

Оригинальные работы

УДК 616.211-006.5

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Савлевич Е.Л.¹, Дынева М.Е.², Гаганов Л.Е.³, Егоров В.И.³, Герасимов А.Н.⁴, Курбачёва О.М.²¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кафедра оториноларингологии; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Россия² ФГБУ «ГНИИ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, г. Москва, Каширское ш., 24, Россия³ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Россия⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119435, г. Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4, Россия

Ключевые слова: полипозный риносинусит, эозинофилы, алгоритмы диагностики и лечения, фенотипы, бронхиальная астма, аллергический ринит

Обоснование. Хронический полипозный риносинусит (ПРС) отличается широкой вариабельностью клинических проявлений. Для практического врача важно прогнозировать развитие заболевания, оценить риск рецидива и подобрать наиболее эффективный способ лечения в каждом конкретном случае. В настоящий момент отсутствуют стандартизированные, валидизированные диагностические биомаркеры, которые можно использовать в качестве предикторов клинического течения ПРС.

Цель. Разработать алгоритм диагностики и лечения разных фенотипов ПРС на основе клинических и лабораторных показателей.

Материалы и методы. Пациенты с ПРС были разделены на 3 группы: 1-я группа — ПРС без аллергии и бронхиальной астмы (БА), 2-я группа — ПРС в сочетании с аллергическим ринитом (АР) и/или аллергической БА (аБА), 3-я группа — ПРС в сочетании с неаллергической БА (нБА). Всем пациентам проводилась эндоскопия полости носа и взятие биопсии ткани носовых полипов, аллергологическое обследование, гистологическое исследование стромы полипов с определением степени выраженности лейкоцитарной инфильтрации и эозинофильно-нейтрофильного индекса.

Результаты. Фенотипы ПРС достоверно различаются между собой по выраженности клинических проявлений риносинусита ($p \leq 0,005$), уровню эозинофилов крови ($p \leq 0,001$) и степени лейкоцитарной инфильтрации стромы полипов ($p \leq 0,004$). При этом при сочетании ПРС с АР, аБА и нБА отмечался более выраженный воспалительный ответ, что подтверждает факт взаимного влияния этих патологических процессов друг на друга. Также установлено, что абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови не коррелирует с выраженностью эозинофильно-клеточной инфильтрации стромы носовых полипов, а следовательно, не несет клинически значимой информации об интенсивности локального воспалительного процесса в отличие от доказанной ранее взаимосвязи уровня эозинофилов в крови и в мокроте у больных БА.

Заключение. Показана целесообразность фенотипирования ПРС в зависимости от сопутствующей патологии, что является необходимым инструментом при подборе терапии в каждом конкретном случае. Поэтому для улучшения контроля и предупреждения рецидива ПРС предложен лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов в зависимости от фенотипа заболевания.

Введение

Хронический полипозный риносинусит (ПРС) отличается широкой вариабельностью клинических проявлений и негативно влияет на качество жизни пациентов. Наиболее частыми жалобами при этом

заболевании являются заложенность носа (40%), передняя или задняя ринорея (30%). Примерно 25% больных жалуются на ощущение общего дискомфорта, при этом жалоба коррелирует с продолжительностью заболевания ПРС. Около 10% пациентов дополнительно сообщают об ощущении тяжести в области лица. Кроме того, пациенты с ПРС имеют высокий риск развития нарушений сна различной выраженности, что отрицательно сказывается на их психоэмоциональном состоянии и вызывает

Адрес для корреспонденции

Савлевич Е.Л.

E-mail: savllena@gmail.com

риск развития артериальной гипертензии [1]. Нарушение обоняния, по одним данным, встречается примерно в 25% и носит перемежающийся характер в зависимости от состояния слизистой носовой полости [2]. В другом исследовании при более детальном изучении выявили гипосмию или anosмию смешанного типа в 73% случаев ПРС. Учитывая, что обонятельная дисфункция связана с уменьшением поступления сенсорных стимулов из обонятельной луковицы в лимбическую систему [3], в совокупности с другими клиническими проявлениями при ПРС она влияет на эмоциональный фон и память и приводит к значительному снижению качества жизни, появлению тревожности, различных фобий и депрессивных состояний [4]. При этом выраженность жалоб является субъективным критерием и не всегда коррелирует с объективными данными распространенности патологического процесса по результатам эндоскопического осмотра полости носа и компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух (ОНП) [5].

Для практического врача важно прогнозировать развитие заболевания, оценить риск рецидива и подобрать наиболее эффективный способ лечения в каждом конкретном случае в соответствии с принципами персонализированной медицины. Наиболее часто рецидив при ПРС наступает при сопутствующей бронхиальной астме (БА), респираторной аллергии и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) [6]. Сочетание ПРС и БА встречается в 20–60% случаев [7]. По наблюдению коллег из Чикаго, при ПРС БА отмечалась в 62,9%, а при хроническом риносинусите (ХРС) без полипов – в 30,2% [8]. Аллергия скорее всего может играть роль отягощающего, а не прямого этиологического фактора. Есть мнение, что врожденный или приобретенный дефект эпителиального барьера при ПРС позволяет проникнуть в подслизистое пространство большому количеству ингаляционных аллергенов, что в дальнейшем приводит к сенсибилизации организма и присоединению аллергического воспаления на фоне уже имеющегося ХРС [9].

ПРС характеризуется дисрегуляцией иммунных реакций слизистой оболочки в ответ на внешние триггеры, которые индуцируют высвобождение различных медиаторов воспаления, в первую очередь из эпителиоцитов, врожденных лимфоидных клеток (ILCs) и разных субпопуляций Т-лимфоцитов [10]. Ключевым вопросом при ПРС является определение валидизированных и качественных биомаркеров в реальных условиях практической медицины. Наиболее часто для получения биомаркеров при ПРС используются периферическая кровь, выделения из носа и непосредственно ткань носовых полипов. При этом только эозинофилы, являющиеся во многих случаях одними из ведущих

участников клеточного воспалительного ответа при ПРС, экспрессируют более 30 цитокинов и хемокинов. Разными авторами предложено определение большого количества различных молекул [11], которые имеют разную диагностическую ценность, и в большинстве случаев их определение требует высоких затрат и наличия специализированных лабораторий, которые в нашей стране чаще всего располагаются только в отдельных научно-исследовательских учреждениях федерального уровня. Кроме того, несмотря на то, что большинство полипов полости носа и ОНП состоит из множества разных воспалительных клеток, основную клиническую значимость при их гистологическом исследовании имеет определение эозинофилов и нейтрофилов. Преобладание эозинофилов в полипозной ткани является наиболее значимым прогностическим фактором агрессивного эндотипа ПРС, характеризующегося высоким уровнем рецидивов после хирургического лечения, и часто сопровождается респираторной аллергией и БА [12].

