

DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.003

Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления

О.М. Курбачёва¹, М.Е. Дынева¹, И.П. Шиловский¹, Е.Л. Савлевич², В.И. Ковчина¹, А.А. Никольский¹, Е.Ю. Савушкина², М.Р. Хаитов¹

¹ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кафедра оториноларингологии; Российская Федерация, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

РЕЗЮМЕ. Актуальность. Сочетание полипозного риносинусита (ПРС) и бронхиальной астмы (БА) в настоящее время рассматривается как отдельный фенотип, характеризующийся схожими особенностями воспалительных изменений, приводящих к утяжелению течения как ПРС, так и БА.

Цель. Изучить клинические особенности и характеристики местного и системного воспалительного процесса у пациентов с сочетанием ПРС и БА.

Материалы и методы. В исследование включены 96 добровольцев, которые были разделены на 4 группы: группа 1: практически здоровые добровольцы (Норма); группа 2: добровольцы с ПРС в сочетании с аллергической БА (ПРС+аБА); группа 3: добровольцы с ПРС в сочетании с неаллергической БА (ПРС+нБА); группа 4: ПРС без БА. Всем участникам исследования проведены клинико-лабораторные, инструментальные и аллергологические методы обследования. Определение состояния контроля БА проводилось с использованием опросника контроля астмы (АСQ-7), а состояния контроля ПРС – с использованием опросника контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух (SNOT-22). При этом также оценивали и качество жизни пациентов с использованием AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire – опросник качества жизни).

Результаты. Подтверждено взаимовлияние БА и ПРС, где сочетание данных заболеваний приводило к более тяжелому и неконтролируемому течению БА и ПРС на основании оценки с использованием опросников SNOT-22, АСQ-7 и АQLQ. Эти результаты коррелировали с повышением абсолютного количества эозинофилов в периферической крови и выраженной эозинофильно-клеточной инфильтрацией стромы носовых полипов. Показано, что сочетание ПРС и нБА имело признаки более выраженного эозинофильного воспаления, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

Заключение. Сравнение клеточных характеристик местного и системного воспалительного процесса у пациентов с ПРС в сочетании с БА позволило сделать вывод о том, что развитие полипа является результатом местного воспалительного процесса. Дальнейшее изучение патогенеза ПРС и БА поможет понять механизмы, связывающие эти заболевания, и рассмотреть возможные молекулы-мишени для биологической терапии.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, бронхиальная астма, аллергия, эозинофилы, IgE

Для цитирования: О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева, И.П. Шиловский, Е.Л. Савлевич, В.И. Ковчина, А.А. Никольский, Е.Ю. Савушкина, М.Р. Хаитов. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(1):32-40. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.003

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, патогенез которого недостаточно изучен, несмотря на проводимые генетические, иммунологические и микробиологические исследования [1]. С каждым годом число пациентов, страдающих

ПРС, растет. В России ПРС болеют около 1 млн 500 тыс. человек, в США – 30–35 млн человек, а согласно Европейским рекомендациям по риносинуситам и назальным полипам (EPOS – European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis), ПРС встречается у 2–4,3% населения Европы [2, 3].

Для корреспонденции

Курбачёва Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3250-0694

Статья поступила 03.02.2019 г.

Принята к печати 11.02.2020 г.

Рекомендована к публикации
Н.М. Ненашевой

Полипозный риносинусит является одним из самых тяжелых форм хронического риносинусита, трудно поддающимся не только консервативному, но и оперативному лечению [4]. При подборе терапии для данной когорты пациентов возникают трудности, в том числе связанные с наличием коморбидных заболеваний ПРС, которые существенным образом влияют на его клиническую картину и, что самое важное, на дальнейший успех терапии ПРС. Среди наиболее часто встречающихся заболеваний у пациентов с ПРС выделяют бронхиальную астму (БА) [5, 6], характеризующуюся хроническим воспалением нижних дыхательных путей. Сочетание ПРС и БА характеризуется клинически более тяжелым и неконтролируемым течением БА, где наблюдается выраженная обструкция дыхательных путей по сравнению с пациентами, страдающими БА без ПРС [7]. В связи с этим ПРС рассматривается как фактор риска формирования тяжелой, плохо контролируемой БА. Считают, что у пациентов с БА наличие выраженного воспаления в нижних дыхательных путях обусловлено ПРС, поэтому таким пациентам чаще необходима госпитализация для купирования обострения БА, а лечение требует более длительного времени [8, 9].

Основываясь на концепции единства дыхательной системы, предполагающей реализацию принципа «один дыхательный путь, одно заболевание» [10], ПРС и БА следует рассматривать как два патологических состояния, имеющих общие черты патогенеза. Исходя из этого, ряд исследователей считают, что заболевания верхних и нижних дыхательных путей являются одновременным проявлением одного и того же воспалительного процесса [11, 12]. Однако стоит отметить, что воспалительный процесс при сочетании ПРС и БА имеет определенные особенности, влияющие на выбор терапии, поэтому знание механизмов воспаления и запускающих их факторов может обеспечить успешную диагностику и лечение в будущем.

Материалы и методы

В исследование включены 96 взрослых добровольцев, которые на основании критериев включения/исключения были разделены на 4 группы. Группа 1: здоровые добровольцы (Норма), группа 2: ПРС в сочетании с аллергической БА (ПРС+аБА), группа 3: ПРС в сочетании с неаллергической БА (ПРС+нБА), группа 4: ПРС без БА. Во всех исследуемых группах проводилось клинико-лабораторное, инструментальное и аллергологическое обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза, клинический анализ крови, спирометрию и постановку кожных прик-тестов с использованием диагностических аллергенов. Водно-солевые растворы аллергенов производства компании АО «Биомед» им. И.И. Мечникова: аллерген из домашней

пыли, библиотечной пыли, пера подушек, аллерген эпидермальный из шерсти кошки и собаки, аллерген *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, которые имели концентрацию 10000 ± 2500 PNU/мл. Также использовались водно-солевые растворы аллергенов – АО «НПО» Микроген: микст-аллерген из пыльцы деревьев, луговых и сорных трав, которые имели концентрацию 10 000 PNU/мл. Помимо водно-солевых растворов аллергенов использовались тест-контрольная жидкость компании АО «НПО» Микроген и раствор гистамина 0,1% компании ТОО «Бурли».

Оценка состояния контроля БА основывалась на опроснике ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire – опросник контроля астмы), также оценивали и качество жизни пациентов с использованием AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire – опросник качества жизни).

Наличие двустороннего ПРС было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух (ОНП). При эндоскопическом осмотре полости носа устанавливалась степень распространенности полипозных вегетаций по рекомендациям EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis) 2012 г. Пациенты с изолированными антрохоанальными полипами, односторонними полипами носа не были включены в исследование. Оценка состояния контроля ПРС проводили с использованием опросника SNOT-22 (Sino-nasal outcome test – 22 questions – опросник контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух). Всем пациентам проведена эндоскопическая полипотомия, а у группы здоровых добровольцев осуществлялся хирургический забор фрагментов слизистой оболочки задних концев нижних носовых раковин при проведении плановой конхотомии.

Для проведения гистологического исследования операционный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина при pH 7,2–7,4 в течение 12–24 ч. Проводку материала, заключение в парафин, приготовление гистологических препаратов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике [13]. Для микротомии срезов использовали ротационный микротом с ручным приводом Leica RM2235 (Германия). Исследование проводили на микроскопе Zeiss Axio Scope A1 (Германия) при увеличении $\times 100$, $\times 400$. Оценивали эпителиальную выстилку полипа или его фрагментов, состояние желез, выраженность отека и фиброзирования стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации, которые определяли не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении $\times 400$. 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.

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 учетных 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 Statistica 12.0. Данные приводили в виде «среднее арифметическое» \pm «стандартная ошибка средней» ($M \pm m$). Статистическую значимость различий определяли с использованием непараметрического критерия – U-теста Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при

$p < 0,05$. Для анализа связи двух числовых показателей использовали ранговую корреляцию Спирмена. Корреляция считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика групп пациентов

Во всех исследуемых группах преобладали женщины, но в группе «ПРС без БА» соотношение женщин и мужчин составило 45,83 и 54,17% соответственно (табл. 1). Средняя продолжительность БА составила $14,96 \pm 2,25$ года для группы «ПРС+аБА», $12,46 \pm 2,31$ года – для группы «ПРС+нБА», статистически значимых различий не наблюдалось. Средняя продолжительность ПРС в группе «ПРС+аБА» – $11,12 \pm 1,97$ года, в группе «ПРС+нБА» – $12 \pm 1,97$ года, в группе «ПРС без БА» – $13,17 \pm 2,32$ года. В большинстве случаев аБА диагностировали раньше ПРС, при этом средний возраст пациентов составлял $36,33 \pm 3,13$ года, а в дальнейшем с промежутком не более 5 лет – ПРС в возрасте $40,42 \pm 3,14$ года. В группе «ПРС+нБА» было зафиксировано, что такие симптомы, как заложенность носа, были первыми жалобами до постановки диагноза «бронхиальная астма», что говорит о взаимосвязи данных заболеваний.

