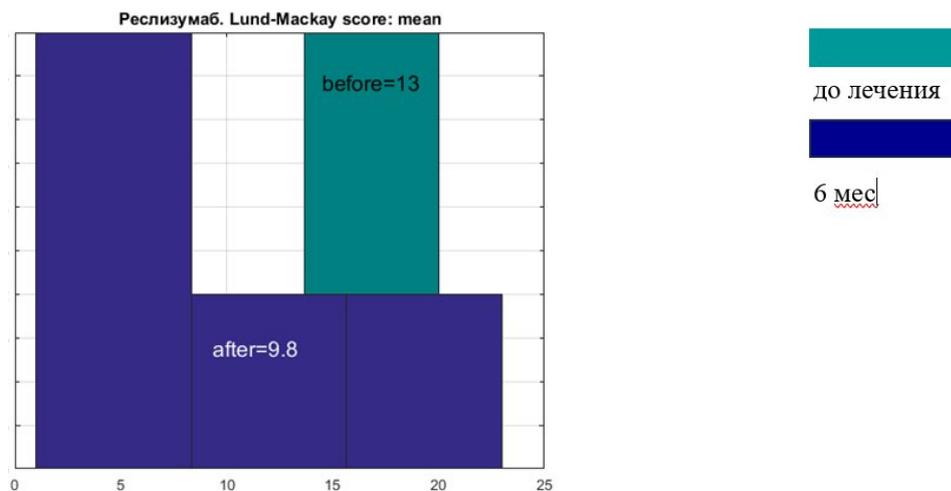


Рисунок 11 – Динамика индекса Lund-Mackay score пациентов, получающих Реслизумаб в течение 6 месяцев

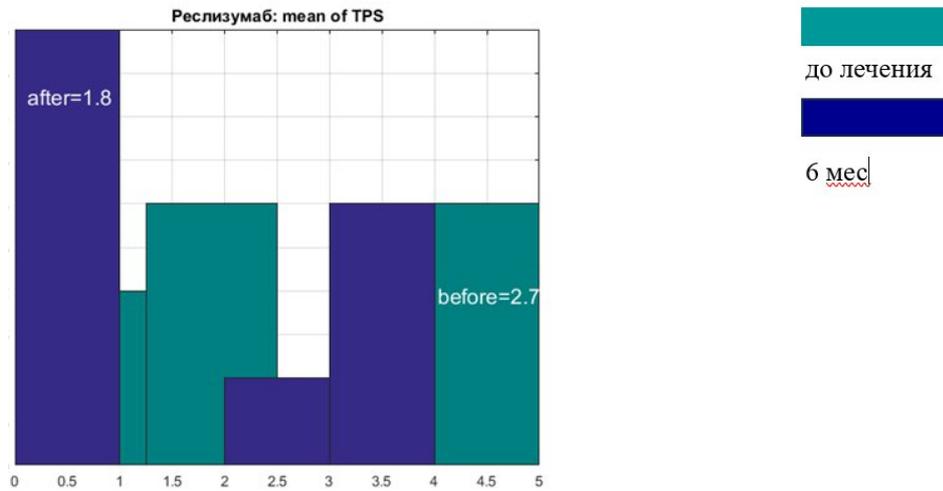


Рисунок 12 – Динамика TPS пациентов, получающих Реслизумаб в течение 6 месяцев

Динамика биомаркеров эозинофильного воспаления имеет свои особенности по сравнению с показателями у пациентов, получающих Дупилумаб.

Ключевым цитокином для стимуляции, созревания и выживания эозинофилов является IL-5. Реслизумаб представляет собой гуманизованное антитело к IL-5, поэтому у больных ХРС на фоне лечения Реслизумабом зафиксировано значимое снижение эозинофилии (Рисунок 13) [38].

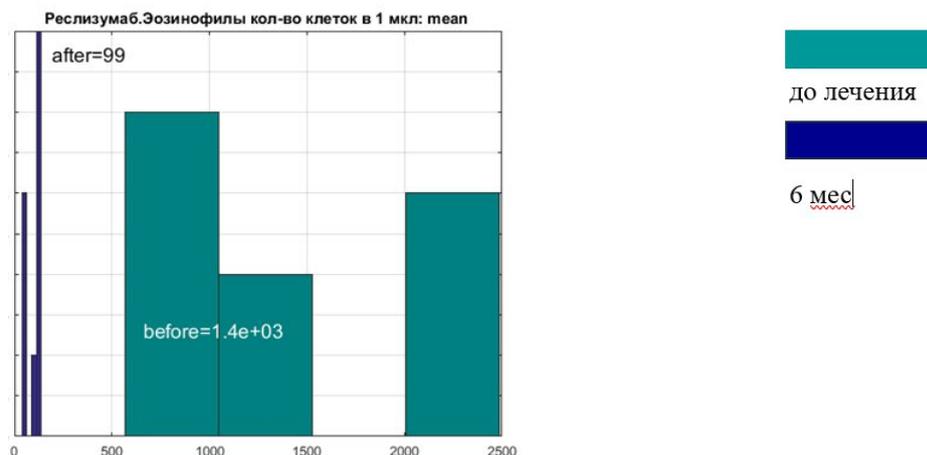


Рисунок 13 – Динамика количества эозинофилов в крови пациентов, получающих Реслизумаб в течение 6 месяцев, кл/мкл

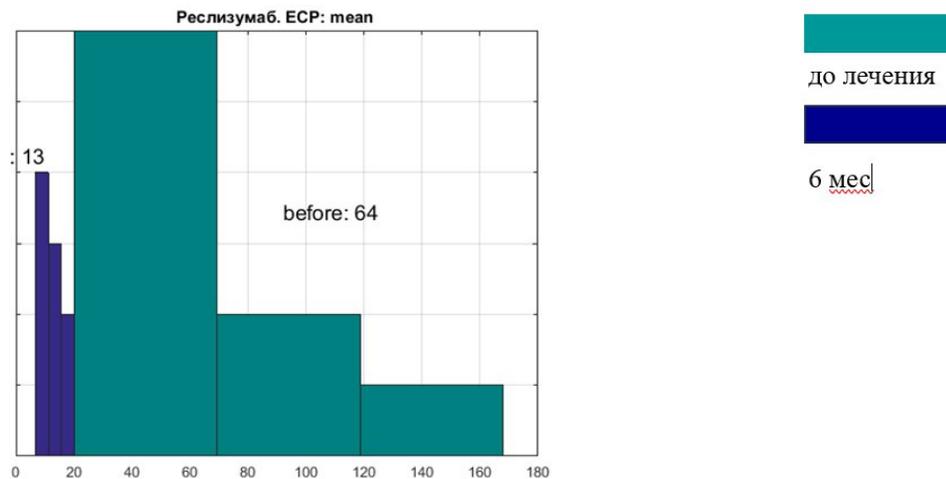
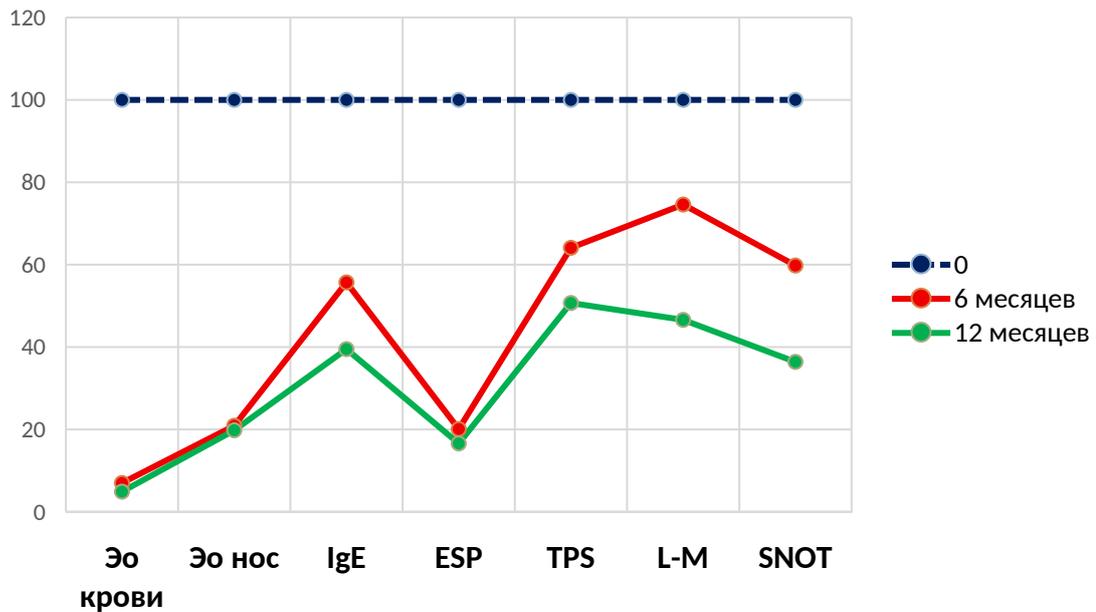


Рисунок 14 – Динамика уровня ESP в крови пациентов, получающих Реслизумаб в течение 6 месяцев, нг/мл

Динамика уровня ESP в крови пациентов, получающих реслизумаб также является эффективным показателем оценки (Рисунок 14).

Применение препарата Реслизумаб значительно уменьшает проявление симптомов ХРС, что подтверждается изменением показателей оценки в первые 6 месяцев. Следующие 6 месяцев сохраняется и поддерживается положительный эффект препарата (Таблицы 18-19).

Таким образом, клинические и лабораторные показатели ХРС подтверждают эффективность применения препарата Реслизумаб в исследуемой группе пациентов. На графике (Рисунок 15) изменения показателей через 6 и 12 месяцев наблюдения представлены в процентах, при этом показатели до начала лечения приняты за 100%.



Примечание: значения показателей до лечения приняты за 100%.

Рисунок 15 – Показатели оценки у пациентов, получающих Реслизумаб до лечения - 0 месяцев, через 6 и 12 месяцев наблюдения, %

К наиболее наглядным показателям эффективности для Реслизумаба можно отнести снижение суммарного балла SNOT-22 и показатели эозинофильного воспаления: количество эозинофилов в крови, в носовом секрете и ESP в сыворотке крови. Положительная динамика клинического течения БА и сопутствующего ХРС с полипами свидетельствует о том, что Реслизумаб воздействует на эозинофильное воспаление как нижних, так и верхних дыхательных путей.

Купирование симптомов ХРС у большинства пациентов происходит в первые 6 месяцев лечения. Эффективность применения препарата подтверждается статистически достоверными изменениями показателей. Последующая терапия в течении 6 месяцев поддерживает контроль симптомов заболевания, но показатели Th2-воспаления практически не меняются (Таблица 19).

В качестве критерия эффективности лечения ХРС, который необходимо использовать в отдаленном периоде, можно рассматривать потенциал обратного развития ремоделирования мукозальной оболочки верхних дыхательных путей под влиянием Реслизумаба. Но традиционные способы оценки - индекс Lund—Maskay и TPS не показали статистически значимых изменений.

Исследований влияния препарата Реслизумаб на купирование остеоита околоносовых пазух при ХРС в литературе нет. Поэтому для оценки ремоделирования костной ткани в качестве критерия эффективности лечения ХРС, всем пациентам был проведен анализ СКТ по предложенной нами методике.

Процесс ремоделирования костной ткани выявляли дважды: для включения пациента в группу наблюдения - перед лечением и для контроля динамики ремоделирования на фоне проводимой биологической терапии.

