

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

*На правах рукописи*



Статешная Паула Александровна

**Эндотипы хронического риносинусита у детей:**

**оптимизация диагностики**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Стагниева Ирина Вениаминовна

Ростов-на-Дону – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Эпидемиология хронического синусита у детей .....	12
1.2. Этиология хронического риносинусита .....	14
1.2.1. Особенности этиологии хронического синусита у детей .....	17
1.3. Классификация хронического синусита .....	22
1.4. Фенотипирование хронического синусита.....	27
1.4.1. Коморбидная патология у детей с хроническим риносинуситом.....	28
1.5. Иммунологические аспекты хронического риносинусита .....	30
1.6. Эндотипирование хронического риносинусита.....	43
1.6.1. Эндотипирование хронического синусита с коморбидной патологией.....	46
1.7. Возможности диагностики хронического риносинусита у детей.....	49
1.8. Перспективы лечения хронического риносинусита у детей .....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
2.1. Клиническая характеристика больных .....	54
2.2. Методы исследования.....	60
2.3. Статистический анализ полученных результатов .....	62
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	64
ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	71
ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	84
ГЛАВА 6. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	122
ВЫВОДЫ .....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хроническим риносинуситом страдает более 10% населения мира [92, 126]. Средняя частота встречаемости ХРС у взрослого населения в мире составляет порядка 5-28%, в последние годы имеется тенденция к увеличению данной патологии [39]. Распространенность ХРС у детей в России составляет 1-4% [39]. По данным Рязанцева С.В. и соавт. это около 1,5 млн. человек [23]. Несмотря на накопленную информацию по диагностике и лечению риносинусита у детей, обобщенных показателей распространенности ХРС среди детского населения очень мало. Это в первую очередь связано с трудностями дифференциальной диагностики ХРС у детей с гипертрофией аденоидов, аденоидитами, аллергическими ринитами, а также в связи с тем, что детям не всегда выполняется полное эндоскопическое исследование и КТ. Диагноз ХРС чаще всего выставляется на четвертом-пятом десятилетии жизни, когда заболевание имеет многочисленные проявления и нередко сопровождается тяжелыми коморбидными заболеваниями. Наиболее частой коморбидной патологией хронического риносинусита является бронхиальная астма. В России распространенность бронхиальной астмы среди детей колеблется от 10,6 до 16,9 % [36].

В исследованиях последних лет описаны эндотипы ряда заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых, что определяет особенности клинических проявлений, тяжесть течения, коморбидность [51, 89, 120]. Подобные исследования у детей не проводились не только в России, но и во всем мире.

Исследование механизмов, определяющих взаимосвязь типа иммунного ответа, эпигенетических предикторов и маркеров воспалительного процесса с клиническими проявлениями заболевания при различных фенотипах единичны и не систематизированы. Учитывая особенности развития иммунной системы в процессе онтогенеза и тот вклад, который вносит патология лимфоэпителиального

кольца глотки в детском возрасте, у детей возможно вовлечение иных механизмов развития хронического воспаления, принципиально отличающихся от взрослых [32]. Существующая рабочая гипотеза о нарушении функции эпителиального барьера верхних дыхательных путей, как основной причины развития хронического воспаления, заключается в том, под действием различных внутренних и внешних факторов ряд медиаторов приводит к ремоделированию слизистой оболочки. Продолжительность и тип воспаления определяются вектором воздействия этих медиаторов. Многие вопросы остаются без ответа, включая механизм инициации ХРС, но, по-видимому, это результат сочетания факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и случайных событий, которые в совокупности способствуют разрушению эпителиального барьера. Доказательства, подтверждающие роль конкретных агентов окружающей среды, остаются в значительной степени косвенными, поскольку не существует общепринятой модели ХРС на животных. Верификация эндотипа позволит фиксировать донозологические изменения, предопределяя группу риска, и обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению. Основная задача эндотипирования – определение мишеней для точечной биологической терапии. В настоящее время не существует чувствительных маркёров с достаточной специфичностью при хроническом воспалении, которые оптимизировали бы тактику профилактики и лечения, ориентированными на конкретного ребенка.

Таким образом, выявление ранних и эффективных маркеров и определение эндотипа хронического воспаления позволит своевременно выявлять и проводить профилактику таких тяжелых состояний, как неконтролируемая бронхиальная астма. Определение эндотипов ХРС у детей позволит высокоинформативно исследовать природу предрасположенности индивида к заболеванию, повысить эффективность диагностики на раннем этапе его развития и обеспечить персонализированную тактику ведения.

## Степень разработанности темы исследования

В исследованиях последних лет описаны эндотипы ряда заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых, в том числе некоторые эндотипы ХРС [51, 89, 120], что определяет особенности клинических проявлений, тяжесть течения, коморбидность. Несмотря на множество предложенных схем, единая концепция эндотипирования ХРС у детей на сегодняшний день отсутствует [92]. Использование биологической терапии ХРС широко изучается у взрослых [87, 142, 160]. У детей при ХРС эти исследования единичны и не систематизированы, на сегодняшний день – это перспективное направление для лечения отдельных эндотипов ХРС и коморбидных состояний.

## Цель и задачи исследования

**Цель исследования:** Повышение эффективности диагностики хронического риносинусита у детей путем определения эндотипа.

### **Задачи:**

1. Оценить диагностическую значимость клинических симптомов ХРС у детей.
2. Определить эндотипы ХРС у детей.
3. Провести анализ сопряжения фенотипов и эндотипов ХРС у детей.
4. Выявить диагностические маркеры эндотипов ХРС у детей в носовом секрете.
5. Выявить диагностические маркеры эндотипов ХРС у детей в сыворотке крови.
6. Разработать алгоритм диагностики эндотипов ХРС у детей.

## Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка широкого спектра иммунологических маркеров сыворотки крови и носового секрета у детей с хроническим риносинуситом.

Впервые выявлены эндотипы ХРС у детей. При аналитической оценке результатов клинических и иммунологических исследований представлены три эндотипа - Th-1-эндотип, Th-2-эндотип и эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки.

Определена связь между клиническими проявлениями ХРС у детей и эндотипом. Установлено, что фенотип ХРС без коморбидной патологии имеет Th-1-эндотип, фенотип ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой имеет Th-2-эндотип, а фенотип ХРС на фоне гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки имеет отдельный эндотип.

Впервые выявлены субэндотипы Th-2-эндотипа ХРС у детей и установлена их связь с развитием коморбидной патологии: субэндотип ХРС с полипами, субэндотип ХРС с сопутствующим аллергическим ринитом и субэндотип ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой.

Впервые доказано, что диагностическими критериями эндотипа могут служить маркеры носового секрета и/или сыворотки крови. На основе анализа маркеров разработаны две дискриминантные модели диагностики: для определения эндотипа ХРС у детей, основанная на оценке содержания маркеров носового секрета, и для определения субэндотипа ХРС у детей, основанная на оценке содержания маркеров сыворотки крови.

Впервые обоснован алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов (Патент РФ №2816051), который существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и персонализированного лечения.

## Теоретическая и практическая значимость работы

На основе результатов обследования детей с ХРС была разработана клиническая модель, позволившая выявить эндотипы и субэндотипы ХРС у детей и их фенотипические проявления. Определена клиническая значимость молекулярных маркеров воспаления в сыворотке крови и носовом секрете. Доказано, что для определения эндотипа ХРС можно использовать дополнительный не инвазивный метод диагностики – анализ уровня маркеров воспаления в носовом секрете пациента. Подтверждена необходимость определения маркеров сыворотки крови для определения субэндотипа ХРС с Th-2-эндотипом.

Определение ранних и эффективных маркеров эндотипа ХРС в детском возрасте позволит своевременно выявлять и проводить профилактику тяжелых неконтролируемых форм ХРС и развития коморбидной патологии.

Выявленные молекулярные маркеры субэндотипов ХРС могут быть использованы для индивидуального подбора биологической терапии при лечении тяжелых форм Th-2-эндотипа ХРС, что повысит эффективность лечения этой группы больных.

Результатом проведенных исследований стала разработка способа ранней диагностики эндотипов ХРС у детей.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУ РО «Детская поликлиника железнодорожного района» в г. Ростове-на-Дону; оториноларингологического отделения ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в г. Ростове-на-Дону. Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и студентами кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

## **Методология и методы исследования**

Исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2018 по 2022 г. На первом этапе исследования произведен опрос и анализ амбулаторных карт 357 пациентов. В клинический этап исследования включено 160 больных, а также 30 здоровых детей. Исследованы иммунологические маркеры воспаления в сыворотке крови и носовом секрете. Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Подгруппы больных с разными эндотипами были сформированы по результатам проведения кластерного анализа.

## **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, охватывающей актуальные вопросы диагностики хронического риносинусита у детей. Обзор литературы и фактический материал изложены информативно.

Автором поставлены цель и задачи исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту, определены объем и методы исследований. Автором лично проведена выборка больных, полное клиническое обследование (сбор анамнеза, осмотр, инструментальные исследования), анализ историй болезни, разработка структуры компьютерной базы больных по основным показателям, необходимым для дальнейшей работы, анализ протоколов исследований больных.

При непосредственном участии автора разработан способ дифференциальной диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей (получен патент РФ № 2816051 от 26.03.2024 г.).



### **Положения, выносимые на защиту**

1. Фенотип ХРС у детей не всегда отражает эндотип заболевания, необходимым диагностическим критерием может служить определение типа иммунного ответа у конкретного пациента.

2. ХРС у детей имеет три эндотипа с соответствующими клиническими проявлениями - Th-1-эндотип с фенотипом ХРС без коморбидной патологии, эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки и Th-2-эндотип с фенотипом ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, который проявляется наличием трех соответствующих субэндотипов.

3. Диагностическими критериями эндотипа могут служить маркеры носового секрета и/или сыворотки крови, что важно для выбора биологической терапии тяжелых форм Th-2-эндотипа ХРС.

4. Оптимизированный алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов существенно улучшает возможности прогнозирования типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонифицированный подход к лечению.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на XV Конгрессе ринологов 2023 г. Москва, XII Петербургском форуме оториноларингологов России 25-27 апреля 2023 г. Санкт-Петербург, Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Интеграция и инновации в оториноларингологии» 23-25 марта 2023 г. г. Самара, V Всероссийском конгрессе национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, 1-3 ноября 2023г., г. Сочи, XIII Петербургском форуме оториноларингологов России 24-26 апреля 2024 г. Санкт-Петербург, VIII Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи» 9-11 октября 2024 г. Москва.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (РостГМУ). (г. Ростов-на-Дону, 02.10.2024 (пр. №5)).

## **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе: 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus (из них 1 обзор); 1 патент РФ на изобретение; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 155 страницах и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы,

включающего 194 источника, из них 39 отечественных и 155 иностранных. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 39 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология хронического синусита у детей

Термин «риносинусит» был введен в научный оборот сравнительно недавно, в 90-х годах, специалистами Американской академии хирургической оториноларингологии головы и шеи. Ими были предложены определение, перечень симптомов и классификация [104].

Согласно европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу 2020 года, риносинусит подразумевает воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся двумя или более симптомами. К основным симптомам относятся: заложенность носа, выделения из передних и задних отделов полости носа; к дополнительным симптомам: боль и/или ощущения давления (распирания) в области лица, снижение или потеря обоняния [2]. В процессе диагностики при эндоскопии определяется наличие гнойно-слизистых выделений, особенно из среднего носового хода, носовых полипов, обструкции носовых ходов; при выполнении компьютерной томографии (КТ) выявляются изменения в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух носа [2, 8].

В хроническую форму данное заболевание переходит, когда длительность составляет более 12 недель, симптомы могут полностью не исчезнуть, а также возможно повторное обострение [92]. У детей хронический риносинусит (ХРС) диагностируется аналогично, с той лишь разницей, что вместо нарушения обоняния определяют кашель как наиболее значимым дополнительным симптомом заболевания [92].

По данным эпидемиологического исследования Шамкиной П.А. и соавт. (2019), средняя частота встречаемости ХРС у взрослого населения в мире составляет порядка 5-20%, в последние годы имеется тенденция к увеличению данной патологии [39]. Несмотря на накопленную информацию по диагностике и

лечению риносинусита у детей, обобщенных показателей распространенности ХРС среди детского населения очень мало. Это в первую очередь связано с трудностями дифференциальной диагностики ХРС у детей с гипертрофией аденоидов, аденоидитами, аллергическими ринитами, а также в связи с тем, что детям не всегда выполняется полное эндоскопическое исследование и КТ. Распространенность ХРС в России составляет 1-4% по данным ряда авторов [39]. По данным Рязанцева С.В. и соавт., 2017 [23] это около 1 млн. 500 тыс. человек.

Опросы с помощью анкет являются наиболее распространенным способом изучить распространенность ХРС в общей популяции. Среди больных с эпидемиологическим диагнозом ХРС возможны два варианта: клинический диагноз, основанный на симптомах, подтвержденных признаками воспаления слизистой, обнаруженные при визуализации или эндоскопии носа, и диагноз, основанный только на симптомах, без визуализации или эндоскопии (опрос, осмотр терапевта). Добавление назальной эндоскопии или компьютерной томографии (КТ) делает диагностику более достоверной. При этом популяционные исследования показывают снижение распространенности на 1-7%.