При определении фенотипов БА доказана высокодостоверная связь между уровнем эозинофилов крови и мокроты [13]. Увеличение числа эозинофилов в периферической крови является прогностическим фактором обострения заболевания, коррелирует со степенью тяжести БА и обратно пропорционально объему форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), что в практической работе послужило поводом использовать этот факт в качестве фактора риска формирования обострения БА [14]. При этом не было обнаружено достоверной связи между количеством нейтрофилов в крови и мокроте [13]. Учитывая инвазивность метода взятия биопсии ткани полипов полости носа, необходимость проводить эту процедуру оперирующим оториноларингологом в условиях дневного или круглосуточного стационара, было бы удобнее ориентироваться на количество эозинофилов периферической крови для составления прогностических схем лечения.

Цель работы состояла в разработке алгоритма диагностики и лечения разных фенотипов ПРС на основе клинических и лабораторных показателей.

Материалы и методы

За период 2016–2018 гг. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МНИКИ) и отделении бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России всего обследованы 282 человека с ПРС (114 мужчин и 168 женщин), постоянно проживающих в Москве или Московской области, средний возраст $52,12 \pm 13,04$ года ($M \pm \sigma$). Наличие двустороннего полипозного риносинусита было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной

томографии ОНП. При эндоскопическом осмотре полости носа устанавливалась степень распространенности полипозных вегетаций по рекомендациям EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis) 2012 г. [1]:

I стадия — полипы находятся в пределах среднего носового хода;

II стадия — полипы выходят за пределы среднего носового хода, занимают общий носовой ход до 2/3 его объема, но не обтурируют полость носа;

III стадия — полипы выходят за пределы среднего носового хода и полностью обтурируют общий носовой ход.

Всем пациентам проводилось аллергологическое обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза, постановку прик-тестов с диагностическими водно-солевыми аллергенами («НПО Микроген») для определения типа сенсибилизации. В ходе обследования применялись следующие аллергены: смесь домашней пыли, эпидермальных аллергенов, пыльцы деревьев, злаковых и сложноцветных трав. Пациентам, имеющим в анамнезе подтвержденный диагноз БА, проводилась спирометрия для определения показателей функций внешнего дыхания. В случае же отсутствия данного диагноза, но при наличии жалоб и нормальных показателей функций внешнего дыхания для подтверждения БА проводили пробу с бронхолитиком (сальбутамол в дозе 100 мкг до 4 вдохов однократно). Оценка состояния контроля БА основывалась на опроснике контроля астмы (Asthma Control Questionnaire, ACQ-7), в соответствии с которым пациенты были отнесены к одной из трех групп: контролируемая БА с оценкой по ACQ-7 меньше 1,5 балла, частично контролируемая БА при количестве баллов 1,5–2 и неконтролируемая БА при числе баллов более 2 [15].

Пациенты с ПРС были разделены на 3 фенотипические группы: в 1-ю группу вошли пациенты с ПРС без аллергии и БА (97 человек, возраст $51,58 \pm 1,49$ года), во 2-ю группу — пациенты с ПРС в сочетании с аллергическим ринитом (АР) и/или аллергической БА (аБА) (92 человека, возраст $50,39 \pm 2,42$ года), в 3-ю группу — пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической БА (нБА) (94 человека, возраст $54,71 \pm 2,49$ года). Всем пациентам проведена эндоскопическая полипотомия носа. Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине при pH 7,2–7,4 на протяжении 12–24 ч. Проводку материала, заключение в парафин, приготовление гистологических препаратов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике [16]. Для микротомии срезов использовали ротационный микротом с ручным приводом Leica RM2235. Исследование проводили на микроскопе Zeiss Axio Scope A1 при

увеличении $\times 100$, $\times 400$. Оценивали эпителиальную выстилку полипа или его фрагментов, состояние желез, выраженность отека и фиброзирование стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации, которые определяли не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении $\times 400$ раз. Для установления плотности инфильтрата проводили подсчет клеток (эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов, тучных клеток) с последующим вычислением среднего арифметического значения, в зависимости от величины которого условно выделяли 3 степени выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации: слабую (I степень), умеренную (II степень) и значительную (III степень). К I степени относили случаи, в которых рассчитанное на 10 полей зрения среднее арифметическое значение не превышало 200 клеток, при II степени среднее арифметическое варьировало от 201 до 400 клеток, при III степени среднее арифметическое было >400 клеток (рис. 1).

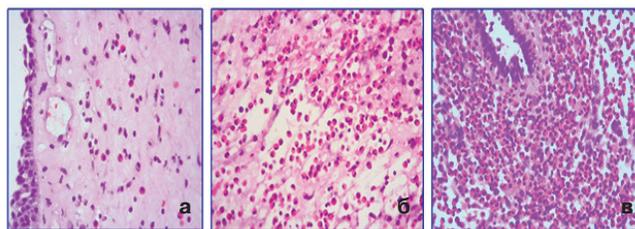


Рис. 1. Степень выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации стромы полипов полости носа: а) I степень; б) II степень; в) III степень. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

По количественным показателям числа эозинофилов и нейтрофилов в воспалительном инфильтрате определяли эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ), равный отношению среднего арифметического числа эозинофилов к среднему арифметическому числу нейтрофилов в 10 учтенных полях зрения. Ниже приведена формула вычисления.

$$\text{ЭНИ} = \frac{\text{Среднее арифметическое число эозинофилов в 10 полях зрения}}{\text{Среднее арифметическое число нейтрофилов в 10 полях зрения}}$$

Статистический анализ фактических данных проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.0. Доведительные границы к частотам определяли на основании биномиального распределения, достоверность различия частот рассчитывали по критерию «хи-квадрат» (для расчетов 2 на 2 — в точном решении Фишера). Ввиду выраженной некомпактности распределения ряда числовых показателей использовались методы как параметрической, так и непараметрической статистики. Данные приводили в виде «среднее арифметическое» \pm «среднеквадратичное отклонение» или «медиана»

