

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ТКАНИ НОСОВЫХ ПОЛИПОВ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОНТРОЛЯ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Савлевич Е.Л.^{1,2}, Любимова Е.В.³, Зурочка А.В.^{4,5},
Митрофанова Е.С.⁶, Шиловский И.П.⁷

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

³ ООО «ЛОР клиника», г. Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

⁶ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

⁷ ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме. На сегодняшний день рецидивы полипозного риносинусита (ПРС) остаются неразрешенной проблемой. Поэтому необходима идентификация пациентов с неконтролируемым течением ПРС.

Цель работы – изучить цитокиновый профиль носовых полипов и клинические характеристики у пациентов с разной степенью медикаментозного контроля полипозного риносинусита.

У 99 пациентов с ПРС выполнена эндоскопическая полипотомия полости носа. В ткани полипа методом мультиплексного анализа исследовался уровень белков интерферона IFN γ , интерлейкина IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-13, фактора некроза опухоли TNF α , и трансформирующих факторов роста TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. Пациенты проходили лечение, согласно алгоритму ступенчатой терапии

Адрес для переписки:

Савлевич Елена Леонидовна
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.
Тел.: 8 (985)-145-27-45.
E-mail: savllena@gmail.com

Address for correspondence:

Elena L. Savlevich
Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation
19/1A, Marshal Timoshenko St
Moscow
121359 Russian Federation
Phone: +7 (985)-145-27-45.
E-mail: savllena@gmail.com

Образец цитирования:

Е.Л. Савлевич, Е.В. Любимова, А.В. Зурочка, Е.С. Митрофанова, И.П. Шиловский «Цитокиновый профиль ткани носовых полипов и клиническая характеристика пациентов с разной степенью медикаментозного контроля и тяжести течения полипозного риносинусита» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 533-544.
doi: 10.15789/1563-0625-CPO-2914

© Савлевич Е.Л. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.L. Savlevich, E.V. Lyubimova, A.V. Zurochka, E.S. Mitrofanova, I.P. Shilovskiy “Cytokine profile of nasal polyps and clinical characteristics of patients with polypous rhinosininitis at different degree of therapeutic control and disease severity”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 533-544. doi: 10.15789/1563-0625-CPO-2914

© Savlevich E.L. et al., 2024
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CPO-2914

ПРС [9], через 5 лет наблюдения на основании степени медикаментозного контроля ПРС были распределены группы. 1-я группа — больные с легким течением ПРС, получали лечение по I и II ступени алгоритма за весь период наблюдения. 2-я группа — ПРС средней степени тяжести, терапия ПРС соответствовала II или III ступени алгоритма. 3-я группа — пациенты с тяжелым течением ПРС, с одним или несколько курсов лечения по IV ступени алгоритма. Повторно проведено анкетирование по опроснику SNOT-22, эндоскопический осмотр, оценка клинических симптомов. При наличии бронхиальной астмы (БА) ее контроль оценивали по опроснику ACQ-7. Проведен анализ первоначального цитокинового профиля в носовых полипах этих пациентов по группам.

Результаты:

1. Через 5 лет в 1-й группе с легким течением ПРС наблюдалась минимальная выраженность заложенности носа, нарушения обоняния, наименьшее снижение уровня качества жизни (SNOT-22). Продолжительность БА была меньше, чем в 3-й группе, отмечался хороший уровень ее медикаментозного контроля. В цитокиновом профиле полипов была высокая концентрация IL-4, средние значения IL-1 β , TNF α , IFN γ и минимальные значения TGF- β 1.

2. Во 2-й группе при ПРС средней степени тяжести были более выраженные нарушения обоняния, заложенность носа и ухудшение качества жизни. Уровень медикаментозного контроля БА был ниже, чем в 1-й группе. Выявлена максимальная концентрация белков IFN γ , IL-1 β , TNF α , IL-5, TGF- β 1 и TGF- β 2.

3. В 3-й группе с плохим медикаментозным контролем ПРС получены максимальные баллы SNOT-22, затруднения носового дыхания, снижение обоняния. Длительность БА выше, а уровень ее медикаментозного контроля ниже по сравнению с 1-й группой. В ткани полипов выявлен минимальный уровень IFN γ , IL-1 β , TNF α , IL-4 и IL-5, TGF- β 2 и TGF- β 3.

4. Лечение пациентов в зависимости от клинических фенотипов ПРС по наличию или отсутствию респираторной аллергии или БА позволяет улучшить медикаментозный контроль и снизить рецидив ПРС.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, цитокины, бронхиальная астма, степень медикаментозного контроля, мультиплексный анализ, рецидив, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SNOT-22

CYTOKINE PROFILE OF NASAL POLYPS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUSITIS AT DIFFERENT DEGREE OF THERAPEUTIC CONTROL AND DISEASE SEVERITY

Savlevich E.L.^{a, b}, Lyubimova E.V.^c, Zurochka A.V.^{d, e}, Mitrofanova E.S.^f, Shilovskiy I.P.^g

^a Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

^b Moscow M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

^c LLC "ORL Clinic", Yekaterinburg, Russian Federation

^d Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^e South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

^f Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Russian Federation

^g State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. The issues of recurrences in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) still remain unresolved. Therefore, detection patients with uncontrolled clinical course of CRSwNP is required. The aim of the present study was to assess cytokine profile in nasal polyps as well as clinical characteristics of patients with CRSwNP at varying levels of therapeutic control.