Проводили анализ СКТ ОНП, выполненных не менее, чем за 12 месяцев до начала лечения Реслизумабом и сразу перед началом лечения. Для контроля динамики ремоделирования костной ткани на фоне приема биологического препарата выполняли СКТ ОНП через 12 месяцев, после начала лечения. Показатели линейных размеров верхнечелюстных пазух представлены в Таблице 20.

Анализ СКТ, проведенный через 12 месяцев после начала лечения, выявил, что у 14 больных (из 21), получающих Реслизумаб, утолщения задних стенок верхнечелюстных пазух не наблюдалось. У 1 больного толщина уменьшилась, у 6 – увеличилась. Средние значения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух приведены в Таблице 20.

Таблица 20 – Динамика линейных параметров стенок верхнечелюстных пазух в группе пациентов, получавших Реслизумаб

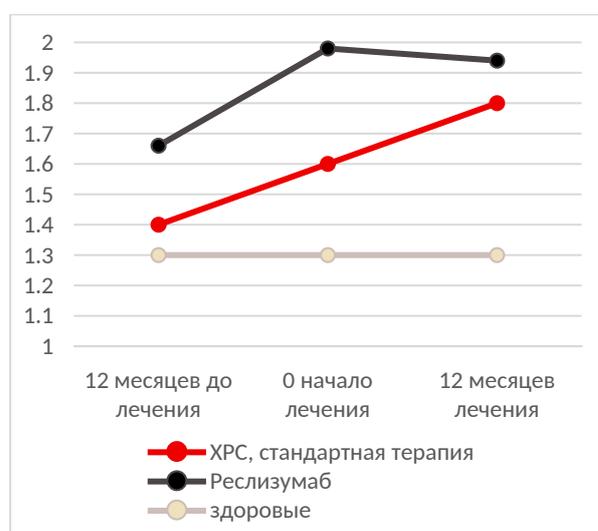
Линейный параметр, мм	За 12 месяцев до лечения (-12)	Начало лечения 0 месяцев	12 месяцев лечения (+12)
	Me [Q ₁ ; Q ₃]		
Задняя стенка правой ВЧП	1,66 [1,3; 2,05]	1,98 [1,49; 2,25]	1,94 [1,54; 2,17]
p	p (-12/0) = 0,0075		
	p (0/12) = 0,8540		
Задняя стенка левой ВЧП	1,57 [1,28; 1,92]	1,92 [1,64; 2,18]	1,89 [1,7; 2,20]

p	p (-12/0) = 0,009217		
		p (0/12) = 0,8806	

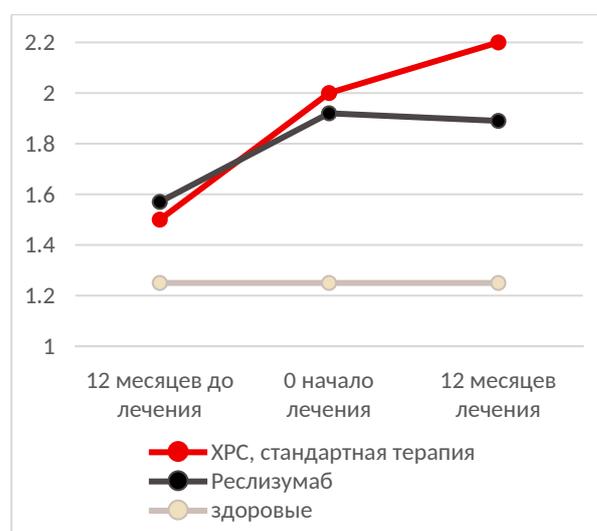
В качестве контрольных значений для сравнения с исследуемой группой использовали результаты анализа СКТ ОНП пациентов, не получавших препаратов биологической терапии (из первого этапа исследования, глава 3). На графиках отражена динамика утолщения стенок верхнечелюстных пазух у больных, получающих Реслизумаб по сравнению с больными ХРС без биологической терапии и здоровыми (Рисунок 16).

На фоне приема препарата отрицательное логарифмическое значение относительной величины оценивали как «остановку» ремоделирования костной ткани, то есть как купирование остеита.

Для реализации задачи исследования и проверки полученных данных был проведен анализ динамики изменений линейных показателей с помощью определения относительного показателя динамики (Δ), который находили как разницу параметров в начальной и конечной точке. В качестве контрольных значений для сравнения с исследуемой группой использовали результаты анализа СКТ ОНП пациентов, не получавших препаратов биологической терапии (из первого этапа исследования, глава 3).



П



Л

Рисунок 16 – Линейные размеры задних стенок правой (П) и левой (Л) верхнечелюстных пазух у больных, получающих Реслизумаб и контрольных групп, мм

Показатели изменения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух достоверно свидетельствовали о приросте до назначения Реслизумаба, что подтверждалось отличием в градиентах изменения параметров на первом этапе исследования (-12/0). В период применения препарата (0/+12) градиент близок к 1, что свидетельствует об отсутствии изменений. В сравнении с динамикой изменений в контрольной группе без лечения биологическими препаратами, это статистически подтверждается ($p \leq 0,05$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Относительный показатель динамики (Δ) линейных параметров у пациентов, получающих Реслизумаб и в контрольной группе

	Этапы	Дупилумаб, Δ (M \pm m)	Контроль, Δ (M \pm m)	p
Задняя стенка правой ВЧП	-12/0	1,19 \pm 0,14		
	0/+12	0,97 \pm 0,09	1,31 \pm 0,13	0,00001
	p	0,0062		
Задняя стенка левой ВЧП	-12/0	1,22 \pm 0,02		
	0/+12	0,98 \pm 0,04	1,18 \pm 0,07	0,00037
	p	0,0008		

Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) линейных параметров задней стенки верхнечелюстных пазух у больных, получавших реслизумаб, представлено в Таблице 22.

Таблица 22 – Логарифмированное значение относительного показателя динамики ($\log_2\Delta$) линейных параметров задней стенки верхнечелюстных пазух у больных, получавших Реслизумаб

	Этапы	Дупилумаб, $\log_2\Delta$ (M \pm m)	Контроль, $\log_2\Delta$ (M \pm m)	p
Задняя стенка правой ВЧП	-12/0	0,1739 \pm 0,03		
	0/+12	- 0,0304 \pm 0,01	0,28 \pm 0,11	0,00001
	p	0,0000		

Задняя стенка левой ВЧП	-12/0	0,198 ±0,01		
	0/+12	- 0,0202 ± 0,01	0,19 ± 0,08	0,0001
	p	0,0000		

Согласно предложенному нами способу, на фоне приема Реслизумаба получены отрицательные логарифмические значения относительной величины, что можно расценить как прекращение ремоделирования костной ткани, то есть как купирование остеита.

Таким образом, купирование остеита на фоне применения Реслизумаба может свидетельствовать об эффективности лечения и стать критерием отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные теории патогенеза ХРС доказывают, что основные его причины не изучены. При ХРС эпителиальный барьер повреждается, что приводит к воспалительной реакции, которая развивается под действием одного или ряда факторов, в том числе эпигенетических, генетических временных и врожденных. В этом контексте выделение только клинических признаков не позволяет в полной мере учитывать индивидуальные особенности заболевания, что ограничивает эффективность лечения и прогноз [132, 133]. Сохраняется достаточно многочисленная группа больных, которым стандартное лечение не даёт результатов, пациенты с так называемым «трудно поддающимся лечению» ХРС. Стандартная терапия полипозного риносинусита не обеспечивает полного контроля заболевания в 75% случаев [3, 26]. В настоящее время от 40 до 65% пациентов ХРС с полипами имеют сопутствующую atopическую бронхиальную астму [26], симптомы которой тоже остаются неконтролируемыми, с повышенным риском тяжелых обострений и ускоренным снижением функции дыхательных путей.

Растущее число биологических препаратов, направленных на медиаторы Th2-воспаления при ХРС, уже вошли в клиническую практику и демонстрируют клиническую эффективность при различных воспалительных фенотипах и эндотипах. Эти новые молекулы также помогли выявить основные механизмы и определить подтипы заболеваний. Биологическая терапия демонстрирует высокую эффективность при тяжёлых, рефрактерных формах ХРС [26, 180]. Однако остаётся открытым вопрос обоснованного отбора пациентов для назначения таргетного лечения. Между доступными биологическими препаратами существуют различия в эффективности купирования симптомов ХРС и сопутствующих заболеваний. При этом четких показаний к выбору того или иного препарата пока нет. Основываясь на соответствующих механизмах действия, некоторые биологические препараты могут вызывать ремиссию заболевания и даже изменить течение

заболевания в отдельных группах пациентов [63]. Возрастает потребность в неинвазивных объективных критериях оценки тяжести и длительности воспаления для назначения и отмены биологической терапии [106].

Структурные изменения в околоносовых пазухах, в частности костное ремоделирование (остеит), по данным спиральной компьютерной томографии, может отражать кумулятивное воздействие хронического воспаления и выступать в роли объективного индикатора тяжести процесса. Несмотря на потенциальную значимость этого признака, его оценка не входит в рутинные диагностические алгоритмы.

Недостаточность существующих критериев оценки тяжести ХРС, ограниченность традиционных методов лечения и необходимость стратификации пациентов в контексте персонализированной медицины обуславливают потребность в разработке комплексных неинвазивных подходов, сочетающих клинические, эндотипические и лучевые данные для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии.

Целью настоящего исследования стало повышение эффективности диагностики хронического риносинусита путём определения процессов ремоделирования костной ткани стенок околоносовых пазух.

На I этапе исследования для изучения процессов костного ремоделирования произведен ретроспективный анализ результатов спиральной компьютерной томографии больных с тяжелым течением ХРС с полипами. В исследуемую группу включены 300 больных с диагнозом J33 «Полипы носа. Хронический риносинусит». Основным критерием для включения в эту группу пациентов стало длительное лечение ХРС без использования препаратов биологической терапии по поводу основного или сопутствующих заболеваний. Средняя продолжительность заболевания в исследуемой группе составила 10,3 года. У большинства больных полипозный риносинусит имел многократные рецидивы после проведенного эндоскопического вмешательства, несмотря на проведение курсов кортикостероидной терапии.

При тяжелом течении ХРС воспаление мукопериоста околоносовых пазух распространяется на подлежащие костные стенки с формированием остейта, который поддерживает персистирующее воспаление в прилегающей слизистой оболочке [171]. Остеит имеет прогрессирующее течение и приводит к ремоделированию костной ткани, что свидетельствует о неблагоприятном течении ХРС и может быть критерием тяжести процесса [171].

В научно-медицинской литературе нами не найдено способов диагностики ремоделирования костной ткани при ХРС без хирургического вмешательства и извлечения фрагментов кости [84, 212]. Поэтому одной из задач исследования стало определение участков ремоделирования костной ткани при ХРС путем анализа томограмм. Для анализа были отобраны результаты СКТ исследования при первичном обращении, а в процессе наблюдения больным были произведены повторные СКТ околоносовых пазух в среднем через 34 и 84 месяца от первичного исследования. В контрольной группе также произведено по два СКТ исследования с интервалом в среднем 32 месяца.