Диагноз ХРС чаще всего выставляется на четвертом-пятом десятилетии жизни. С учетом первого варианта постановки диагноза (эндоскопия, КТ), это уже случаи с полипами и полным развитием симптомов заболевания. Возможность постановки диагноза ХРС до формирования полипов, на стадии провоцирующих факторов возможна только в молодом возрасте.

В России данные проведенного исследования в Санкт-Петербурге показали, что дети и подростки составляют не более 2% от всех зарегистрированных эпизодов ХРС с полипами носа [20, 38]. Имеются сведения о чрезвычайно высокой распространенности полипоза носа у детей с муковисцидозом (МВ), при этом 84,6% детей со смешанной или респираторной формой заболевания имеют назальные полипы [11]. Также есть информация, что у детей с МВ до 10 лет полипы носа встречаются в 15,2% случаев [75].

Но, в целом оценить полномасштабность проблемы, опираясь на вышеописанные сведения, не представляется возможным, потому что диагноз

хронического риносинусита у детей скрывается под масками хронического аденоидита, аллергического ринита, а обострения риносинусита объясняются каким-либо иммунодефицитным состоянием в контексте «часто болеющий ребенок». Поэтому, актуальность данной проблемы и проведение исследований в этой области является первостепенной задачей здравоохранения.

Рост заболеваемости ХРС связан с множественными этиологическими факторами, например, экологическими проблемами, анатомо-физиологическими особенностями и аномалиями строения ОНП, множеством сложных теорий иммунопатогенеза [18, 35], нарушениями мукоцилиарного клиренса, роста антибиотико-устойчивости микрофлоры, в результате нецелесообразного использования антибиотикотерапии [13]. Нередко, фоном может служить какое-либо системное заболевание: первичный и вторичный иммунодефицит. У детей ведущая роль в развитии ХРС принадлежит неинфекционным агентам. А форма без полипов наиболее часто скрывается под диагнозом хронический аденоидит, хронический аллергический ринит, хронический ринофарингит.

## **1.2. Этиология хронического риносинусита**

Существует множество концепций (теорий) патогенеза полипозного риносинусита: вирусная, бактериальная, грибковая теории, теории эозинофильного воспаления, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, теория генетической предрасположенности и другие [17].

Одна из первых теорий развития ХРС, является «риногенная теория», которая наглядно отображена в исследовании W. Messerklinger и H. Stammberger и заключается в нарушение аэрации и аэродинамики в ОНП, что является важнейшим звеном в патогенезе воспалительных процессов слизистой оболочки ОНП [139, 176]. Предрасполагающим фактором к развитию ХРС принято считать атопию. Распространенность аллергии при ХРС может варьироваться в зависимости от фенотипа. Разные фенотипы/эндотипы ХРС могут иметь различные

ассоциации с аллергией. В недавнем исследовании из Великобритании [156] анализировалась связь различных фенотипов ХРС с наличием аллергии у 1470 больных. Распространенность аллергии у больных с ХРС без полипов составила 13,1% на домашнюю пыль и 9% на клещей. У пациентов с полипами носа - 31,0% и 16% соответственно.

Распространенность астмы среди пациентов с ХРС составляет около 25% по сравнению с 5% среди населения в целом. В выше упомянутом исследовании [156] распространенность астмы составила 21,2% у больных с ХРС без полипов и 44,9% у больных с полипами носа. В настоящее время считается, что астма является независимым предиктором ХРС.

НПВС-обостренная респираторная болезнь (N-ERD) представляет собой хроническое эозинофильное воспалительное заболевание дыхательных путей, возникающее у пациентов с астмой и/или ХРС с полипами носа (CRSwNP), симптомы которого усугубляются приемом НПВС, включая аспирин [92]. Патогенез N-ERD связан с нарушением регуляции синтеза эйкозаноидов, что приводит к эозинофильному воспалению слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Заболевание верхних дыхательных путей у пациентов с N-ERD обычно представляет собой ХРС с полипами и встречается у 15% больных. Рецидивы полипов после хирургического лечения чаще встречаются при N-ERD, чем при НПВП-толерантных ХРС [80].

Имеются убедительные доказательства того, что иммунодефицит является предпосылкой развития ХРС. Метаанализ, который включал 1418 лиц с ХРС из 13 исследований обнаружили, что 23% пациентов с трудно поддающимся лечению ХРС и 13% лиц с рецидивирующим ХРС имелся дефицит иммуноглобулинов [116].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из возможных факторов, вызывающих ХРС. Связь между ГЭРБ и ХРС кажется двусторонней [100]. С одной стороны - прямой заброс желудочного сока и пепсина непосредственно в полость носа, в основном в положении лежа; с другой - интраназальное присутствие *H. pylori*, бактерии, которая известна своей ролью в патогенезе язвы желудка, гастрита и рака желудка, что не исключает такую же

патогенность в носовой полости [92]. Помимо этого, кортикостероиды и антибиотики, назначаемые при ХРС могут вызвать или усугубить ГЭРБ. Однако еще не было доказано, что уменьшение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса коррелирует с уменьшением симптомов ХРС.

Роль анатомических предпосылок в развитии ХРС поддерживается многими исследователями. Деформации остиомеатального комплекса являются фактором риска для ХРС. Однако клинический эффект от хирургической коррекции искривления перегородки носа и структур остиомеатального комплекса очень незначительный.

Этиологическим фактором для ХРС может являться микробиота, но причинно-следственная связь между конкретным микроорганизмом и ХРС не доказана.

Исследования микробиологии ХРС продемонстрировали разнообразие микрофлоры в зависимости от географического положения, хирургического лечения, применения антибиотиков. Характер взаимодействия микробиоты и индивидуального иммунного ответа до конца не изучен. Вполне вероятно, что бактериальные и грибковые микробиомы дыхательных путей динамичны и естественно меняются со временем. Основные причины этих сдвигов, по-видимому, представляют собой сочетание изменений климата окружающей среды и факторов хозяина [92]. Несомненная роль в возникновении ХРС отводится анаэробным микроорганизмам, которые выделяются в 48% случаев (*Prevotellaspp.*, анаэробные стрептококки, *Fusobacterium*spp. и др.) и аэробам, встречающимся в 52% случаев (*Streptococcus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*) [7, 113]. Наиболее часто в литературе последних лет были упомянуты следующие микроорганизмы: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*, а также грибы вида *Malassezia restricta* [134].

В 2004 году с помощью сканирующей электронной микроскопии слизистой оболочки носа было впервые продемонстрировано наличие биопленок у пациентов с ХРС. В состав биопленок, как правило, входят *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Наиболее часто при ХРС



обнаруживают биопленки *Staphylococcus aureus*, связывая их с тяжело рецидивирующими и упорными случаями, возможно, из-за их способности продуцировать антигены [138]. Ориентировочный процент формирования биопленок у больных ХРС колеблется от 29 до 72%. Пациенты с ХРС и биопленкой имеют более тяжелое течение заболевания до операции и персистирование симптомов после вмешательства.

Роль вирусных инфекций в индуцировании или обострении ХРС плохо изучена. Еще в 2015 году (до пандемии) у пациентов с ХРС с помощью молекулярного секвенирования был идентифицирован коронавирус, как наиболее распространенный при данном заболевании верхних дыхательных путей. Вирус парагриппа был идентифицирован как основная причина постинфекционной обонятельной дисфункции. Текущие данные подтверждают роль транзиторной вирусной инфекции как начального стимула в патогенезе обострений ХРС.

Факторы окружающей среды, такие как загрязнение воздуха. Профессиональные вредности повышают вероятность возникновения ХРС [102]. Курение следует рассматривать как важный фактор риска ХРС. Поллютанты и токсины в сигаретном дыме являются провоспалительными и создают окислительный стресс слизистой оболочки, что приводит к таким симптомам, как заложенность носа, повышенная назальная секреция и сухость слизистых оболочек.

### **1.2.1. Особенности этиологии хронического синусита у детей**

Манифестация ХРС как правило происходит во взрослом возрасте, поэтому исследований, посвященных этиологии ХРС, не много. По количеству публикаций лидирует «риногенная» теория. Но на сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что анатомические аномалии каким-либо образом могут способствовать развитию и поддержанию ХРС у детей. Исследования с 1997 по 2008 год показали, что, несмотря на наличие таких анатомических вариаций как

*concha bullosa*, гипертрофия раковин, искривление перегородки и т. д. нет достоверной корреляции с наличием и тяжестью течения ХРС в отличие от острого риносинусита [92]. Исследование анатомических аномалий у детей с односторонним риносинуситом показало наличие довольно часто встречающихся изменений в здоровой пазухе [162]. Naruna et al. Исследовали 95 здоровых детей в возрасте 1-15 лет путем анализа компьютерной томографии ОНП [186]. Повышенная пневмотизация средней носовой раковины была обнаружена у 4,6% обследуемых. Таким образом, прямая причинно-следственная связь между повышенной пневмотизацией средней носовой раковиной и развитием риносинусита не было. Al-Qudah M. провёл проспективное исследование 65 случаев хронического риносинусита у детей (средний возраст 11,4 года). Существенной корреляции между наличием аномалий и тяжестью течения ХРС не обнаружено [45].

Еще одной, весьма распространенной причиной возникновения данной патологии, считается теория образования биопленок на слизистой оболочке носа и ОНП, которые создаются колониями микроорганизмов, окруженных защитной мембраной (матриксом) [69]. Однако, прямой корреляционной связи между появлением на слизистой биопленок и развитием ХРС у детей нет. Различные штаммы стафилококков, *H. influenzae* и *P. aeruginosa* могут образовывать биопленки, но в тоже время, они могут быть обнаружены у пациентов и без ХРС, что ставит под сомнение их роль в развитии патологического процесса [58, 59].

Широко обсуждается роль вирусной инфекции. Wood et al. определяли наличие персистенции респираторных вирусов у детей с ХРС вне эпизодов обострения и не смогли обнаружить ни одного из нескольких распространенных респираторных вирусов [127]. Таким образом, на сегодняшний день вклад вирусных инфекций в этиологию ХРС у детей тоже плохо изучен.

Katzenstein A.L. et al. предположили грибковую теорию возникновения ХРС [129]. В литературе практически нет исследований, посвященных этому вопросу. В нескольких работах есть сведения об обнаружении мицелия грибов рода *Alternaria*, но количество обследуемых невелико [35, 125].

В настоящее время все больше внимания уделяется воздействию табачного дыма. В EPOS 2020 пассивное курение было определено как значительный фактор риска [42, 92, 161]. В исследовании Kakish et al. [70] распространенность риносинусита среди детей, подвергшихся пассивному курению, составила 68%, в то время как среди детей без контакта с табачным дымом - 1,2%. Пассивное курение у детей с ХРС приводит к увеличению хирургических вмешательств, отсутствию стойких результатов после лечения.

Аллергическое воспаление может изменить физиологию слизистых оболочек ОНП, что способствует развитию ХРС. Большое количество публикаций посвящено связи аллергического ринита и ХРС. Sedaghat et al. обследовали 4044 детей в возрасте младше 18 лет с диагнозом ХРС в период 2002 по 2012 год [171]. У 27% детей с ХРС выявили аллергический ринит, что эквивалентно типичной распространенности этого заболевания в детской возрастной группе. При этом распространенность бронхиальной астмы у больных с ХРС и аллергическим ринитом составила 40,7%, что в 4 раза превышает распространённость этого заболевания в детской популяции. Другие исследования показали более высокий процент атопии у пациентов с ХРС по сравнению с общей распространенностью в популяции. В исследовании 2019 года Anamika et al. выявили доказательства атопии у 52,7% пациентов с ХРС в возрасте от 7 до 18 лет [48].

Сложность объективной оценки аллергического воспаления в этиологии ХРС заключается в следующих моментах: во-первых, распространенное мнение и старые классификации ХРС, свидетельствующие о аллергической природе ХРС, во-вторых, подмена диагнозов «атопия» (положительные лабораторные тесты) и «аллергический ринит» (клиническая картина и положительные лабораторные тесты).

В контексте единой современной теории патологии дыхательных путей было высказано предположение, что риносинусит и бронхиальная астма очень часто являются сопутствующими заболеваниями. В исследовании Sedaghat et al. [171] выявлено, что у 18,1% из 4044 детей с ХРС была сопутствующая астма. Причем, вероятность развития астмы выше, если ребенок также перенес аллергический

ринит. Также доказано, что у детей с ХРС и бронхиальной астмой значительно повышены концентрации провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке ОНП по сравнению с контрольной группой детей с ХРС без бронхиальной астмы [174]. Эти исследования подтверждают идею о том, что клинический контроль ХРС может иметь важное значение для оптимизации контроля трудноизлечимой астмы. Требуются дополнительные исследования для выяснения характера патофизиологических явлений, лежащих в основе этих наблюдения.