(Me) [«первый квартиль»; «третий квартиль»]. Достоверность различий числовых показателей в группах при попарном сравнении определяли на основании непараметрических критериев Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, сравнение в трех группах проводили, используя непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Для анализа связи двух числовых показателей использовали ранговую корреляцию Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным, представленным в таблице, средняя продолжительность ПРС была 7 [4; 16,5] лет, в 1-й группе – 7 [5; 17,5] лет, во 2-й группе – 7 [4; 15] лет, в 3-й группе – 11 [4; 24] лет, при этом статистической разницы между группами не наблюдалось. Продолжительность БА в 2 группах была 10 [4,5; 18] лет, во 2-й группе – 12 [4; 19] лет, в 3-й группе – 8 [5; 17] лет без достоверной разницы между ними. В 1-й группе преобладали мужчины (56,25%), чем эта группа достоверно отличалась ($p < 0,001$) от 2-й и 3-й группы, где доля мужчин составляла 22,58 и 20,59% соответственно. Наследственный фактор прослеживался в 28,91%, этот показатель достоверно отличался во 2-й группе (доля пациентов составила 45,16%), в 1-й и 3-й группах он был 23,8 и 23,53% соответственно. При

проведении корреляционного анализа с расчетом ранговой корреляции Спирмена с целью изучения взаимосвязи продолжительности заболевания ПРС и БА, количества проведенных операций у каждого больного, ЭНИ, количества эозинофилов в крови и данными заполнения опросников SNOT-22 и ACQ-7 у пациентов с гиперчувствительностью к только сезонным, к только круглогодичным аллергенам и с одновременной гиперчувствительностью к сезонным и круглогодичным аллергенам достоверных связей при наличии гиперчувствительности к разному набору аллергенов не выявлено.

Общеизвестно, что у больных ПРС одним из сопутствующих заболеваний является непереносимость НПВС, которая может встречаться как при аллергической, так и неаллергической БА. В когорте больных, вошедших в наше исследование, непереносимость НПВС в 1-й группе присутствовала в 7,94%, во 2-й группе – в 35,48%, в 3-й группе – в 47,06% случаев при достоверной разнице между всеми группами ($p = 0,001$). Поэтому непереносимость НПВС можно рассматривать как один из признаков выраженности эозинофильного воспаления при ПРС.

Консервативное лечение в течение последних 12 мес перед обращением получали 90,32% пациентов при сочетании ПРС с АР и/или аБА, 82,35% – при сочетании ПРС с нБА и в 67% – при ПРС без аллергии и БА. В целом доля всех пациентов, получавших консервативную терапию, составила

Таблица. Клинико-лабораторные показатели при разных фенотипах ПРС

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Возраст, лет	51,58±1,49	50,39±2,42	54,71±2,49	52,12±13,04
Продолжительность ПРС, лет	7 [5; 17,5]	7 [4; 15]	11 [4; 24]	7 [4; 16,5]
Продолжительность БА, лет	Нет	12 [4; 19]	8 [5; 17]	10 [4,5; 18]
Мужчины/женщины, %	56,25%	22,58%*	20,59%*	38,76%
Наследственный фактор, %	23,8%	45,16%* ^{&}	23,53%	28,91%
Непереносимость НПВС, %	7,94%	35,48%* ^{&}	47,06%*	25%
Консервативное лечение в течение последних 12 мес, %	67%	90,32%*	82,35%	76,74%
Лечение иГКС, %	61,9%	90,32%*	81,82%*	74,02%
Лечение монтелукастом, %	12,7%	38,71%* ^{&}	20,59%*	21,09%
SNOT-22, баллы	46,5 [32,5; 61]	58 [52; 64]* ^{&}	51 [35; 68]	52 [25; 63,5]
Степень распространенности полипов полости носа, баллы	4 [3; 6]	4 [3; 4]	5 [4; 6]	4 [3; 6]
Эозинофилы крови, абс, ×10 ⁹	0,35 [0,15; 0,48]	0,43 [0,24; 0,5] * ^{&}	0,65 [0,32; 1,05]	0,4 [0,24; 0,58]
Эозинофилы крови, отн, %	4,8 [3; 7]	6 [3; 8]* ^{&}	8 [5; 12]	5,4 [4; 8,65]
ЭНИ	16,5 [5; 28,5]	15 [10; 24]	12 [4,5; 23]	15 [5; 26]
Степень клеточной инфильтрации	1 [1; 2]	1,8 [1; 2]* ^{&}	2,03 [2; 2]	2 [1; 2]

Примечание. * Достоверная разница между группой 1 и группами 2 или 3; [&] достоверная разница между 2-й и 3-й группой. Выборки достоверно отличаются ($p < 0,05$).

76,74%, достоверная разница выявлена между 1-й и 2-й группой ($p=0,01$). Основу консервативного лечения составили интраназальные глюкокортикостероиды (иГКС), в 1-й группе – 61,9%, во 2-й группе – 90,32%, в 3-й группе – 81,82%, в целом – 74,02%. По этому показателю 1-я группа достоверно отличалась от 2-й и 3-й групп ($p \leq 0,03$). Блокатор лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, принимали 21,09% всех пациентов с ПРС, в 12,7% – в 1-й группе, в 38,71% – во 2-й группе, в 20,59% – в 3-й группе, достоверная разница выявлена между всеми группами ($p < 0,05$).

При оценке выраженности симптомов риносинусита по опроснику SNOT-22 (sino-nasal outcome test), где тяжесть состояния прямо пропорциональна количеству набранных баллов, в целом у всех обследованных пациентов медиана была равна 52 [25; 63,5]. Максимальные значения этого показателя получены при ПРС в сочетании с АР и/или аБА – 58 [52; 64], в 3-й группе этот показатель был равен 51 [35; 68], а минимальные цифры были при ПРС без аллергии и БА $Me=46,5$ [32,5; 61] (все группы достоверно различались; $p \leq 0,005$). По показателям степени распространенности полипозного процесса достоверных различий между группами получено не было ($p=0,643$). Таким образом, при идентичных размерах полипов полости носа и одинаковых клинических проявлениях полипозного риносинусита пациенты 2-й группы оценивают тяжесть своего состояния здоровья как более тяжелое, чем пациенты других групп. На основании полученных данных можно сделать вывод, что сочетание двух патологических процессов на слизистой оболочке верхних дыхательных путей (ПРС и аллергический ринит) приводит к усугублению жалоб пациента.