Для оценки костных изменений использовали следующие анатомические ориентиры: средняя треть межпазушной перегородки лобных пазух, межпазушная перегородка клиновидных пазух, задняя стенка верхнечелюстных пазух (на одном уровне с обеих сторон), а также поперечный размер решетчатой пазухи на уровне передних и дистальных отделов задних клеток. Достоверные отличия в исходных линейных размерах были выявлены только в одной локализации – в области задних стенок верхнечелюстных пазух ($p_{п}=0,016$; $p_{л}=0,026$). У больных ХРС толщина задних стенок верхнечелюстных пазух была достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы. Сравнение исходных денситометрических параметров выявило достоверное отличие плотности всех исследуемых костных структур ($p \leq 0,05$). Обнаружено увеличение плотности кости межпазушных перегородок лобных и клиновидных пазух, а также задних стенок верхнечелюстных пазух у пациентов с ХРС по сравнению с контролем. Это совпало с данными литературы о том, что изменение плотности костной ткани является достоверным признаком

остеита [186, 208], который и определяет в большинстве случаев тяжесть течения ХРС и резистентность к проводимому лечению.

При исследовании томограмм в динамике через 34 и 84 месяца был отмечен продолжающийся процесс костного ремоделирования, несмотря на проводимое лечение. Все пациенты получали стандартную терапию топическими и/или системными кортикостероидами, которые способны сдерживать ремоделирование слизистой оболочки [114], при этом остеит сохранялся.

При анализе динамики линейных параметров СКТ больных, включенных в исследуемую группу, в отсроченном периоде статистически достоверные изменения также были выявлены только для задних стенок верхнечелюстных пазух. Анализ изменений плотности костной ткани со временем через 34 и 84 месяца по сравнению с исходными показателями СКТ достоверных отличий не выявил.

Инициация Th2-зависимого воспаления приводит к повышению активности остеобластов и неоостеогенезу [87, 158], изменяя плотность костной ткани. Последующий усиленный синтез коллагена может быть обусловлен прямым активирующим действием IL-5 на фибробласты, что приводит к пролиферации и утолщению надкостницы [103, 218].

Таким образом, остеит при ХРС проявлялся изменением плотности костной ткани всех изученных структур по сравнению со здоровой костью, но с течением времени в динамике заболевания плотность кости меняется неравномерно, а ее толщина прогрессивно увеличивается.

Для реализации задачи исследования и проверки полученных данных был проведен анализ динамики изменений линейных и денситометрических показателей с помощью определения относительного показателя динамики (Δ), который находили как разницу параметров в начальной и конечной точке.

Показатели изменения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух достоверно свидетельствовали о приросте, что подтверждалось отличием в градиентах изменения параметров на всех этапах и по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). Поскольку соотношение этапно изменяющихся величин во времени

зависит от исходного уровня, осуществляли логарифмическое преобразование относительного показателя динамики (Δ). Для этого находили логарифм по основанию 2 относительного показателя Δ ($\log_2 \Delta$). Это позволило нормализовать величины градиента изменения изучаемых показателей и более отчетливо изучить тренд временного ряда параметров.

Линейный размер задней стенки правой и левой верхнечелюстных пазух у больных ХРС поэтапно возрастал, о чем свидетельствуют положительные значения логарифмированного значения относительного показателя динамики.

Напротив, в контрольной группе изучаемый линейный показатель в динамике снижался. Данное обстоятельство привело к статистически значимому различию градиента изменения линейных размеров задних стенок верхнечелюстных пазух через 34 и 84 месяца ($p \leq 0,05$).

Выявленное нами прогрессирующее увеличение толщины задних стенок верхнечелюстных пазух может быть использовано в качестве критерия ремоделирования костной ткани, и как следствие, как признак тяжелого, трудно поддающегося лечению ХРС.

На основе полученных данных нами предложен способ диагностики ремоделирования костной ткани при хроническом полипозном риносинусите. На предложенный способ подана заявка на получение патента РФ.

Применение способа позволяет определить участки ремоделирования костной ткани без извлечения фрагментов кости, без хирургического вмешательства, определить участки ремоделирования стенок пазух сразу с обеих сторон. Способ технически прост и может воспроизводиться в лечебных учреждениях, отделениях соответствующего профиля.

На II этапе исследования в основу работы положены результаты лечения 66 пациентов с тяжелым течением ХРС с полипами, получавших генно-инженерную биологическую терапию по поводу тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы и сопутствующего ХРС с полипами. Все пациенты находились на лечении в пульмонологических отделениях медицинских учреждений Ростовской области в период с мая 2019 года по март 2024 года. Все пациенты наблюдались

оториноларингологом по поводу ХРС с полипами. Основанием для включения в группу исследования было выявление у пациентов признаков ремоделирования костной ткани предложенным нами способом, выявленное до назначения биологической терапии.

45 пациентов получали препарат Депилумаб, 21 пациент - Реслизумаб. Выбор препарата биологической терапии (Реслизумаб/Депилумаб) для лечения бронхиальной астмы был обусловлен рекомендациями пульмонолога и в отношении настоящего исследования являлся рандомным признаком. Биологические препараты больные получали в качестве дополнения к базисной терапии астмы (средние и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами), которую больные получали ранее.

При первичном обследовании у всех пациентов выявлены симптомы хронического риносинусита в соответствии с критериями установления диагноза [26, 106, 108]. Продолжительность ХРС у пациентов была от 6 до 29 лет, причем у 48 больных дебют астмы предшествовал появлению полипов, 12 человек отметили одновременное появление затруднения носового дыхания и приступов астмы. Всем больным было ранее проведено хирургическое вмешательство по поводу полипозного риносинусита от 2 до 7 раз. Все пациенты продолжали базисную терапию ХРС, которую получали до начала применения биологических препаратов (мометазона фуруат интраназально). Регистрацию показателей, характеризующих клиническое течение ХРС, проводили перед началом лечения, через 6 и 12 месяцев от начала приема биологического препарата. Процесс ремоделирования костной ткани выявляли дважды: первый раз - для включения пациента в группу наблюдения непосредственно перед назначением биологического препарата, и второй - для контроля динамики ремоделирования на фоне проводимой биологической терапии. Для выявления ремоделирования костной ткани, как показателя тяжести течения ХРС проводили анализ СКТ ОНП, выполненных не менее чем за 12 месяцев до назначения биологической терапии и сразу перед началом лечения. Для контроля динамики ремоделирования костной ткани на фоне

приема биологического препарата выполняли СКТ ОНП через 12 месяцев, после начала лечения.

Применение дупилумаба у пациентов с рефрактерным трудно контролируемым ХРС изучено в ряде многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [81, 140, 179]. Появляются все более убедительные данные о том, что использование реслизумаба у пациентов с БА и сопутствующим полипозным риносинуситом дает положительный клинический эффект [40, 145, 162]. В то же время вопросы прогнозирования перспективы лечения у конкретного пациента, идентификация маркеров эффективности изучены недостаточно.

Всем пациентам, включенным в клинический этап исследования, определяли уровень эозинофилов в крови и носовом секрете, уровень общего IgE и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови. Наличие полипов в носу оценивали с определением общего индекса полипов (TPS) [204]. Состояние околоносовых пазух и остиомеатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund-Mackay [26, 52]. Для комплексной оценки общего состояния пациента проводили опрос по SNOT-22 [62, 72, 81].

Анализ результатов исследования больных проведен с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок. Таблица критериальных статистик Стьюдента и ее вероятностей, полученная для разностей выборок показателей, до и после лечения не приводилась, так как все результаты попадают в значимую область ($>0,975$) и нулевая гипотеза об отсутствии эффекта отвергается.

По истечении 12 месяцев от начала лечения заметное субъективное улучшение в отношении обоих заболеваний отметили 60 из 66 (91%) больных. Клиническое улучшение характеризовалось уменьшением заложенности носа, нормализацией сна, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением потребности в применении системных кортикостероидов или отказом от них.

Механизм действия Дупилумаба и Реслизумаба основан на разных точках приложения. При определении критериев эффективности лечения, мы выявили и разную степень информативности показателей.

Наиболее универсальным инструментом оценки стал результат опросника SNOT-22. Практически у всех пациентов мы наблюдали снижение данного показателя и через 6, и через 12 месяцев.

У пациентов, получающих Дупилумаб, самым демонстративным для оценки результатов показателем стал индекс Lund—Maskau. У больных отмечено статистически значимое улучшение по этому показателю. У 39 больных индекс Lund—Maskau уменьшился в среднем на 7 баллов, у 4 — остался без изменений, а у 2 — увеличился на 4 балла. Изменения TPS оказались неоднородными: у 36 больных отмечено уменьшение на 2 балла и более, у 5 больных — на 1 балл; у 3 больных — без изменений; у 1 — увеличение на 2 балла. У пациентов, получающих реслизумаб, Индекс Lund—Maskau неоднозначно отражает эффект лечения. У больных не зарегистрированы статистически значимые изменения по этому показателю, хотя у 12 больных индекс Lund—Maskau уменьшился в среднем на 6 баллов, у 8 — остался без изменений, а у 1 — увеличился на 4 балла. Изменения TPS оказались совершенно не показательными для оценки эффективности. Индекс Lund—Maskau более объективно характеризует изменения слизистой оболочки по сравнению с индексом TPS. Больные начинали лечение с разным количеством хирургических вмешательств по поводу полипов в анамнезе, в разные сроки после этих вмешательств, и объем этих вмешательств варьировал от полипотомии носа до эндоназальной эндоскопической полисинусотомии, но даже в тех случаях, когда полипы в полости носа были небольших размеров, изменения в пазухах оставались значительными.

Таким образом, именно индекс Lund—Maskau стал критерием эффективности биологического препарата в отношении ремоделирования слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Это подтверждает сведения рандомизированных клинических исследований о потенциале обратного развития

ремоделирования мукозальной оболочки верхних дыхательных путей под влиянием биологической терапии [153].

Особый интерес представляет динамика биомаркеров эозинофильного воспаления. Дупилумаб является гуманизированным моноклональным антителом IgG4, которое ингибирует передачу сигналов ключевых драйверов Th2-зависимого воспаления (IL-4 и IL-13) путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, что влечет за собой ограничение активации клеточного компонента эозинофильного воспаления и продукции цитокинов, IgE и основных медиаторов воспаления: гистамина, эйкозаноидов, лейкотриенов, хемокинов и цитокинов, включая эотаксин/CCL11, TARC/CCL17 [222]. У больных ХРС на фоне лечения дупилумабом зафиксировано увеличение эозинофилов в крови. Это согласуется с гипотезой о том, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткани, ингибируя выработку эотаксина, опосредованную IL-4 и IL-13, что подтверждается снижением концентрации эотаксина-3 в сыворотке и в органе-мишене, но не тормозит продукцию эозинофилов или их выход из костного мозга [97, 136]. Показатели эозинофильного воспаления не позволяют оценить эффективность препарата.

Реслизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к IL-5 [186]. Ключевым цитокином для стимуляции, созревания и выживания эозинофилов является IL-5, поэтому у больных ХРС на фоне лечения реслизумабом зафиксировано значимое снижение эозинофилии.

Таким образом, клинические и лабораторные признаки ХРС подтверждают эффективность применения биологических препаратов, но степень информативности этих инструментов оказалась различной. Для оценки эффективности Дупилумаба можно использовать показатель суммарного балла SNOT-22, индекс Lund—Mackay и уровень IgE. К наиболее наглядным признакам эффективности Реслизумаба - суммарный балл SNOT-22 и показатели эозинофильного воспаления: количество эозинофилов в крови, в носовом секрете и ESP в сыворотке крови.

По данным клинических исследований большинство биологических препаратов проявляют свой терапевтический эффект уже через 12-16 недель применения [81, 140, 145, 162, 179]. Длительный период наблюдения в нашем исследовании – 6 и 12 месяцев – подтвердил, что максимальный эффект достигается в первые 6 месяцев. Эффективность применения препарата подтверждается статистически достоверными изменениями показателей. Последующая терапия в течении 6 месяцев поддерживает контроль симптомов заболевания, но показатели Т2-воспаления практически не меняются, что не дает возможности контроля стабилизации воспалительного процесса.