Недавние обзоры литературы подтвердили гипотезу о роли аденоидов в формировании ХРС [56, 147]. По данным авторов, аденотомия приводит к рецидивам ХРС. Несмотря на это, никакие исследования не показали корреляции между размером аденоидов и выраженностью симптомов ХРС. Эти данные позволяют предположить, что аденоиды способствуют развитию ХРС не только и не столько механическим препятствием, а являются бактериальным резервуаром. В исследовании Shin K.S. и соавт. [187] у 79,3% детей с ХРС в возрасте до 14 лет одинаковые респираторные патогены (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*) были выделены из ткани аденоидов после аденотомии и из слизистой оболочки ОНП, а уровень бактериальной обсемененности аденоидов коррелировал с тяжестью ХРС [92]. Также был показан более высокий уровень биохимических маркеров ремоделирования тканей (TGF- $\beta$ 1, MPO) в слизистой оболочке пазух у детей с аденоидами и ХРС по сравнению с полученными тканями от пациентов без ХРС [187].

Недостаточность иммунного ответа безусловно играет весомую роль в патогенезе ХРС. В настоящее время клиническим «тестом» на несостоятельность иммунного ответа является отсутствие выработки или низкий уровень иммуноглобулинов на пневмококковую и другие стандартные вакцины из календаря прививок. В большом исследовании, включавшем 307 пациентов с рефрактерным риносинуситом (261 взрослый пациент и 46 детей), Vanlerberghe et al. найдены лабораторные доказательства гуморального иммунодефицита, включая дефицит IgA или дефицит подклассов IgG, в 21,8% случаев, не зависимо от возраста [192]. Дефицит гуморального звена иммунного ответа подтвержден

многими российскими исследованиями [4], но результаты разнонаправлены и требуют систематизации.

Муковисцидоз - аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене CFTR, приводящими к образованию густого вязкого секрета, способствующего инфекциям дыхательных путей. Это самая распространенная причина ХРС с полипами у детей (85-100%) [11, 193]. Несмотря на скрининг новорожденных во многих странах, оториноларингологи продолжают сталкиваться с ХРС у детей без подтвержденного диагноза муковисцидоз.

Первичная цилиарная дискинезия – еще одно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с развитием ХРС. Дефект функционирования приводит к снижению мукоцилиарного клиренса, что приводит к частым инфекциям дыхательных путей. Стартовой диагностикой может служить сахаринный тест, конкретный диагноз требует исследования ресничек с помощью световой и электронной микроскопии, которые обычно доступны только в специализированных центрах, а также генетическое тестирование.

К предполагаемым причинам развития ХРС можно отнести гастроэзофагеальный (фаринголарингеальный) рефлюкс и присутствие *Helicobacter pylori* в полости носа и ОНП [73, 99]. В исследовании, проведенном Ozdek A. et al. (2003) было установлено, что у 11-33% пациентов с ХРС обнаружена *H. pylori* в секрете ОНП [41]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь связана с ХРС. Что является первичным заболеванием, а что следствием – пока достоверно не ясно: данные противоречивы и скудны. Рефлюкс желудочного сока в глотку и носоглотку вызывают воспаление слизистой оболочки в том числе и соустьев ОНП, нарушение мукоцилиарного клиренса и, следовательно, риносинусит. ГЭРБ чаще встречается у детей с симптомами ринофарингита, чем с ХРС. Однако, в большом исследовании 1980 детей в возрасте от 2 до 18 лет с ГЭРБ и контрольной группой из здоровых детей 7920, диагноз ХРС был значительно более вероятен у детей с ГЭРБ (4,19%) по сравнению с контрольной группой (1,35%) [94]. Проспективное исследование 30 детей с ХРС с использованием 24-часового мониторинга рН показал, что 63% детей с ХРС имели гастроэзофагеальный рефлюкс [98]. Это

исследование также показало, что у 79% детей с ХРС уменьшились симптомы риносинусита после лечения ГЭРБ. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном исследовании, показывающем, что частота хирургических вмешательств у детей может быть снижена на 89% при использовании в лечении тяжелого ХРС ингибиторов протонной помпы [92, 153]. Таким образом, есть некоторые свидетельства в поддержку потенциальной роли ГЭРБ при ХРС у детей. Однако исследования страдают отсутствием полного клинического обследования пациента с целью выявления причин ГЭРБ. Поэтому плановое лечение ГЭРБ в настоящее время не оправдано у детей с ХРС. Этот вывод подтверждается консенсусным документом по риносинуситу у детей, опубликованным Американской академией «Отоларингология - хирургия головы и шеи» [68].

Учитывая все вышеописанное, можно резюмировать, что на сегодняшний день нет единой концепции патогенеза хронического риносинусита у детей. Многочисленные данные требуют систематизации и дополнительных исследований.

### 1.3. Классификация хронического синусита

Первую классификацию ХРС предложили американские хирурги головы и шеи [133] в 1995 г. Риносинусит (РС) принято было делить на: *острый (acute)* - продолжительность не более 4 нед; *острый рецидивирующий (recurrent acute)* - 4 или более эпизодов в год, продолжительность каждого от 1 до 4 нед; *подострый (subacute)* - продолжительность более 4 нед с полным выздоровлением после эффективной медикаментозной терапии; *хронический (chronic)* - продолжительность более 12 нед. [8].

Согласно EPOS-2012 выделяли 2 варианта - острый и хронический РС. Острый РС продолжительностью до 12 недель, хронический РС – более 12 недель. Степень тяжести определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), на основании суммарной выраженности симптомов [92].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматривает ХРС в зависимости от топики поражения, не учитывая особенности этиопатогенеза и патоморфологические изменения [12].

Предпоследняя классификация ХРС (ЭПОС 2012) была основана на эндоскопических исследованиях и риноскопических результатах. ХРС делится на 2 фенотипа: ХРС с носовыми полипами (CRS<sub>w</sub>NP) и ХРС без полипов носа (CRS<sub>s</sub>NP) [125]. Эта классификация позволяла клиницисту выбирать тактику лечения. Классификация была основана на многолетних предположениях, что ХРС без полипов возник в результате не полностью пролеченного острого бактериального синусита, а наличие полипов связывали с присутствием местной или общей аллергической реакции.

Существует классификация на основе связи с другими заболеваниями, например, коморбидность ХРС с полипами носа с кистозным фиброзом (CF), синдром непереносимости аспирина (AIS) или НПВС-обостряемой респираторной болезнью (N-ERD), ингаляционные аллергии, синдромы иммунодефицита, аллергический грибковый синусит, гранулематоз Вегенера и бронхиальная астма [112].

В настоящее время в EPOS 2020 представлена новая классификация риносинусита [92]. Диагноз ХРС выставляется при наличии двух и более симптомов, одним из которых должно быть затруднение носового дыхания или выделения из носа, а дополнительно присутствие лицевой боли или чувства давления, снижение или потеря обоняния [37]. Симптомы должны сохраняться более 12 недель. У детей вместо симптома anosмии, встречающемся крайне редко, дополнительным - является кашель.

Согласно EPOS 2020 различают первичный и вторичный ХРС, который в свою очередь делится на локализованный и диффузный. Кардинально поменялся подход к классификации. Вместо анализа факторов (чаще всего неизвестных), вызывающих ХРС у отдельного пациента, в настоящее время интерес представляет определение типа воспалительного процесса, который развивается в слизистой оболочке пазух. Основное внимание в классификации уделяется идентификации

молекулярного эндотипа воспаления. При возникновении повреждающего фактора в ответ инициируется иммунный ответ по гуморальному или клеточному типу с вовлечением Т-лимфоцитов хелперов (Th) 1 или 2 типа и запуском каскада цитокиновых и клеточных реакций для элиминации возбудителя. Например, иммунный ответ Th-2 типа характеризуется цитокинами IL-4, IL-5 и IL-13, а также активацией эозинофилов и тучных клеток. Продуктивное воспаление в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух при ХРС представлено образованием полипов, которое сопровождается гиперплазия бокаловидных клеток и нарушениями мукоциллиарного транспортирования, которые в совокупности объясняют многие или большинство симптомов ХРС. Нарушения мукозального иммунитета приводят к сохранению хронического воспаления и рецидивам. Как связаны между собой эндотипы и могут ли они сменять друг друга пока не ясно. У пациентов могут проявляться разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Вероятно, могут существовать подтипы, в которых отдельные факторы воспаления выходят на первый план (например, активация тучных клеток, эозинофильная активация и активность плазматических клеток). Самое главное в настоящее время стала доступна биологическая терапия, нацеленная на определенные аспекты воспаления Th-2 типа. Поэтому, весьма актуальными на сегодняшний день являются исследования, направленные на поиск вариантов персонализированной терапии для пациентов с ХРС, где лечение основано на молекулярных биомаркерах эндотипа или субэндотипа, активированных у отдельного пациента [28].

В новой классификации приведены эндотипы воспаления по типу включения иммунного ответа 2-го типа (Рисунок 1) [28]. Далее классификация выделяет фенотипы каждого вида воспаления.



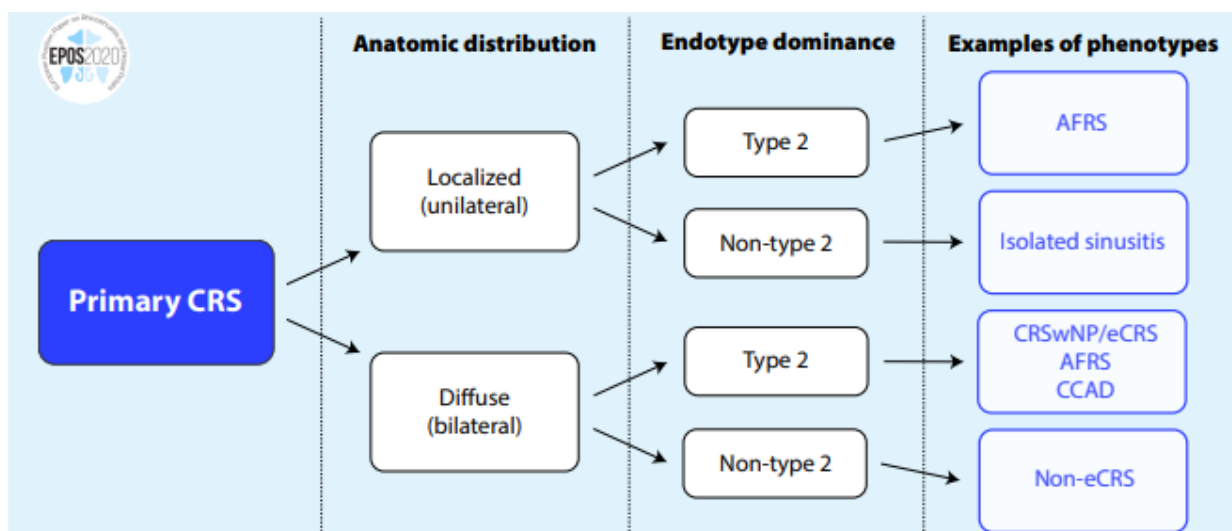


Рисунок 1 – Классификация первичного ХРС

Клинически локализованный первичный ХРС подразделяют на два фенотипа - аллергический грибковый риносинусит (AFRS) или изолированный риносинусит. Для диффузного ХРС клиническими фенотипами являются преимущественно эозинофильный ХРС (eCRS), и неэозинофильный ХРС (Non-eCRS), определяемые гистологически количеством эозинофилов (10 / hpf (400x) или выше) [20]. ХРС с полипами (CRSwNP) был также отнесен к Th-2 – типу иммунного ответа.

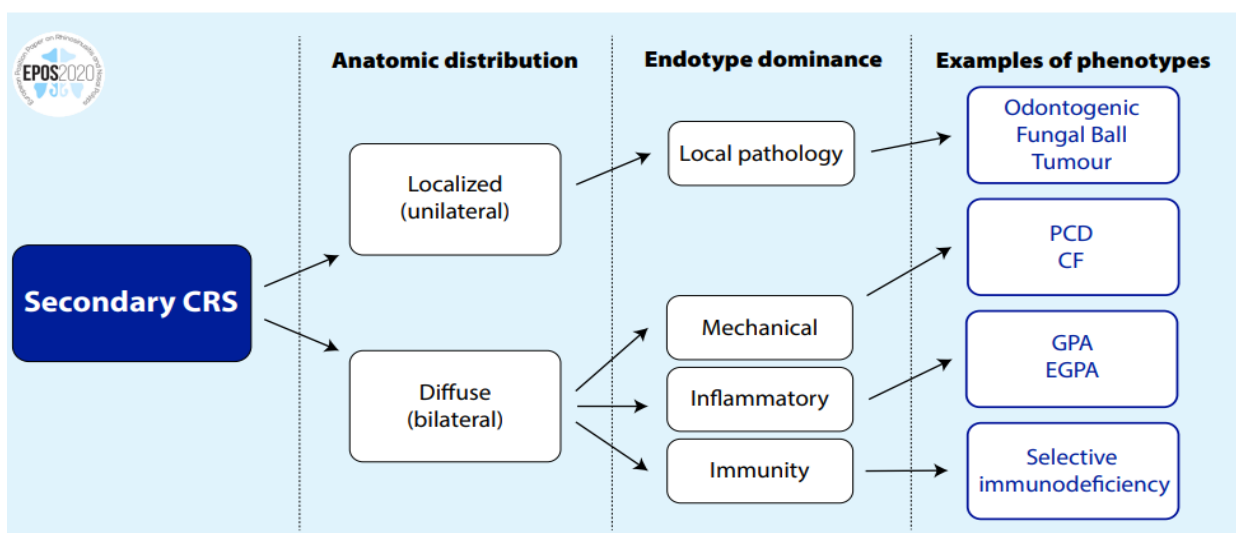


Рисунок 2 – Классификация вторичного ХРС

Для вторичного ХРС так же предусмотрено деление на локализованное или диффузное воспаление (Рисунок 2), а затем рассматриваются четыре категории, зависящие от местной патологии, механических, воспалительных и иммунологических факторов [20]. К локальной патологии отнесены одонтогенный, грибковый синусит и опухоли. Механическими причинами вызваны кистозный фиброз (CF) и первичная цилиарная дискинезия (PCD); воспалительными - синусит при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (EGPA, ранее синдром Churg-Strauss), гранулематозе Вегенера (GPA, *granulomatosis with polyangiitis Wegener's*); иммунологическими – синуситы при вторичном иммунодефиците.