В нашем исследовании мы также проанализировали частоту обострений и госпитализаций по

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Характеристики	Норма	ПРС+аБА	ПРС+нБА	ПРС без БА
Число субъектов	24	24	24	24
Пол (женщины/мужчины, n, %)	13/11 (54,17%/45,83%)	20/4 (83,33%/16,67%)	18/6 (75,0%/25,0%)	11/13 (45,83%/54,17%)
Возраст, лет	$32,50 \pm 2,79$	$50,63 \pm 2,90$	$52,83 \pm 2,94$	$50,25 \pm 2,22$
Дебют ПРС, лет		$40,42 \pm 3,14$	$41,79 \pm 2,95$	$39,13 \pm 2,52$
Дебют БА, лет		$36,33 \pm 3,13$	$40,38 \pm 3,19$	
Продолжительность БА, лет		$14,96 \pm 2,25$	$12,46 \pm 2,31$	
Продолжительность ПРС, лет		$11,12 \pm 1,97$	$12,0 \pm 1,97$	$13,17 \pm 2,32$
Обострения БА в течение последних 12 мес				
1 раз, %		50,0%	41,67%	
2 раза, %		20,83%	25,0%	
3 раза, %			4,17%	
4 раза и более, %			20,83%	
Госпитализации по поводу БА в течение последних 12 мес				
1 раз, %		75,1%	41,7%	
2 раза, %		8,33%	12,5%	
3 раза, %			8,33%	
4 раза и более, %			4,17%	
Курсы СГКС, %		58,33%	62,5%	
FESS более 4 раз за весь период болезни, %		66,67%	79,17%	54,17%
Непереносимость НПВП, %		25,0%	54,17% #	4,17%

Примечание: * статистически значимо отличается от «Норма», $p < 0,05$; ° статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p < 0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p < 0,05$; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

причине БА, хирургических вмешательств (эндоскопическая полипотомия носа – FESS) за весь период болезни, как предлагает Европейский ринологический исследовательский форум (www.rhinologyresearch.eu), организованный EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases). Общий процент госпитализаций по поводу БА в группе «ПРС+аБА» составил 83,43%, что значительно выше по сравнению с группой «ПРС+нБА» (66,7%). При этом высокая частота госпитализаций (более 2 раз за 12 мес) была отмечена в группе «ПРС+нБА» в отличие от группы «ПРС+аБА», где преимущественно были зарегистрированы однократные госпитализации (75,1%) (см. табл. 1). Вышеизложенные факты подтверждают более тяжелое клиническое течение неаллергической БА в сочетании с ПРС. Полученные данные также коррелируют с частотой обострений БА, тем самым добровольцы с ПРС в сочетании с БА отличались тяжелым течением, способствующим увеличению объема лечения системными глюкокортикостероидами (СГКС) (см. табл. 1), но сочетание нБА и ПРС характеризуется более тяжелым и неконтролируемым течением БА, что приводило к частым обострениям и соответственно госпитализациям. Касательно частоты хирургических вмешательств, то из табл. 1 видно, что наибольший процент полипотомий, проводившихся более 4 раз, был в группе «ПРС+нБА» по сравнению с группами «ПРС+аБА» и «ПРС без БА», но статистически значимых различий не выявлено. В данном случае можно говорить о том, что БА напрямую влияет на ПРС, приводя к агрессивному течению заболевания, устойчивому к стандартной терапии.

В периферической крови у добровольцев с ПРС+нБА абсолютное количество эозинофилов было статистически значимо выше в 5 и 9 раз по сравнению с группой «Норма» ($p=0,00001$) и «ПРС+аБА» ($p=0,00002$) (рис. 1). Кроме того, уровень лейкоцитов был статистически значимо выше по сравнению с группой «Норма» у добровольцев с

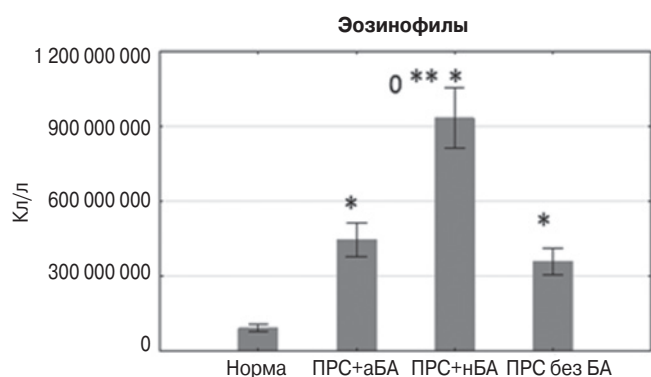


Рис. 1. Уровень эозинофилов в периферической крови; * статистически значимо отличается от «Норма», $p<0,05$; ⁰ статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p<0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p<0,05$

«ПРС+аБА» ($p=0,001$) и «ПРС+нБА» ($p=0,00004$) (рис. 2). Стоит отметить, что группы «ПРС+аБА» ($p=0,040$) и «ПРС+нБА» ($p=0,004$) также имели статистически значимые различия по сравнению с группой «ПРС без БА». При рассмотрении уровня моноцитов было зафиксировано статистически значимое повышение в группе «ПРС+нБА» по сравнению с группой «Норма» ($p=0,006$), «ПРС+аБА» ($p=0,008$), «ПРС без БА» ($p=0,002$) (рис. 3). Сегмен-

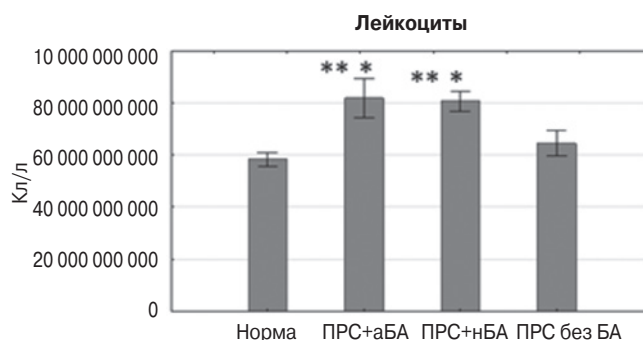


Рис. 2. Уровень лейкоцитов в периферической крови; * статистически значимо отличается от «Норма», $p<0,05$; ⁰ статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p<0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p<0,05$

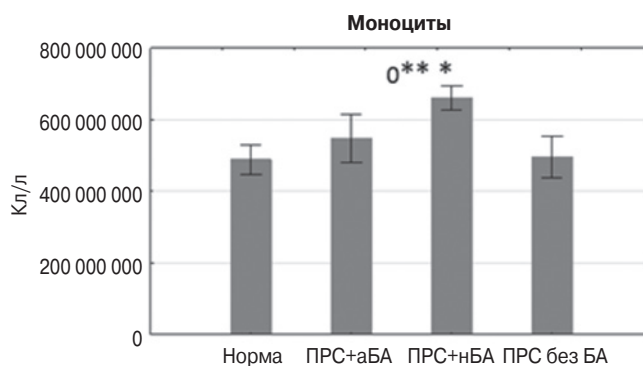


Рис. 3. Уровень моноцитов в периферической крови; * статистически значимо отличается от «Норма», $p<0,05$; ⁰ статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p<0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p<0,05$

тоядерные нейтрофилы статистически значимо повышены в группе ПРС в сочетании с аллергической и неаллергической БА как по сравнению с группой «Норма» ($p=0,042$ и $p=0,012$ соответственно), так и по сравнению с группой «ПРС без БА» ($p=0,049$ и $p=0,017$ соответственно) (рис. 4). При этом палочкоядерные нейтрофилы статистически значимо повышены преимущественно в группе «ПРС+аБА» по сравнению с группой «Норма» ($p=0,041$), «ПРС без БА» ($p=0,018$) (рис. 5).

Согласно данным спирометрии (табл. 2), $ОФВ_1$ в группах «ПРС+аБА» и «ПРС+нБА» был статистически значимо ниже по сравнению как с группой «Норма» ($p=0,0003$ и $p=0,00002$ соответственно), так и с группой «ПРС без БА» ($p=0,001$ и $p=0,00004$ соответственно). Соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ в группе «ПРС+аБА» также снижено, что говорит об утяжелении течения БА при сочетании с ПРС.

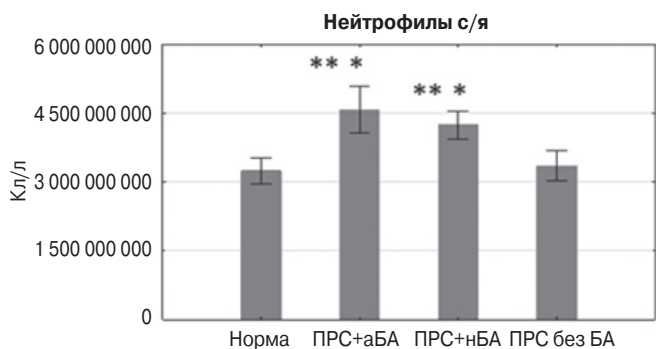


Рис. 4. Уровень нейтрофилов сегментоядерных в периферической крови; * статистически значимо отличается от «Норма», $p < 0,05$; ° статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p < 0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p < 0,05$

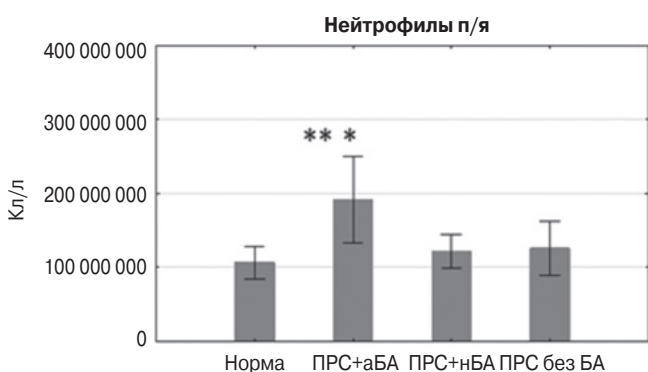


Рис. 5. Уровень нейтрофилов палочкоядерных в периферической крови; * статистически значимо отличается от «Норма», $p < 0,05$; ° статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p < 0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p < 0,05$