Задачей исследования стал поиск универсального объективного критерия эффективности лечения ХРС, который можно использовать в отдаленном периоде, в том числе, и для отмены биологического препарата.

При тяжелом течении ХРС воспаление мукопериоста околоносовых пазух распространяется на подлежащие костные стенки с формированием остеита, который поддерживает персистирующее воспаление в прилегающей слизистой оболочке [171]. Остеит имеет прогрессирующее течение и приводит к ремоделированию костной ткани, что свидетельствует о неблагоприятном течении ХРС и может быть критерием тяжести процесса [171]. Купирование остеита на фоне применения биологического препарата может свидетельствовать об эффективности лечения и стать критерием отмены.

Гипотезой исследования стала возможность оценки ремоделирования костной ткани в качестве критерия эффективности лечения ХРС.

Для подтверждения этой гипотезы процесс ремоделирования костной ткани выявляли дважды: для включения пациента в группу наблюдения - перед лечением и для контроля динамики ремоделирования на фоне проводимой биологической терапии. Согласно предложенному нами способу, при анализе СКТ измеряли толщину кости задней стенки обеих верхнечелюстных пазух в миллиметрах на одинаковом заданном уровне и рассчитывали логарифм по основанию второй относительной величины $\Delta - \log_2 \Delta$, где $\Delta = K_2 / K_1$, где K_1 – толщина кости в мм при первом исследовании, K_2 – толщина кости в мм при втором исследовании.

Ремоделирование костной ткани фиксировали при положительном логарифмированном значении относительной величины. На фоне биологической терапии отрицательное логарифмическое значение относительной величины оценивали как «остановку» ремоделирования костной ткани, то есть как купирование остеита.

Критерием включения пациентов в группу исследования было подтверждение процесса ремоделирования, что рассчитывалось по анализу СКТ, выполненный за 12 месяцев до использования моноклональных антител. У всех пациентов статистически значимо менялись линейные размеры задних стенок верхнечелюстных пазух.

Анализ СКТ, проведенный через 12 месяцев после начала лечения, выявил, что у 39 больных (из 45), получающих Дупилумаб, и у 14 (из 21), получающих Реслизумаб, утолщения задних стенок верхнечелюстных пазух не наблюдалось. В качестве контрольных значений для сравнения с исследуемой группой использовали результаты анализа СКТ ОНП пациентов, не получавших препаратов биологической терапии. В контрольной группе толщина стенок постоянно увеличивалась. При сравнении показателей в динамике (зависимые переменные) применяли критерий Вилкоксона. Критический уровень доверительной вероятности, соответствующий статистическому значимому различию, составил 0,05. Поскольку относительный показатель динамики и его логарифм подчинялись нормальному распределению, то Δ и $\log_2\Delta$ были представлены в виде средней выборочной величины и ее ошибки. При повышении изучаемого параметра относительный показатель имел величину, превышающую 1, а соответствующее логарифмированное значение было положительным по знаку. При снижении параметра в динамике относительный показатель имел величину, менее 1, а соответствующее логарифмированное значение было отрицательным по знаку.

Согласно предложенному нами способу, на фоне приема препарата биологической терапии, отрицательное логарифмическое значение относительной величины можно расценить как прекращение ремоделирования костной ткани, то есть как купирование остеита.

Все больше данных свидетельствует о том, ремоделирование дыхательных путей в первую очередь считается следствием хронического повреждения или воспаления, которое приводит к стойким изменениям в структуре ткани [61, 135]. Иммуный ответ при ХРС имеет свойства пластичности или изменчивости, незавершенности: провоспалительное звено доминирует над противовоспалительным. При определённых условиях, ряд клеток становятся высокоактивными провоспалительными, способствуя ремоделированию [48]. Одним из способов снижения выраженности длительного локального воспалительного процесса может быть блокирование провоспалительного компонента, что возможно при использовании моноклональных антител, механизм действия которых связан со снижением активности воспалительного и пролиферативного процессов [191]. Дупилумаб ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13, что влечет за собой ограничение активации клеточного компонента эозинофильного воспаления. Реслизумаб, блокируя IL-5, предотвращает активацию, пролиферацию и миграцию эозинофилов. Неоостеогенез может быть конечной точкой хронического процесса Th2-воспаления, вызванного IL4, IL5 и IL13. Эозинофилы играют важную роль в процессе ремоделирования кости при ХРС с полипами, мигрируя в надкостницу и вызывая экспрессию TGF- β 1, утолщение надкостницы, повышение активности остеобластов и неоостеогенез [87, 158].

Блок эозинофильного воспаления быстро приводит к восстановлению целостности эпителиального барьера. Купируется пролиферация бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный отёк, субэпителиальная гиперплазия желёз, что клинически проявляется уменьшением объёма слизистой оболочки ОНП и полипов.

В отличие от быстрой перестройки эпителиальной ткани, ремоделирование мезенхимальной ткани приводит к стойким изменениям, таким, как фиброз, отложение коллагена и остеит [103, 218]. На сегодняшний день остеит рассматривается как основное проявление костного ремоделирования и его главными признаками считаются образование новой ткани и утолщение периоста

[170]. Это проявляется изменением толщины и плотности костных стенок ОНП. Согласно рентгенологическим и патологическим данным, остеит присутствует у 36–53% пациентов с ХРС [189], причем он характерен для резистентных к лечению форм с особой тяжестью заболевания [82]. Купирование воспалительной реакции в этом случае может привести не к восстановлению структуры и уменьшению толщины и плотности кости, а к остановке изменений.

В настоящее время продолжается исследование механизмов ремоделирования костной ткани и поиск маркеров ремоделирования при ХРС [77, 115, 169]. Исходя из вышеупомянутых исследований, купирование остеита на фоне применения биологического препарата может свидетельствовать об эффективности лечения и стать критерием назначения и отмены препарата.

Оценка динамики толщины задней стенки верхнечелюстной пазухи методом последовательной СКТ позволяет количественно верифицировать ремоделирование костной ткани, что может рассматриваться как морфологический маркер тяжести заболевания. Препараты, направленные на блокаду Th2-опосредованного воспаления, демонстрируют клиническую эффективность у пациентов с ХРС, в том числе купируют остеит стенок околоносовых пазух. Предложенный способ диагностики ремоделирования костной ткани при хроническом полипозном риносинусите является способом оценки эффективности проводимой терапии. Показанием к назначению, а также критерием оценки эффективности биологической терапии может служить оценка признаков костного ремоделирования стенок околоносовых пазух при ХРС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжёлым ХРС в условиях длительного наблюдения путем последовательной СКТ с мультипланарной реконструкцией и расчётом динамики линейных и денситометрических параметров стенок ОНП выявлены признаки костного ремоделирования.

2. Остеит стенок ОНП проявляется достоверным увеличением денситометрической плотности костных структур межпазушных перегородок лобных и клиновидных пазух, а также задних стенок верхнечелюстных пазух ($p \leq 0,05$), является маркером тяжести течения ХРС и ассоциируется с рефрактерностью к стандартной терапии.

3. Ремоделирование костной ткани при ХРС отражает прогрессирующий характер остеита и может быть определено по данным СКТ околоносовых пазух с помощью расчета динамики толщины задней стенки верхнечелюстной пазухи.

4. У пациентов с тяжелым ХРС, получающих генно-инженерную биологическую терапию в течении 12 месяцев, выявлено обратное развитие остеита стенок ОНП, что проявлялось замедлением процесса ремоделирования костной ткани по данным СКТ.

5. Тяжесть течения ХРС у пациентов с Th2-опосредованным воспалением проявляется признаками ремоделирования костных стенок ОНП, выявленных при СКТ; полученные критерии могут быть использованы в клинической практике для персонализированного контроля эффективности генно-инженерной биологической терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике ХРС необходимо выявлять ремоделирование костной ткани стенок ОНП для определения тяжести течения заболевания.

2. Для диагностики ремоделирования костной ткани пациенту с ХРС дважды необходимо выполнить СКТ ОНП с перерывом не менее 12 месяцев, с измерением толщины кости задней стенки верхнечелюстной пазухи в миллиметрах на одинаковом заданном уровне и рассчитать логарифм по основанию второй относительной величины $\Delta - \log_2 \Delta$, где $\Delta = K_2/K_1$, где K_1 – толщина кости в мм при первом исследовании, K_2 – толщина кости в мм при втором исследовании.

3. Наличие ремоделирования костной ткани при ХРС диагностируют при положительном логарифмированном значении относительной величины изменения толщины кости задней стенки верхнечелюстной пазухи.

4. Больным ХРС с диагностированными признаками ремоделирования костных стенок ОНП необходимо рассмотреть назначение препаратов генно-инженерной биологической терапии.

5. Пациентам с ХРС, получающим генно-инженерную биологическую терапию, необходимо проводить диагностику обратного развития остеита стенок ОНП, подтвержденного замедлением процесса ремоделирования костной ткани, для контроля ответа на проводимое лечение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

СКТ – спиральная компьютерная томография

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОНП – околоносовые пазухи

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

РС – риносинусит

ХПРС – хронический полипозный риносинусит

ХРС – хронический риносинусит

AFRS - аллергический грибковый риносинусит

CF – кистозный фиброз

CRSsNP – хронический риносинусит без назальных полипов

CRSwNP – хронический риносинусит с назальными полипами

ЕСР – эозинофильный катионный белок

IgE – иммуноглобулин E

IL-17 α – интерлейкин - 17 альфа

IL-18 – интерлейкин - 18

IL-1 β – интерлейкин - 1 β

IL-22 – интерлейкин - 22

IL-25 – интерлейкин - 25

IL-33 – интерлейкин - 33

IL-35 – интерлейкин - 35

IL-4 – интерлейкин - 4

IL-5 – интерлейкин - 5

IL-6 – интерлейкин - 6

IL-8 – интерлейкин - 8

ILС – врожденные лимфоидные клетки

INF γ – интерферон- γ

N-ERD – NASA-обостренная респираторная болезнь (НПВС- обостренная респираторная болезнь)

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста-бета

Th – Т-лимфоциты хелперы

TNF α – фактор некроза опухоли - альфа

Treg – регуляторные Т-лимфоциты

MPO – миелопероксидаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей / И.В. Стагниева, П.А. Статешная, Н.В. Бойко, С.Д. Стагниев // Российская ринология. – 2024. – Т. 32. – № 3. – С. 181-188.
2. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. – Москва, 2024. – 37с.
3. Возрастные особенности течения острого и хронического риносинусита / С.В. Рязанцев, И.М. Кириченко, Е.Л. Савлевич, В.И. Попадюк, Н.С. Козлова, А.И. Чернолев // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – № 1. – С. 64-72.
4. Гукасян, Е.Л. Новые возможности диагностики риносинусита: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гукасян Елена Леонидовна ; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2018. – 143 с.
5. Егоров, В.И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В.И. Егоров, Е.Л. Савлевич // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 7. – С. 850-856.
6. Затуливетрова, Д. О. Совершенствование диагностики хронического аденоидита у детей : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Затуливетрова Дарья Олеговна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ростов-на-Дону, 2025. – 136 с.
7. Иммунотропная терапия в лечении хронического полипозного риносинусита с сопутствующей бронхиальной астмой / Е.В. Безрукова, С.А. Артюшкин, Е.А. Варюшина, А.С. Симбирцев // Вестник оториноларингологии. – 2025. – Т. 90. – № 1. – С. 29-34.
8. Ким, И.А. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа / И.А. Ким, Е.В. Носуля, Д.Р. Рагимова // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87. – № 1. – С. 81-86.