Помимо деления на острый и хронический в 2020 году выделен рецидивирующий РС – четыре и более эпизода заболевания в течение года с наличием интервалов, свободных от симптоматики. Отдельно выделен риносинусит, трудно поддающийся лечению (*difficult-to treat rhinosinusitis*), к которому отнесена персистенция симптомов несмотря на правильное лечение (медикаментозное или хирургическое).

Пациенты, у которых не удается достичь приемлемого контроля симптомов несмотря на адекватно проведенное хирургическое лечение, лечение топическими кортикостероидами, 2-мя короткими курсами антибиотиков или системных кортикостероидов на протяжении последнего года, отнесены к группе трудно излечимых.

Однако, клинические фенотипы не дают полного представления о патофизиологических механизмах развития ХРС. ХРС – гетерогенное заболевание, обусловленное множеством клеточных и молекулярных механизмов [27]. Характеристика этой вариабельности подтверждает концепцию о том, что он состоит из нескольких эндотипов, которые определяются различными патофизиологическими механизмами, и могут быть идентифицированы соответствующими биомаркерами [120].

Исследование механизмов, определяющих взаимосвязь типа иммунного ответа, дисбаланса цитокинов и маркеров воспалительного процесса с клиническими проявлениями заболевания при различных фенотипах ХРС

единичны и не систематизированы. Подобные исследования у детей не проводились не только в России, но и во всем мире.

#### **1.4. Фенотипирование хронического синусита**

Несмотря на множество предложенных схем, единая концепция эндо- и фенотипирования на сегодняшний день отсутствует [6].

Под фенотипированием понимают определение формы заболевания на основании клинического профиля [6].

Несмотря на появление новой классификации, клиницисты чаще всего выделяют 2 клинических фенотипа: 1. ХРС с полипами носа; 2. ХРС без полипов [6]. Отдельно выделяется еще один вариант фенотипа – это SCUAD, понятие включающее патологию верхних дыхательных путей, сочетающую аллергический и неаллергический риниты, а также ХРС с полипами и без [6, 47, 92], для которого характерна атопия, затяжное течение заболевания и неподдающаяся стандартным схемам терапия.

В литературе рассматривается вариант гистологического фенотипирования. Он используется для определения подтипов ХРС с полипами. Диагностика ХРС во многом основана на клинических данных. Но типичные клинические симптомы не всегда отражают ту или иную форму заболевания. Гистологическое исследование имеет ограниченное значение и рутинно выполняется во время хирургического вмешательства. При этом описание патогистологической картины сводится к указанию наличия признаков хронического воспаления и отсутствия признаков озлокачествления. Морфология полипозной ткани включает метаплазированный эпителий, расположенный на утолщенной базальной мембране, отечную строму, содержащую фибробласты, псевдокисты и клеточные элементы, в частности эозинофилы [194]. Наиболее распространенная концепция гистологического фенотипирования основана на определении тканевой эозинофилии. Полипозная ткань имеет целый ряд специфических характеристик в зависимости от формы

заболевания. Так, эозинофильные полипы имеют более рыхлую, нежную и водянистую структуру, в то время как нейтрофильные полипы более плотные из-за обилия соединительной ткани. «Нейтрофильные» полипы как правило сопровождаются выраженным ремоделированием. Также к особенностям «нейтрофильных» полипов можно отнести гиперплазию железистой ткани [117, 158, 164]. Практическая ценность гистологического фенотипирования основана на возможности дифференциальной диагностики эозинофильных и нейтрофильных форм ХРС для подбора тактики лечения. На данный момент метод нуждается в дальнейшем изучении в целях идентификации гистологических критериев той или иной формы риносинусита [6]. Полипы носа, по своему гистологическому строению можно разделить на группы: 1 - отечно-эозинофильные; 2- воспалительные фиброзные полипы; 3 - полипы с гиперплазией серозно-слизистых желез; 4 – полипы с атопией стромальной ткани [76, 107, 109]. Однако, частично перекрещивающиеся гистологические особенности не всегда позволяют точно классифицировать определенный тип полипа. Поэтому используется более упрощенная классификация, в основе которой лежит доминирование в ткани полипа нейтрофилов или эозинофилов [77].

#### **1.4.1. Коморбидная патология у детей с хроническим риносинуситом**

К коморбидной патологии ХРС в настоящее время относят аллергию, воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, муковисцидоз, N-ERD (НПВП-обостряемое респираторное заболевание) и ряд других.

Роль аллергического воспаления в патогенезе ХРС еще не до конца понятна. Отдельные фенотипы/эндотипы ХРС, такие как аллергический грибковый риносинусит (AFRS) или поллиноз действительно имеют связь с аллергией. Влияние атопии на тяжесть симптомов ХРС неясно. Исследования не выявили различий в тяжести симптомов у пациентов с или без атопии у пациентов с CRSwNP [67]. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа вызывает отек

слизистой оболочки со сниженным мукоцилиарным клиренсом, что может нарушать дренаж пазух. Недавнее исследование показало отчетливые иммунопатологические профили слизистой оболочки у пациентов с CRSsNP при наличии и отсутствии атопии. У пациентов с CRSsNP и аллергическим ринитом присутствуют механизмы Th-2-воспаления, тогда как фенотип CRSsNP без аллергического ринита проявляет больше механизмов Th-1-воспаления [84]. Цитокины IL-25 и IL-33 могут индуцировать IgE-опосредованное воспаление путем стимуляции источника, отличного от Т-клеток, для производства IL-4. Альтернативно, IgE вырабатывается путем стимуляции врожденных лимфоидных клеток (ILC) с высвобождением IL-5 и IL-13.

Наиболее частой коморбидной патологией при ХРС являются воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, такие как астма – у 57 % больных ХРС [156], хроническая обструктивная болезнь легких – у 40 %, бронхоэктазы – у 45 % [135]. Описано несколько иммунных механизмов при назобронхиальном взаимодействии у больных с глобальным поражением дыхательных путей. Как у пациентов с астмой, так и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких наблюдаются типичный Th2-иммунный ответ. Поэтому новая биологическая терапия, нацеленная на воспалительные молекулы IL-4, IL-5 и IgE эффективна при воспалении как верхних, так и нижних дыхательных путей. Помимо этого, микробиом околоносовых пазух значительно влияет на патологию нижних дыхательных путей [49], влияние микробиома на развитие астмы у пациентов с ХРС все еще изучается.

Муковисцидоз – генетическое заболевание, сокращающее продолжительность жизни. Заболевания околоносовых пазухах могут быть причиной хронической легочной инфекции у больных муковисцидозом. В настоящее время национальные программы скрининга специфических генетических заболеваний, включая муковисцидоз, были реализованы у новорожденных.

N-ERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное

заболевание», или более соответствующий русский эквивалент «усугубляющееся нестероидными противовоспалительными препаратами респираторное заболевание». НПВП-обостряемое респираторное заболевание - это состояние с поздним началом, характеризующееся триадой симптомов: 1) чувствительность к аспирину, а также к любому неселективному ингибитору циклооксигеназы в виде реакции со стороны верхних и нижних дыхательных путей (ринорея, чихание, заложенность носа, слезотечение, бронхоспазм); 2) эозинофильный хронический риносинусит с полипами; 3) бронхиальная астма. НПВП лишь усугубляют, ухудшают, обостряют респираторные симптомы, но не являются ее первопричиной. У 7% пациентов с астмой легкого течения и у 14% пациентов с тяжелой астмой выявляется N-ERD. Таким образом, N-ERD считается фактором риска развития тяжелой астмы. NERD встречается у 5-10% пациентов с ХРС и у 15-40% пациентов с полипозом носа. Симптомы ринита обычно предшествуют бронхиальной астме на 1-5 лет. Обычно наблюдается примерно следующая возрастная последовательность развития симптомов при N-ERD: ринит — в 30 лет, астма — в 32 года, назальные полипы — в 35 лет, реакции непереносимости НПВС — в 35 лет. В связи с растянутым появлением симптомов, в среднем отмечают 10-летний разрыв между началом симптомов заболевания и установлением диагноза. Даже у пациентов с классическим течением заболевания более чем в 10% случаев нет верного диагноза.

### **1.5. Иммунологические аспекты хронического риносинусита**

Врожденный и адаптивный иммунитет участвуют в формировании хронического воспаления в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух. По современным данным хроническое воспаление обусловлено наличием хронически активированного иммунного ответа. При различных фенотипах заболевания этому способствуют разные иммунные механизмы с вовлечением отдельных звеньев — одного или нескольких сразу, формируя отдельный эндотип.

Врожденный иммунитет представлен эпителиальным барьером, сигнальными клетками слизистой оболочки (макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и др.), фагоциты (моноциты и нейтрофилы), в нативные лимфоидные клетки, NK-клетках, а также неклеточные компоненты (например, система комплемента).

Сигналы окружающей среды и слизистой оболочки регулируют самообновление эпителиальных стволовых клеток в нормальных условиях и при ХРС [46]. В физиологических условиях внешние и внутренние сигналы способны быстро изменять состав и функции эпителия. Ordovas-Montanes J. et al. (2018) выполнили транскриптомику одиночных клеток эпителия полипов из соскобов у 12 больных ХРС с полипами и 9 контрольных субъектов и обнаружили различия в экспрессии антимикробных генов секреторными клетками [46]. Эпителиальные базальные клетки-предшественники способны мигрировать и пролиферировать в реснитчатые и бокаловидные клетки в поврежденных участках. Базальные клетки могут подвергаться метаплазии [141], терять межклеточную полярность и адгезию, становятся мигрирующими и обычно подавляют соединительные белки (такие как E-кадгерин) приобретая мезенхимальные черты, и такие белки как актин, матриксные металлопротеиназы и факторы транскрипции. Помимо этого, было высказано предположение, что аномалии эпителия могут привести к формированию незрелого, проницаемого барьера, имеющий значение в патогенезе ХРС [81]. Функция эпителиального барьера при ХРС может модулироваться различными внутренними и внешними факторами, такими как вдыхаемые аллергены, микробные или вирусные инфекции, цитокины, гипоксия, дефицит цинка [128]. Несколько генов, таких как SPINK5, S100A7, S100A8/9, PCDH1, NDRG1, SPRR и р63 участвует в модуляции функции физического барьера при ХРС [128]. Jiao J. et al. (2018) доказали, что нарушение целостности эпителиального барьера у пациентов с ХРС индуцировано TGF- $\beta$ 1 [190]. В целом эти данные подтверждают, что механический барьер более восприимчив к проникновению различных факторов у пациентов с ХРС, чем у здоровых людей.

Реснички представляют собой волосоподобные органеллы на основе микротрубочек, которые играют фундаментальную роль в развитии и физиологии многих органов.

Мукоцилиарный клиренс обеспечивает первую линию защиты. Генетические и приобретенные дефекты мукоцилиарного транспортирования с повышенной вязкостью слизи связаны с высокой частотой ХРС. Структурные и функциональные нарушения в ресничках, полученных у больных с полипами носа связаны с высокими концентрациями цитокинов IFN- $\gamma$  и IL-13, IL-17, что приводит к снижению дифференцировки реснитчатых эпителиальных клеток и вторичное снижение частоты биений ресничек [165]. В целом эти исследования показывают, что ХРС обычно ассоциируется с цилиарной дисфункцией. Реснички покрыты пронизывающими мембрану муцинами и связаны мукополисахаридами, выводящими слизь из перичилиарного пространства и способствующие образованию отдельных слоев слизи. Секреторные клетки продуцируют другой класс муцинов, образующих полимерный гель. Двумя основными гелеобразующими муцинами дыхательных путей являются MUC5AC и MUC5B. Доказано, что при ХРС скорость мукоцилиарного транспорта значительно замедлена [178].

Толл-подобные рецепторы (TLR1-TLR10), NOD-рецепторы, RIG-подобные рецепторы и др. доказано участвуют в формировании воспаления на слизистой оболочке носа. Стимуляция TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I и MDA-5 приводит к усилению некоторых секретируемых цитокины [110, 151]. У больных ХРС с полипами обнаружены дефекты в TLR9-опосредованном ответе, что может частично объяснить вызванный вирусом рост полипов [78]. Исследования ткани полипов показывают, что ХРС с полипами может быть связан с повышенным эпителиальным уровнем экспрессии TLR 2 и TLR 4 [110, 111]. Активация фибробластов полипов носа может происходить через TLR 2 [154] и TLR 9 [167].