The study included 99 patients with chronic rhinosinusitis. The contents of interferon $IFN\gamma$, interleukin $IL-1\beta$, $IL-4$, $IL-5$, $IL-13$, tumor necrosis factor $TNF\alpha$, transforming growth factors $TGF-\beta1$, $TGF-\beta2$, $TGF-\beta3$ were measured in polyp tissue samples by means of multiplex analysis. The patients were treated according to a stepwise CRSwNP therapeutic algorithm [9]. Following observation for 5 years, all patients were divided into groups, as based on medical control degree. Group 1 included patients with mild CRSwNP, who mainly received stage I and II treatment for the entire observation period. Group 2 was presented by moderate- severity CRSwNP, with stage II or III therapy according to the referred algorithm. Group 3 included the patients with severe CRSwNP who received one or more stage IV courses. The patients underwent repeated SNOT-22 questionnaire, endoscopic examination, clinical assessment. In case of bronchial asthma (BA), ACQ-7 was repeated. Initial cytokine profile of nasal polyps was analyzed by the mentioned clinical groups.

Results:

1. After 5 years of observations in group 1 (mild CRSwNP), we found a minimal decrease in quality of life (SNOT-22), severity of nasal congestion, or smell impairment. Bronchial asthma duration in these patients was significantly lower compared to group 3, the patients had better asthma control level. Cytokine profile of nasal polyps was characterized by the highest $IL-4$ concentration, average values $IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ and minimal $TGF-\beta1$ values.

2. In group 2 (moderate CRSwNP), we noted more pronounced impairment of smell, nasal congestion and quality of life. Bronchial asthma was less controlled than in group 1. The maximal concentrations of $IFN\gamma$, $IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IL-5$, $TGF-\beta1$, $TGF-\beta2$ were registered.

3. In group 3 with poor CRSwNP control, the highest SNOT-22 scores, severity of difficulty in nasal breathing, impaired sense of smell were revealed. Duration of bronchial asthma was longer, with lowest levels of medical control. In nasal polyps, minimal levels of $IFN\gamma$, $IL-1\beta$, $TNF\alpha$, $IL-4$, $IL-5$, $TGF-\beta2$, $TGF-\beta3$ were noted.

4. Treatment of patients depending on the clinical phenotypes of CRSwNP in the presence/absence of allergic rhinitis or bronchial asthma may improve control and reduce incidence of relapses in CRSwNP.

Keywords: chronic rhinosinusitis, nasal polyps, cytokines, asthma, medical control level, multiplex analysis, recurrence, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, SNOT-22

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00272; URL: <https://rscf.ru/project/19-15-00272>.

Введение

ПРС представляет собой гетерогенное заболевание слизистой оболочки околоносовых пазух и характеризуется аккумуляцией воспалительных клеток, высвобождающих большое количество цитокинов в ткани, на основании чего выделяют различные эндотипы заболевания [17]. На сегодняшний день, несмотря на медикаментозное и хирургическое лечение, рецидивы полипозного риносинусита (ПРС) остаются неразрешенной проблемой, их частота при хирургическом лечении колеблется от 4% до 60%, независимо от используемой хирургической техники [20, 21]. Поэтому идентификация пациентов, склонных к неконтролируемому течению ПРС, облегчает выбор лечения и улучшает его эффективность.

Есть данные, что пациенты с редким рецидивом ПРС демонстрируют смешанный паттерн цитокинов с высоким уровнем интерферона $IFN\gamma$, тогда как при ПРС, требующим частых повторных операций, изначально определяется

преимущественное для Th2-типа воспаление с повышенными концентрациями интерлейкина $IL-5$. При средней концентрации $IL-17$ в ткани полипов пациенты имеют рецидив чаще по сравнению с низкими и высокими концентрациями этого цитокина. Выраженность клинических симптомов в виде заложенности носа и снижения обоняния, результаты КТ ОНП полностью сопоставимы у пациентов с разной частотой рецидивов. Респираторная аллергия (РА), как прогностический фактор рецидива, также не играет никакой роли, в отличие от бронхиальной астмы (БА) и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые чаще сопровождают рецидивирующий ПРС [21].

Другие коллеги изучали мультиплексным анализом содержание 30 цитокинов в сыворотке крови. В группе с рецидивирующим ПРС определялся повышенный уровень эотоксинов 1-3, $IL-17A$, играющих критическую роль в агрегации эозинофилов, и хемокина RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted) [22]. Повышенный в 3 раза уровень эотаксина-3 крови при частых рецидивах ПРС был отмечен и при другом исследовании [23]. Высокая экспрессия сосудистой молекулы клеточной адге-

зии (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule) и фактора активации В-клеток семейства фактора некроза опухоли (BAFF, B cell activating factor of TNF family) в полипах также может быть индикатором высокой склонности к рецидивам [18, 24]. Определенную прогностическую информацию о тяжести заболевания и исходах ПРС дает подсчет числа эозинофилов в слизистой оболочке носовых полипов [23], назальной слизи [13], плотность клеточной инфильтрации ткани полипов и величина эозинофильно-нейтрофильного индекса [8], повышенная концентрация периостина сыворотки крови [14].

Помимо экспрессии эффекторных цитокинов существуют специфические паттерны ремоделирования слизистой оболочки, среди которых трансформирующий фактор роста (transforming growth factor) TGF- β играет центральную роль посредством привлечения, индукции пролиферации фибробластов и усиления синтеза внеклеточного матрикса. Относительно рецидивов ПРС есть мнение, что TGF- β , по-видимому, не оказывает на них большого влияния [24]. С другой стороны, по их количеству в ткани полипов выявлена разница в зависимости от клинического фенотипа заболевания [11].