В периферической крови при подсчете эозинофилов у всех пациентов с ПРС их абсолютное количество составило $0,4 [0,24; 0,58] \times 10^9$, относительное 5,4 [4; 8,65]%. По этому показателю все группы достоверно отличались друг от друга ($p=0,001$). При присоединении АР и/или БА наблюдалось повышение абсолютного и относительного числа эозинофилов выше нормы при сохранении этого показателя в пределах нормы в 1-й группе. Максимальные показатели были в 3-й группе: $0,655 [0,32; 1,05] \times 10^9$ абсолютное и 8 [5; 12]% относительное количество, во 2-й группе – $0,43 [0,24; 0,5] \times 10^9$ и 6 [3; 8]% соответственно, и в 1-й группе – $0,35 [0,15; 0,48] \times 10^9$ и 4,8 [3; 7]% соответственно.

При выполнении патоморфологического исследования ткани полипов в зависимости от преобладания клеток все полипы были разделены на эозинофильные, нейтрофильные и, в случае равного количества соотношения эозинофилов и нейтрофилов, смешанные. В 1-й группе диагностировано 8% нейтрофильных и 5% смешанных полипов, во 2-й группе – 3% смешанных полипов,

а полипов с преобладанием нейтрофилов не обнаружено. В 3-й группе выявлено 6% смешанных и 6% нейтрофильных полипов. Медиана эозинофильно-нейтрофильного индекса у всех пациентов с ПРС составила 15 [5; 26], достоверность различий между группами по этому показателю не выявлена: в 1-й группе – 16,5 [5; 28,5], во 2-й группе – 15 [10; 24], в 3-й группе – 12 [4,5; 23]. Степень клеточной инфильтрации, характеризующая интенсивность местной воспалительной реакции, у всех больных ПРС соответствовала 2 [1; 2]. Максимально выраженная степень клеточной инфильтрации была при сочетании ПРС с нБА – 2,03 [2; 2], минимальные значения были в 1-й группе при ПРС без аллергии и БА – 1 [1; 2], при ПРС в сочетании с АР и/или аБА наблюдалось среднее значение степени клеточной инфильтрации – 1,8 [1; 2]. Различия между всеми группами достоверны ($p=0,004$). Процентное содержание больных с разной выраженностью клеточной инфильтрации внутри групп представлено на рис. 2. Корреляционный анализ с расчетом ранговой

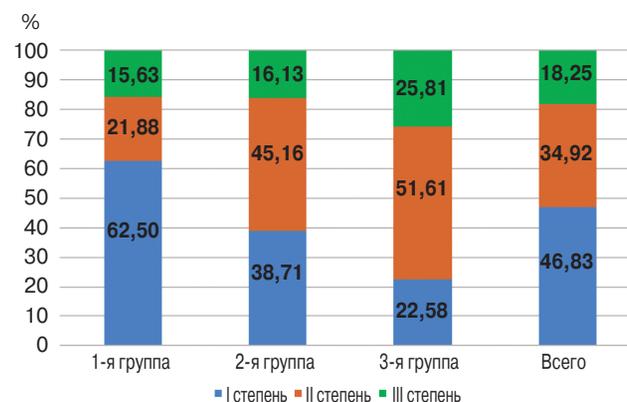


Рис. 2. Степень выраженности лейкоцитарной инфильтрации в строме полипов пациентов разных фенотипических групп

корреляции Спирмена не выявил достоверных корреляций между абсолютными или относительными значениями эозинофилов периферической крови и эозинофильной инфильтрацией ткани полипов ($p=0,43$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствовали о том, что при разделении пациентов на 3 фенотипа, согласно данным клинического, аллергологического обследования и диагностики БА, группы не различались между собой по возрасту, продолжительности заболевания ПРС и степени распространенности полипов полости носа. При сочетании ПРС с АР и/или БА в группах преобладали женщины, что соответствует данным литературы [17].

Согласно концепции «единые дыхательные пути – одно заболевание», БА может рассматриваться в качестве фактора риска ПРС. На сегодняшний

день проведены многочисленные исследования, доказывающие взаимосвязь между ПРС и БА, но при этом отвергается предположение, что аллергия влияет на течение ПРС. Необходимо понимать, что сопутствующими заболеваниями ПРС может являться как аллергическая, так и неаллергическая БА. В 2017 г. Mortuaire и соавт. [18] представили данные о том, что аллергия не влияет на клиническое течение и воспалительный профиль ПРС. Однако стоит отметить, что данное исследование включало меньшую выборку пациентов (57 человек), которые уже имели резистентность к проводимой терапии. В нашем исследовании представленные результаты показали, что аБА и АР осложняют течение ПРС, что подтверждается статистически значимым повышением SNOT-22. При этом у пациентов, имеющих ПРС в сочетании с АР и аБА, отмечалось более тяжелое течение ПРС. Эти данные также подтверждаются статистически значимым повышением эозинофилов в периферической крови и клеточной инфильтрации в строме полипа по сравнению с группой пациентов с ПРС без аллергии и БА, что служит следующим доказательством влияния аБА и АР на воспалительный процесс при ПРС. На данный момент ни одно исследование не выявило эндотипических особенностей в зависимости от аллергического статуса, поэтому так важны дальнейшие исследования для выявления наиболее эффективных биомаркеров диагностики пациентов с ПРС в сочетании с аБА и АР. При рассмотрении группы пациентов с ПРС в сочетании с нБА были отмечены существенные изменения по сравнению с другими группами, что выразилось в наиболее выраженном отклонении от нормы относительного и абсолютного числа эозинофилов крови, что объясняется активацией воспаления, развивающегося с участием ИС 2-го типа, которые в свою очередь при посредничестве ИЛ-5 привлекают эозинофилы в зону локальной реакции, способствуют их выживаемости и повышенной активности. В данном случае полученные результаты подтверждают, что ПРС в сочетании с нБА характеризуется более агрессивным течением ПРС и БА. В связи с приведенными результатами следует напомнить, что, по данным многих авторов, преобладание эозинофильного типа воспаления имеет прогностически более тяжелое течение и резистентность к проводимой терапии. Одновременно у больных ПРС в сочетании с нБА была максимальная степень выраженности лейкоцитарной инфильтрации ткани полипов, что свидетельствует об интенсивности клеточного воспаления. Согласно литературным данным, степень тяжести течения БА имеет прямые корреляционные связи с тяжестью течения ПРС [7]. Для оценки влияния на выраженность симптомов риносинусита тяжести течения БА внутри 3-й группы нами про-

веден сравнительный анализ изменения величины SNOT-22 в зависимости от степени контроля БА. В результате были выявлены достоверные различия по величине SNOT-22 у пациентов с разной степенью контроля БА, указывающие на усугубление клинических проявлений хронического риносинусита при утяжелении течения БА. При контролируемой БА $Me=47,5$ [40; 51], при частично контролируемой БА $Me=51$ [25,5; 54,5], при неконтролируемой БА $Me=74$ [35; 75] ($p=0,001$).