9. Кирдеева, А.И. Особенности эндотипирования и фенотипирования хронического риносинусита / А.И. Кирдеева, С.Я. Косяков // Российская ринология. – 2017. – Т. 25. – № 2. – С. 58-63.
10. Киселева, Д. В. Аллергический ринит и T2-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: фенотипы и иммунобиологическая терапия : специальность 3.2.7. «Иммунология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Киселева Дарина Викторовна; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Екатеринбург, 2024. – 172 с.
11. Клинические рекомендации. Полипозный риносинусит. Возрастная категория: взрослые / И.А. Ким, Е.В. Носуля, С.В. Рязанцев, В.И. Егоров, С.А. Карпищенко, О.В. Карнеева, В.М. Свистушкин, Х.Т. Абдулкеримов, В.М. Авербух, И.В. Ткачук. – Москва, 2024. – 37 с.
12. Краткая история иммуногистохимии в дескриптивной и прескриптивной аналитике полипозного риносинусита / М.Ю. Коркмазов, М.А. Ленгина, Е.Л. Казачков, А.М. Коркмазов, В.И. Попадюк, Д.А. Учаев, Ю.В. Шворак, А.Э. Саитгалеева // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2025. – Т. 15. – № 2. – С. 219-228.
13. Мартынова, И. В. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом / И. В. Мартынова, Е. П. Карпова, Н. И. Капранов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90. – № 5. – С. 96-101.
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), онлайн версия. Принята 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. – URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 25.10.2024).
15. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе хронического риносинусита / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов, Ю.А. Дагиль, О.Ю. Бредова, К.В. Еремеева // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. – № 6. – С. 105-112.

16. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в слизистой оболочке околоносовых пазух у пациентов с хроническим риносинуситом без полипов / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, А.С. Деханов, Ю.А. Дагиль, Ю.А. Второва, Н.А. Гусева, Н.В. Воробьева, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2024. – Т. 45. – № 6. – С. 731-741.
17. Нейтрофильные внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза хронического риносинусита без полипов / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Б.В. Пинегин, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов, Ю.А. Дагиль, А.Р. Миронова // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – № 9. – С. 587-593.
18. Овчинников, А.Ю. Консервативная терапия острого и обострения хронического риносинусита / А.Ю. Овчинников, М.А. Понякина, И.Г. Колбанова // Consilium Medicum. – 2005. – Т.7. – № 10. – С. 816-820
19. Овчинников, А.Ю. Эффективность топических глюкокортикостероидов у больных полипозным риносинуситом / А.Ю. Овчинников, М.А. Эдже, М.Н. Потемкин // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22. – № 4 (125). – С. 124-132.
20. Особенности персистенции грибковых и бактериальных микроорганизмов в структуре грибковых тел околоносовых пазух / Н.В. Бойко, А.В. Гуров, И.В. Стагниева, С.А. Банников // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88. – № 3. – С. 34-37.
21. Оценка распространенности хронического риносинусита / А.А. Кривопапов, Н.В. Мороз, С.А. Артюшкин, П.А. Шамкина, Г.П. Захарова // Российская оториноларингология. – 2022. – № 21(5). – С. 91-98. – URL: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-91-98>.
22. Патент RU 2816051 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/52 (2006.01); A61B 5/00 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики хронического риносинусита у детей : N 2023132840 : заявл. 06.12.2023 : опубл. 26.02.2024 / П. А. Статешная, И. В. Стагниева // Google.Patents : сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2816051C1/ru>.
23. Пелишенко, Т. Г. Персонафицированное применение комплексных программ медицинской реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом :

- специальность 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация» : диссертация ... доктора медицинских наук / Пелищенко Татьяна Георгиевна; ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2025. – 293 с.
24. Пискунов, Г.З. Полипозный риносинусит / Г.З. Пискунов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 96. с. – ISBN: 978-5-9704-3933-3. – Текст : непосредственный.
25. Пискунов, С.З. Риносинусит / С.З. Пискунов, Г.З. Пискунов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2013. – 168 с. – ISBN 978-5-9986-0124-8. – Текст : непосредственный.
26. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации / Г. З. Пискунов, Н. А. Арефьева, С. А. Карпищенко [и др.]. – Москва : Российское общество ринологов, 2022. – 57 с. – Текст : непосредственный.
27. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2024.
28. Попадюк, В.И. Применение бактериофагов на гелевой основе в лечении хронического риносинусита без полипов. Вестник оториноларингологии / В.И. Попадюк, И.М. Кириченко, Н.С. Козлова // 2025. – Т. 90. – № 4. – С. 160-161.
29. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса / А.И. Крюков, Г.Ю. Царапкин, С.Г. Романенко, А.С. Товмасян, С.А. Панасов // Российская ринология. – 2017. – № 25(1). – С. 3-6. – URL: <https://doi.org/10.17116/rosrino20172513-6>.
30. Ремоделирование стенок околоносовых пазух при неинвазивном микозе / Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, С.А. Банников, О.Е. Лодочкина // Российская ринология. – 2021. – Т. 29. – № 3. – С. 134-136.
31. Ремоделирование стенок пазух при хроническом риносинусите с полипами по данным компьютерной томографии / Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, О.Е. Лодочкина, Е.А. Писаренко // Российская ринология. – 2024. –Т. 32. – № 3. – С. 195-201.
32. Роль эпителиальных аларминов в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при разных фенотипах полипозного

- риносинусита / В.И. Егоров, О.М. Курбачева, Г.Р. Сетдикова, Е.Ю. Савушкина, М.Е. Дынева, И.П. Шиловский, Е.Д. Тимотиевич, В.И. Ковчина, А.А. Никольский, М.У. Магомедов, М.Р. Хаитов // Российская оториноларингология. – 2024. – Т. 23. – № 6 (133). – С. 24-32.
33. Рязанцев, С.В. Острый синусит : клинические рекомендации / гл. ред. С.В. Рязанцев, О.В. Карнеева, Т.И. Гаращенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 30 с. – Текст : непосредственный.
34. Рязанцев, С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита / С.В. Рязанцев // Российская оториноларингология. – 2017. – № 2. – С. 162-169.
35. Свистушкин, В.М. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина // Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 113-119.
36. Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита / А.Ю. Овчинников, М.А. Эдже, И.Р. Израелян, М.Н. Потемкин // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 16. – С. 20-27.
37. Сравнительная оценка влияния азоксимера бромиды и хирургического лечения на качество жизни пациентов с хроническим риносинуситом без полипов / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, А.С. Деханов, А.Н. Никифорова // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – № 2. – С. 46-51.
38. Статешная, П. А. Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Статешная Паула Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ростов-на-Дону, 2024. – 155 с.
39. Терапевтические возможности антисептического средства на основе гипохлорита натрия в купировании симптомов обострения хронического риносинусита / В.И. Попадюк, М.А. Ленгина, А.М. Коркмазов, К.С. Зырянова, Н.В. Корнова // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 7. – С. 92-99.

40. Течение хронического риносинусита с синоназальным полипозом у пациентов с эозинофильной астмой на фоне лечения / Н. В. Бойко, Э. В. Чурюкина, О. Е. Лодочкина, О. П. Уханова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7. – № 2. – С. 103-109. – DOI 10.32364/2587-6821-2023-7-2-103-109.
41. Хаитов, Р. М. Иммунология; 4-е изд., перераб. и доп. / Р. М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 520 с. – ISBN 978-5-9704-6398-7. – Текст : непосредственный.
42. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации / Д.П. Поляков, Н.А. Дайхес, А.С. Юнусов, О.В. Карнеева, А.С. Петров, В.Д. Шерман, А.В. Черняк, Ю.В. Горинова // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 2. – С. 207-215.
43. Хронический риносинусит у детей / Н.В. Бойко, П.А. Статешная, Е.Л. Гукасян, С.Д. Стагниева // Российская ринология. – 2021. – Т. 29. – № 3. – С. 161-166.
44. Эндотипы хронического риносинусита у детей / И.В. Стагниева, П.А. Статешная, Н.В. Бойко, С.Д. Стагниева // Российская ринология. – 2024. – Т. 32. – № 2. – С. 82-88.
45. Эпидемиология хронических риносинуситов / П. А. Шамкина, А. А. Кривопапов, С. В. Рязанцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 188.
46. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / A. Miglani, Z.M. Soler, T.L. Smith, J.C. Mace [et al.] // Int Forum Allergy Rhinol. – 2023. – № 13(2). – P. 116-128. – doi: 10.1002/alr.23059.
47. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis / R.P. Kristjansson, S. Benonisdottir, Q.B. Davidsson [et al.] // Nat Genet. – 2019. – Vol. 51. – P. 267-276.
48. Airway epithelial dynamics in allergy and related chronic inflammatory airway diseases / A. Laulajainen-Hongisto, S.K. Toppila-Salmi, A. Luukkainen, R. Kern // Front. Cell Development. Biol. – 2020. – № 8. – P. 204. – doi:10.3389/fcell.2020.00204.

49. Airway inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: the united airways concept further supported / K. Håkansson, C. Bachert, L. Konge, S.F. Thomsen, A.E. Pedersen, S.S. Poulsen [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – № 10. – Art. e0127228.
50. Akdis, C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? / C.A. Akdis // *Nat Rev Immunol*. – 2021. – № 21. – P. 739-751.
51. Akdis, C.A. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / C.A. Akdis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131. – № 6. – P. 1479-1490.
52. Assessment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Development of the nasal polyp patient assessment scoring sheet tool / S. Alsaleh, N. Kamal, C. Hopkins [et al.] // *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. – 2024. – № 9(3). – Art. e1277. – doi: 10.1002/lio2.1277.
53. Association of mucosal organisms with patterns of inflammation in chronic rhinosinusitis / T. Chalermwatanachai, N. Zhang, G. Holtappels, C. Bachert // *PLoS One*. – 2015. – № 10. – Art. e0136068.
54. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clin Presentations in Chronic Rhinosinusitis / W. W. Stevens, A. T. Peters, B. K. Tan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol In practice*. – 2019. – Vol. 7. – № 8. – P. 2812-2820.
55. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthmasyndrome / J. Lötvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 355-360.
56. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis / R.J. Schlosser, T.L. Smith, J. Mace, Z.M. Soler // *Allergy*. – 2017. – № 72. – P. 483-491.
57. Bachert, C. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis / C. Bachert, L. Zhang, P. Gevaert // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – № 6. – P. 1431-1440. – doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.010.