Цель работы – изучить цитокиновый профиль ткани носовых полипов и клинические характеристики у пациентов с разной степенью медикаментозного контроля и тяжестью течения полипозного риносинусита.

Материалы и методы

На базе хирургического отделения с дневным стационаром МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были обследованы 99 пациентов с ПРС. Средний возраст $52,27 \pm 14,43$ года, 48 мужчин и 51 женщина. Диагноз «ПРС» подтвержден гистологическим исследованием и данными КТ ОНП, при первичном осмотре полипы в полости носа были не менее второй степени с каждой стороны [19]. В критерии невключения вошли пациенты с односторонним процессом, сопутствующими аутоиммунными, генетическими или онкологическими заболеваниями, при распространенности полипов полости носа по данным эндоскопии 1-й степени. На первом этапе всем пациентам проведена эндоскопическая полипотомия полости носа вне периода обострения ПРС. Гомогенизат ткани полипа замораживали при температуре -70 °С. Исследование проводилось в иммунологической лаборатории ФБГУ науки «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН. Методом мультиплексного анализа по протоколу исследовался уровень тканевых белков провоспалительных цитокинов IFN γ ,

IL-1 β , фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF α), маркеров Th-2 воспаления IL-4, IL-5, IL-13 и трансформирующих факторов роста (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) в надосадочной жидкости в перерасчете на концентрацию белка 1 мг/мл [10]. Далее все больные обследовались врачом иммунологом-аллергологом на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России для выявления респираторной аллергии (РА) и бронхиальной астмы (БА). Аллергологическое обследование включало сбор анамнеза, выполнение кожных (skin prick test, SPT) и лабораторных проб (определение специфических IgE методами ИФА или хемилюминисценции). Для выявления обратимости бронхиальной обструкции выполнена спирометрия с беродуалом. Результаты этих обследований позволили разделить пациентов на 4 группы по фенотипу ПРС: I – изолированный ПРС; II – сочетание ПРС с РА в виде аллергического ринита (АР), но без аллергической бронхиальной астмы (аБА); III – ПРС, сочетавшийся с АР и аБА; IV – сочетание ПРС и неаллергической бронхиальной астмы (нБА).

После этого пациенты проходили лечение у оториноларинголога в дневном стационаре МОНИКИ, согласно алгоритму ступенчатой терапии ПРС с регулярным осмотром и коррекцией лечения 1 раз в 3 месяца [9]. При сопутствующей БА и РА одновременно контроль и лечение этих заболеваний проводились врачом – аллергологом-иммунологом в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Через 5 лет наблюдения все пациенты на основании степени медикаментозного контроля ПРС были распределены на три группы. 1-я группа – больные с легким течением ПРС, 34 человека (19 мужчин и 15 женщин), возраст $62,9 \pm 13,66$ года. Эти пациенты в основном получали лечение по I и II ступени лечебного алгоритма за весь период нашего наблюдения. 2-я группа – ПРС средней степени тяжести, 32 человека (17 мужчин и 15 женщин), возраст $55,6 \pm 15,71$ года. Терапия ПРС соответствовала II или III ступени алгоритма. 3-я группа – пациенты с тяжелым течением ПРС, 33 человека (12 мужчин, 21 женщин), возраст $56,3 \pm 13,6$ года, которым в течение 5 лет проводился один или несколько курсов лечения по IV ступени лечебного алгоритма. Дополнительно всем пациентам проведено повторное анкетирование по опроснику SNOT-22, эндоскопический осмотр полости носа. Выраженность клинических симптомов ПРС пациент определяли по 3-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При наличии БА оценка состояния ее контроля дополнительно проводилась при помощи опросника контроля астмы (Asthma Control Questionnaire, ACQ-7). Также был сделан анализ

первоначального цитокинового профиля в ткани носовых полипов этих пациентов по группам медикаментозного контроля.

Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0. При определении средних единиц использовали методы непараметрической статистики, показатели указывали в виде медианы (Me) и границ межквартильных 25-го и 75-го интервалов в скобках. При сравнении 2 групп между собой использовался критерий Манна–Уитни, при множественном сравнении – Краскела–Уоллиса. Параметрические данные описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (в скобках) (\pm). Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Согласно полученным данным, средняя продолжительность ПРС в 1-й группе была 18 (9-19)

лет, во 2-й группе – 11 (7-13,5) лет, в 3-й группе – 14,5 (7,5-27) лет (табл. 1). По длительности ПРС достоверных отличий между группами нет. По результатам оценки качества жизни по опроснику SNOT-22 выявлена достоверная разница между пациентами 1-й и 2-й, 1-й и 3-й групп. Максимальное количество баллов получено в 3-й группе – 51 (31-66) балл, минимальное значение выявлено в 1-й группе – 30 (25-38) баллов. У пациентов второй группы общий балл опросника SNOT-22 был 43 (36-50,5) балла. Выраженность затруднения носового дыхания также достоверно отличалась между всеми группами с наименьшими значениями в 1-й группе – 0 (0-0) баллов, максимальными значениями в 3-й группе – 2 (1-3) балла. При среднетяжелом течении ПРС отмечены средние значения этого показателя – 2 (1-2) балла. Такие же закономерности выявлены относительно симптома нарушения обоняния. В 1-й группе медиана была 0 (0-0) баллов, во 2-й груп-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПРС

TABLE 1. PATIENTS CHARACTERISTICS WITH DIFFERENT SEVERITY DEGREES OF CRSwNP

	Распределение показателей по группам Indicators distribution by groups		
	1-я группа Group 1 n = 34	2-я группа Group 2 n = 32	3-я группа Group 3 n = 33
SNOT-22, баллы SNOT-22, scores	30 (25-38)	43 (36,0-50,5)*	51 (31-66)*
Обоняние, баллы Smell, scores	0 (0-0)	0 (0,0-1,5)*	3 (2-3)*#
Заложенность носа, баллы Nasal congestion, scores	0 (0-0)	2 (1-2)*	2 (1-3)*#
Степень тяжести БА asthma severity degree, scores	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (2-3)*#
АСQ, баллы ACQ, scores	1,35 (0,4-1,8)	1,45 (0,75-1,85)*	2 (1,6-2,3)*#
Длительность БА, лет Duration of asthma, years	20,5 (13-24)	16 (9-17)*	20 (10,5-28,5)
Респираторная аллергия, % Respiratory allergies, %	41,17%	43,75%	18,18%*#
Непереносимость НПВП, % NSAID intolerance, %	32,35%	34,37%	57,58%*#
Длительность ПРС, лет Duration of CRSwNP, years	18 (9-19)	11 (7,0-13,5)*	14,5 (7,5-27,0)*#

Примечание. * – достоверная разница между группой 1 и группами 2 или 3; # – достоверная разница ($p < 0,05$) между 2-й или 3-й группами. Группа 1 – пациенты с легким течением полипозного риносинусита (ПРС). Группа 2 – пациенты со средней степени тяжести ПРС. Группа 3 – пациенты с тяжелым течением ПРС.

Note. *, statistically significant difference ($p < 0.05$) between group 1 and group 2 or 3; #, statistically significant difference ($p < 0.05$) between group 2 and group 3. Group 1, patients with mild chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Group 2, patients with moderate severity of CRSwNP. Group 3, patients with severe CRSwNP.

пе – 0 (0-1,5) баллов, в 3-й группе – 3 (2-3) балла. Все группы достоверно отличались между собой.

Количество пациентов с БА в 1-й группе составило 52,94% (18 человек), во 2-й группе – 53,13% (17 человек), в 3-й группе – 75,76% (25 человек). По степени БА и баллам опросника ACQ статистически достоверные отличия обнаружены во всех группах. Минимальная степень БА (2 (1-2)) и баллы ACQ (1,35 (0,4-1,8)) выявлены в 1-й группе. В 3-й группе степень БА (2 (2-3)) и уровень ACQ (2 (1,6-2,3)) были самыми высокими. Достоверных отличий по степени БА между 1-й и 2-й группой не выявлено, однако по баллам ACQ данные достоверно отличались (табл. 2). Различия в длительности БА достоверны между 1-й (20,5 (13-24) лет) и 3-й (20 (10,5-28,5) лет) группами. С явлениями РА меньше всего пациентов выявлено в 3-й группе, их доля составила 18,18% (6 чел.). Во 2-й группе доля пациентов с

РА максимальная и равна 43,75% (14 чел.), в 1-й группе – 41,17% (14 чел.). При этом в 3-й группе при наличии РА у всех пациентов была сопутствующая аБА, в отличие от 1-й, где у 11 человек (32,35%) был только АР без аБА, и 2-й группы, в которой изолированный АР встречался в 25% случаев (8 чел.). Доля пациентов с непереносимостью НПВП максимальна в 3-й группе и равна 57,58% vs 32,35% в 1-й группе. Во 2-й группе этот показатель составил 34,37% пациентов.

По уровню провоспалительных цитокинов выявлена достоверная разница между группами (табл. 2). Минимальный уровень IL-1 β (2,74 (0,57-5,72) пг/мг) и TNF α (1,38 (0,4-2,07) пг/мг) найден в 3-й группе с разницей между 1-й и 2-й группами, в которых показатели IL-1 β также различались между собой: максимальные его значения были во 2-й группе: 5,88 (2,87-9,13) пг/мг vs 5,79 (1,56-7,10) пг/мг в 1-й группе. По коли-

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В ТКАНИ НОСОВЫХ ПОЛИПОВ ПРИ РАЗНЫХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПРС

TABLE 2. LEVEL OF CYTOKINES IN THE NASAL POLYPS TISSUE IN DIFFERENT CRSwNP SEVERITY

пг/мг pg/mg	Группы пациентов ПРС Groups of patients with CRSwNP			
	1-я группа Group 1 n = 34	2-я группа Group 2 n = 32	3-я группа Group 3 n = 33	Группа контроля Control group n = 36
Провоспалительные цитокины Proinflammatory cytokines				
IL-1 β	5,79 (1,56-7,10)	5,88 (2,87-9,13)*	2,74 (0,57-5,72)*#	0,05 (0,02-0,11)
TNF α	1,75 (0,91-3,16)	1,97 (1,28-2,93)	1,38 (0,40-2,07)*#	0,02 (0,01-0,09)
IFN γ	2,38 (1,09-3,33)	2,78 (1,78-3,64)*	1,57 (0,25-3,14)#	0,2 (0,14-0,36)
Th2-цитокнины Th2 cytokines				
IL-4	2,62 (1,22-2,89)	2,50 (1,19-3,00)*	1,45 (0,66-2,85)*#	0,1 (0,06-0,14)
IL-5	1,90 (1,17-2,81)	2,22 (1,64-3,41)*	1,68 (0,28-3,39)#	0,15 (0,08-0,18)
IL-13	2,69 (1,56-7,59)	3,04 (1,70-5,00)	3,5 (1,00-25,36)	0,12 (0,09-0,13)
Семейство трансформирующих факторов роста Transforming growth factor beta superfamily				
TGF- β 1	4,75 (2,39-4,84)	5,71 (3,04-8,34)*	4,71 (3,75-8,11)	0 (0,000-0,001)
TGF- β 2	21,90 (8,46-26,72)	23,75 (10,40-25,34)*	14,41 (9,96-23,98)*#	0 (0,000-0,001)
TGF- β 3	7,59 (2,33-9,00)	5,71 (2,32-10,15)*	4,79 (4,14-6,04)*#	0 (0,000-0,001)

Примечание. * – достоверная разница между группой 1 и группами 2 или 3; # – достоверная разница ($p < 0,05$) между 2-й или 3-й группами. Группа 1 – пациенты с легким течением полипозного риносинусита (ПРС). Группа 2 – пациенты со средней степени тяжести ПРС. Группа 3 – пациенты с тяжелым течением ПРС.