аллергены) – 41%, сенсibilизация к пыльцевым аллергенам составила 32%, а к круглогодичным аллергенам – 27%. Уровень общего IgE в сыворотке крови добровольцев с ПРС+нБА ($165,11 \pm 72,26$ МЕ/мл) был значительно выше по сравнению с другими группами, при этом статистически значимые отличия ($p = 0,021$) наблюдались при сравнении «ПРС+нБА» ($165,11 \pm 72,26$ МЕ/мл) и «ПРС без БА» ($38,76 \pm 11,03$ МЕ/мл) (рис. 6). Известно, что в патогенезе неаллергической БА ведущую роль играют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) и механизм переключения В-клеток на секрецию IgE в данном случае отсутствует. Но В-клетки играют не менее значимую роль в поддержании воспаления при БА и ПРС, при этом в проведенных ранее исследованиях было обнаружено значительное количество В-клеток в ткани полипа, локально продуцирующих

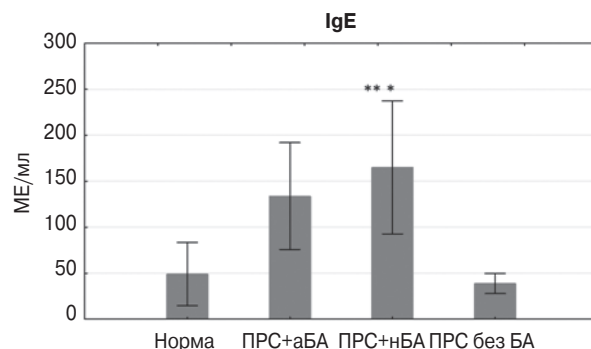


Рис. 6. Уровень общего IgE в сыворотке крови; * статистически значимо отличается от «Норма», $p < 0,05$; ° статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p < 0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p < 0,05$

Таблица 2. Спирометрические данные участников исследования

Характеристики	Норма	ПРС+аБА	ПРС+нБА	ПРС без БА
ОФВ ₁ , л	$3,55 \pm 0,19$	$2,49 \pm 0,15^{*,**}$	$2,03 \pm 0,14^{*,\circ,**}$	$3,53 \pm 0,21$
ОФВ ₁ , % от должных величин	$109,05 \pm 2,96$	$86,04 \pm 3,69^{*,**}$	$74,1 \pm 3,83^{*,**}$	$109,44 \pm 3,57$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должных величин	$83,14 \pm 1,58$	$67,88 \pm 1,69^{*,**}$	$63,65 \pm 2,17^{*,**}$	$77,41 \pm 1,22^*$

Примечание: * статистически значимо отличается от «Норма», $p < 0,05$; ° статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p < 0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p < 0,05$.

С другой стороны, было выявлено наибольшее снижение в группе «ПРС+нБА» по сравнению с пациентами группы «ПРС+аБА». Данный факт объясняется более выраженным воспалением и, следовательно, тяжелым течением неаллергической БА. Отмечено статистически значимое снижение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ в группе «ПРС без БА» по сравнению с группой «Норма» ($p = 0,004$), что, возможно, свидетельствует об уже имеющемся влиянии воспаления при ПРС на нижние отделы дыхательных путей, подтверждая концепцию единства дыхательных путей.

Аллергологическое обследование

В группе добровольцев с «ПРС+аБА» преобладала полисенсibilизация (круглогодичные и пыльцевые

антитела классов IgG1, IgG2, IgG4, IgA, IgE и IgM. Это, возможно, объясняет повышение общего IgE в сыворотке крови добровольцев с ПРС при отсутствии IgE-зависимой аллергии.

Оценка состояния контроля астмы и полипозного риносинусита

Согласно данным опросника ACQ-7, БА была неконтролируемой во всех исследуемых группах при сравнении добровольцев с аллергической и неаллергической БА как в сочетании с ПРС, так и без него. Наиболее высокие баллы были отмечены в группе «ПРС+нБА» ($2,22 \pm 0,16$ балла), что статистически значимо отличалось от группы «ПРС+аБА» ($p = 0,038$) (табл. 3). При оценке выраженности сим-

Таблица 3. Опросники контроля БА и ПРС

Опросники	ПРС+аБА	ПРС+нБА	ПРС без БА
АСQ-7	1,81±0,15	2,22±0,16°	
SNOT-22	54,63±2,83	52,58±4,09	50,96±3,67
AQLQ			
Активность	3,23±0,47	3,03±0,38	
Симптомы	2,44±0,26	2,11±0,18	
Эмоции	2,90±0,42	2,31±0,34	
Окружающая среда	3,94±0,41	3,35±0,57	

Примечание: ° статистически значимо отличается от «ПРС+аБА», $p < 0,05$; ** статистически значимо отличается от «ПРС без БА», $p < 0,05$.

птомов риносинусита по опроснику SNOT-22, где тяжесть состояния прямо пропорциональна количеству набранных баллов, статистически значимых изменений не было выявлено, в группе «ПРС+аБА» SNOT-22 составил 54,63±2,83 балла, что выше относительно других исследуемых групп. Исследование качества жизни при использовании вопросника AQLQ выявило наиболее низкие значения всех шкал качества жизни у добровольцев группы «ПРС+нБА» по сравнению с другими исследуемыми группами (см. табл. 3). Добровольцы отмечали ограничения в своей повседневной деятельности; страдали от симптомов болезни; испытывали стресс вследствие удушья, приступов одышки, кашля; тяжело переносили негативное влияние факторов окружающей среды.

При сочетании с ПРС течение БА становится менее контролируемым, что подтверждается данными АСQ-7 и AQLQ, при этом, согласно опроснику SNOT-22, где отмечалось повышение в группе «ПРС+аБА» и «ПРС+нБА» по сравнению с другими группами, БА осложняет течение ПРС.

Гистологическое исследование биоптата полипа слизистой оболочки полости носа

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. Оценка в данном случае основывалась на преобладании эозинофилов и нейтрофилов в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении в 400 раз. В группе «ПРС+аБА» диагностировано 70,83% эозинофильных и 4,17% смешанных, а полипов с преобладанием нейтрофилов не обнаружено. В группе «ПРС+нБА» 62,50% эозинофильных полипов, 8,33% – нейтрофильных и 8,33% смешанных полипов (табл. 4). В группе «ПРС без БА» выявлено 58,33% эозинофильных, 8,33% – нейтрофильных и 8,34% смешанных полипов.

Таблица 4. Данные гистологического исследования

Показатели	ПРС+аБА	ПРС+нБА	ПРС без БА
ЭНИ	13,88±4,06	11,35±3,49	14,72±4,09
Тип полипозной ткани			
Эозинофильный	70,83%	62,50%	58,33%
Нейтрофильный	–	8,33%	8,33%
Смешанный	4,17%	8,33%	8,34%

При изучении ЭНИ в полипозной ткани было выявлено повышение данного соотношения во всех исследуемых группах (ПРС в сочетании с аллергической и неаллергической БА и ПРС без БА) без статистически значимых различий (см. табл. 4). Степень клеточной инфильтрации, характеризующая интенсивность местной воспалительной реакции, представлена на рис. 7, 8.

Необходимо также подчеркнуть, что в отличие от доказанной ранее взаимосвязи уровня эозинофилов в крови и в мокроте при БА при проведении корреляционного анализа с расчетом ранговой корреляции Спирмена не было выявлено достоверных корреляций между абсолютными или относительными значениями эозинофилов периферической крови и ткани полипов, свидетельствующих об отсутствии взаимосвязи содержания эозинофилов в строме полипов и в периферической крови.

Таким образом, для оценки интенсивности воспаления в полипах мы не можем использовать показатель содержания эозинофилов в системном кровотоке, необходимо основываться преимущественно на

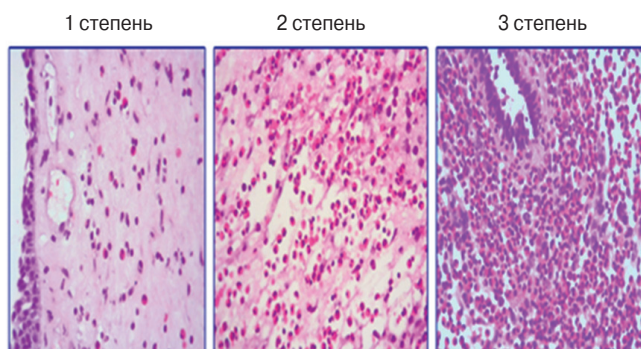


Рис. 7. Степень выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации стромы назальных полипов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

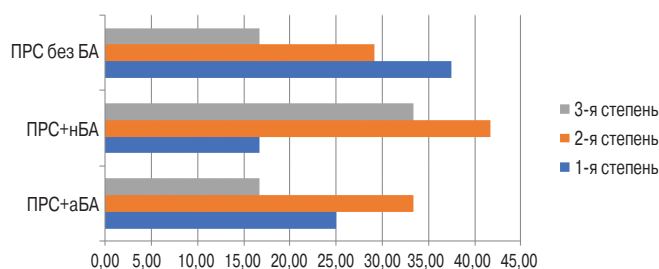


Рис. 8. Степень клеточной инфильтрации полипозной ткани в группе «ПРС+аБА», «ПРС+нБА» и «ПРС без БА»

характеристиках местного воспалительного процесса. Это еще раз подтверждает необходимость изучать показатели именно местного воспалительного ответа на уровне слизистой оболочки верхних дыхательных путей, состояние которого является наиболее значимым диагностическим критерием при ПРС.