Таким образом, по данным изучения клинического течения, результатов лабораторных и патоморфологических исследований, показано, что ПРС в сочетании с АР, аБА и ПРС в сочетании с нБА имели достоверные различия; наглядно продемонстрировано усугубление напряженности воспалительного ответа, что в соответствии с моделью единой концепции дыхательных путей еще раз подтверждает факт взаимного влияния этих патологических процессов друг на друга. Также полученные нами данные подтвердили целесообразность фенотипирования больных ПРС в зависимости от сопутствующей патологии, что позволит решить проблемы с подбором терапии в каждом конкретном случае. Выделены следующие фенотипы ПРС:

I фенотип – полипозный риносинусит без аллергии и БА;

II фенотип – сочетание полипозного риносинусита с IgE-зависимыми заболеваниями (АР, аБА);

III фенотип – сочетание полипозного риносинусита с нБА.

Сравнительно недавно Tomassen и соавт. [19] показали существование корреляции между клиникой и воспалительными эндотипами ХРС, что доказывает, насколько важно знать фенотипы ПРС и уметь успешно применять их в практике лечения пациентов. Поэтому умение вовремя отличить один фенотип от другого и подобрать адекватное лечение в первую очередь зависит от совместной работы аллерголога и оториноларинголога.

Необходимо также подчеркнуть, что в отличие от доказанной ранее взаимосвязи уровня эозинофилов в крови и в мокроте при БА [13, 14] при проведении корреляционного анализа у пациентов с ПРС не обнаружено достоверных данных, свидетельствующих о взаимозависимости содержания эозинофилов в строме полипов и в периферической крови. Для оценки интенсивности воспаления в полипах при ПРС мы не можем использовать показатель содержания эозинофилов в системном кровотоке, поэтому мы должны основываться преимущественно на характеристиках локального воспалительного процесса. Таким образом, результаты наших предыдущих исследований состояния системного клеточного иммунитета при ПРС [20, 21] подтверждаются данными настоящей работы о необходимости изучения показателей

именно местного воспалительного ответа на уровне слизистой оболочки верхних дыхательных путей, состояние которых является наиболее значимым диагностическим критерием при ПРС.

Фенотипирование пациентов с ПРС в зависимости от сопутствующей патологии поможет применить все принципы персонализированной медицины, так как будут учтены не только клинические, лабораторные и патоморфологические особенности, но и основные сигнальные пути патогенеза ПРС как в сочетании с АР и аБА, так и в сочетании с нБА. В патогенезе аллергических заболеваний лежит IgE-зависимый механизм, поэтому целесообразно в первую очередь обратить внимание на аллерген-специфическую терапию (АСИТ). АСИТ при постепенном введении возрастающих доз аллергена приводит к изменению в представителстве Т-лимфоцитов, которые ответственны за переключение иммунного ответа с патологического IgE-ответа на «нормальный» IgG-ответ и развитие Т-лимфоцитарной толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении «виновных» аллергенов [22]. В данном случае АСИТ будет методом выбора, так как персистирующее аллергическое воспаление, как было показано, приводит к утяжелению течения ПРС. Вторым этапом необходимо рассмотреть биологическую терапию, которая будет направлена против IgE, — омализумаб. При сочетании ПРС с нБА точкой приложения действия должны быть цитокины, поэтому антицитокиновая терапия — самый перспективный метод терапии такой группы пациентов. Учитывая спектр цитокинов, необходимо обратить внимание на ИЛ-5, так как данный цитокин участвует как в патогенезе ПРС, так и в патогенезе БА. Rivero и соавт. в 2017 г. опубликовали данные [23] исследования, в котором показан положительный эффект анти-IgE терапии при сочетании ПРС с аБА и анти-ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб) при ПРС, что характеризовалось уменьшением выраженности симптомов, улучшением качества жизни пациентов, а также данными лабораторных и инструментальных методов исследования. Стимулом же для разработки нового эффективного лечения все так же является теория единства дыхательных путей, обосновывающая клиническую эффективность биологической терапии у пациентов с трудно поддающимся лечению ПРС и БА, а фенотипирование поможет подобрать соответствующее лечение.

Принимая во внимание клинические рекомендации по полипозному риносинуситу РФ [24], согласительный документ Европейского ринологического общества и Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis) 2012 г. [1], Международный консенсус по

риносинуситу 2016 г. [25] и собственные результаты исследований [20, 21, 26, 27], для определения фенотипа заболевания мы составили собственный алгоритм диагностики ПРС (рис. 3).