Note. *, statistically significant difference ($p < 0.05$) between group 1 and group 2 or 3; #, statistically significant difference ($p < 0.05$) between group 2 and group 3. Group 1, patients with mild chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Group 2, patients with moderate severity of CRSwNP. Group 3, patients with severe CRSwNP.

честву белка TNF α 1-я и 2-я группа были без статистических различий. Наиболее высокие значения IFN γ также были во 2-й группе – 2,78 (1,78–3,64) пг/мг, разницы между 1-й (2,38 (1,09–3,33) пг/мг) и 3-й группой (1,57 (0,25–3,14) пг/мг) не обнаружено. Содержание цитокинов Th-2 типа IL-4 и IL-5 также различалось в зависимости от степени тяжести течения ПРС между всеми группами. Их минимальные значения были в 3-й группе – 1,45 (0,66–2,85) пг/мг для IL-4 и 1,68 (0,28–3,39) пг/мг для IL-5. Максимальное значение IL-4 выявлено при легкой степени тяжести ПРС 2,62 (1,22–2,89) пг/мг vs 2,50 (1,19–3,0) пг/мг во 2-й группе. Концентрация IL-5, напротив, было выше во 2-й группе – 2,22 (1,64–3,41) пг/мг vs 1,90 (1,17–2,81) пг/мг в 1-й группе. По IL-13 достоверных различий между группами не найдено. Статистически значимая разница в количестве белка TGF-1 β выявлена только между 1-й (4,75 (2,39–4,84) пг/мг) и 2-й (5,71 (3,04–8,34) пг/мг) группами. Остальные два фактора роста достоверно различались по своему содержанию между всеми группами. Минимальные значения отмечались в 3-й группе – 14,41 (9,96–23,98) пг/мг по количеству TGF-2 β и 4,79 (4,14–6,04) пг/мг по количеству TGF-3 β . Высокий уровень TGF-2 β был во 2-й группе – 23,75 (10,40–25,34) пг/мг vs 21,90 (8,46–26,72) пг/мг в 1-й группе. Содержание TGF-3 β , напротив, было выше в 1-й группе – 7,59 (2,33–9,00) пг/мг по сравнению со второй группой – 5,71 (2,32–10,15) пг/мг.

Содержание белков всех цитокинов во всех группах было значительно выше по сравнению с группой контроля.

Обсуждение

Актуальность исследования патогенетических механизмов полипозного риносинусита определяется широкой распространенностью, социальной значимостью и невысокой эффективностью лечения этого заболевания [3, 7]. Биомаркеры, которые могут позволить прогнозировать рецидив ПРС после первой операции, независимо от клинической выраженности заболевания, смогут определять тех пациентов, кто будет являться кандидатом для назначения биологической терапии. Продолжительное время хирургическое лечение ПРС считалось основным стандартом для этих пациентов. Применялись различные методики, от минимально инвазивной хирургии до операции назализации и reboot подходов. Но при этом простое удаление патологически-измененной ткани не воздействует на звенья развития патологического процесса, соответственно – не предотвращает его рецидив [16]. Это послужило активному поиску принципиально новых мето-

дов лечения ПРС с перспективой подбора персонализированной таргетной терапии [1, 2, 12, 15], в связи с чем крайне необходимо находить объективные биомаркеры для прогнозирования послеоперационного рецидива этого заболевания.

При этом нужно разделять понятия обострения заболевания, которое определяется как временное ухудшение интенсивности симптомов с возвращением к исходному уровню после лечения воспалительного процесса. Рецидивом является повторный рост полипов за счет снижения медикаментозного контроля патологического процесса. Золотым стандартом противорецидивного лечения ПРС являются топические глюкокортикостероиды в терапевтической дозе мометазона фууроата 400 мкг/сутки и максимальной дозе 800 мкг/сутки эндоназально. При наличии сопутствующей респираторной аллергии или БА лечение проводится совместно с аллергологом-иммунологом или пульмонологом, поскольку доказано взаимовлияние этих процессов друг на друга, что сопровождается разными характеристиками цитокинового профиля в ткани носовых полипов [10]. Нами был разработан и введен в практику лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с разными клиническими фенотипами ПРС [9], на основании которого проводилось лечение, которое корректировалось в зависимости от медикаментозного контроля ПРС во время плановых повторных осмотров пациентов 1 раз в 3 месяца в течение 5 лет. На I степени находятся пациенты вне обострения ПРС, лечение заключается в промывании полости носа изотоническим раствором. Больным с сопутствующей РА параллельно аллергологом-иммунологом рассматривалась возможность проведения курсов аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) с I степени лечения ПРС, а при обострении AP назначались антигистаминные препараты второго поколения. При II степени проводилась базовая терапия интраназальными глюкокортикостероидами мометазона фууроата 400 мкг/сут. На III степени их доза увеличивалась до 800 мкг/сут, а пациентам с II–IV фенотипами ПРС назначался ингибитор лейкотриеновых рецепторов монтелукаст 10 мг/сут однократно. IV степень терапии показана больным с неконтролируемым ростом полипов. Таким пациентам проводился короткий курс системных глюкокортикостероидов, повторное хирургическое лечение или терапия биологическими препаратами [9].