Обсуждение

Взаимное влияние двух патологий (ПРС и БА) мало изучено, а указанные заболевания традиционно рассматриваются как независимые, о чем ранее было получено множество экспериментальных свидетельств. Первоначально не было выявлено увеличения частоты аллергопатологий (включая БА) среди пациентов, страдающих ПРС, не отмечалось их влияние на тяжесть симптомов ПРС и вероятность хирургического вмешательства для удаления полипов. Однако в последние годы в мировой научной литературе появляются отдельные публикации, доказывающие тесную взаимосвязь ПРС и БА. Lin и соавт. [14–16] выявили повышенную частоту встречаемости полипов у пациентов с БА, которая составила 31,4% при легкой форме БА, а в группе пациентов со средней и тяжелой формой БА – 48,3 и 94,4% соответственно. Российские исследователи также подтвердили существование взаимосвязи БА и ПРС, продемонстрировав в исследовании с участием 411 добровольцев повышенную встречаемость полипов у пациентов со среднетяжелым (47,9%) и тяжелым (41,2%) течением БА [17].

В процессе обработки полученных данных мы получили результаты, которые свидетельствовали о неконтролируемом течении БА при сочетании с ПРС, подтверждающееся данными ACQ-7, AQLQ, снижением ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ как по сравнению с группой «Норма», так и с «ПРС без БА». Тем временем, согласно опроснику SNOT-22, БА осложняет течение ПРС, что также подтверждается и увеличением потребности в хирургическом лечении – эндоскопической полипотомии носа. Согласно рекомендациям EUFOREA, течение ПРС можно считать агрессивным при проведении полипотомии носа более 4 раз за весь период болезни, а последующие полипотомии у данной категории пациентов не являются эффективными. Пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической и аллергической БА имели больший процент полипотомий, проведенных более 4 раз, что говорит о более тяжелом и агрессивном течении ПРС. Полученные результаты подтверждаются и существенными изменениями клеточного состава крови, выражающимися в наибольшем отклонении абсолютного числа эозинофилов, лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов крови, что доказывает существование более выраженного воспаления при сочетании ПРС и БА.

Результаты нашего исследования опровергают гипотезу о наличии эозинофильного процесса

только при наличии аллергии. В этом случае эозинофилию можно объяснить активацией воспаления, развивающегося с участием ИЛС 2-го типа, которые, продуцируя ИЛ-5, привлекают эозинофилы в зону местной реакции. Согласно данным многих авторов, преобладание эозинофильного типа воспаления имеет прогностически более тяжелое течение и резистентность к проводимой терапии. По нашим данным, у добровольцев с ПРС в сочетании с нБА течение обоих заболеваний было более тяжелым и неконтролируемым, что требовало применения большего объема СГКС. Полученные нами результаты показали, что ПРС является ключевым предиктором нарастания тяжести БА. Это согласуется с данными многих проведенных рандомизированных исследований, где степень тяжести течения БА имела прямую корреляцию с тяжестью течения ПРС [18, 19].

Таким образом, ПРС и БА являются гетерогенными заболеваниями, включающими в себя множество фенотипов, которые развиваются по различным молекулярным механизмам. Проведенное нами исследование подтверждает наличие взаимовлияния ПРС и БА, поэтому при выборе тактики ведения таких пациентов необходимо понимать, что терапия должна быть направлена как на ПРС, так и на БА. Если воспалительный процесс в верхних и нижних дыхательных путях держать под контролем, то и обострений будет значительно реже, и течение их будет менее тяжелым.

Таким образом, частое сочетание ПРС и БА создает значительные проблемы при их диагностике и лечении, поэтому изучение молекулярных механизмов патогенеза данных патологий является приоритетной задачей в многочисленных исследованиях во всем мире. Понимание того, что воспаление в верхних дыхательных путях поддерживает воспаление нижних дыхательных путей и наоборот, способствовало появлению концепции единства дыхательной путей. Однако наше исследование подтвердило не только взаимовлияние ПРС и БА, но и существенное преобладание местного воспалительного процесса, тем самым развитие полипа является результатом локальной дисрегуляции про- и противовоспалительных факторов, а системные нарушения в иммунной системе вторичны.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. Савлевич ЕЛ, Гаганов ЛЕ, Егоров ВИ, Курбачева 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. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
5. Шиловский ИП, Дынева МЕ, Курбачева ОМ, Кудлай ДА, Хайтов МР. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний. ACTA NATURAE. 2019;4(43):54-64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
6. Курбачева ОМ, Павлова КС. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. Российский Аллергологический Журнал. 2013;10(1):15-24.
7. Chaaban MR, Walsh EM, Erika M, Woodworth BA et al. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(6):473-478.
8. Савлевич ЕЛ, Дынева МЕ, Гаганов ЛЕ, Егоров ВИ, Герасимов АН, Курбачева ОМ. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. Российский Аллергологический Журнал. 2019;16(2):50-61.
9. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. Am J Rhinol Allergy. 2012;26:110-116. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3741.
10. Дынева МЕ, Курбачёва ОМ, Савлевич ЕЛ. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения. Российский Аллергологический Журнал. 2018;15(1):16-25.
11. 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.
12. 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.
13. Курс патогистологической техники. Под ред. Меркулова Г.А. Л.: Медгиз; 1961.
14. Yeganeh C, Xia H, Movassagh C, Koziol-White Chang Y et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26(1):105-111. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.06.011.
15. Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, Böck A et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(1):81-91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
16. 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.
17. Чичкова НВ. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. Астма и аллергия. 2015;1:19-22.
18. Yacoub MR, Trimarchi M, Cremona G, Dal Farra S et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? Clin Mol Allergy. 2015;13(1):1-6. DOI: 10.1186/s12948-015-0026-8.
19. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. Am J Rhinol Allergy. 2009;23(2):145-148. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3284.
- Asthma Immunol Res. 2017;9(4):299-306. DOI: 10.4168/air.2017.9.4.299.
2. 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.
3. 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.
4. 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. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
5. Shilovskiy IP, Dyneva ME, Kurbacheva OM, Kudlay AD, Khaitov MR. The Role of Interleukin-37 in the Pathogenesis of Allergic Diseases. ACTA NATURAE. 2019;4(43):54-64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
6. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. Russian Journal of Allergy. 2013;10(1):15-24.
7. Chaaban MR, Walsh EM, Erika M, Woodworth BA et al. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(6):473-478.
8. Savlevich EL, Dyneva ME, Gaganov LE, Egorov VI, Gerasimov AN, Kurbacheva OM. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Russian Journal of Allergy. 2019;16(2):50-61.
9. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. Am J Rhinol Allergy. 2012;26:110-116. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3741.
10. Dyneva ME, Kurbacheva OM, Savlevich EL. Bronchial asthma in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: epidemiology, prevalence and peculiarities of their relationship. Russian Journal of Allergy. 2018;15(1):16-25.
11. 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.
12. 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.
13. Pathohistological technique course. Pod red. Merkulova G.A. Moscow: Medgiz; 1961.
14. Yeganeh C, Xia H, Movassagh C, Koziol-White Chang Y et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26(1):105-111.
15. Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, Böck A et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(1):81-91.
16. 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.
17. Chichkova N. Bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis: features of the clinical course and management tactics of patients. J Asthma and allergy. 2015;1:19-22.
18. Yacoub MR, Trimarchi M, Cremona G, Dal Farra S et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? Clin Mol Allergy. 2015;13(1):1-6.
19. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. Am J Rhinol Allergy. 2009;23(2):145-148.

REFERENCES

Информация об авторах / Information about the authors

Курбачёва Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
ORCID: 0000000332500694

E-mail: kurbacheva@gmail.com

Дынева Мирамгуль Есенгельдыевна, аспирант отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000000319658446

Email: amanturliva.miramgul@mail.ru

Шиловский Игорь Петрович, доктор биологических наук, зам. директора по науке и инновациям ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000000153434230

E-mail: igorshilovski@gmail.com

Савлевич Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. Российская Федерация, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А.

ORCID: 000000034031308X

E-mail: savllena@gmail.com

Ковчина Валерия Ивановна, младший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000000331345776

E-mail: kvi91@mail.ru

Никольский Александр Аркадьевич, аспирант, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000-0002-4169-0760

E-mail: aa.nikolskii@nrcki.ru

Савушкина Елизавета Юрьевна, аспирант ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. Российская Федерация, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А.

ORCID: 0000000296811304

E-mail: lizasavushkina@mail.ru

Хайтов Муса Рахимович, доктор медицинских наук, профессор, членкорр. РАН, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000000349619640

E-mail: mr.khaitov@nrcki.ru

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева.
- Сбор и обработка материала – М.Е. Дынева, Е.Ю. Савушкина, Е.Л. Савлевич, В.И. Ковчина.
- Статистическая обработка данных – М.Е. Дынева, А.А. Никольский.
- Написание текста – М.Е. Дынева, О.М. Курбачёва.
- Редактирование – О.М. Курбачёва, И.П. Шиловский, М.Р. Хайтов.

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.

Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00272.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.004

Polypous rhinosinusitis in combination with bronchial asthma: clinical features and cellular characteristics of local and systemic inflammation

O.M. Kurbacheva¹, M.E. Dyneva¹, I.P. Shilovskii¹, E.L. Savlevich², V.I. Kovchina¹, A.A. Nikolskii¹, E.Yu. Savushkina², M.R. Khaitov¹

¹ NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Central State Medical Academy” of the Office of the President of the Russian Federation, Department of Otorhinolaryngology. B. 1A, 19, Marshal Timoshenko st., Moscow, Russia, 121359, Russian Federation

ABSTRACT. Background. The combination of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and bronchial asthma (BA) is currently considered as a separate phenotype characterized by similar features of inflammatory changes leading to an increase in the clinical course of both CRSwNP and BA.

The aim of the study was to investigate the clinical features and characteristics of the local and systemic inflammatory process in patients having a combination of CRSwNP and BA.

Materials and methods. The study included 96 volunteers, who were divided into 4 groups: group 1 consisted of healthy volunteers (Normal); group 2 consisted of volunteers with CRSwNP in combination with allergic BA (CRSwNP + aBA); group 3 – volunteers with PRS in combination with non-allergic BA (CRSwNP + nBA); and group 4 – CRSwNP without BA. Clinical, laboratory, instrumental and allergology examination methods were applied for all participants of the study. BA control status was determined using the asthma control questionnaire (ACQ-7), and CRSwNP control status was determined using the nasal and paranasal sinus clinical outcome control questionnaire (SNOT-22). At the same time, the quality of life of the patients was also evaluated using AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire).

Results. The results confirmed the interaction of BA and CRSwNP, where the combination of these diseases led to a more severe and uncontrolled clinical course of BA and CRSwNP based on the assessment using SNOT-22, ACQ-7 and AQLQ questionnaires. These results correlated with an increase in the absolute number of eosinophils in peripheral blood and pronounced eosinophilic cell infiltration of nasal polyp stroma. Data processing demonstrated that the combination of CRSwNP and nBA showed signs of more pronounced eosinophilic inflammation, which is an unfavorable prognostic factor.

Conclusions. The comparison of the cellular characteristics of the local and systemic inflammatory process in patients with CRSwNP in combination with BA allowed us to conclude that polyp development follows a local inflammatory process. Further study of the pathogenesis of CRSwNP and BA will help to understand the mechanisms that connect these diseases and consider possible target molecules for biological therapy.

Keywords: polypous rhinosinusitis, bronchial asthma, allergies, eosinophils, IgE

For citation: O.M. Kurbacheva, M.E. Dyneva, I.P. Shilovskii, E.L. Savlevich, V.I. Kovchina, A.A. Nikolskii, E.Yu. Savushkina, M.R. Khaitov. Polypous rhinosinusitis in combination with bronchial asthma: clinical features and cellular characteristics of local and systemic inflammation. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1):41-49. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.004

Introduction

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a chronic inflammatory disease of the upper respiratory tract, the pathogenesis of which is not well understood despite ongoing genetic, immunological and microbiological studies [1]. Every year, the number of patients suffering from CRSwNP is constantly growing. About 1

million 500 thousand people have CRSwNP in Russia, 30–35 million people in the USA, and according to the European recommendations for rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS – European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis), CRSwNP is found in 2 to 4.3% of the population of Europe [2, 3].

Polypous rhinosinusitis is one of the most severe forms of chronic rhinosinusitis, which is difficult to

For correspondence

Kurbacheva Oksana Mikhailovna,
MD, PhD, DSc, professor, head of the Asthma Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia
E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3250-0694

Статья поступила 03.02.2019 г.

Принята к печати 11.02.2020 г.

Рекомендована к публикации
Н.М. Ненашевой

treat not only conservatively, but also surgically [4]. In the selection of therapy for this cohort of patients, there are difficulties including those associated with the presence of comorbid diseases of CRSwNP, which significantly affect its clinical presentation, and, most importantly, the further success of CRSwNP therapy. Among the most common diseases in patients with CRSwNP, bronchial asthma (BA) characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract is distinguished [5, 6]. The combination of CRSwNP and BA is characterized by a clinically more severe and uncontrolled course of BA, where the apparent obstruction of the respiratory tract is observed as compared with patients suffering from BA without CRSwNP [7]. In this regard, CRSwNP is considered as a risk factor for the formation of severe and poorly controlled BA. It is believed that in patients with BA the presence of evident inflammation in the lower respiratory tract is caused by CRSwNP, therefore, such patients often need hospitalization to relieve BA exacerbation, and their treatment requires a longer time [8, 9].

Based on the concept of the uniformity of the respiratory system, which implies the implementation of the principle of “one respiratory tract, one disease” [10], CRSwNP and BA should be considered as two pathological conditions that have common features of pathogenesis. Based on this fact, a number of researchers believe that diseases of the upper and lower respiratory tract are a simultaneous manifestation of the same inflammatory process [11, 12]. However, it is worth noting that the inflammatory process with a combination of CRSwNP and BA has certain features that affect the choice of therapy, therefore, knowledge of the mechanisms of inflammation and their triggering factors can ensure successful diagnosis and treatment in the future.

Materials and methods

The study included 96 adult volunteers who were divided into 4 groups based on inclusion/exclusion criteria. Group 1: healthy volunteers (Normal), group 2: CRSwNP in combination with allergic BA (CRSwNP + aBA), group 3: CRSwNP in combination with non-allergic BA (CRSwNP + nBA), and group 4: CRSwNP without BA. Clinical, laboratory, instrumental and allergological examinations including a clinical blood test, spirometry, an allergy history, and skin prick tests using diagnostic allergens were carried out in all studied groups. Water-salt solutions of allergens manufactured by «Biomed» JSC named after I.I. Mechnikov: allergen from house dust, library dust, feather pillows, epidermal allergen from cat and dog hair, allergen *D. pteronyssinus*, and *D. farinae*, which had a concentration of $10,000 \pm 2500$ PNU/ml, were used. Water-salt solutions of allergens by FSUC “SIC “Microgen” JSC: a mixed allergen from pollen of trees, meadow and weeds, which had a concentration of 10,000 PNU/ml were also used. In addition to the water-salt solutions of allergens, a test control fluid

by FSUC “SIC “Microgen” JSC and a 0.1% histamine solution by LP Burli were used.

The assessment of asthma control status was based on ACQ-7 questionnaire (Asthma Control Questionnaire), and the quality of life of patients was also evaluated using AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire).

The presence of bilateral polypous rhinosinuitis was confirmed by endoscopic examination of the nasal cavity and computed tomography of the paranasal sinuses (PNS). The endoscopic examination of the nasal cavity determined the prevalence of polyposis vegetation according to the recommendations of EPOS (European position paper on rhinosinuitis and nasal polyposis), 2012. Patients with isolated anthrochoanal and unilateral nasal polyps were not included in the study. The CRSwNP control status was assessed using SNOT-22 questionnaire (Sino-nasal outcome test – 22 questions – the questionnaire for controlling the outcome of diseases of the nose and paranasal sinuses). All patients underwent endovideoscopic polypotomy, and a group of healthy volunteers underwent surgical sampling of the fragments of the mucous membrane of the posterior ends of the lower nasal turbinates during a planned conchotomy.

Histological examination

The surgical material was fixed in 10% neutral buffered formalin with pH of 7.2–7.4 for 12–24 hours. Preparation of the material, wrapping in paraffin, preparation of histological specimens, and staining with hematoxylin and eosin were carried out according to the generally accepted technique [13]. For section microtomy, a rotary microtome with a manual drive Leica RM2235 (Germany) was used. The study was carried out on Zeiss Axio Scope A1 microscope (Germany) with $\times 100$ and $\times 400$ -fold magnifications. The epithelial lining of the polyp or its fragments, the state of the glands, the evidence of stroma edema and fibrosis as well as the density and composition of inflammatory infiltration, which were determined in at least 10 representative fields of view on the microscope with 400-fold magnification, were evaluated. To establish the density of the infiltrate, the following cells (eosinophils, neutrophils, lymphocytes, histiocytes, macrophages, and mast cells) were counted with subsequent calculation of the arithmetic mean value, depending on the value of which three degrees of severity of leukocyte inflammatory infiltration were conditionally distinguished: weak (the 1st degree), moderate (the 2nd degree) and significant (the 3rd degree). The first degree (I) included cases in which the arithmetic mean value calculated for 10 fields of view did not exceed 200 cells, at the second degree (II) the arithmetic mean ranged from 201 to 400 cells, and the third degree (III) the arithmetic mean was >400 cells.

Using the quantitative indicators of the number of eosinophils and neutrophils in the inflammatory infiltrate, we determined the eosinophil-neutrophil index (ENI), which is equal to the ratio of the arithmetic mean value

of eosinophils to the arithmetic mean value of neutrophils in 10 recorded fields of view. The calculation formula is given below.

$$ENI = \frac{\text{The arithmetic mean value of eosinophils in 10 fields of view}}{\text{The arithmetic mean value of neutrophils in 10 fields of view}}$$

Statistical processing of data

Statistical analysis of the actual data was carried out using the statistical software package Statistica 12.0. The data were presented as “an arithmetic mean value” \pm “a standard error of mean” [M \pm m]. The statistical significance of the differences was determined using a nonparametric criterion – Mann–Whitney U test. Differences were considered statistically reliable at P<0.05. To analyze the relationship between two numerical indicators, Spearman rank correlation was used. Correlation was considered reliable at P<0.05.