Как слизистый, так и железистый эпителий секретируют большое количество защитных молекул (сурфактант, лактоферрин, дефенсин), которые, как известно, убивают или нейтрализуют микроорганизмы. Нарушение этого



противомикробного действия может привести к риску колонизация микроорганизмами, которые могут быть связаны с патогенезом хронического воспаления дыхательных путей. При исследовании образцов слизистых оболочек больных ХРС с биопленками *S. aureus*, выявлено вовлечение воспалительных комплексов и провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в биопленке носовых полипов. Базовые уровни защитных белков секретируются в слизь, их секреция увеличивается при стимуляции рецепторов врожденного иммунитета. Исследования полипов показывают, что ХРС может быть связан со снижением уровня экспрессии PLUNC, возможно, вторичный по отношению к потере желез, а также сурфактанта-В и альфа-дефензина [60].

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) представляют собой отрицательные по линии и антигенным рецепторам лимфоциты, включая естественные клетки-киллеры (NK), делятся на 3 подтипа (ILC1, ILC2, ILC3), которые быстро продуцируют цитокины (IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-13, IL-17 $\alpha$ , IL-22) при активации [79]. Таким образом, могут действовать как защитники первой линии в эпителиальный барьер дыхательных путей. ILC1, ILC2 и ILC3 соответствуют подмножества Th-1, Th-2 и Th-17 CD4<sup>+</sup> Т-клеток соответственно [43]. Наиболее изученные ILC2 продуцируют IL-5 и IL-13. В ответ на жестко регулируемые местные сигналы, ILC могут генерировать характеристики других подтипов - процесс, известный как пластичность [148]. ILC2 могут быстро переходить к функциям ILC1, продуцирующим IFN- $\gamma$ , или ILC3, продуцирующим IL-17 под влиянием цитокинов и хемокинов антиген-представляющих или эпителиальных клеток. Несмотря на «пластичность», каждая группа ILC, по-видимому, имеет четкую физиологическую роль и профиль цитокинов, описанный как 1, 2 и 3 тип воспаления соответственно. Клетки ILC1 реагируют на вирусы и внутриклеточные бактерии, способствуя ответу Th1-лимфоцитов и высвобождают различные цитокины, включая IFN- $\gamma$ . Клетки ILC2 нацелены на паразитов, помогают в восстановлении тканей, а также участвуют в аллергических реакциях. Они вызывают ответы 2-го типа и связаны с IL-4, IL-5 и IL-13. Клетки ILC3 нацелены на внеклеточные организмы, способствуют Th17- иммунному ответу с высвобождением IL-17 и IL-22 [43].

Клетки ILC2 лучше всего изучены, играя значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Вклад клеток ILC1 и ILC3 в этот процесс также очевиден, но недостаточно изучен [92]. С точки зрения передачи эпителиальных сигналов к ILC клеткам к настоящему времени доказано участие IL-25, IL-33 [86].

Роль нейтрофилов в патогенезе ХРС остается неясной, но они обнаруживаются во всех или почти во всех случаях, наиболее высокие уровни встречаются у пациентов с муковисцидозом. Для других форм ХРС различия в количестве нейтрофилов зависит от присутствия полипов. Нейтрофильная инфильтрация может быть менее выражена у больных без полипов. Тем не менее в целом степень нейтрофильного инфильтрата сравнима у больных с полипами и без них, в отличие от эозинофильного инфильтрата, который достоверно меньше у больных без полипов. Как следствие, было предложено, что ХРС без полипов является более отчетливым нейтрофильным процессом, тогда как ХРС с полипами является более эозинофильным, судя по относительной степени инфильтрация тканей [114]. Таневая нейтрофилия может отражать физиологическую реакцию на микробиоту у пациентов с ХРС [44, 66, 114, 181]. Роль нейтрофилов в патогенезе ХРС неясна, но эти клетки способны к дегрануляции с повреждением тканей, включая некоторую потерю эпителиальной целостности.

Роль макрофагов в патогенезе ХРС не существенна. Макрофаги M1 являются доминирующим фенотипом, активируются цитокинами типа 1, которые запускают провоспалительную реакцию. Цитокины 2-го пути активируют макрофаги M2 при локальном воспалении. Преобразование макрофагов в статус M2 может быть важным в для эндотипов с полипами, потому что цитокины 2-го пути могут являться ключевыми хемокинами для включения макрофагов в полип. Эти макрофаги M2 имеют нарушенную способность к фагоцитозу, а также секретируют высокие уровни IL-18.

Макрофаги M2 также являются важными источниками фактора XIII (фибрин-стабилизирующий фактор, фибриназа), который под влиянием тромбина

превращается в активную форму XIIIa, что вызывает избыточное отложение фибрина и вторичный отек тканей полипов [131].

Интерес к тучным клеткам при ХРС был сосредоточен на их роли индуцировать, усиливать и поддерживать эозинофильное воспаление посредством IgE-зависимых и IgE-независимых процессов [119]. Тучные клетки вместе с тромбоцитами могут быть источниками провоспалительных лейкотриенов (cysLT) и простагландинов (PGD<sub>2</sub>) [62]. Тучные клетки в полипах локализируются вблизи железистой ткани, но клиническое значение их не ясно. Недавние клинические испытания с использованием моноклональных антител против IgE (омализумаб) для лечения полипов также продемонстрировали эффективность независимо от причин аллергии, что предполагает потенциальную роль тучных клеток, по крайней мере, у пациентов с полипами [92, 150]. Однако в целом относительная важность тучных клеток по сравнению с другими типами клеток в патогенезе ХРС остается неясной.

Эозинофилы играют важную роль в восстановлении тканей и иммунном ответе. Это важный тип клеток при астме, аллергическом рините и ХРС. Ранее считали, что эозинофильное поражение слизистой оболочки придаточных пазух носа является центральным патофизиологическим механизмом ХРС. Однако всегда было ясно, что существуют неэозинофильные формы, а в некоторых случаях ХРС наблюдается относительно минимальная эозинофилия с преобладанием других типов клеток. Недавние исследования показали, что эозинофильная инфильтрация коррелирует с плохим исходом независимо от наличия или отсутствия полипов [182]. Следовательно, эозинофилы не являются абсолютным условием для существования ХРС, но они, по-видимому, являются биомаркерами тяжелого, упорного течения заболевания и могут по-прежнему являться клеткой, обуславливающей этот относительно неблагоприятный прогноз [184]. Процесс активации эозинофилов при ХРС определяется эпителиальными цитокинами, экзогенными протеазами, белками комплемента, эйкозаноидами, стволовыми клетками [173]. Цитокины 2-го пути активируют клетки ILC2 и Th2. Хотя патологические последствия активности эозинофилов при ХРС неясны,

предположительно дегрануляция вызывает отек тканей, отторжение эпителия и, возможно, некоторый фиброз, как при астме. Механизм дегрануляции эозинофилов при ХРС не ясен, но есть данные о перекрестном связывании рецепторов IgA [64]. Эозинофилы чувствительны к стероидам, что, вероятно, объясняет, некоторые терапевтические эффекты глюкокортикоидов при ХРС. Двойное слепое исследование с использованием пероральных кортикостероидов продемонстрировало клиническую эффективность и снижение IL-5 и эозинофильного катионного белка в носовых выделениях [151]. Более направленный подход был предложен в ранних клинических испытаниях с использованием антител против IL-5.

IL-5 – это ключевой цитокин при эозинофильном воспалении, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из IL-2 под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, механические и термические повреждающие факторы. IL-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против IL-5. Две из них – Меполизумаб и Реслизумаб взаимодействуют со свободным IL-5, одна – Бенрализумаб – взаимодействует с альфа-цепью высоко аффинного рецептора для IL-5. Хотя большинство исследователей подтверждают присутствие профиля цитокинов 2-го типа воспаления при ХРС с полипами [30, 51, 85, 108], только около половины продемонстрировали значительное уменьшение размера полипа на фоне терапии моноклональными антителами против IL-5 [160]. Эти результаты предполагают, что, несмотря на то, что эозинофилы являются прогностическим маркером тяжести заболевания, они могут составлять только часть патогенеза ХРС.

НК-клетки распознают инфицированные клетки и убивают их. НК-клетки не экспрессируют иммуноглобулины или T-клеточные рецепторы, антиген рецепторы В- и Т-лимфоцитов [92]. НК-клетки секретируют макрофаг-активирующий цитокин IFN- $\gamma$ . При проведении проточной цитометрии мононуклеарных клеток периферической крови больных ХРС выявили нарушение способности НК-клеток

дегранулировать и продуцировать цитокины, такие как IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . В большей степени это коррелировало с наличием полипов, сопутствующей астмой и эозинофилией периферической крови. Исследовательская группа также показала, что по сравнению с контрольной группой, апоптоз эозинофилов опосредованный НК-клетками был значительно снижен у пациентов с ХРС [92, 145].

Разделение врожденного и адаптивного иммунного ответа на отдельные части является искусственным; в естественных условиях эти два варианта иммунного ответа поддерживают друг друга. Комплексный иммунный ответ поддерживает гомеостаз слизистой оболочки и обеспечивает толерантность к потенциальным аллергенам и условно патогенным микроорганизмам и защиту от патогенов без развитие хронического воспаления.

Презентация антигена является переходной фазой от врожденного к адаптивному иммунному ответу и опосредуется главным образом дендритными клетками DC. На данный момент существуют лишь ограниченные доказательства того, что дефекты презентации антигена имеют значение в патогенезе ХРС. Некоторыми исследователями была показана повышенная экспрессия цитокинов 2-го пути на дендритных клетках в полипах.

В последние годы субпопуляции Т-клеток при ХРС были хорошо описаны и определено их биологическое значение. Физиология иммунной системы слизистой оболочки сложна, и ее нормальное функционирование зависит от баланса подтипов Th, которое может быть нарушено стойким воспалительным процессом.

Исследования показывают, что несколько подмножеств Th-клеток могут быть активированы у одного и того же пациента с ХРС, что продуцируемые цитокины могут подавлять или усиливать друг друга, и это может быть частью нормального иммунного ответа или влиять на развитие клинических проявлений ХРС.

CD4<sup>+</sup> Т-клетки могут дифференцироваться в разные подмножества эффекторных клеток, которые продуцируют различные наборы цитокинов, которые помогают в защите от различных типов микробных инфекции: Th-1, Th-2, Th-17. Подмножество Th-1 индуцируется с помощью ILC1, микробами, которые

поглощаются фагоцитами (в первую очередь макрофагами). Th-1-клетки стимулируют фагоцитарно-опосредованное уничтожение микробов посредством секреции IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ , ведущие к активации макрофагов и усиленной презентации антигена, оказывают помощь В-клеткам для продукции подклассов IgG и активации нейтрофилов. Th-2-клетки индуцируются ILC2 клетками, секретируют цитокины 2-го типа IL-4, IL-5 и IL-13, имеющие важные защитные эффекты, которые включают эффекторные механизмы эозинофилов, переключение класса иммуноглобулинов на IgE и IgG4 и усиливают секрецию [92]. Цитокины 2-го типа также стимулируют альтернативный путь активации макрофагов. Альтернативные макрофаги M2 секретируют факторы роста, которые действуют на фибробласты, увеличивая синтез коллагена и индуцируют фиброз [43].

При ХРС воспаление формируется по пути Th2-иммунного ответа, что подтверждается соответствующими маркерами: IL-4, IL-5 и IL-13, а также зачастую маркерами эозинофилов - эозинофильный катионный белком (ECP) и эотаксинами [82, 101].

*IL-4* - медиатор и модулятор иммунного и воспалительного ответа, продуцируемый Th-2-клетками. Также он способен стимулировать дифференцировку CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Т-клеток в Th-2-клетки и в то же время угнетать продукцию IFN- $\gamma$  и Th1-ответ [83, 122]. IL-4 влияет на продукцию и секрецию IgE и IgG1 В-лимфоцитами, подавляет провоспалительную активность макрофагов и оказывает противовоспалительный эффект, регулирует продукцию муцина эпителиальными клетками и ремоделирование слизистой оболочки [6].

*IL-5* – активирующий цитокин, который способствует выживанию зрелых эозинофилов в тканях [115, 159, 143], занимающий значимую роль в патогенезе носовых полипов. IL-5 — полипептидный цитокин, регулирующий дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки [6].

IL-13 вызывает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, стимулирует синтез IgE, участвует в процессах ремоделирования [6, 77, 120].

IL-33 является членом семейства IL-1, который стимулирует выработку цитокинов Th-2-клетками (IL-4, IL-5, IL-13). Несколько исследований у больных с бронхиальной астмой показали, что IL-33 является основным фактором воспаления 2-го типа при острой астме. По данным ряда исследований [142, 183] во время обострения бронхиальной астмы уровень IL-33 в секрете верхних дыхательных путей коррелировал с IL-5 и IL-13 в секрете верхних дыхательных путей и с IL-13 в секрете нижних дыхательных путей. Связь между IL-33 и цитокинами 2-го типа все еще присутствовала через четыре недели после обострения.