Через 5 лет наблюдения по клиническим характеристикам в 1-й группе мы отметили, что легкое течение ПРС коррелирует с минимальной выраженностью основных симптомов ПРС в виде заложенности носа, нарушения обоняния.

Также наблюдалась наименьшее снижение уровня качества жизни пациентов согласно опроснику SNOT-22. Больные с БА, вошедшие в данную группу, имели лучший уровень медикаментозного контроля этого заболевания. Продолжительность астмы этих пациентов была достоверно ниже по сравнению с пациентами 3-й группы. Цитокиновый профиль полипозной ткани отличался самой высокой концентрацией IL-4, средними значениями провоспалительных белков IL-1 β , TNF α , IFN γ и минимальным значением TGF- β 1.

Во 2-й группе при течении ПРС средней степени тяжести мы отметили более выраженные по сравнению с 1-й группой нарушения обоняния, заложенность носа и ухудшение качества жизни больных по опроснику SNOT-22. Уровень медикаментозного контроля БА, оценивавшийся в баллах по опроснику ACQ-7, также был достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы. Выявлена максимальная концентрация белков всех трех провоспалительных цитокинов (IFN γ , IL-1 β , TNF α), IL-5 и факторов роста TGF- β 1 и TGF- β 2.

В 3-й группе с плохим медикаментозным контролем ПРС было выражено нарушение качества жизни согласно максимальным баллам SNOT-22, наибольшее затруднения носового дыхания и снижение обоняния. Длительность бронхиальной астмы оказалась достоверно выше, чем при течении ПРС в легкой форме. Была наибольшая степень БА среди всех групп, а уровень ее медикаментозного контроля по ACQ-7 был достоверно ниже по сравнению с 1-й группой. При иммунологическом анализе ткани носовых полипов в этой группе пациентов выявлен минимальный уровень всех противовоспалительных цитокинов, цитокинов Th-2 воспаления IL-4 и IL-5, факторов роста TGF- β 2 и TGF- β 3.

Таким образом, при разной степени медикаментозного контроля наблюдался разный цитокиновый профиль в ткани носовых полипов. Поскольку у большей части пациентов после операции наблюдается повторный рост полипов, чрезвычайно важен метод раннего прогнозирования рецидива ПРС, который имеет большое клиническое значение. При хорошем медикаментозном контроле у 1-й и 2-й групп пациентов была продемонстрирована эффективность длительного послеоперационного применения спреев топических стероидов, которые остаются основной терапевтической стратегией для этих пациентов. Еще один из аспектов состоит в том, что перед началом лечения следует провести фенотипирование пациента для подбора правильной схемы лечения [5]. При тяжелом течении ПРС-внедрение в практику применения моноклональных антител к ключевым молекулам, способствующим

прогрессированию патологического процесса, увеличит долю медикаментозного контроля при частых рецидивах этого заболевания [4, 5].

Выводы

1. Через 5 лет наблюдения по клиническим характеристикам в 1-й группе с легким течением ПРС наблюдалась минимальная выраженность основных симптомов ПРС в виде заложенности носа, нарушения обоняния, наименьшее снижение уровня качества жизни пациентов согласно опроснику SNOT-22. Больные с БА, вошедшие в данную группу, имели лучший уровень медикаментозного контроля этого заболевания, продолжительность астмы этих пациентов была достоверно ниже по сравнению с пациентами 3-й группы. Цитокиновый профиль полипозной ткани отличался самой высокой концентрацией IL-4, средними значениями провоспалительных белков IL-1 β , TNF α , IFN γ и минимальным значением TGF- β 1.

2. Во 2-й группе при ПРС средней степени тяжести мы отметили более выраженные по сравнению с 1-й группой нарушения обоняния, заложенность носа и ухудшение качества жизни больных по опроснику SNOT-22. Уровень медикаментозного контроля БА, оценивавшийся в баллах по опроснику ACQ-7, также был достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы. Выявлена максимальная концентрация белков всех трех провоспалительных цитокинов (IFN γ , IL-1 β , TNF α), IL-5 и факторов роста TGF- β 1 и TGF- β 2.

3. В 3-й группе с плохим медикаментозным контролем ПРС были получены максимальные баллы SNOT-22, наибольшая выраженность затруднения носового дыхания и снижения обоняния. Длительность бронхиальной астмы оказалась достоверно выше, чем при течении ПРС в легкой форме. Была наибольшая степень БА среди всех групп, с достоверно низким уровнем ее медикаментозного контроля по ACQ-7 по сравнению с 1-й группой. При иммунологическом анализе ткани носовых полипов в этой группе пациентов выявлен минимальный уровень всех провоспалительных цитокинов (IFN γ , IL-1 β , TNF α), цитокинов Th-2 воспаления IL-4 и IL-5, факторов роста TGF- β 2 и TGF- β 3.

4. Лечение пациентов в зависимости от клинических фенотипов ПРС по наличию или отсутствию коморбидной РА или БА позволяет улучшить медикаментозный контроль и снизить рецидив этого заболевания.