Results

Characterization of Patient Groups

In all the studied groups women predominated, but in “CRSwNP without BA” group the ratio of women and men was 45.83% and 54.17%, respectively

(Table 1). The average BA duration was 14.96 \pm 2.25 years for CRSwNP + aBA group and 12.46 \pm 2.31 years for the CRSwNP + nBA group; at this no statistically significant differences were observed. The average duration of CRSwNP in CRSwNP + aBA group is 11.12 \pm 1.97 years, in CRSwNP + nBA group is 12.0 \pm 1.97 years, and in “CRSwNP without BA” group is 13.17 \pm 2.32 years. In most cases, aBA was diagnosed before CRSwNP, while the average age of the patients was 36.33 \pm 3.13 years, and later, with an interval of no more than 5 years, CRSwNP at the age of 40.42 \pm 3.14 years. In CRSwNP + nBA group, it was revealed that such symptoms as nasal congestion were the first complaints before the diagnosis of bronchial asthma, which indicates the relationship of these diseases.

In our study we also analyzed the frequency of exacerbations and hospitalizations due to BA, surgical interventions (endovideoscopic nasal polypotomy – FESS) for the entire period of the disease as suggested by the European Rhinology Research Forum (www.rhinologyresearch.eu), organized by EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases). The total percentage of hospitalizations for BA in CRSwNP + aBA group was 83.43%, which is

Table 1. Characteristics of the participants of the study

Characteristics	Normal	CRSwNP + aBA	CRSwNP + nBA	CRSwNP without BA
A number of people	24	24	24	24
Sex (women/ men, n, %)	13/11 (54.17%/45.83%)	20/4 (83.33%/16.67%)	18/6 (75.0%/25.0%)	11/13 (45.83%/54.17%)
Age, years	32.50 \pm 2.79	50.63 \pm 2.90	52.83 \pm 2.94	50.25 \pm 2.22
CRSwNP début, years		40.42 \pm 3.14	41.79 \pm 2.95	39.13 \pm 2.52
BA début, years		36.33 \pm 3.13	40.38 \pm 3.19	
BA duration, years		14.96 \pm 2.25	12.46 \pm 2.31	
CRSwNP duration, years		11.12 \pm 1.97	12.0 \pm 1.97	13.17 \pm 2.32
BA exacerbations in the past 12 months				
1 time, %		50.0%	41.67%	
2 times, %		20.83%	25.0%	
3 times, %			4.17%	
4 times and more, %			20.83%	
Hospitalizations for BA in the past 12 months				
1 time, %		75.1%	41.7%	
2 times, %		8.33%	12.5%	
3 times, %			8.33%	
4 times and more, %			4.17%	
SGCS courses, %		58.33%	62.5%	
FESS more than 4 times for the entire disease period, %		66.67%	79.17%	54.17%
Intolerance to NSAIDs, %		25.0%	54.17% [#]	4.17%

Note: * – statistically significantly different from the «Normal», P<0.05; ° – statistically significantly different from « CRSwNP + aBA», P<0.05; ** – statistically significantly different from « CRSwNP without BA», P<0.05.

significantly higher compared to CRSwNP + nBA group (66.7%). At the same time, a high frequency of hospitalizations (more than twice in 12 months) was noted in CRSwNP + nBA group in contrast to CRSwNP + aBA group, where single hospitalizations were mainly registered [75.1%] (Table 1). The above facts confirm the more severe clinical course of non-allergic BA in combination with CRSwNP. The obtained data also correlate with the frequency of BA exacerbations, thus, volunteers with CRSwNP in combination with BA had a severe course contributing to an increase in the volume of treatment with systemic glucocorticosteroids (SGCS) (Table 1), but the combination of nBA and CRSwNP is characterized by a more severe and uncontrolled course of BA, which led to frequent exacerbations and, naturally, hospitalizations. Regarding the frequency of surgical interventions, Table 1 shows that the largest percentage of polypotomies performed more than 4 times was in CRSwNP + nBA group as compared with CRSwNP + aBA and PRS without BA groups, but there were no statistically significant differences. In this case, we can state that BA directly affects CRSwNP leading to the aggressive course of the disease that is resistant to standard therapy.

In the peripheral blood of the volunteers with CRSwNP + nBA, the absolute number of eosinophils was statistically significantly higher 5 and 9 times as compared with Normal group [$p = 0.00001$] and CRSwNP + aBA [$p = 0.00002$] (Fig. 1). In addition, the level of leukocytes was statistically significantly higher as compared with Normal group in the volunteers with CRSwNP + aBA [$p = 0.001$] and CRSwNP + nBA [$p = 0.00004$] (Fig. 2). It should be noted that “CRSwNP + aBA” [$p = 0.040$] and “CRSwNP + nBA” [$p = 0.004$] groups also had statistically significant differences as compared with CRSwNP without BA group. When considering the level of monocytes, a statistically significant increase was recorded in CRSwNP + nBA group as compared to Normal group [$p = 0.006$], CRSwNP + aBA [$p = 0.008$], CRSwNP without BA [$p = 0.002$] (Fig. 3). Segmental neutrophils were statistically significantly increased in

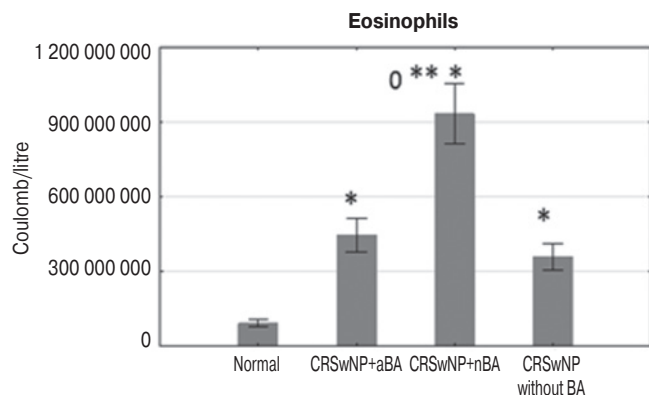


Fig. 1. The level of eosinophils in peripheral blood. Note: * – statistically significantly different from the «Normal», $P < 0.05$; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», $P < 0.05$; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», $P < 0.05$

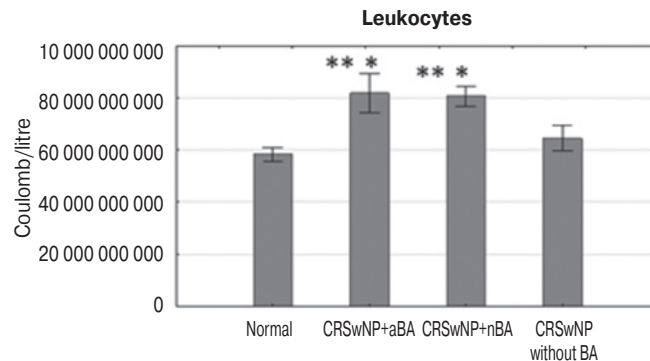


Fig. 2. The level of leukocytes in peripheral blood. Note: * – statistically significantly different from the «Normal», $P < 0.05$; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», $P < 0.05$; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», $P < 0.05$

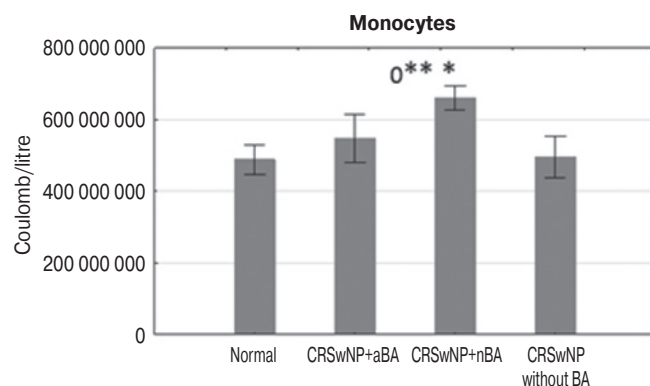


Fig. 3. The level of monocytes in peripheral blood. Note: * – statistically significantly different from the «Normal», $P < 0.05$; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», $P < 0.05$; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», $P < 0.05$

CRSwNP group in combination with allergic and non-allergic BA as compared with Normal group [$p = 0.042$ and $p = 0.012$, respectively], and CRSwNP without BA group [$p = 0.049$ and $p = 0.017$, respectively] (Fig. 4). Moreover, stab neutrophils were statistically significantly increased mainly in CRSwNP + aBA group as compared to Norm group [$p = 0.041$] and CRSwNP without BA group [$p = 0.018$] (Fig. 5).