58. Bachert, C. Phenotypes and emerging endotypes of chronic rhinosinusitis / C. Bachert, C.A. Akdis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – № 4. – P. 621-628. – doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.004.
59. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis / G.W. Canonica, T.W. Harrison, P. Chanez [et al.] // *Allergy*. – 2022. – № 77. – P. 150-161. – doi: 10.1111/all.14902.
60. Bhandarkar, N.D. The impact of osteitis on disease severity measures and quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis / N.D. Bhandarkar, J.C. Mace, T.L. Smith // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2011. – № 1(5). – P. 372–378.
61. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma / A. Banno, A.T. Reddy, S.P. Lakshmi, R.C. Reddy // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2020. – № 134. – P. 1063-1079. – doi: 10.1042/CS20191309.
62. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Bachert, N. Bhattacharyya, M. Desrosiers, A.H. Khan // *J Asthma Allergy*. – 2021. – № 14. – P. 127-134. – doi: 10.2147/JAA.S290424.
63. Busse, W.W. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma / W.W. Busse, E. Melen, A.N. Menzies-Gow // *Eur. Respir. Rev.* – 2022. – № 31. – Art. 210183. – doi: 10.1183/16000617.0183-2021.
64. Carr, T.F. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma / T.F. Carr, M. Kraft // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – № 121. – P. 414-420. – doi: 10.1016/j.anai.2018.07.029.
65. Changes in the Microbiome During Chronic Rhinosinusitis. / M. De Mezer, N. Chalama, C. Bratt [et al.] // *Pathogens*. – 2024. – № 14(1). – P.14. – doi: 10.3390/pathogens14010014.
66. Chiu, A.G. Disadvantages of minimal techniques for surgical management of chronic rhinosinusitis / A.G. Chiu, D.W. Kennedy // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2004. – № 12(1). – P. 38-42. – doi:10.1097/00020840-200402000-00011.
67. Chronic rhinosinusitis and the coagulation system / D.Y. Kim, S.H. Cho, T. Takabayashi, R.P. Schleimer // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2015. – № 7. – P. 421-430.

68. Chronic rhinosinusitis exacerbations are differentially associated with lost productivity based on asthma status / K.M. Phillips, R.W. Bergmark, L.P. Hoehle, D.S. Caradonna, S.T. Gray, A.R. Sedaghat // *Rhinology*. – 2018. – № 56. – P. 323-329.
69. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA2LEN study / D. Hastan, W.J. Fokkens, C. Bachert, R.B. Newson [et al.] // *Allergy*. – 2011– № 66. – P. 1216-1223.
70. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids / K.M. Phillips, L.P. Hoehle, R.W. Bergmark, A.P. Campbell, D.S. Caradonna, S.T. Gray [et al.] // *Rhinology*. – 2017. – № 55. – P. 211-217.
71. Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps and asthma / T.M. Laidlaw, J. Mullol, K.M. Woessner [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – № 9(3). – P. 1133-1141. – doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063.
72. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: how to identify eligible patients for biologics in clinical practice / M. Gelardi, C. Bocciolini, M. Notargiacomo, [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. – 2022. – № 42(1). – P. 75-81. – doi: 10.14639/0392-100X-N1699.
73. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota / T. Chalermwatanachai, R. Vilchez-Vargas, G. Holtappels [et al.] // *Sci. Rep*. – 2018. – № 8. – P. 7926. – doi: 10.1038/s41598-018-26327-2.
74. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin exacerbated respiratory disease / W.W. Stevens, A.T. Peters, A.G. Hirsch, C.M. Nordberg, B.S. Schwartz, D.G. Mercer [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2017. – №5. – P. 1061-1070.e3.
75. Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: a yardstick / S.S. Aceves, E.S. Dellon, M. Greenhawt, I. Hirano, C.A. Liacouras, J.M. Spergel // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. – 2022. – № 3. – P. 371-378. – doi: 10.1016/j.anai.2022.12.014.
76. Clinical outcomes and health-care resource use associated with reslizumab treatment in adults with severe eosinophilic asthma in real-world practice / M.E. Wechsler, S.P. Peters, T.D. Hill, R. Ariely [et al.] // *Chest*. – 2021. – № 159. – P. 1734-1746. – doi: 10.1016/j.chest.2020.11.060.

77. Clinical predictors of neo-osteogenesis in patients with chronic rhinosinusitis / Z. Huang, A. Hajjij, G. Li [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2015. – № 5(4). – P. 303–309.
78. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences / E.K. Cope, A.N. Goldberg, S.D. Pletcher, S.V. Lynch // *Microbiome.* – 2017. – № 5. – P. 53.
79. Computed tomography and histopathological evaluation of osteitis in rabbit models with rhinosinusitis / Y. Dong, B. Zhou, X. Wang [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2017. – № 137(5). – P. 534-540.
80. Contribution of epithelial cell dysfunction to the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Wynne, C. Atkinson, R.J. Schlosser, J.K. Mulligan // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2019. – № 33. – P. 782-790. – doi: 10.1177/1945892419868588.
81. Correlation of sino-nasal outcome test and nasal polyp score in dupilumab-treated chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. Mauthe, F.S. Ryser, C. Brühlmann [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2025. – № 282(1). – P. 207-218. – doi: 10.1007/s00405-024-08973-7.
82. Correlation of the Kennedy Osteitis Score to clinico-histologic features of chronic rhinosinusitis / K. Snidvongs, R. McLachlan, R. Sacks [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – № 3(5). – P. 369-375.
83. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal diseases in children with cystic fibrosis / M. C. Berkhout, F. Klerx-Melis, W. J. Fokkens, [et al.] // *Cyst Fibros.* – 2016. – Vol. 15. – P. 816-824.
84. CT analysis and histopathology of bone remodeling in patients with chronic rhinosinusitis / H.C. Cho, H.J. Min, H.X. Han [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* – 2006. – № 135. – P. 404-408. – doi:10.1016/j.otohns.2006.04.005.
85. Dennis, S.K. Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes / S.K. Dennis, K. Lam, A. Luong // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2016. – Vol. 1. – № 5. – P. 130-134.

86. Diagnosis and management of NSAID Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper / M. L. Kowalski, I. Agache, S. Bavbek [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – P. 28-39.
87. Differing roles for TGF-beta/Smad signaling in osteitis in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / M. Wang, T. Ye, N. Liang, Z. Huang, S. Cui, Y. Li [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2015. – № 29(5). – P. e152-e159.
88. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania / X. Wang, N. Zhang, M. Bo, G. Holtappels [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – № 138. – P. 1344-1353. – doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.041.
89. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation / A. Le Floch, J. Allinne, K. Nagashima [et al.] // *Allergy*. – 2020. – № 75. – P. 1188-1204. – doi: 10.1111/all.14151.
90. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / A.S. Paller, E.L. Simpson, E.C. Siegfried [et al.] // *Lancet*. – 2022. – № 400. – P. 908-919. – doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2.
91. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma / L.B. Bacharier, J.F. Maspero, C.H. Katelaris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – № 385. – P. 2230–2240. – doi: 10.1056/NEJMoa2106567.
92. Durrani, S.R. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives / S.R. Durrani, R.K. Viswanathan, W.W. Busse // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – № 128. – P. 439-448. – quiz 449-450. – doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.002.
93. Dynamics of helper CD4 T cells during acute and stable allergic asthma / Y. Lu, H. Kared, S.W. Tan [et al.] // *Mucosal. Immunol.* – 2018. – № 11. – P. 1640-1652. – doi: 10.1038/s41385-018-0057-9.
94. Effect of gut microbial composition and diversity on major inhaled allergen sensitization and onset of allergic rhinitis / T. Yamaguchi, A. Nomura, A. Matsubara [et al.] // *Allergol Int.* – 2023. – № 72. – P. 135-142. – doi: 10.1016/j.alit.2022.06.005.

95. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / S.F. Weinstein, R.K. Katial, P. Bardin [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2019. – № 7(2). – P. 589-596.e3. – doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.021.
96. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial / C. Bachert, J.K. Han, M.Y. Desrosiers [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2022. – № 149. – P. 1309e12–1317e12. – doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
97. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials / C. Bachert, J.K. Han, M. Desrosiers [et al.] // *Lancet.* – 2019. – № 394(10209). – P. 1638-1650.
98. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma / M.E. Wechsler, M.K. Ruddy, I.D. Pavord [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – № 385. – P. 1656-1668. – doi: 10.1056/NEJMoa2024257.
99. Efficacy and safety of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Q. Wu, L. Yuan, H. Qiu [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – № 11. – Art. e047344. – doi: 10.1136/bmjopen-2020-047344.
100. Emre, I.E. The radiologic evaluation of osteitis type and formation in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis / I.E. Emre, I. Celebi, I. Ercan // *Am J Rhinol Allergy.* – 2015. – № 29(6). – P. e201–204.
101. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications / C. Bachert, B. Marple, W. Hosemann [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice.* – 2020. – Vol. 8. – №5. – P. 1514-1519.
102. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity / T. Tsuda, Y. Maeda, M. Nishide, S. Koyama [et al.] // *Int. Immunol.* – 2019. – № 31. – P. 33-40. – doi: 10.1093/intimm/dxy061.

103. Eosinophils correlate with epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Wang, Y. Sun, C. Li, J. Qu, B. Zhou // *ORL*. – 2022. – № 84. – P. 70-80. – doi: 10.1159/000516847.
104. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development / I.H. Heijink, V.N.S. Kuchibhotla, M.P. Roffel, T. Maes, D.A. Knight, I. Sayers [et al.] // *Allergy*. – 2020. – № 75. – P. 1902-1917. – doi: 10.1111/all.14421.
105. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol, C. Bachert, I. Alobid, F. Baroody, N. Cohen [et al.] // *Rhinology*. – 2012. – № 50(1). – P.1-12. – doi: 10.4193/Rhino12.000.
106. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023 / W.J. Fokkens, A.S. Viskens, V. Backer [et al.] // *Rhinology*. – 2023. – Vol. 61. – № 3. – P. 194-202.
107. European position paper on diagnostic tools in rhinology / J. Rimmer, W.J. Fokkens, P. Hellings [et al.] // *Rhinology*. – 2019. – Suppl. 28. – P. 1-42.
108. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins, P.W. Hellings [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – № 58. – Suppl. 29. – P. 1-464.
109. Evaluating bone remodeling by measuring Hounsfield units in a rabbit model of rhinosinusitis: is it superior to measuring bone thickness? / Y. Dong, B. Zhou, Z. Huang [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2018. – № 8(11). – P. 1342-1348. – URL: <https://doi.org/10.1002/alr.22205>.
110. Evaluation of the clinical features and laboratory data of patients with severe asthma classified as super-responder or non super-responder to omalizumab treatment: a single-center real-life study / M.E. Cakmak, N. Öztop, O.O. Yeğit, Ö. Özdedeoğlu // *J Asthma*. – 2023. – № 60(10). – P. 1862-1868. – doi: 10.1080/02770903.2023.2196562.
111. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis / C. Hupin, S. Gohy, C. Bouzin, M. Lecocq, M. Polette, C. Pilette // *Allergy*. – 2014. – № 69. – P. 1540-1549.

112. Fractional exhaled nitric oxide as a marker of mucosal inflammation in chronic rhinosinusitis / T.F. Olonisakin, J.A. Moore, S. Barel [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2022. – № 36(4). – P. 465-472. – doi: 10.1177/19458924221080260.
113. Gastroesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance – pH monitoring / E. J. Katle, J. G. Hatlebakk, T. Grimstad [et al.] // *Rhinology.* – 2017. – Vol. 55. – P. 27-33.
114. GINA 2019: a fundamental change in asthma management / H.K. Reddel, J.M. FitzGerald, E.D. Bateman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53. – P.1901046.
115. Global osteitis scoring scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery / C. Georgalas, W. Videler, N. Freling, W. Fokkens // *Clin Otolaryngol.* – 2010. – № 35(6). – P. 455-461.
116. Gour, N. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease / N. Gour, M. Wills-Karp // *Cytokine.* – 2015. – № 75. – P. 68-78. – doi: 10.1016/j.cyto. 2015.05.014.
117. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J.A. Poposki, A.I. Klingler, B.K. Tan, P. Soroosh, H. Banie, G. Lewis [et al.] // *Immun Inflamm Dis.* – 2017. – № 5. – P. 233-243.
118. Ha, E.V.S. Novel therapies to inhibit mucus synthesis and secretion in airway hypersecretory diseases / E.V.S. Ha, D.F. Rogers // *Pharmacology.* – 2016. – № 97. – P. 84-100. – doi: 10.1159/000442794.
119. Hammad, H. The basic immunology of asthma / H. Hammad, B.N. Lambrecht // *Cell.* – 2021. – № 184. – P. 1469-1485. – doi: 10.1016/j.cell. 2021.02.016.
120. Han, J. K. Subclassification of chronic rhinosinusitis / J. K. Han // *Laryngoscope.* – 2013. – Vol. 123. – Suppl. 2. – P. S15-27.
121. Hellings, P.W. Epithelial barriers in allergy and asthma / P.W. Hellings, B. Steelant // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – № 145. – P. 1499-1509. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
122. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis / D.W. Kennedy, B.A. Senior, F.H. Gannon [et al.] // *Laryngoscope.* – 1998. – № 108 (4 Pt 1). – P. 502-507. – URL: <https://doi.org/10.1097/00005537-199804000-00008>.