Список литературы / References

1. Ащина Л.А., Баранова Н.И., Молотилов Б.А., Шкурова Н.А. Анализ функциональной активности нейтрофилов у больных хроническим полипозным риносинуситом после лечения препаратом интерферона гамма // Клиническая лабораторная диагностика, 2022. Т. 67, № 6. С. 339-344. [Aschina L.A., Baranova N.I., Molotilov B.A., Shкурова N.A. Analysis of neutrophil functional activity in patients with chronic polyposis rhinosinusitis after treatment with interferon gamma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2022, Vol. 67, no. 6, pp. 339-344. (In Russ.)]
2. Зурочка А.В., Семенов М.В., Зурочка В.А., Хайдуков С.В. Изучение параметров иммунной системы и уровней Т-регуляторных клеток у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом // Российский иммунологический журнал, 2011. Т. 5, № 14. С. 280-285. [Zurochka A.V., Semenov M.V., Zurochka V.A., Hajdukov, S.V. Study of immune system parameters and T-regulatory cell levels in patients suffering from polypous rhinosinusitis. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5, no. 14, pp. 280-285. (In Russ.)]
3. Коркмазов М.Ю., Казачков Е.Л., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита // Российская ринология, 2023. Т. 31, № 2. С. 124-130. [Korkmazov M.Y., Kazachkov E.L., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M. Cause-effect factors of rhinosinusitis poliposa development. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2023, Vol. 31, no. 2, pp. 124-130. (In Russ.)]
4. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Кравченко А.Ю., Клепиков С.В. Некоторые иммунологические аспекты таргетной терапии полипозного риносинусита // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 301-306. [Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Kravchenko A.Yu., Klepikov S.V. Some immunological aspects of targeted therapy in polypous rhinosinusitis. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 301-306. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-8955-SIA.
5. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Кравченко А.Ю. Влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и эозинофильным фенотипом хронического полипозного риносинусита // Российский медицинский журнал, 2023. Т. 29, № 4. С. 277-290. [Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kravchenko A.Yu. Effect of post-COVID syndrome on the quality of life of patients with allergic rhinitis and eosinophilic phenotype of chronic polyposis rhinosinusitis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*, 2023, Vol. 29, no. 4, pp. 277-290. (In Russ.)]
6. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба // Качественная клиническая практика, 2021. № 3. С. 16-30. [Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*, 2021, no. 3, pp. 16-30. (In Russ.)]
7. Павлуш Д.Г., Гилицанов Е.А., Тютюнькова А.И., Оликиан В.Н., Трофимова А.В., Севостьянова И.С., Горбач Н.А., Мизанова В.Ж. Активность нейрокининовой системы в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология, 2021. Т. 20, № 4. С. 33-42. [Pavlush D.G., Gilifanov E.A., Tyutyunkova A.I., Olikiyan V.N., Trofimova A.V., Sevostyanova I.S., Gorbach N.A., Mizanova V.Zh. Neurokinin system activity of nasal cavity mucosa in rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2021, Vol. 20, no. 4, pp. 33-42. (In Russ.)]
8. Савлевич Е.Л., Гаганов Л.В., Егоров В.И., Курбачева О.М., Митрофанова Е.С., Пелишенко Т.Г., Любимова Е.В. Применение эозинофильно-нейтрофильного индекса ЭНИ и показателя степени интенсивности воспалительной инфильтрации для оценки воспалительного процесса при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология, 2022. Т. 21, № 5. С. 70-81. [Savlevich E.L., Gaganov L.V., Egorov V.I., Kurbacheva O.M., Mitrofanova E.S., Pelishenko T.G., Lyubimova E.V. Application of eosinophil-neutrophil index eni and degree of inflammatory infiltration to assess the inflammatory process in polypous rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2022, Vol. 21, no. 5, pp. 70-81. (In Russ.)]
9. Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Герасимов А.Н., Курбачева О.М. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита // Российский аллергологический журнал, 2019. Т. 16, № 2. С. 50-60. [Savlevich E.L., Dyneva M.E., Gaganov L.E., Egorov V.I., Gerasimov A.N., Kurbacheva O.M. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 50-60. (In Russ.)]
10. Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Курбачева О.М., Егоров В.И., Шиловский И.П., Митрофанова Е.С., Любимова Е.В. Плейоморфизм цитокинового профиля в ткани полипов в зависимости от фенотипа полипоз-

ного риносинусита // Вестник оториноларингологии, 2023. Т. 88, № 1. С. 50-56. [Savlevich E.L., Zurochka A.V., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Shilovskiy I.P., Mitrofanova E.S., Lyubimova E.V. Pleiomorphism of the cytokine profile in nasal polyp tissue depending on the phenotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2023, Vol. 88, no. 1, pp. 50-56. (In Russ.)]

11. Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Курбачева О.М., Егоров В.И., Гаганов Л.В., Любимова Е.В. Трансформирующие факторы роста TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 в ткани носовых полипов при разных фенотипах полипозного риносинусита // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 147-156. [Savlevich E.L., Zurochka A.V., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Gaganov L.E., Lyubimova E.V. Transforming growth factors TGF- β 1, TGF- β 2 and TGF- β 3 in the tissue of nasal polyps in different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 147-156. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-TGF-2365.

12. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Курбачева О.М. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита // Российская ринология, 2018. Т. 26, № 2. С. 41-47. [Savlevich E.L., Kozlov V.S., Kurbacheva O.M. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2018, Vol. 26, no. 2, pp. 41-47. (In Russ.)]