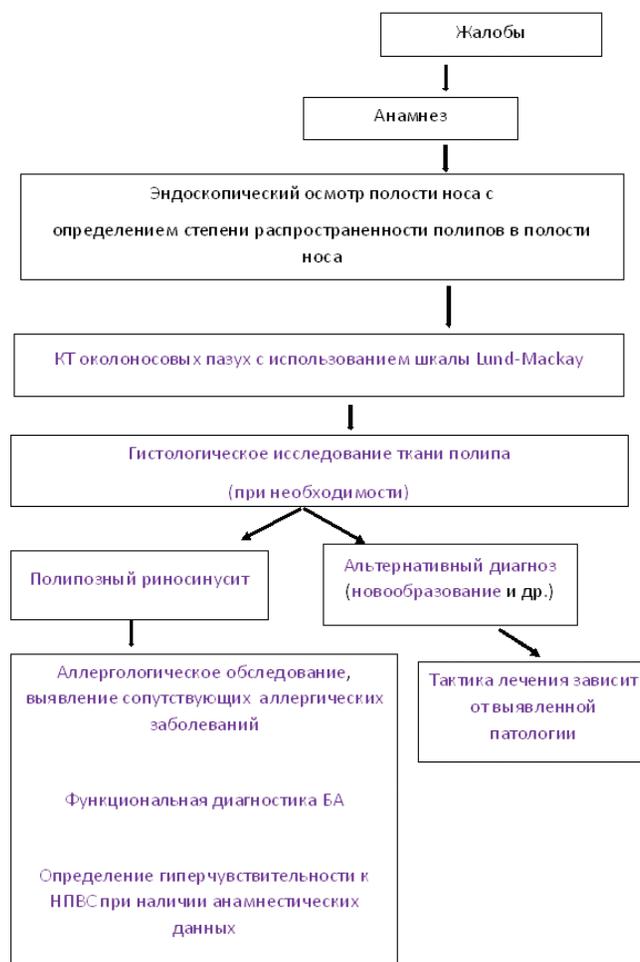


Рис. 3. Алгоритм диагностики при ПРС

Порядок диагностических процедур

1. Сбор жалоб пациента.
2. Анамнез, куда входят следующие данные: год, когда установили диагноз ПРС, количество операций, дата последней операции, семейный анамнез, аллергоанамнез, проводившееся ранее консервативное лечение и его эффективность [28].
3. Эндоскопический осмотр полости носа с определением степени распространенности полипов в полости носа [1].
4. томография околоносовых пазух с оценкой выраженности патологического процесса по шкале Lund-Mackay [26].
5. Прижизненное патологоанатомическое исследование операционного материала удаленных полипов для верификации клинического диагноза и исключения других патологических процессов с определением соотношения эозинофилов и нейтрофилов и степени выраженности воспаления.

6. Аллергологическое обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза, определение типа сенсибилизации с использованием прик-тестов с диагностическими водно-солевыми аллергенами («НПО Микроген»). Для проведения прик-тестов применяются следующие аллергены: смесь домашней пыли, эпидермальных аллергенов, пыльцы деревьев, злаковых и сложноцветных трав. По показаниям вторым этапом определяют аллерген-специфические IgE в сыворотке крови методом иммунофлуоресцентного анализа (ImmunoCap).

7. Функциональная диагностика бронхиальной астмы с исследованием функции внешнего дыхания методом спирометрии и проведением бронходилатационного теста (сальбутамол в дозе 100 мкг до 4 вдохов однократно).

8. Определение гиперчувствительности к аспирину и другим НПВС при наличии анамнестических указаний на непереносимость этих препаратов (провокационный тест с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости).

Алгоритмы лечения полипозного риносинусита (рис. 4). Основной целью терапии ПРС является уменьшение выраженности клинических прояв-

и пациенты отмечают значительное уменьшение выраженности жалоб, связанных с ПРС, переходят на ступень ниже, снижая объем терапии или дозы используемых препаратов.

При любом фенотипе ПРС лечение **I степени** назначается в стадии ремиссии при отсутствии клинических проявлений ПРС и когда полипозные вегетации или отсутствуют в полости носа, или находятся в пределах среднего носового хода. Для лечения ПРС назначается ирригационная терапия, при этом спреи с объемом более 200 мл, обеспечивающие достаточно сильную струю, предпочтительнее, чем спреи с меньшим объемом флакона [25]. Оценка эффективности проводимого лечения в среднем проводится 1 раз в 3 мес. В случае неэффективности терапии, если пациент полностью выполняет назначения врача, решается вопрос о его переводе на более высокую ступень. Начиная со II степени в качестве базовой терапии назначаются иГКС, имеющие в инструкции показания к лечению ПРС. На III степени рекомендовано увеличение суточной дозы иГКС в 2 раза [1, 24, 25]. На IV степени при всех фенотипах проводится короткий курс системных кортикостероидов или оперативное лечение в

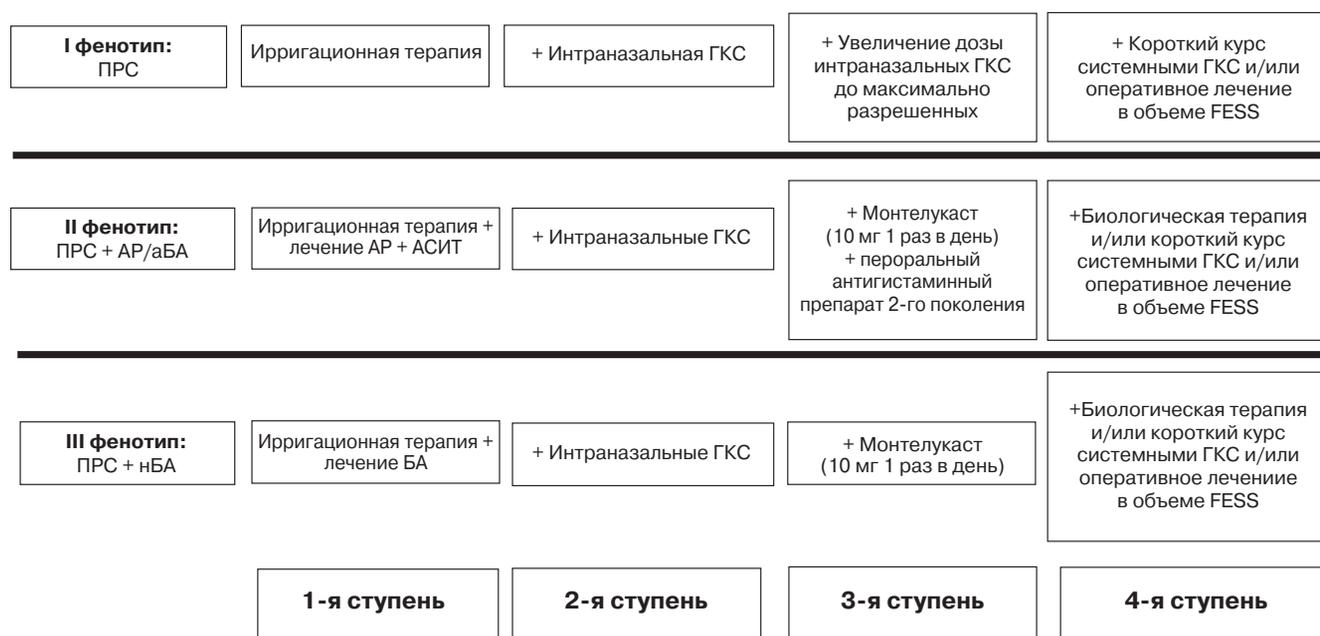


Рис. 4. Ступенчатая терапия разных фенотипов ПРС

лений заболевания, замедление роста полипов и увеличение интервала между операциями. По аналогии с АР и БА для лечения ПРС мы применили принципы ступенчатой терапии, когда лечение начинается с базовых препаратов, и только при отсутствии контроля над симптомами производится переход к следующей ступени терапии или оперативному лечению. При достижении ремиссии, когда при осмотре наблюдается уменьшение степени распространенности полипов полости носа

объеме функциональной эндоскопической синусохирургии (FESS). При развитии внутричерепных или орбитальных риногенных осложнений пациент госпитализируется в оториноларингологическое отделение в срочном порядке для проведения оперативного вмешательства и выполнения всех необходимых лечебных мероприятий для больных с риногенными осложнениями.