IL-33 непосредственно активирует ILC2, эозинофилы, базофилы и тучные клетки, а также стимулируют дендритные клетки, чтобы направить наивные Th-0-клетки к иммунофенотипу Th-2. Следовательно, IL-33 представляет собой подходящую мишень для дополнительной терапии [142].

Th17-клетки развиваются в ответ на внеклеточные бактериальные и грибковые инфекции и вызывают воспалительные реакции, разрушающие эти организмы. Th-17 стимулируют нейтрофилы и моноциты и продукцию дефензинов посредством секреции IL-17 $\alpha$ , IL-17 $\beta$  и IL-22 [43, 92].

IL-25 представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству цитокинов IL-17. Было показано, что IL-25 индуцирует продукцию IL-4, IL-5 и IL-13, активирует ILC2. IL-25 и IL-33 являются наиболее мощными активаторами ILC2. Исследование 2018 года [123] показало, что после использования нейтрализующего антитела против IL-25 снижается количество IL-4, IL-5 и IL-13, а также уменьшается количество полипов. Еще одним предлагаемым вариантом лечения является комбинация нейтрализующих антител против IL-25, IL-33 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин). Все три из этих цитокинов поддерживают Th-2-иммунный ответ [157].

IL-35 представляет собой противовоспалительный цитокин, секретируется естественно регуляторными Т-клетками (Treg) и зависит от уровня Foxp3. IL-35 может регулировать В- и Т-клетки, индуцировать пролиферацию регуляторных Т-клеток, ингибировать пролиферацию Т-клеток и дифференцировку Th-17-клеток [88, 124]. Эксперименты на животных показали, что IL-35 может значительно

облегчить специфическую респираторную реакцию, вызванную аллергеном, а внутримышечная инъекция IL-35 ингибировала уровень общий IgE в долгосрочной перспективе.

CD4+ Т-клетки дифференцируются и приобретают различные функции для борьбы со специфическими патогенами, но также могут адаптировать свои функции в ответ на изменяющиеся обстоятельства. Хотя эта фенотипическая пластичность может быть потенциально вредной, вызывая патологию, гибкость Т-клеток также обеспечивает важные преимущества, которые обеспечивают иммунный ответ в различных условиях [92].

В-клетки и иммуноглобулины вовлечены в патогенез ХРС. Дефекты антител являются наиболее распространенным видом иммунодефицита и обычно ассоциируется с ХРС без полипов. Низкая защита может привести к рецидивирующей острой инфекции и, в конечном счете, к ХРС. Однако в большинстве случаев CRSsNP дефицита иммуноглобулинов нет, и фактически это подгруппа пациентов имеет высокий уровень IgD в тканях, хотя его роль в патогенезе остается неопределенной.

Активация В-клеток с избыточной местной продукцией антител чаще ассоциируется с полипами [74]. Ткань полипов содержит высокие уровни В-клеток, плазматических клеток, фолликулов, которые напоминают зародышевые центры и высокие уровни IgA, IgM, IgG и IgE, что указывает на местную продукцию иммуноглобулинов [92, 180]. В ткани полипов также обнаруживается повышенное содержание цитокина BAFF (фактор активации В-клеток TNFSF13B) [93]. В дополнение к пролиферации В-клеток, BAFF связан с переключением класса на IgE и IgA, а также с образованием аутоиммунных иммуноглобулинов. Доказано, что повышенный уровень IgE в носовых полипах не зависит от системной атопии, он обусловлен BAFF с возможностью локального переключения классов. Это предопределяет неблагоприятный прогноз и коррелируют с наличием IgE против стафилококковых инфекций. Эти суперантигены обладают способностью действовать как суперантигены для В- и Т-клеток в полипах носа, способствуя поликлональному ответу IgE [50]. Исследования показали, что IgE в полипах носа



является поликлональным и может вызывать дегрануляцию тучных клеток. Это подтверждает терапевтический потенциал антител к IgE при полипозе носа.

Система комплемента способствует опосредованному антителами лизису микробов. На данный момент имеются лишь слабые доказательства в поддержку дефекта комплемента в патогенезе ХРС, возможно связанного с аутоиммунным ответом.

Ремоделирование определяется как ненормальное изменение поврежденных тканей в результате воспаления. Эти изменения включают фиброз, утолщение базальной мембраны, гиперплазию бокаловидных клеток, нарушения целостности эпителиального барьера и образование полипов, остит и ангиогенез. Считалось, что модели ремоделирования разделяются на основе наличия или отсутствия полипов, но четкие различия трудно определить [191].

Основная рабочая гипотеза при заболеваниях верхних дыхательных путей заключается в том, что воспаление приводит к ремоделированию слизистой оболочки цитокинами, медиаторами, ферментами и другими факторами. Продолжительность и тип воспаления будет определять результат [191]. В настоящее время идет поиск биомаркеров ремоделирования при ХРС. В качестве в были предложен TGF- $\beta$ , так как наиболее тесно связан с фиброзом, IL-13 и остеопонтин [121].

Несмотря на выявление конкретных факторов патогенеза ХРС основные его причины неясны. Существуют данные, свидетельствующие о генетических и эпигенетических факторах, включая аномальный микробиом или вирусное повреждение, и, возможно, дефекты системной гормональной организации. Все они могут служить разрешительными факторами в патогенезе ХРС.

Аномалии коагуляционного каскада также связаны с образованием полипов, включая фактор X, тканевой фактор и тромбин [189]. Исследования показали, что ключевым компонентом полипов является фибриновый матрикс.

Тканевой ангиогенез представляет собой сложное явление, в результате которого тоже может происходить ремоделирование при ХРС. При проведении иммуногистохимии слизистой оболочки пазух и ткани полипов больных ХРС

обнаружили более высокую плотность лимфатических сосудов у больных с ХРС с полипами, в том числе с антрохоанальными, по сравнению со слизистой оболочкой средней носовой раковины [136].

У здоровых людей слизистая оболочка обеспечивает взаимодействие окружающей среды с организмом человека с помощью иммунной системы, включая развитие толерантности. При нарушении эпителиального барьера в норме генерируется специфический физиологический иммунный ответ, характеризующийся набором определенных клеток и цитокинов, направленных на определенные виды патогенов: 1-го типа - противовирусный, 2-го – преимущественно антибактериальный или противогрибковый.

Исходя из вышеизложенного при ХРС включается механизм повреждения эпителиального барьера, что приводит к хронической воспалительной реакции, которая развивается с использованием какого-то варианта иммунного реагирования, действующим по отдельности или в комбинации.

К особенностям иммунного ответа при ХРС можно отнести: а) пластичность; б) незавершенность (не включается противовоспалительный компонент в течение месяцев и лет); в) не соответствует провоцирующим агентам; г) часто приводит к ремоделированию тканей. Многие вопросы остаются без ответа, включая механизм инициации ХРС, но, по-видимому, это результат сочетания факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и случайных событий, которые в совокупности способствуют разрушению эпителиального барьера. Доказательства, подтверждающие роль конкретных агентов окружающей среды, остаются в значительной степени косвенными, поскольку не существует общепринятой модели ХРС на животных [92].

Идентификация антигенов, запускающих ХРС, является еще одной областью изучения. По результатам исследователей почти 90% пациентов с ХРС без полипов и более 50% пациентов с полипами демонстрируют преобладающий цитокиновый профиль 2 типа [170]. Причины такой пластичности иммунного ответа не ясны, но ряд гипотез для объяснения используют атопию и дисбиоз. Была высказана гипотеза, что *S. aureus* посредством множественных патобиологических

механизмов, включая суперантигены, способен смещать иммунный ответ в направлении 2-го типа [177]. Еще одно предположение переключения иммунного ответа на 2 тип связано с генетической причиной. На данный момент относительно мало качественных генетических исследований. Например, переход иммунного ответа в сторону 2-го типа реагирования может включать ген ALOX15. Этот ген кодирует фермент 15LO (15-липоксигеназа), который активируется IL-13 и способствует экспрессии эоктаксина 3 эпителиальными клетками, предположительно вызывая тканевую эозинофилию при полипах [40].

Большое количество исследований не привели к пониманию этиологии ХРС, так как сочетание триггерных факторов вероятно очень индивидуальны. Кроме того, терапия, направленная на устранение агентов окружающей среды, редко бывает успешной для лечения ХРС.

## **1.6. Эндотипирование хронического риносинусита**

Термин «эндотип» в 2011 году предложили Lötvall J. et al. для описания связи между патологическим механизмом и формой бронхиальной астмы [6, 52].

В настоящее время научный интерес представляют механизмы патогенеза ХРС. Это привело к изучению типов развития хронического воспаления в ткани или эндотипов. Теоретически интенсивность и характер эндотипа должны играть ключевую роль в определении наблюдаемого фенотипа, клинического течения, ответа на терапию, характера ремоделирования в ткани и, возможно, наличие сопутствующей патологии. Существуют различные вариации эндотипов ХРС с различными патофизиологическими процессами, иммунопатогенезом и формами воспаления. Это особенно характерно для CRSwNP [37].

Ранее считалось, что ХРС без полипов характеризуется иммунным ответом Th1-типа с высоким уровнем IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$ . При CRSwNP имеется Th2-иммунный ответ и высокие концентрации IL-5, IL-13, IgE и эозинофильного катионного белка [6, 105, 106]. Маркерами воспаления для определения эндотипа, по данным ряда

авторов [6, 120], могут быть: IL-4, IL-5, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-22; IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 IL-33, эозинофильный катионный белок, миелопероксидаза, TGF- $\beta$ 1, альбумин, общий и специфические IgE, тканевые и сывороточные эозинофилы и нейтрофилы, эозинофильный нейротоксин, эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, субстанция P, нейрокинин-1, окклюдины и др. [6].

На данный момент в литературе встречается несколько концепций эндотипирования. Основная задача эндотипирования – определение мишеней для точечной биологической терапии, например, применение моноклональных антител [16, 106].

Обзорный анализ, проведенный Dennis S.K. et al. (2016), позволил выделить 4 эндотипа с ключевыми биомаркерными паттернами воспаления для ХРС с полипами носа: Т-клеточный / Th2-цитокиновый эндотип; эозинофильный эндотип; В-клеточный / IgE-основанный эндотип; эндотип на основе цистеина [77].

Эндотипирование по уровню IgE позволяет проводить дифференциальную диагностику аспирин-индуцированного ХРС, для которого характерно отсутствие аллергического компонента, IgE-сенситизации к аллергенам и нормальные значения общего IgE [6, 106]. Согласно результатам исследований, уровень IgE коррелирует с вероятностью образования полипозной ткани в полости носа и заболеваемостью бронхиальной астмой [54]. Эффективность моноклональных антител к IgE (омализумаб) в терапии полипозного риносинусита может варьировать в зависимости от его концентрации у конкретного пациента [6].

Эндотипирование, основанное на концентрации тканевых эозинофилов характерно для полипозного риносинусита и связано с исследованием тканевой эозинофилии. Эозинофилы синтезируют более 30 видов цитокинов и хемокинов, ответственных за клеточную активацию и образующих уникальный воспалительный профиль. Как известно, эозинофилия часто встречается при полипозном риносинусите. У значительной части пациентов концентрация тканевых эозинофилов варьирует в широких пределах, иногда речь идет о так называемой идиопатической форме полипоза, или неэозинофильном полипозном риносинусите. Несмотря на очевидную роль эозинофилов в патогенезе

риносинусита, каким образом эозинофильное воспаление приводит к формированию полипов, остается неизвестным [114]. Согласно данным литературы, эозинофильный фенотип встречается в 76% случаев, 36% из которых составляет смешанное эозинофильно-нейтрофильное воспаление [13]. Смешанный воспалительный профиль риносинусита был подробно описан в литературе. Изучение биомаркеров вкупе с гистологическими характеристиками полипозной ткани позволило предположить, что баланс пронеитрофильных и проэозинофильных цитокинов определяет гистологический фенотип. Тем не менее некоторые исследователи высказывают предположение, что риносинусит не является ни эозинофильным, ни нейтрофильным заболеванием [13]. К полипозному риносинуситу с высокой концентрацией эозинофилов можно отнести аспириин-индуцированные респираторные заболевания, аллергический грибковый и эозинофильный риносинуситы. Но указанные формы полипозного риносинусита отличаются между собой клиническим течением заболевания, профилем воспалительных медиаторов, концентрацией местных и системных эозинофилов, атопическим статусом, вовлеченностью в воспалительный процесс нижних дыхательных путей [6, 13].

Первое крупное исследование было опубликовано в 2016 году Р. Tomassen и соавторами [120]. Для определения эндотипов ХРС использовали модифицированный кластерный анализ предварительно выбранных биомаркеров тканей, включая 1, 2 и 3 типа иммунного реагирования. Среди биомаркеров были выбраны цитокины, нейтрофильные маркеры, IgE к стафилококковым суперантигенам, альбумин, TGF- $\beta$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ . Были определены 10 эндотипов, включая четыре, которые были охарактеризованы как IL-5-отрицательные, и шесть как IL-5-положительные. Из этих шести три были отмечены высоким уровнем IL-5 и имели самую сильную связь с астмой и наличием полипов. Имелась корреляция между интенсивностью иммунного ответа 2-го типа и наличием астмы и носовых полипов, но данные о симптомах, естественном течении и ответе на терапию были недоступны [92].