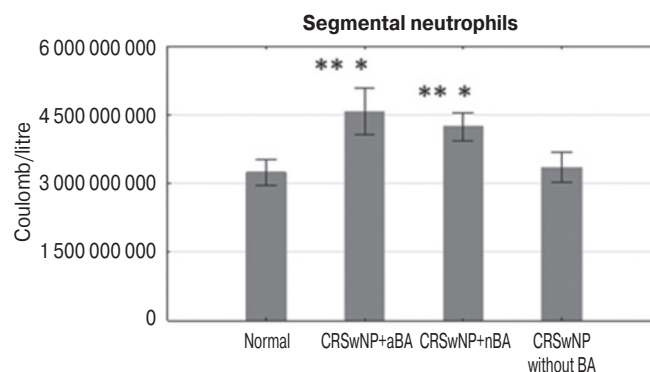


Fig. 4. The level of segmental neutrophils in peripheral blood. Note: * – statistically significantly different from the «Normal», $P < 0.05$; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», $P < 0.05$; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», $P < 0.05$

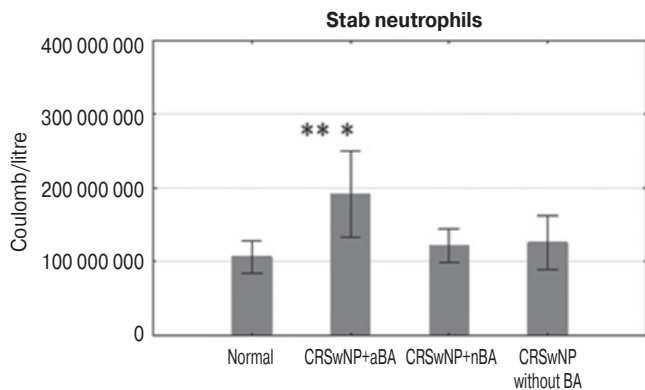


Fig. 5. The level of stab neutrophils in peripheral blood. Note: * – statistically significantly different from the «Normal», P<0.05; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», P<0.05; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», P<0.05

According to spirometry data (Table 2), FEV1 (Forced expiratory volume) in “CRSwNP + aBA” and “CRSwNP + nBA” groups was statistically significantly lower as compared with “Normal” group [p = 0.0003 and p = 0.00002, respectively] and “CRSwNP without BA” group [p = 0.001 and p = 0.00004, respectively]. The ratio of FEV1/FVC (Forced lung capacity) in “CRSwNP + aBA” group also decreased, which indicates an increase in the clinical course of BA in combination with CRSwNP. On the other hand, the greatest decrease in CRSwNP + nBA group was revealed in comparison with the patients of CRSwNP + aBA group. This fact is explained by a more pronounced inflammation and, therefore, a severe clinical course of non-allergic BA. There was a statistically significant decrease in FEV1/FVC ratio in CRSwNP without BA group as compared with Norm group [p = 0.004], which may indicate the already existing effect of inflammation in CRSwNP on the lower respiratory tract confirming the concept of the united respiratory tract.

Allergological examination

Polysensitization (year-round and pollen allergens) prevailed in the group of volunteers with CRSwNP + aBA – 41%, sensitization to pollen allergens was 32%, and to year-round allergens – 27%. The level of total IgE in the blood serum of volunteers with CRSwNP + nBA [165.11±72.26 IU/ml] was significantly higher as compared with other groups, while statistically significant differences [p = 0.021] were observed when

comparing “CRSwNP + nBA” [165.11±72.26 IU/ml] and CRSwNP without BA [38.76±11.03 IU/ml] groups (Fig. 6). It is known that innate lymphoid cells of type 2 (ILC2) have a leading role in the pathogenesis of non-allergic BA and there is no mechanism for switching over B cells to IgE secretion. However, B cells play an equally important role in maintaining inflammation in case of BA and CRSwNP, and at this, in previous studies a significant number of B cells were found in polyp tissue locally producing antibodies of IgG1, IgG2, IgG4, IgA, IgE, and IgM classes. This may explain the increase in total IgE in the blood serum of the volunteers with CRSwNP in the absence of IgE-dependent allergy.

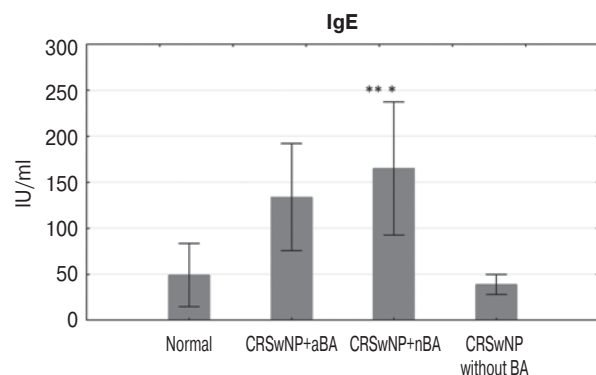


Fig. 6. The level of total IgE in the blood serum. Note: * – statistically significantly different from the «Normal», P<0.05; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», P<0.05; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», P<0.05

Assessment of asthma and polypous rhinosinusitis control status

According to ACQ-7 questionnaire, BA was uncontrolled in all studied groups when comparing volunteers with allergic and non-allergic BA, both in combination with CRSwNP and without it. The highest scores were noted in “CRSwNP + nBA” group [2.22±0.16 scores], while being statistically significantly different from “CRSwNP + aBA” group [p = 0.038] (Table 3). When assessing the evidence of rhinosinusitis symptoms according to SNOT-22 questionnaire, where the severity of the status is directly proportional to a number of scores, no statistically significant changes were detected, and SNOT-22 was 54.63±2.83 scores in the CRSwNP + aBA group, which is higher relative to other study groups. Studying of life quality by means

Table 2. Spirometric data of the participants of the study

Characteristics	Normal	CRSwNP + aBA	CRSwNP + nBA	CRSwNP without BA
FEV1, litres	3.55±0.19	2.49±0.15* **	2.03±0.14* ° **	3.53±0.21
FEV1, % of due values	109.05±2.96	86.04±3.69* **	74.1±3.83* **	109.44±3.57
FEV1/FVC, % of due values	83.14±1.58	67.88±1.69* **	63.65±2.17* **	77.41±1.22*

Note: * – statistically significantly different from «Normal», P<0.05; ° – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», P<0.05; ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», P<0.05.

of AQLQ questionnaire revealed the lowest values of all life quality scales for the volunteers of “CRSwNP + nBA” group as compared with other studied groups (Table 3). Volunteers noted restrictions in their daily activities, suffered from the symptoms of the disease, experienced stress due to suffocation, dyspnea, and coughing, and heavily tolerated the negative impact of environmental factors.

a predominance of neutrophils were not detected. In “CRSwNP + nBA” group, 62.50% of eosinophilic polyps, 8.33% of neutrophilic and 8.33% of mixed polyps were observed (Table 4). In “CRSwNP without BA” group, 58.33% of eosinophilic, 8.33% of neutrophilic and 8.34% of mixed polyps were detected.

When studying ENI in polypous tissue, an increase in this ratio was revealed in all studied groups (CRSwNP

Table 3. Questionnaires of BA and CRSwNP control

Questionnaires	CRSwNP + aBA	CRSwNP + nBA	CRSwNP without BA
ACQ-7	1.81±0.15	2.22±0.16 ^o	
SNOT-22	54.63±2.83	52.58±4.09	50.96±3.67
AQLQ			
Activity	3.23±0.47	3.03±0.38	
Symptoms	2.44±0.26	2.11±0.18	
Emotions	2.90±0.42	2.31±0.34	
Environment	3.94±0.41	3.35±0.57	

Note: ^o – statistically significantly different from «CRSwNP + aBA», P<0.05, ** – statistically significantly different from «CRSwNP without BA», P<0.05.

Processing the data, we obtained the results indicating that in combination with CRSwNP, the clinical course of BA becomes less controlled, confirmed by ACQ-7 and AQLQ data, while according to SNOT-22 questionnaire, where an increase was observed in “CRSwNP + aBA” and “CRSwNP + nBA” groups in comparison with other groups, BA complicates the clinical course of CRSwNP.

Histological examination of the polyp biopsy material of the nasal mucosa

When performing a pathomorphological study of polyp tissue depending on the predominance of cells, all polyps were divided into eosinophilic, neutrophilic, and, in case of an equal number of eosinophils and neutrophils, mixed. In this case the assessment was based on the predominance of eosinophils and neutrophils in 10 representative fields of view with 400-fold magnification. In CRSwNP + aBA group, 70.83% of eosinophilic and 4.17% of mixed polyps were diagnosed, but polyps with

in combination with allergic and non-allergic BA and CRSwNP without BA), without statistically significant differences (Table 4). Figures 7 and 8 show the degree of cell infiltration, which characterizes the intensity of the local inflammatory reaction.

It should also be emphasized that, in contrast to the previously proven relationship between the level of eosinophils in blood and sputum with BA, a correlation analysis with the calculation of Spearman’s rank correlation did not reveal reliable correlations between the absolute or relative eosinophils values in peripheral blood and polyp tissue indicating the absence of the interdependence of the content of eosinophils in the polyp stroma and peripheral blood.

Thus, in order to assess the intensity of inflammation in polyps, we cannot use the eosinophil value in the systemic blood flow, and it is necessary to rely mainly on the characteristics of the local inflammatory process. This confirms once again the need to study the indices

Table 4. Histological examination data

Indexes	CRSwNP + aBA	CRSwNP + nBA	CRSwNP without BA
ENI	13.88±4.06	11.35±3.49	14.72±4.09
Type of polypous tissue			
Eosinophilic	70.83%	62.50%	58.33%
Neutrophilic	–	8.33%	8.33%
Mixed	4.17%	8.33%	8.34%

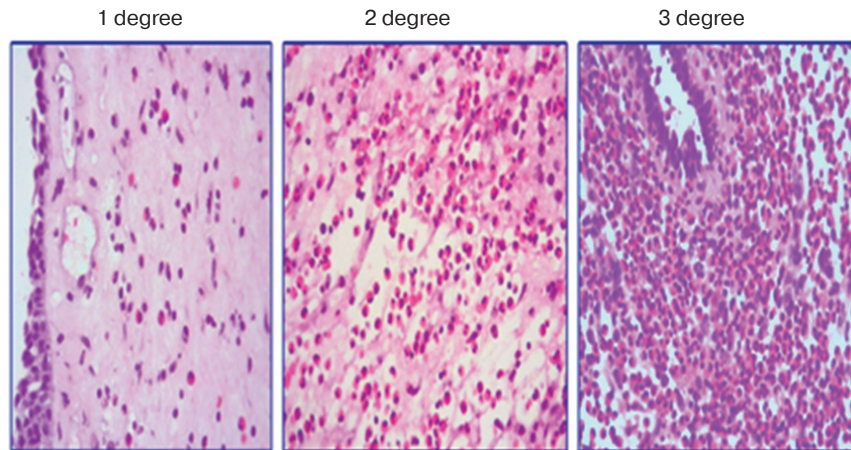


Fig. 7. The degree of manifestation of leukocyte inflammatory infiltration of the nasal polyp stroma.