123. Holgate, S.T. Epithelium dysfunction in asthma / S.T. Holgate // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – № 120. – P. 1233-1244.
124. Hounsfield, G.N. Computed medical imaging / G.N. Hounsfield // *Science.* – 1980. – № 210. – P. 22-28.
125. Hu, H. Prunetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production and MUC5AC expression by inactivating the TLR4/MyD88 pathway in human nasal epithelial cells / H. Hu, H. Li // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 106. – P. 1469-1477.
126. Human airway epithelial cells express a functional IL-5 receptor / K.T. Barretto, R.A. Brockman-Schneider, I. Kuipers, S. Basnet, Y.A. Bochkov, M.C. Altman [et al.] // *Allergy.* – 2020. – № 75. – P. 2127-2130.
127. Human dendritic cells: their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy / T.A. Patente, M.P. Pinho, A.A. Oliveira, [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – № 9. – Art. 3176. – doi:10.3389/fimmu.2018.03176.
128. Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis / H.Y. Kim, H.J. Dhong, H.J. Lee [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2006. – № 135(1). – P. 94-99.
129. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis / Z.M. Soler, J.M. Hyer, V. Ramakrishnan [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2015. – Vol. 5. – № 5. – P. 399-407.
130. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis / L. Derycke, N. Zhang, G. Holtappels [et al.] // *J Cystic Fibrosis.* – 2012. – Vol. 11. – P. 193-200.
131. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplass, T. Van Zele [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – № 5. – P. 1449-1456.e4.
132. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis / R. Orlandi, T. Kingdom, P. Hwang [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – Vol. 6. – S.1. – P. S22-S209.

133. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021 / R. R. Orlandi, T. T. Kingdom, T. L. Smith [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 213-739.
134. Jiao, J. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis / J. Jiao, C. Wang, L. Zhang // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 679-688.
135. Joseph, C. Pathobiology of airway remodeling in asthma: the emerging role of integrins / C. Joseph, A.L. Tatler // *J Asthma Allergy.* – 2022. – № 15. – P. 595–610. – doi: 10.2147/JAA.S267222.
136. Kariyawasam, H. Dupilumab: Clinical Efficacy of Blocking IL-4/IL-13 Signalling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / H. Kariyawasam, L.K. James, S.B. Gane // *Drug Design, Development and Therapy.* – 2020. – № 14. – P. 1757-1769.
137. Kato, A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases / A. Kato // *Chest.* – 2019. – № 156. – P. 141-149. – doi: 10.1016/j.chest.2019.04.101.
138. Kato, A. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis / A. Kato, R.P. Schleimer, B.S. Bleier // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2022. – № 149. – P. 1491-1503. – doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.016.
139. Khawar, M.B. IL-32: A Novel Plur ipotent I nflammator y Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis / M.B. Khawar, M.H. Abbasi, N. Sheikh // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – Art. 8413768.
140. Kim, D.H. Comparative Effectiveness of Dupilumab Versus Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Polyps: Systematic Review and a Meta-Analysis / D.H. Kim, G. Stybayeva, S.H. Hwang // *Am J Rhinol Allergy.* – 2024. – № 38(6). – P. 428-436. – doi: 10.1177/ 19458924241272978.
141. Kim, D.W. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine / D.W. Kim, S.H. Cho // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2017. – № 9. – P. 299-306.
142. Kuruvilla, M.E. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease / M.E. Kuruvilla, F.E. Lee, G.B. Lee // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2021. – № 56. – P. 219-233. – doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.

143. Laidlaw, T.M. Updates on immune mechanisms in aspirin-exacerbated respiratory disease / T.M. Laidlaw, J.A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* – – № 151(2). – P. 301-309. – doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.021.
144. Lam, K. The etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis: a review of current hypotheses / K. Lam, R. Schleimer, R.C. Kern // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2015. – № 15. – P. 41.
145. Legrand, F. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects / F. Legrand, A.D. Klion // *J Allergy Clin Immunol Pract.* –2015. – № 3(2). – P. 167-174. – doi:10.1016/j.jaip.2015.01.013.
146. Long-term sinonasal outcomes after endoscopic skull base surgery with nasoseptal flap reconstruction / C.A. Riley, A. Tabae, L. Conley [et al.] // *Laryngoscope.* – 2019. – № 129(5). – P. 1035-1040. – doi: 10.1002/lary.27637.
147. Longitudinal analysis of sinus microbiota post endoscopic surgery in patients with cystic fibrosis and chronic rhinosinusitis: a pilot study / B. Wagner Mackenzie, C. Dassi, A. Vivekanandan, M. Zoing, R.G. Douglas, K. Biswas // *Respir Res.* – 2021. – № 22. – P. 106.
148. Lund, V. Staging in chronic rhinosinusitis / V. Lund, I.S. Mackay // *Rhinology.* – 1993. – № 31. – P. 183-184.
149. Mapping atopic dermatitis and anti-IL-22 response signatures to type 2-low severe neutrophilic asthma / Y.E. Badi, A.B. Pavel, S. Pavlidis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2022. – № 149. – P. 89-101. – doi: 10.1016/j.jaci. 2021.04.010.
150. McDowell, P.J. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma / P.J. McDowell, L.G. Heaney // *Allergy.* – 2020. – № 75. – P. 302–310. – doi: 10.1111/all.13966.
151. Meaningful changes for efficacy outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Braid, L. Islam, C. Gugiu, T.A. Omachi, H. Doll // *World Allergy Organ J.* – 2023. – № 16(5). – P. 100776. – doi: 10.1016/j.waojou.2023.100776.
152. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review / Y. Yang, M. Jia, Y. Ou, I.M. Adcock, X. Yao // *Clin Respir J.* – 2021. – № 15(10). – P. 1027-1045. – doi: 10.1111/crj.13407.

153. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T. Cattaert [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – № 128. – P. 989-995.
154. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis / W.J. Fokkens, J. Mullol, D. Kennedy [et al.] // *Allergy*. – 2022. – № 78. – P. 812-821. – doi: 10.1111/all.15434.
155. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a real-world snapshot on clinical markers and timing of response / M. Caminati, L. Cegolon, A. Vianello [et al.] // *Expert Rev. Respiratory Med.* – 2019. – № 13. – P. 1205-1212. – doi: 10.1080/17476348.2019.1676734.
156. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease / K.M. Buchheit, E. Lewis, D. Gakpo, J. Hacker, A. Sohail, F. Taliaferro [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – № 148. – P. 574-584.
157. Messerklinger, W. Die rolle der lateralen nasenwand in der pathogenese, diagnose und therapie der rezidivierenden und chronischen rhinosinusitis / W. Messerklinger // *Laryngol Rhinol Otol.* – 1987. – Vol. 66. – P. 293-299.
158. Microarray analysis of the genes associated with osteitis in chronic rhinosinusitis / C. Gunel, B.S. Bleier, G. Bozkurt, N. Eliyatkin // *Laryngoscope*. – 2017. – № 127(3). – P. E85–90.
159. Microbiota in health and diseases / K. Hou, Z.X. Wu, X.Y. Chen [et al.] // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2022. – № 7. – P. 135. – doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
160. Microbiotyping the sinonasal microbiome / A. Bassiouni, S. Paramasivan, A. Shiffer [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 137.
161. MicroRNAs as potential regulators of immune response networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Canas, J.M. Rodrigo-Munoz, B. Sastre [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – Art. 608666. – doi: /fimmu.2020.608666.
162. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review / N. Tsetsos, J.K. Goudakos, D. Daskalakis [et al.] // *Rhinology*. – 2018. – № 56(1). – P. 11-21. – doi: 10.4193/Rhino17.156.

163. Mullard, A. FDA approves first-in-class TSLP-targeted antibody for severe asthma / A. Mullard // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2022. – № 21. – P. 89. – doi: 10.1038/d41573-022-00013-5.
164. Nasal Bacteriomes of Patients with Asthma and Allergic Rhinitis Show Unique Composition, Structure, Function and Interactions / M. Perez-Losada, E. Castro-Nallar, J. Laerte Boechat [et al.] // *Microorganisms.* – 2023. – № 11(3). – P. 683. – doi: 10.3390/microorganisms11030683.
165. Nasal micro-environments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage / M. Yan, S.J. Pamp, J. Fukuyama [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2013. – № 14. – P. 631-640.
166. Nathan, R.A. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R.A. Nathan, C.A. Sorkness, M. Kosinski // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – № 113. – P. 59-65.
167. New bone formation in unilateral rhinosinusitis / S.H. Cho, S.Y. Kim, K.Y. Lee, H.C. Lee // *Am J Rhinol.* – 2007. – № 21(1). – P. 37-39.
168. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis / I. Striz, K. Golebski, Z. Strizova, S. Loukides [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2023. – № 137(9). – P. 727-753. – doi: 10.1042/CS20190281.
169. Osteitic bone: A surrogate marker of eosinophilia in chronic rhinosinusitis / K. Snidvongs, R. McLachlan, D. Chin [et al.] // *Rhinol. J.* – 2012. – № 50. – P. 299-305. – doi: 10.4193/rhin12.022.
170. Osteitis and chronic rhinosinusitis: a review of the current literature / N. Leung, T.A.R. Mawby, H. Turner, A. Qureishi // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2016. – № 273. – P. 2917-2923. – doi:10.1007/s00405-015-3817-0.
171. Osteitis and mucosal inflammation in a rabbit model of sinusitis / C.A. De Campos, E.L. Dolci, Ld. Silva, J.E. Dolci [et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2015. – №81(3). – P. 312-320. – doi: 10.1016/j.bjorl. 2015.03.003.

172. Pavord, I.D. Controversies in allergy: choosing a biologic for patients with severe asthma / I.D. Pavord, N.A. Hanania, J. Corren // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2022. – № 10. – P. 410-419. – doi: 10.1016/j.jaip. 2021.12.014.
173. Periostin as a marker of mucosal remodelling in chronic rhinosinusitis / J.A. Ebenezer, J.M. Christensen, B.G. Oliver [et al.] // *Rhinology.* –2017. – № 55(3). – P. 234-241.
174. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis / R.C. Kern, D.B. Conley, W. Walsh [et al.] // *Am J Rhinol.* – 2008. – № 22. – P. 549–559.
175. Potential biomarkers for NSAID-exacerbated respiratory disease / H. Park, Y. Choi, C.G. Jung, H.S. Park / *Mediators Inflamm.* – 2017. – № 2017. – Art. 8160148. – doi: 10.1155/2017/8160148.
176. Powell, W.S. Eicosanoid receptors as therapeutic targets for asthma / W.S. Powell // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2021. – № 135. – P. 1945-1980. – doi:10.1042/CS20190657.
177. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study / C. M. Philpott, S. Erskine, C. Hopkins [et al.] // *Respiratory research.* – 2018. – Vol. 19. – P. 129.
178. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma / J.E. Kavanagh, A.P. Hearn, J. Dhariwal [et al.] // *Chest.* – 2021. – № 159. – P. 496-506. – doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
179. Real-world effectiveness of dupilumab in a European cohort of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CHRINOSOR) / S.F. Seys, S. Schneider, J. de Kinderen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2025. – № 155(2). – P. 451-460. – doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.016.
180. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial / C. Bachert, A.R. Sousa, V. J. Lund [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – P. 1024-1031.e14.
181. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients / P. Wawrzyniak, M. Wawrzyniak, K. Wanke, M.