Вторая крупномасштабная попытка определить эндотипы в образцах тканей больных с ХРС тканей была основана на определении воспалительных паттернов 1, 2 и 3 типа иммунного реагирования [51]. Различные возможные комбинации трех типов воспаления дают восемь эндотипов. В этом исследовании у некоторых эндотипов были определены типичные клинические симптомы ХРС. Так потеря обоняния была связана с воспалением 2 типа. Наличие воспаления 1 типа было связано с присутствием лицевых болей, в то время как присутствие гноя было связано с воспалением 3 типа [92].

Эти две схемы-классификации - первые шаги к точному определению патогенеза ХРС, потенциально значимого и активного у отдельного пациента.

### **1.6.1. Эндотипирование хронического синусита с коморбидной патологией**

В настоящее время в классификацию ХРС в качестве вариантов фенотипов включен ряд сопутствующих заболеваний, хотя круг их значительно шире. К ним относятся: кистозный фиброз, первичная цилиарная дискинезия (PCD), НПВП-обостренная респираторная болезнь (N-ERD), аллергический грибковый риносинусит, поллиноз, ингаляционные аллергии, иммунодефицит, бронхиальная астма, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA, ранее синдром Churg-Strauss), гранулематоз Вегенера (GPA, granulomatosis with polyangiitis Wegener's) и саркоидоз. В результате, классический воспалительный профиль в носовых полипах сдвигается и приобретает дополнительные специфические маркеры.

Кистозный фиброз (CF), это заболевание, при котором носовые полипы обнаруживаются  $\approx$  у 40% пациентов [103]. В полипах преобладает нейтрофильное воспаление с повышением уровня IL-1, IL-8, IL-21, MPO и IL-17-продуцирующих Th17-клеток [82, 114, 140]. В свою очередь IL-1 и IL-17 опосредуют T-клеточную дифференцировку по отношению к фенотипу Th17 [194].

Встречаемость НПВП-обостренной респираторной болезни (N-ERD) у пациентов с CRSwNP составляет около 16%, при этом у 96% пациентов с N-ERD обнаружены носовые полипы [92, 164]. Цитокиновые показатели назальных полипов у пациентов с N-ERD транслируют типичные компоненты Th2-эндотипа, увеличение количества эозинофилов и значительную регуляцию IL-4 и IL-5 [158], также значительно повышается экспрессия CCL23 [117]. Помимо этого, наглядно увеличивается такой показатель, как IFN- $\gamma$  эозинофилов [158], который обычно связан с воспалительным процессом Th1-эндотипа.

Аллергический грибковый риносинусит (AFRS) или эозинофильный грибковый риносинусит (EFRS), встречается в 9-12% случаях у пациентов с полипозом [179, 185] и может провоцировать воспалительный процесс по типу Th2-доминирования с различными уровнями Th2-цитокинов [185]. А достоверно высокие уровни IgE и IL-5, напрямую сопряжены с данной патологией. Не вызывают сомнений необходимость дальнейших исследований оценки роли AFRS (EFRS) в патогенезе ХРС с полипами, потому что в этом случае «грибковая гипотеза», как причина возникновения заболевания, может считаться опровергнутой [90, 92].

Воздействие ингаляционных агентов аллергии на патогенез развития полипов носа, в настоящий момент, является объектом дискуссии [90, 92]. По данным исследования Perić A. et al. (2012), где участвовали 30 пациентов. В 1 группу вошли 13 человек с аллергией, а во 2 группу – 17 человек без нее, для оценки цитокинового профиля и уровня хемокинов в носовых выделениях [155]. Показатели IL-4, IL-5, IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- $\beta$  были существенно повышены у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой, также концентрация эозинофилов в полипах была достоверно увеличена в 1 группе, чем во 2. Также отмечалось увеличение показателей: IL-6, IL-4 и IL-5 у пациентов в 1 группе [55, 166, 169].

При исследованиях патогенеза полипозного риносинусита недостаточно показана взаимосвязь с повышенным TNF- $\beta$ , продуцируемый Th1- клетками совместно с IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , который способствует клеточному воспалению [95].

Иначе говоря, претендует на роль маркера при аллергических полипах носа наряду с IL-6.

Отдельное место можно отдать иммунодефицитам, которые на гуморальном и клеточном уровнях связаны с CRSsNP и CRSwNP. Различные дефекты продукции и/или функциональных особенностей IgA и IgG, а также клеточные эффекты на уровне В- и Т - клеток, соотношение нейтрофилы / моноциты, играют важную роль в патогенезе [65, 116, 146, 149].

Порядка 40% пациентов с диагнозом ХРС имеют в анамнезе такое сопутствующее заболевание, как бронхиальная астма (БА) [164], а у 7% пациентов с БА есть носовые полипы [90, 92]. При этом зависимость между БА и ХРС с полипами недостаточно изучена.

В другом исследовании Perić A. et al. (2013), обследовали 40 пациентов с полипами (1 группа (n=20) с БА; 2 группа (n=20) без БА), у которых оценивали уровень цитокинов из носовых выделений [155]. Показатели IL-5, IL-6 и IL-10 были наглядно увеличены у пациентов в 1 группе по сравнению со 2-й группой.

Согласно данным исследования Nabavi M. et al. (2014), при сравнительном анализе образцов сыворотки между пациентами с ХРС с полипами и БА и ХРС с полипами без БА достоверных изменений в экспрессии IL-4, IL-13 и IFN- $\gamma$  не обнаружили, однако, отметили достоверное увеличение IgE [118]. В настоящее время IL-5 и IgE идентифицированы как маркеры для пациентов с ХРС с полипами и сопутствующей БА [53].

Tomassen P. et al. (2016), в своем исследовании показали наличие корреляционной связи клинических характеристик и воспалительных эндотипов ХРС. Результатами явилось то, что встречаемость БА в сочетании с полипами носа чаще у пациентов с высоким уровнем IL-5, и наоборот низкий IL-5 наблюдался у пациентов с ХРС без полипов. Таким образом, авторы предположили, что встречаемость БА при ХРС будет напрямую зависеть от эндотипа, а IL-5 является основным маркером для определения эндотипа «астма+полипы носа», что имеет значение при назначении персонализированного лечения [120].



Неспецифические формы были описаны при саркоидозе, врожденных или приобретенных нарушениях мукоцилиарного клиренса и цилиарной активности, а также эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (EGPA, ранее - синдром Черджа-Стросса), редкой форме васкулита, характеризующуюся астмой, тяжелым ринитом, полипами носа и другими системными проявлениями в результате широко распространенной эозинофильной гранулематозной инфильтрации тканей [65, 152].

### **1.7. Возможности диагностики хронического риносинусита у детей**

В диагностике ХРС у детей наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между аллергическим ринитом, неаллергическим ринитом и ХРС. Основные симптомы – ринорея, заложенность носа и снижение прозрачности пазухи могут присутствовать при всех перечисленных заболеваниях [37]. Для постановки правильного диагноза необходимо собрать полный анамнез, при эндоскопии определить соответствующую патологию среднего носового хода (густые выделения, гной, полипы, отек и др.), провести кожный прик-тест или определить сывороточный специфический IgE. В отличие от взрослых у детей ХРС может проявляться в виде кашля, вместо потери обоняния. При этом необходимо исключать гипертрофию аденоидов, аденоидит, астму или гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

В 2019 году в Европейском позиционном документе по диагностическим инструментам в ринологии (EPPDRT) был опубликован обзор диагностических инструментов для диагностики ХРС у детей [37, 91]. К ним относятся:

#### 1) КТ / МРТ

Использование визуализации у детей с ХРС является спорным, но обязательно при подозрении на осложнения, или когда рассматривается/планируется хирургическое вмешательство.

#### 2) Определения качества жизни

Большинство инструментов оценки качества жизни не подходят для детей. Единственный утвержденный опросник качества жизни ребенка с ХРС - это SN5. Он утвержден для детей в возрасте от 2 до 12 лет и заполняется их родителями/опекунами [130].

### 3) Эндоскопия

Выполнение эндоскопии носа является ключевым этапом в диагностике ХРС.

### 4) Тест на аллергию

Выполняется кожный прик-тест или определение сывороточного специфического IgE.

### 5) Анализ крови

Рутинные лабораторные исследования при ХРС не информативны.

Таким образом, у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их информативность у детей меньше. В настоящее время нет достаточно информативных тестов для ранней диагностики ХРС у детей [37].

Определение диагностических маркеров одновременно в слюне, сыворотке крови не только соответствует мировому уровню науки, но и поможет выявить корреляционные взаимосвязи, позволяющие заменить или дополнить инвазивные исследования доступными для внедрения в широкую клиническую практику не инвазивными методами [29].

Важнейшим в диагностике ХРС у детей является факт постановки диагноза в основном, когда у ребенка имеются рецидивы заболеваний, или планируется хирургическое вмешательство на лимфоэпителиальном кольце глотки. Однако, аденотонзиллотомия в большинстве случаев не решает проблемы, а диагноз хронического аденоидита сменяется на хронический риносинусит или аллергический ринит.

Таким образом, выявление ранних и эффективных маркеров и определение эндотипа хронического воспаления позволит своевременно выявлять и проводить профилактику таких тяжелых состояний, как неконтролируемая бронхиальная астма. Определение эндотипов ХРС у детей позволит высокоинформативно

исследовать природу предрасположенности индивида к заболеванию, повысить эффективность диагностики на раннем этапе его развития и обеспечить персонализированную тактику ведения [16].

### **1.8. Перспективы лечения хронического риносинусита у детей**

Медикаментозная терапия является основой ведения ХРС у детей. Наиболее часто используемые методы лечения - антибиотики, интраназальные стероиды и промывание носа солевым раствором. Уровень доказательств по эффективности других методов значительно ниже [37].

В литературе нет убедительных доказательств в поддержку использования антибиотиков при ХРС у детей: нет подтверждающих данных ни для краткосрочного, ни для долгосрочного применения антибиотиков. Также нет доказательств для поддержки использования пролонгированных макролидов у детей с ХРС [37].

Интраназальные стероиды стали важной частью алгоритма лечения ХРС. Эффективность интраназальных стероидов при ХРС у детей доказана рядом исследований [168]. Однако нет достаточных доказательств использования интраназальных стероидов у детей с ХРС без полипов. Системные стероиды также достаточно эффективны у детей с ХРС, однако использование их ограничено из соображений безопасности.

В Кокрановском обзоре проанализированы рандомизированные контролируемые испытания по использованию физиологического раствора для промывания полости носа. Эффект оценивали по сравнению с отсутствием лечения, плацебо, в качестве дополнения к другим видам лечения или по сравнению с другими методами лечения [144]. В целом было доказано, что солевой раствор полезен при лечении симптомов ХРС в качестве единственного метода лечения. Имеются также данные в пользу использования физиологического раствора в качестве вспомогательного средства при лечении. В другом

ретроспективном обзоре, посвященном оценке солевой ирригационной терапии, ирригации хорошо переносились более чем у 80% детей и подростков, более 70% пациентов/родителей отметили улучшение назальных симптомов при ирригации [71]. На сегодняшний день промывание носа солевым раствором является основой лечения ХРС в педиатрии.

Нет убедительных доказательств в поддержку дополнительных методов лечения, таких как как антигистаминные средства (интраназальные или пероральные), модификаторы лейкотриенов, деконгестанты (интраназальные или пероральные) или муколитики при ХРС у детей. Исключения составляет терапия сопутствующих заболеваний таких как аллергический ринит или ГЭРБ [37].

Хирургическое вмешательство рассматривается у пациентов с ХРС, у которых не удалась соответствующая медикаментозная терапия (и, реже, при осложненном остром риносинусите). Использование функциональной эндоскопической синусхирургии в лечении ХРС у детей показало свою эффективность и безопасность [15, 37]. Использование хирургических методов часто ограничивается возрастом.

Первым хирургическим вмешательством у детей с ХРС является аденотомия. Эффективность этого метода достигает от 47 до 58% [15, 163]. Аденотомия помогает независимо от того, причиной симптомов является аденоидит или ХРС, так как по клиническим признакам эта патология трудно различима. Это подтверждает мнение о том, что аденотомия более эффективна, когда заболевание носовых пазух не является тяжелым и симптомы связаны с аденоидитом [57].

Для таргетной терапии сегодня в мире применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа при бронхиальной астме – антитела против IgE и IL-5. Разрабатываются препараты против других значимых интерлейкинов и их рецепторов [31]. Использование биологической терапии широко изучается у взрослых. У детей при ХРС эти исследования единичны, на сегодняшний день – это перспективное направление лечения для отдельных эндотипов ХРС [37].

Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и др. участников аллергического воспаления 1 типа. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2-4 недели [30].

В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против IL-5. Две из них – Меполизумаб и Реслизумаб взаимодействуют со свободным IL-5, одна – Бенрализумаб – взаимодействует с альфа-цепью высокоаффинного рецептора для IL-5 [30].