Note: Hematoxylin and eosin staining, 400-multiple magnification

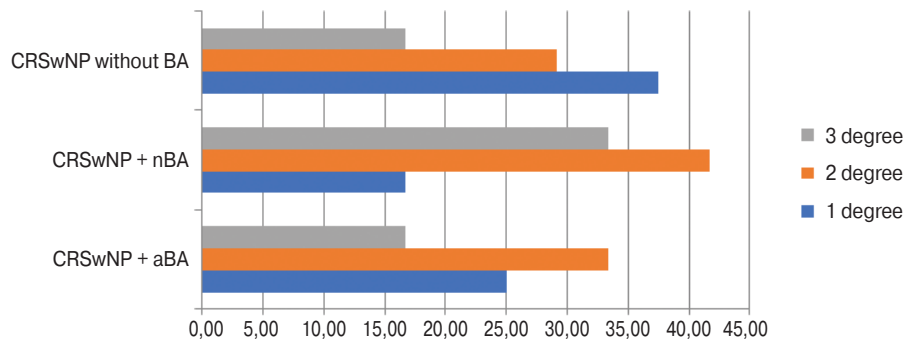


Fig. 8. The degree of cell infiltration of polypous tissue in “CRSwNP + aBA”, “CRSwNP + nBA” and “CRSwNP without BA” groups

of the local inflammatory response at the level of the mucous membrane of the upper respiratory tract, the state of which is the most significant diagnostic criterion for CRSwNP.

Discussion

The mutual influence of the two pathologies (CRSwNP and BA) has been too little studied, and these diseases are traditionally regarded as independent, as previously confirmed by many experiments. Initially, there was no increase in the frequency of allergic pathologies (including BA) among patients with CRSwNP, nor was their effect on the severity of CRSwNP symptoms and the probability of surgery to remove polyps. However, in recent years some publications have appeared in the world scientific literature, which prove the close relationship of CRSwNP and BA. Lin et al. [14–16] revealed the increased frequency of polyps in patients with BA, which was 31.4% for mild BA, and in the groups of patients with moderate and severe BA – 48.3% and 94.4%, respectively. Russian researchers also confirmed the existence of a relationship between BA and CRSwNP, and their study including 411 volunteers demonstrated the increased occurrence of polyps in patients with moderate (47.9%) and severe (41.2%) BA [17].

Processing the data, we obtained the results that indicated an uncontrolled course of asthma in combination with CRSwNP confirmed by ACQ-7 and AQLQ data, and a decrease in FEV1 and FEV1/FVC ratio in comparison with both Normal and CRSwNP without BA groups. Meanwhile, according to SNOT-22 questionnaire, BA complicates the clinical course of CRSwNP, which is also confirmed by the increased need for surgical treatment of endovideoscopic nasal polypotomy. According to EUFOREA recommendations, the clinical course of CRSwNP can be considered aggressive during nasal polypotomy more than 4 times during the entire period of the disease, and subsequent polypotomies are not effective for this category of patients. Patients with CRSwNP in combination with non-allergic and allergic BA had a greater percentage of polypotomies performed more than 4 times, which indicates a more severe and aggressive clinical course of CRSwNP. The obtained results are also confirmed by significant changes in the cellular composition of blood expressed in the largest deviation in the absolute number of eosinophils, leukocytes, segmented and stab neutrophils, and blood monocytes, which proves the fact of a more pronounced inflammation with a combination of CRSwNP and BA.

The results of our study refute the hypothesis of the occurrence of eosinophilic process only in the presence of allergies. In this case, eosinophilia can be explained by the activation of inflammation, developing with the participation of ILC2 type, which, producing IL-5, attract eosinophils to a local reaction zone. According to many authors, the predominance of the eosinophilic type of inflammation has a prognostically more severe clinical course and resistance to the therapy. In this case, the volunteers with CRSwNP in combination with nBA had more severe and uncontrolled clinical course of both diseases, which required the use of a larger volume of GCS. Our results showed that CRSwNP is a key predictor of an increase in BA severity reflected in a number of randomized studies where the severity of BA course had direct correlations with the severity of CRSwNP [18, 19].

Thus, CRSwNP and BA are heterogeneous diseases including many phenotypes that develop by various molecular mechanisms. Our study confirms the mutual influence of CRSwNP and BA, therefore, choosing the tactics of managing such patients, it is necessary to understand that therapy should be aimed at both CRSwNP and BA. If the inflammatory process in the upper and lower respiratory tract is controlled, then exacerbations will be much less frequent, and their clinical course will be less severe.

Conclusion

The frequent combination of CRSwNP and BA creates significant problems in their diagnosis and treatment, therefore, the study of the molecular mechanisms of the pathogenesis of these pathologies is a priority task in numerous studies around the world. The understanding the fact that inflammation in the upper respiratory tract supports inflammation of the lower respiratory tract and vice versa contributed to the concept of uniformity of the respiratory tract. However, our study confirmed not only the mutual influence of CRSwNP and BA, but also a significant predominance of the local inflammatory process, thus polyp development follows the local dysregulation of pro- and anti-inflammatory factors, while systemic disorders are secondary in the immune system.

REFERENCES

- 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/aair.2017.9.4.299.
- 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.
- 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.
- Savlevich EL, Gaganov LE, Egorov VI, Kurbacheva OM, Gerasimov AN, Shachnev KN. A comparative pilot study of chronic polypous rhinosinusitis endotypes in patients living in different geographical regions of the Russian Federation. *Immunology.* 2018;39(4):208-213. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
- Shilovskii IP, Dyneva ME, Kurbacheva OM, Kudlay DA, Khaitov MP. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *ACTA NATURAE.* 2019;4(43):54-64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
- Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical presentation to the choice of therapy. *Russian Allergological Journal.* 2013;10(1):15-24.
- Chaaban MR, Walsh EM, Erika M, Woodworth BA et al. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(6):473-478.
- Savlevich EL, Dyneva ME, Gaganov LE, Egorov VI, Gerasimov AN, Kurbacheva OM. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of polypous rhinosinusitis. *Russian Allergological Journal.* 2019;16(2):50-61.
- Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:110-116, 2012. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3741.
- Dyneva ME, Kurbacheva OM, Savlevich EL. Bronchial asthma in combination with chronic polypous rhinosinusitis: epidemiology, prevalence and characteristics of their relationship. *Russian Allergy Journal.* 2018;15(1):16-25.
- 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.
- 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.
- The course of pathological technology. Ed. Merkulov G.A. L.: Medgiz. 1961.
- Yeganeh C, Xia H, Movassagh C, Koziol-White Chang Y et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(1):105-111. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.06.011.
- Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, Böck A et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(1):81-91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
- 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.
- Chichkova NV. Bronchial asthma and polypous rhinosinusitis: clinical features and management tactics. *Asthma and allergies.* 2015;1:19-22.
- Yacoub MR, Trimarchi M, Cremona G, Dal Farra S et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):1-6. DOI: 10.1186/s12948-015-0026-8.
- Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(2):145-148. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3284.

Информация об авторах / Information about the authors

Kurbacheva Oksana Mikhailovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Bronchial Asthma Department of the Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center the Institute of Immunology” of the Federal Biomedical Agency of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-3250-0694

E-mail: kurbacheva@gmail.com

Dyneva Miramgul Esengeldyevna, a graduate student of the third year, the Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center the Institute of Immunology” of the Federal Biomedical Agency of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-1965-8446

E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru

Shilovskii Igor Petrovich, Grand PhD of Biological Sciences, Deputy Director of Science and Innovation of the Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center the Institute of Immunology” of the Federal Biomedical Agency of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0001-5343-4230

E-mail: igorshilovski@gmail.com

Savlevich Elena Leonidovna, PhD of Medical Sciences, associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, of the Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Central State Medical Academy» of the Office of the President of the Russian Federation. Bld. 1A, 19, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-4031-308X

E-mail: savllena@gmail.com

Kovchina Valeriia Ivanovna, junior researcher, Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center the Institute of Immunology” of the Federal Biomedical Agency of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-31345776

E-mail: kvi-91@mail.ru

Nikolskii Aleksandr Arkadevich, a PhD student of the first year, the Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center the Institute of Immunology” of the Federal Biomedical Agency of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-4169-0760

E-mail: aa.nikolskii@nrcki.ru

Savushkina Elizaveta Iurevna, a graduate student of the first year, the Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Central State Medical Academy» of the Office of the President of the Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-9681-1304

E-mail: lizasavushkina@mail.ru

Khaitov Musa Rakhimovich, Grand PhD of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center the Institute of Immunology” of the Federal Biomedical Agency of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-4961-9640

E-mail: mr.khaitov@nrcki.ru

Participation of the authors

- The concept and design of the study – O.M. Kurbacheva, M.E. Dyneva.
- Collection and processing of material – M.E. Dyneva, E.Iu. Savushkina, E.L. Savlevich, V.I. Kovchina.
- Statistical data processing – M.E. Dyneva, A.A. Nikolskii.
- Text writing – M.E. Dyneva, O.M. Kurbacheva.
- Editing – O.M. Kurbacheva, I.P. Shilovskii, M.R. Khaitov.

Sources of financing

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation No 19-15-00272.

Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.