- Sokolowska [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – № 139. – P. 93-103. – doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.050.
182. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials / M. Castro, J. Zangrilli, M.E. Wechsler [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2015. – № 3(5). – P. 355-366. – doi: 10.1016/S22132600(15)00042-9.
183. Results of personalized biological therapy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and severe uncontrolled bronchial asthma - real-life study / E. Juraszoltys, A. Niemiec-Gorska, J. Glück [et al.] // *Otolaryngol Pol.* – 2025. – № 79(2). – P. 1-6. – doi: 10.5604/01.3001.0054.9674.
184. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications / D. Robinson, M. Humbert, R. Buhl, A.A. Cruz, H. Inoue, S. Korom [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2017. – № 47. – P. 161-175.
185. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation / H. Hong, S. Liao, F. Chen, Q. Yang [et al.] // *Allergy.* – 2020. – № 75. – P. 2794-2804. – doi: 10.1111/all.14526.
186. Ryman, J.T. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies / J.T. Ryman, B. Meibohm // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2017. – № 6(9). – P. 576-588. – doi: 10.1002/psp4.12224.
187. Schleimer, R.P. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases / R.P. Schleimer, S. Berdnikovs // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – P. 1752-1761.
188. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics / K. Takahashi, K. Meguro, H. Kawashima, D. Kashiwakuma, S.I. Kagami, S. Ohta [et al.] // *J. Asthma.* – 2019. – № 56. – P. 236-243. – doi: 10.1080/02770903.2018.1455855.
189. Snidvongs, K. Osteitis in Chronic Rhinosinusitis / K. Snidvongs, R. Sacks, R.J. Harvey // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2019. – № 19. – P. 24. – doi: 10.1007/s11882-019-0855-5.

190. Soumelis, V. The discovery of human TSLP as a critical epithelial cytokine in type 2 immunity and allergic disease / V. Soumelis, Y.J. Liu // *Nat. Immunol.* – 2020. – № 21. – P. 1471-1473. – doi: 10.1038/s41590-020-0720-7.
191. Stammberger, H. Functional endoscopic nasal and paranasal sinus surgery. The Messerklinger technique / H. Stammberger. – Toronto-Philadelphia: B. C. Decker, 1991. – 552 p. – ISBN 978-0941158961.
192. Staphylococcus aureus biofilm exoproteins are cytotoxic to human nasal epithelial barrier in chronic rhinosinusitis / B.S. Panchatcharam, C.M. Cooksley, M. Ramezanpour [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – № 10. – P. 871-883.
193. Staphylococcus aureus enhances the tight junction barrier integrity in healthy nasal tissue, but not in nasal polyps / C. Altunbulakli, R. Costa, F. Lan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – № 142. – P. 665-668.e8.
194. Staphylococcus aureus induces a mucosal type 2 immune response via epithelial cell-derived cytokines / F. Lan, N. Zhang, G. Holtappels [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 198. – P. 452-463.
195. Staphylococcus aureus V8 protease disrupts the integrity of the airway epithelial barrier and impairs IL-6 production in vitro / J. Murphy, M. Ramezanpour, N. Stach [et al.] // *Laryngoscope.* – 2018. – № 128. – P. E8-15.
196. Steroid-resistant human inflammatory ILC2s are marked by CD45RO and elevated in type 2 respiratory diseases / E.K. Van der Ploeg, K. Golebski, M. van Nimwegen [et al.] // *Sci. Immunol.* – 2021. – № 6. – P. eabd3489. – doi: 10.1126/sciimmunol.abd3489.
197. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy / G. Brusselle, J. Canvin, S. Weiss [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2017. – № 3(3). – Art. 00004–2017. – doi:10.1183/23120541.00004-2017.
198. Striz, I. Cytokines of the IL-1 family: recognized targets in chronic inflammation underrated in organ transplantations / I. Striz // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2017. – № 131. – P. 2241-2256. – doi: 10.1042/CS20170098.
199. Svenningsen, S. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma/ S. Svenningsen, P. Nair // *Front. Med. (Lausanne).* – 2017. – № 4. – P. 158. – doi: 10.3389/fmed.2017.00158.

200. Systems biology and clinical practice in respiratory medicine. The Twain Shall Meet / C. Thamrin, U. Frey, D.A. Kaminsky, H.K. Reddel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – № 194. – P. 1053–1061. – doi: 10.1164/rccm.201511-2288PP.
201. Sze, E. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma / E. Sze, A. Bhalla, P. Nair // *Allergy*. – 2020. – P. 75. – P. 311-325. – doi: 10.1111/all.13985.
202. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal / Z. Diamant, W. Aalders, A. Parulekar, L. Bjermer [et al.] // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2019. – № 25. – P. 121-127. – doi: 10.1097/MCP.0000000000000544.
203. Temporal instability of the post-surgical maxillary sinus microbiota / I. Koutsourelakis, A. Halderman, S. Khalil [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2018. – № 18. – P. 441.
204. Tezepelumab in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps / B.J. Lipworth, J.K. Han, M. Desrosiers [et al.] // *N Engl J Med.* – 2025. – № 392(12). – P. 1178-1188. – doi: 10.1056/NEJMoa2414482.
205. TGF-beta1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps through microRNA-182 / W. Jiang, C. Zhou, C. Ma, Y. Cao, G. Hu, H. Li // *Asian Pac J Allergy Immunol.* – 2021, Dec 26.
206. Th2/Th17 cytokine profile in phenotyped Greek asthmatics and relationship to biomarkers of inflammation / K. Domvri, K. Porpodis, G. Tzimagiorgis [et al.] // *Respir. Med.* – 2019. – № 151. – P. 102–110. – doi: 10.1016/j.rmed.2019.03.017.
207. Th17/Treg imbalance is associated with reduced indoleamine 2,3 dioxygenase activity in childhood allergic asthma / Y. Hu, Z. Chen, J. Zeng [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2020. – № 16. – P. 61. – doi: 10.1186/s13223-020-00457-7.
208. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management / I.D. Pavord, S. Afzalnia, A. Menzies-Gow [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2017. – № 47. – P. 148-160. – doi: 10.1111/cea.12881.
209. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps / A. Khan, G. Vandeplass, T.M.T. Huynh [et al.] // *Rhinology.* – 2019. – № 57. – P. 32-42. – doi: 10.4193/Rhin17.255.

210. The gut microbiome of adults with allergic rhinitis is characterised by reduced diversity and an altered abundance of key microbial taxa compared to controls / A.M. Watts, N.P. West, P. Zhang, P.K. Smith [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2021. – № 182. – P. 94-105. – doi: 10.1159/000510536.
211. The importance of timely diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease for patient health and safety / K. Buchheit, J.C. Bensek, E. Lewis [et al.] // *World J. Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020. – № 6. – P. 203-206. – doi: 10.1016/j.wjorl.2020.07.003.
212. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study / J.T. Lee, D.W. Kennedy, J.N. Palmer [et al.] // *Am J Rhinol.* – 2006. – № 20(3). – P. 278–282.
213. The prevalence of subtypes of type 2 inflammation in an unselected population of patients with severe asthma / L. Frossing, A. Silberbrandt, A. Von Bulow [et al.] // *Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – № 9. – P. 1267-1275. – doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.051.
214. The radiologic evaluation of bony density change in chronic rhinosinusitis / P. Tian, H. Zou, X. Liu, Q.J. Chen [et al.] // *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2016. – №30(22). – P. 1793-1796.
215. Tiotiu, A. Biomarkers in asthma: state of the art / A. Tiotiu // *Asthma Res. Pract.* – 2018. – № 4. – P. 10. – doi: 10.1186/s40733-018-0047-4.
216. Transforming growth factor-beta1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Jiao, M. Wang, S. Duan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – P. 1160-3.e9.
217. Unraveling the role of the microbiome in chronic rhinosinusitis / A.J. Psaltis, B.W. Mackenzie, E.K. Cope, V.R. Ramakrishnan // *J Allergy Clin Immunol.* – 2022. – № 149. – P. 1513-1521.
218. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited / K. Samitas, A. Carter, H.H. Kariyawasam, G. Xanthou // *Allergy.* – 2018. – № 73. – P. 993-1002. – doi: 10.1111/all.13373.

219. Urine leukotriene E4: implications as a biomarker in chronic rhinosinusitis / G. Choby, C.M. Low, J.M. Levy [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2022. – № 166. – P. 224-232. – doi: 10.1177/01945998211011060.
220. Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma: an official american thoracic society clinical practice guideline / S.B. Khatri, J.M. Iaccarino, A. Barochia [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – № 204. – P. e97–e109. – doi: 10.1164/rccm.202109-2093ST.
221. Variability of the microbiota in chronic rhinosinusitis: a scoping review / F. Ccami-Bernal, F. Barriga-Chambi, Z.N. Ortiz-Benique [et al.] // *OTO Open.* – 2024. – № 8(4). – Art. e70029. – doi: 10.1002/oto2.70029.
222. Wagenmann, M. Dupilumab improved objective and patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and complete nasal obstruction / M. Wagenmann, J.A. Jacob-Nara // *Explor Asthma Allergy.* – 2024. – № 2. – P. 363-372.
223. Wan, X.C. Biomarkers in severe asthma / X.C. Wan, P.G. Woodruff // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2016. – № 36. – P. 547-557. – doi: 10.1016/j.iac.2016.03.004.
224. Wenzel, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S.E. Wenzel // *Nat. Med.* – 2012. – № 18. – P. 716-725. – doi: 10.1038/nm.2678.
225. Weston, C.A. Differential expression of functional chemokine receptors on human blood and lung group 2 innate lymphoid cells / C.A. Weston, B.M.J. Rana, D.J. Cousins // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – № 143. – P. 410e9–413e9. – doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.030.
226. White Paper on European Patient Needs and Suggestions on Chronic Type 2 Inflammation of Airways and Skin by EUFOREA / L. De Prins, U. Raap, T. Mueller [et al.] // *Front Allergy.* – 2022. – № 3. – Art. 889221. – doi: 10.3389/falgy.2022.889221.
227. Woo, S.D. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD): from pathogenesis to improved care / S.D. Woo, Q.Q. Luu, H.S. Park // *Front. Pharmacol.* – 2020. – № 11. – P. 1147. – doi: 10.3389.

228. Wu, D. Progression from nasal polyps to adult-onset asthma: a different process from atopic march? / D. Wu, B.S. Bleier, Y. Wei // *Rhinology Online*. – 2018. – № 1. – P. 22-29.
229. Yuksel, H. Airway epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis and prognosis of respiratory tract diseases in childhood and adulthood / H. Yuksel, A. Turkeli // *Tissue Barriers*. – 2017. – № 5. – Art. e1367458. – doi: 10.1080/21688370.2017.1367458.