При фенотипе II типа очень важно проведение АСИТ. В многочисленных двойных слепых плаце-

бо-контролируемых исследованиях подтверждена высокая эффективность АСИТ, которая реализуется за счет угнетения активности клеток — участников аллергической реакции (ограничение миграции эозинофилов в слизистую оболочку верхних и нижних дыхательных путей, торможение дегрануляции базофилов и цитотоксических тромбоцитов). В настоящее время доказано, что после проведения АСИТ происходит перестройка и в звене Т-лимфоцитов. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и включает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования ИЛ-4 и одновременно увеличение образования ИЛ-10 и TGF- β [22]. Поэтому за счет того, что идет переключение иммунного ответа с Th2 на Th1, при сочетании ПРС с АР и/или аБА АСИТ будет способствовать замедлению прогрессирования и аллергических заболеваний и ПРС.

Биологическая терапия при II и III фенотипах. На сегодняшний день биологическая терапия сделала возможным лечение пациентов с прогрессирующим течением ПРС и БА. Основной сложностью при подборе биологических препаратов является определение у конкретного пациента ключевого биомаркера на молекулярном уровне, блокировка которого приведет к регрессу патологических изменений [29]. Благодаря знанию фенотипов появится возможность дополнительно изучить нужный биомаркер и создать на его основе биологический препарат. Существуют многочисленные доказательства преимуществ данного лечения при ПРС и БА, Vachert и соавт. [30] показали регрессию полипов полости носа, улучшение обоняния и качества жизни у пациентов с ПРС, устойчивым к проводимой терапии, что послужило дополнительным стимулом развития биологической терапии как «будущего» для пациентов с ПРС.

В настоящее время в практике необходимо учитывать, что лечение моноклональными антителами анти-IgE (омализумаб) и анти-ИЛ-5 (реслизумаб, меполизумаб) возможно только при сочетании ПРС с БА. Анти-IgE (омализумаб), является препаратом выбора при сочетании ПРС с АР и/или аБА, так как в данном случае участвуют IgE-зависимые механизмы. Подавление этого механизма приводит к регрессии аллергического воспаления, которое поддерживает воспалительный процесс при ПРС. Фенотип III типа предусматривает биологическую терапию на основе анти-ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб). Моноклональные антитела против ИЛ-5 зарекомендовали себя с лучшей стороны и показали многим врачам, какие возможности они открывают для такой категории пациентов. В особенности это касается тех больных, которые не отвечают на лечение системными ГКС, а ПРС принимает злокачественное течение с частыми хирургическими вмешательствами.

Таким образом, в первую очередь нужно подчеркнуть, что, создавая данный алгоритм лечения ПРС, мы учитывали не только особенности патогенеза ПРС, но и сопутствующих заболеваний, которые в свою очередь вносят существенный вклад в воспалительный профиль ПРС. Соответственно отдельно необходимо выделить пациентов со II и III фенотипом, так как лечение у них должно проводиться совместно с оториноларингологом и аллергологом. Данные фенотипы являются также кандидатными для проведения биологической терапии, которая в настоящее время признается врачами во всем мире приоритетным методом лечения ПРС в сочетании с БА. Эпоха биологической терапии приоткрыла завесу в понимании механизмов воспаления ПРС и БА, позволив изменить их направление в нужное нам русло.

Информация об источниках финансирования

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Е.Л. Савлевич, О.М. Курбачёва, В.И. Егоров.
- Сбор и обработка материала — Е.Л. Савлевич, М.Е. Дынева.
- Статистическая обработка данных — Л.Е. Гаганов, А.Н. Герасимов.
- Написание текста — Е.Л. Савлевич, М.Е. Дынева, О.М. Курбачева.
- Редактирование — О.М. Курбачёва, В.И. Егоров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl. 2012;50(23):1-298. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3925.
2. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM et al. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. J Laryngol Otol. 2005;119(7):543-549. DOI: 10.1258/0022215054352108.
3. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP et al. Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124(8):663-670. DOI: 0.1177/0003489415576181.
4. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjerne P, Ehnhage A. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. Acta Otolaryngol. 2011;131(8):826-832. DOI: 10.3109/00016489.2010.539625.
5. Kim H, Han K, Kim SW. Effect of chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp on quality of life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016;9(2):150-156. DOI: 10.21053/ceo.2015.01053.