13. Свистушкин В.М., Чичкова Н.В., Пшонкина Д.М. Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения // Consilium Medicum, 2019. Т. 21, № 11. С. 34-37. [Svistushkin V.M., Chichkova N.V., Pshonkina D.M. Eosinophilia as a predictor of recurrent course polypoid rhinosinusitis after surgical treatment. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*, 2019, Vol. 21, no. 11, pp. 34-37. (In Russ.)]

14. Свистушкин В.М., Чичкова Н.В., Пшонкина Д.М. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения // Медицинский совет, 2021. № 6. С. 113-119. [Svistushkin V.M., Chichkova N.V., Pshonkina D.M. Periostin as a promising biological marker of early recurrence of polyposis rhinosinusitis after surgical treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2021, no. 6, pp. 113-119. (In Russ.)]

15. Семенов М.В., Зурочка А.В., Зурочка В.А. Изменение количества Т-регуляторных клеток у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом на фоне лечения назальными топическими глюкокортикоидными // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 3. С. 233-238. [Semenov M.V., Zurochka A.V., Zurochka V.A. Naming the number of T-regulatory cells in patients suffering from polypous rhinosinusitis during treatment with nasal topical glucocorticosteroids. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 233-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-233-238.

16. Янов Ю.К., Егоров В.И., Савлевич Е.Л., Пелишенко Т.Г., Кириченко И.М. Целесообразность радикальных методов эндоскопических хирургических вмешательств на околоносовых пазухах при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология, 2023. Т. 22, № 1. С. 63-73. [Yanov Yu.K., Egorov V.I., Savlevich E.L., Pelishenko T.G., Kirichenko I.M. Expediency of radical methods of endoscopic procedures on paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2023, Vol. 22, no. 1, pp. 63-73. (In Russ.)]

17. Brescia G., Zanotti C., Parrino D., Barion U., Marioni G. Nasal polyposis pathophysiology: endotype and phenotype open issues. *Am. J. Otolaryngol.*, 2018, Vol. 39, no. 4, pp. 441-444.

18. Eweiss A., Dogheim Y., Hassab M., Tayel H., Hammad Z. VCAM-1 and eosinophilia in diffuse sino-nasal polyps. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2009, Vol. 266, no. 3, pp. 377-383.

19. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., de Gaboro L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R.G., Gevaert P.H., Hafner A., Harvey R.J., Joos G.F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J.H., Landis B.N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P.M., O'Mahony L., Philpott C.M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T.L., Teeling T., Tomazic P.V., Wang D.Y., Wang D., Zhang L., Agius A.M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M.A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J.D., Beule A., Bofares K.M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., El Hadi U., Elfarouk A., Eloy P.H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M.D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P.M., Grdnic B., Grgic V., Hamizan A.W., Heinichen J.V., Husain S., Ping T.I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakande E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H.H., Kawachi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva Barsova G., Kim S.W., Lal D., Letort J.J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y.K., Orlandi R., Otori N., Ouennoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M.,

Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.C., Searyoh K., Rhee C.S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A.K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjarne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratananich S., Tran T., Urbancic J., Valiulius A., Vasquez de Aparicio C., Vicheva D., Virkkula P.M., Vicente G., Voegels R., Wagenmann M.M., Wardani R.S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotniy D., Zsolt B., Zwetsloot C.P. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, 2020, Vol. 58. 464 p.

20. van Zele T., Holtappels G., Gevaert P., Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2014, Vol. 28, no. 3, pp. 192-198.

21. Vlamincx S., Vauterin T., Hellings P.W., Jorissen M., Acke F., van Cauwenberge P., Bachert C., Gevaert P. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2014, Vol. 28, no. 3, pp. 260-264.

22. Wang G., Zheng H., Chen X., Zheng J., Zhan J., Li R., Qi Y., Ye Y., Zeng M., Wei X. Exploration of Predictive Biomarkers for Postoperative Recurrence in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Based on Serum Multiple-Cytokine Profiling. *Mediators Inflamm.*, 2022, Vol. 2022, 1061658. doi: 10.1155/2022/1061658.

23. Yamada T., Miyabe Y., Ueki S., Fujieda S., Tokunaga T., Sakashita M., Kato Y., Ninomiya T., Kawasaki Y., Suzuki S., Saito H. Eotaxin-3 as a plasma biomarker for mucosal eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 74. doi: 10.3389/fimmu.2019.00074.

24. Zhang F., Xu Z., He X., Sun Y., Zhao C., Zhang J. Increased B cell-activating factor expression is associated with postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Mediators Inflamm.*, 2022, Vol. 2022, 7338692. doi: 10.1155/2022/7338692.

Авторы:

Савлевич Е.Л. — д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; старший научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Любимова Е.В. — врач-оториноларинголог ООО «ЛОП клиника», г. Екатеринбург, Россия

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; заведующий лабораторией иммунобиотехнологии Российско-Китайского Центра ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Authors:

Savlevich E.L., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; Senior Research Associate, Moscow M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Lyubimova E.V., ORL Doctor, LLC "ORL Clinic", Yekaterinburg, Russian Federation

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Inflammatory Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; Head, Laboratory of Immunobiotechnology, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Митрофанова Е.С. — аспирант, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Шиловский И.П. — д.б.н., заместитель директора по науке и инновациям, заведующий лабораторией противовирусного иммунитета ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Mitrofanova E.S., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology and Allergology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Russian Federation

Shilovskiy I.P., PhD, MD (Biology), Deputy Director for Research and Innovations, Head, Antiviral Immunity Laboratory, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Поступила 25.09.2023

Отправлена на доработку 28.09.2023

Принята к печати 05.10.2023

Received 25.09.2023

Revision received 28.09.2023

Accepted 05.10.2023