6. Добрынин КБ. Эфферентные методы противорецидивного лечения при полипозном риносинусите. Российская оториноларингология. 2012; 61(6):50-55 [Dobrynin KB. Effluent methods of antirelaps therapy at the polypous rhinosinusitis. Russian otorhinolaryngology. 2012;61(6):50-55 (In Russ.)]. УДК 616.211/.216.1-002.193-006.5:615.844.6.
7. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2011;25:205-208. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3613.
8. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86:283-285. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63299-1.
9. De Corso E, Lucidi D, Battista M, Romanello M, De Vita C et al. Prognostic value of nasal cytology and clinical factors in nasal polyps development in patients at risk: can the beginning predict the end? Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7(9):861-867. DOI: 10.1002/alr.21979.
10. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(4):299-306. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.4.299.
11. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy. 2015;70(8):995-1003. DOI: 10.1111/all.12644.
12. Tosun F, Arslan HH, Karslioglu Y, Devenci MS, Durmaz A. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010;119:455-459. DOI: 10.1177/000348941011900705.
13. Schleich FN1, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. BMC Pulm Med. 2013;13:11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11.
14. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. Практическая пульмонология. 2017;4:3-9 [Nenasheva NM. The Role of Biomarkers in Diagnosis and Treatment of Asthma. Practical Pulmonology. 2017;4:3-9 (In Russ.)].
15. Schuler M, Faller H, Wittmann M, Schultz K. Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire: factorial validity, reliability and correspondence in assessing status and change in asthma control. J Asthma. 2016;53(4):438-445. DOI: 10.3109/02770903.2015.1101134.
16. Меркулов ГА. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз. 1961:341 [Merkulov GA. M.: Medgiz. 1961:341 (In Russ.)].
17. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):1061-1070. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
18. Mortuaire G, Gengler I, Balden M, Capron M, Lefèvre G. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 2017;135:159-162. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.11.005.
19. Tomassen P, Vandeplas G, Zele TV, Cardell LO, Arebro J. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2016.137(5):1-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
20. Савлевич ЕЛ, Курбачёва ОМ, Шачнев КН. Целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита. Российская ринология. 2018;26(3):41-46 [Savlevich EL, Kurbacheva OM, Shachnev KN. The expediency of the application of the immunomodulatory medications for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Russian rhinology. 2018;26(3): 41-46 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosrino20182603141.
21. Савлевич ЕЛ, Хайдуков СВ, Курбачёва ОМ, Бондарева ГП, Шачнев КН, Симбирцев АС. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Медицинская иммунология. 2017;19(6):731-738 [Savlevich EL, Khaidukov SV, Kurbacheva OM, Bondareva GP, Shachnev KN, Simbirtsev AS. Characteristics of cellular immune status in the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Medical Immunology. 2017;19(6):731-738 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738.
22. Курбачёва ОМ, Павлова КС. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современные возможности. Астма и аллергия. 2015;(3):16-20 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Allergen-specific immunotherapy: modern possibilities. Astma i allergiya. 2015;(3):16-20 (In Russ.)].
23. Rivero A, Jonathan L. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 2017;126(11):739-747. DOI: 10.1177/0003489417731782.
24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению полипозного риносинусита Национальной ассоциации оториноларингологов. 2016. Доступно по: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/%D0%9A%D0%A0316%20%20Polipoznyj%20rinosinit1.pdf> [Federal'nye klinicheskie rekomendacii diagnostike i lecheniyu polipoznogo rinosinusita nacional'noj associaciiya otorinolaringologov. 2016.].
25. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6(1):22-209. DOI: 10.1002/alr.21695
26. Савлевич ЕЛ, Егоров ВИ, Шачнев КН, Татаренко НГ. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации. Российская оториноларингология. 2019;1(98):124-134 [Savlevich EL, Egorov VI, Shachnev KN, Tatarenko NG. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. Russian otorhinolaryngology. 2019;1(98):124-134 (In Russ.)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-124-134.
27. Савлевич ЕЛ, Гаганов ЛЕ, Егоров ВИ, Курбачёва ОМ, Герасимов АН, Шачнев КН. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. Иммунология. 2018;39(4):208-213 [Savlevich EL, Gaganov EL, Egorov IV, Kurbacheva OM, Gerasimov AN, Shachnev KN. A comparative pilot study of endotypes of CRSwNP patients living in different geographical regions of the Russian federation. Immunologiya. 2018;39(4):208-213 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
28. Lund VJ, MacKay V. Staging in rhinosinusitis. Rhinology. 1993;31(4):183-184.
29. Савлевич ЕЛ, Козлов ВС, Курбачёва ОМ. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита. Российская ринология. 2018;26(2):41-47 [Savlevich EL, Kozlov VS, Kurbacheva

- ОМ. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2018;26(2):41-47 (In Russ.]. DOI: 10.17116/rosrino201826241.
30. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-479. DOI: 10.1001/jama.2015.19330.

Статья поступила 11.01.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.Г. Федосковой

Информационная страница

Савлевич Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва.

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна, аспирант, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Гаганов Л.Е., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва.

Егоров Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва.

Герасимов А.Н., доктор физико-математических наук, зав. кафедрой медицинской информатики и статистики Института цифровой медицины Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва.

Курбачёва Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM FOR DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Savlevich E.L.¹, Dyneva M.E.², Gaganov L.E.³, Egorov V.I.³, Gerasimov A.N.⁴, Kurbacheva O.M.²

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19/1A, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

² NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

³ Moscow regional research clinical Institute M.F. Vladimirovsky; 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia

⁴ First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2/4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, eosinophils, diagnostic and treatment algorithms, phenotypes, asthma, allergic rhinitis

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) may vary in clinical manifestations and can often be associated with a number of comorbid diseases. For a practitioner it is important to forecast the development of the disease, evaluate the risk of relapse and select the most efficient method of treatment in each clinical case. At present, there are no standardized and validated diagnostic biomarkers that could be used as predictors of CRSwNP clinical course. Purpose of the study: to develop diagnostic and treatment algorithm for various CRSwNP phenotypes based on clinical and laboratory parameters.

Materials and methods. CRSwNP patients were split into 3 groups: group 1 – CRSwNP without allergy and asthma; group 2 – CRSwNP with allergic rhinitis and/or allergic asthma; group 3 – CRSwNP with non-allergic asthma. All patients were subjected to nasal cavity endoscopy and nasal polyps biopsy, allergological examination, histological analysis of polyp stroma to detect the leukocytes infiltration and eosinophil-neutrophil index (ENI).

Results. CRSwNP phenotypes show significant difference in clinical manifestations of rhinosinusitis ($p \leq 0.005$), eosinophil blood count ($p \leq 0.001$), and polyps stroma leukocytes infiltration ($p \leq 0.004$). At the same time, the combination of CRSwNP with allergic rhinitis, allergic and non-allergic asthma showed a more pronounced inflammatory response, which once again confirms the fact of the mutual influence of these pathological processes on each other. It was also found that the absolute eosinophil blood in peripheral blood does not correlate with the severity of eosinophilic cell infiltration degree in nasal polyps stroma, and, consequently, does not have correlate clinically relevant information on intensity of the local inflammatory response, contrary to previously proven relation between eosinophil count in blood and sputum in patients with asthma.

Conclusion. Our study showed the feasibility of phenotyping CRSwNP depending on the comorbidity, which is a necessary tool in the selection of therapy in each case. Therefore, to improve the control and prevention of relapse of CRSwNP, a diagnostic and treatment algorithm for the management of patients depending on the phenotype of the disease is proposed.