В настоящее время единственной терапией анти-IL-5, изученной при ХРС, является меполизумаб. Существует только одно крупное достаточно мощное исследование, которое показало значительное снижение потребности пациентов в хирургическом вмешательстве [160].

Дупилумаб является полностью человеческим моноклональным препаратом – это антитело к субъединице рецептора IL-4, которое ингибирует передачу сигнала IL-4 и IL-13, которые вводят в виде подкожной инъекции. Исследований по использованию других антител к IL-4 и IL-13, такими как тралокинумаб и лебрикизумаб-IL-13 при ХРС не проводилось. Дупилумаб — единственное моноклональное антитело, одобренное для лечения CRSwNP на данный момент [87].

Особенностью эффективного назначения указанных дорогостоящих биопрепаратов является необходимость поиска чувствительных и специфичных биомаркеров, позволяющих разработать четкие аргументированные критерии для определения группы больных с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа на терапию. Кроме того, поскольку речь идет о неопределенной длительности лечения, необходимы критерии для оценки эффективности терапии и целесообразности ее продолжения [30].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

На I этапе исследования произведен опрос и анализ амбулаторных карт 357 пациентов областной консультативной диагностической поликлиники ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в период с января 2018 года по апрель 2022 года. В группу исследования были включены дети в возрасте от 5 до 17 лет, находившиеся на диспансерном наблюдении с диагнозом J32- J32.9 «Хронический синусит». Контрольную группу составили практически здоровые дети (n=30) в возрасте 5-17 лет без хронических заболеваний из групп диспансерного наблюдения (Таблица 1) [27].

Таблица 1 – Распределение по полу и возрасту [27]

Группы	Кол-во, n	Возраст, М	Возраст, Ме	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)
ХРС	357	13,5 ±3,24	14,21 [11,71; 16,06]	200 (56%)	157 (44%)
Контрольная группа	30	11,9 ±3,71	9,57 [8,53; 14,35]	16 (53%)	14 (47%)

При сборе анамнеза и жалоб выявляли частоту встречаемости основных симптомов ХРС, на основании которых был выставлен диагноз: нарушение носового дыхания, выделения из носа, лицевая боль и/или ощущение давления (распирания) в области лица, кашель, изменения на КТ и наличие коморбидной патологии. Помимо этого была проведена субъективная оценка качества жизни по опроснику SNOT 22 [172], который может быть использован у детей и допускает помощь родителей при ответах.

На II этапе клинического исследования в основу работы положены результаты обследования 160 детей с ХРС в возрасте от 5 до 17 лет, находившиеся на лечении в клинике кафедры оториноларингологии Ростовского

государственного медицинского университета на базе оториноларингологического отделения для детей ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону и оториноларингологического отделения ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в период с января 2018 года по февраль 2022 года [37].

В исследуемую группу были включены дети со следующей патологией: хронический этмоидит – 24 больных, хронический максиллярный синусит – 29, полипы носа – 18, хоанальный полип – 12, хронический фронтит – 5, остальные 72 больных - с диагнозом хронический риносинусит неуточненный или полисинусит с вовлечением в воспалительный процесс нескольких пазух.

**Критериями включения** в группу исследуемых являлись: 1) наличие у ребенка в течение 12 недель и более двух и более симптомов, одним из которых было затруднение носового дыхания и/или выделения из носа, а дополнительным - кашель и/или присутствие лицевой боли или чувства давления; 2) 4 и более эпизодов острого риносинусита в год [37, 90, 92].

**Критерии исключения:** обострение сопутствующих заболеваний ЛОР органов (острый аденоидит, обострение хронического тонзиллита, рецидивирующий средний отит) давностью менее 2 недель, одонтогенный синусит, муковисцидоз, использование пероральных стероидов или антилейкотриеновых препаратов давностью менее 4 недель [37].

Средний возраст исследуемых составил  $11,76 \pm 0,3$  года (Таблица 2). Контрольную группу составили практически здоровые дети ( $n=30$ ) в возрасте 5-17 лет не имеющие жалоб на нарушение носового дыхания, без хронических заболеваний из групп диспансерного наблюдения [37].

Таблица 2 – Распределение по полу и возрасту в группе исследования

Группы	Кол-во, n	Возраст, М	Возраст, Ме	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)
ХРС	160	$11,76 \pm 0,3$	12,20 [8,69; 14,87]	83 (51,88%)	77 (48,13%)
Контрольная группа	30	$11,9 \pm 3,71$	9,57 [8,53; 14,35]	16 (53%)	14 (47%)

По возрастным группам дети распределились следующим образом: 5-7 лет – 34 ребенка (21,25%), 8-12 лет – 60 детей (37,5%), 13-17 лет – 66 (41,25%) (Таблица 3). Таким образом, учитывая специфику заболевания, большая часть детей была из старшей возрастной группы.

Таблица 3 – Распределение детей по возрастным группам

Возраст, лет	Исследуемая группа (n=160)				Контрольная группа (n=30)			
	мальчики		девочки		мальчики		девочки	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
5-7	19	11,8	15	9,3	3	10	3	10
8-12	28	17,5	32	20	6	20	6	20
13-17	31	19,4	35	21,9	6	20	6	20
Всего	78	48,8	82	51,2	15	50	15	50

Все пациенты были разделены на пять клинических групп по фенотипам ХРС: 42 ребенка с ХРС без полипов и коморбидной патологии, 40 больных ХРС с полипами, 28 - детей ХРС с аллергическим ринитом, 16 - с ХРС и бронхиальной астмой, 34 - больные ХРС и гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки (Рисунок 3) [37].



Рисунок 3 – Дизайн исследования



I группу больных составили 42 ребёнка с ХРС без полипов и коморбидной патологии. Основными жалобами были заложенность носа, периодические выделения из носа, в большинстве случаев, сопровождающиеся кашлем. Данные симптомы беспокоили в течение 7-10 дней и повторялись более 4 раз в год [2]. Данных о коморбидной патологии из анамнеза выявлено не было. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа у 14 больных отмечался слизистый экссудат, у 9 больных экссудата не было; у 19 больных был обнаружен слизисто-гнойный экссудат в полости носа. У всех больных на КТ ОНП имелось снижение прозрачности одной или нескольких ОНП: у 26 больных – картина двустороннего максиллярного синусита, у 5 больных - картина одностороннего максиллярного синусита, у 3 больных – картина полисинусита; у 8 больных – утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных и решетчатых пазух. В ОАК: у 22 детей показатели были в норме, у 20 - отмечался незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. У всех больных отмечалась нормальная или субфебрильная температура тела, у 5 детей отмечалась головная боль в проекции ОНП, у 16 – чувство давления в проекции пазух [2].

II группу больных составили 40 детей с хроническим риносинуситом и полипами носа. Основными жалобами были затруднение носового дыхания, выделения из носа, ощущение тяжести или боли в проекции ОНП, кашель. Данные симптомы беспокоили в течение 7-10 дней. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа у 12 детей отмечался слизисто-гнойный экссудат, у 22 – гнойный экссудат, у 6 детей экссудата в полости носа не было [2]. При эндоскопии у 28 пациентов диагностированы полипы полости носа, у 12 – выявлен хоанальный полип. У всех больных на КТ ОНП имелось снижение прозрачности одной или нескольких ОНП: у 26 детей – картина двустороннего максиллярного синусита, у 14 детей – картина полисинусита [16]. В ОАК: у 33 детей показатели были в норме, у 7 - отмечался незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. У всех больных отмечалась нормальная или

субфебрильная температура тела, у 15 детей отмечалась головная боль в проекции ОНП, у 25 – чувство давления в проекции пазух. У 4 детей с хроническим риносинуситом и полипами носа была выявлена сопутствующая патология – бронхиальной астма, аллергическая форма, легкой степени тяжести. У 1 ребенка – неаллергическая бронхиальная астма, средней степени тяжести контролируемое течение.

III группу больных составили 28 детей с хроническим риносинуситом и аллергическим ринитом. Основными жалобами были заложенность носа, выделения из носа, ощущение тяжести в голове. Данные симптомы беспокоили в течение 7-10 дней и повторялись более 4 раз в год. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа у 16 детей отмечался слизисто-гнойный экссудат, у 11 – гнойный экссудат, у 1 ребенка экссудата в полости носа не было [2]. У всех больных на КТ ОНП имелось снижение прозрачности одной или нескольких ОНП: у 19 детей – картина двустороннего максиллярного синусита, у 3 – картина одностороннего максиллярного синусита, у 6 детей – картина полисинусита. В ОАК у всех больных отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. У всех больных отмечалась температура тела от 37,1°C до 38°C, головная боль или чувство давления в проекции ОНП, усиливающаяся при движениях головы. В анамнезе у 22 детей был выявлен сезонный аллергический ринит, у 6 – круглогодичный. Степень тяжести течения аллергического ринита - легкая и средняя. Ранее дети получали терапию аллергического ринита 1 или 2 ступени, и ни один ребенок не получал аллерген-специфическую иммунотерапию. В данную группу не были включены дети с тяжелым течением аллергического ринита и бронхиальной астмой.

IV группу больных составили 16 детей с хроническим риносинуситом и бронхиальной астмой. Основными жалобами были головная боль, повышение температуры тела, заложенность носа, выделения из носа. Данные симптомы беспокоили в течение 10-13 дней. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, носовые ходы сужены,

в полости носа у 12 детей выявлен гнойный экссудат, у 4 детей – слизисто-гнойный. У всех больных на КТ ОНП имелось снижение прозрачности одной или нескольких ОНП: у 7 детей – картина двустороннего максиллярного синусита, у 9 - картина полисинусита. В ОАК у всех 16 больных отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево [2]. У всех больных отмечался кашель. По данным анамнеза у 12 детей была диагностирована аллергическая форма бронхиальной астмы, у 4 – неаллергическая бронхиальная астма. У 13 детей была хорошо контролируемая бронхиальная астма легкой степени тяжести; у 3 пациентов - бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести контролируемое течение. Дети с тяжелой бронхиальной астмой в исследование включены не были [92].

У группу больных составили 34 ребенка с хроническим риносинуситом и гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки (ГЛК). Основными жалобами были заложенность носа, выделения из носа, ощущение тяжести или боли в проекции ОНП, кашель. Данные симптомы беспокоили в течение 7-10 дней и повторялись более 4 раз в год [27]. При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа у 14 детей отмечался слизисто-гнойный экссудат, у 17 – гнойный экссудат, у 3 детей экссудата в полости носа не было. У всех больных на КТ ОНП имелось снижение прозрачности одной или нескольких ОНП: у 29 детей – картина двустороннего максиллярного синусита, у 5 детей – картина полисинусита [2, 16]. В ОАК у всех больных отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. У всех больных отмечалась температура тела до 38°C, головная боль или чувство давления в проекции ОНП, усиливающаяся при движениях головы. У 9 детей была выявлена гипертрофия небных и/или глоточной миндалины I степени, у 5 – гипертрофия II степени. В анамнезе у 20 пациентов было хирургическое лечение по поводу гипертрофии лимфоэпителиального кольца. Из них у 16 – аденотомия, у 7 - аденотонзиллотомия, у 11 – двусторонняя тонзиллотомия.

## 2.2. Методы исследования

### Клинические исследования

Всем больным проведено полное клиническое обследование включающее сбор жалоб и анамнеза, осмотр, инструментальное исследование ЛОР органов, всем проводили эндоскопическое исследование полости носа с помощью жестких эндоскопов фирмы «Storz» с углом зрения 0° и 30° [2].

При сборе анамнеза особое внимание уделяли анализу медицинской документации (амбулаторная карта ребенка, выписки из истории болезни при госпитализации по поводу коморбидной патологии), подтверждающей сопутствующий хроническому риносинуситу диагноз. Диагноз аллергический ринит подтверждался данными аллергологического обследования ребенка, включающего результаты прик-тестов с типичными аллергенами. Диагноз бронхиальной астмы подтверждался данными выписки из истории болезни при предшествовавшей госпитализации ребенка по поводу заболевания, включающей результаты исследования функции внешнего дыхания, тестов бронхиальной обструкции и данных эффективности проводимой терапии [37].

Для подтверждения диагноза проводили компьютерную томографию ОНП. КТ проводили в отделении компьютерной томографии на аппарате Philips Ingenuity Core 128. Исследование выполнялось по специальной программе мультиспирального сканирования с толщиной среза 1,0 мм без контрастного усиления, с последующей реконструкцией через 1,5 мм [2].

### Лабораторные исследования

Проведя анализ литературы, для определения эндотипов ХРС у детей мы выбрали двенадцать биологических маркеров воспаления: IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-22; IL-6, IL-33, IL-35, ECP (эозинофильный катионный белок), MPO (миелопероксидаза), TGF- $\beta$ 1, общий IgE (Таблица 4) [37].

Таблица 4 – Биологические маркеры воспаления [37]

№	Название	Сокращение	Направленность действия
1	Интерлейкин-5	IL-5	Th2-воспаление, активация эозинофилов
2	Интерферон - $\gamma$	IFN- $\gamma$	Th1-воспаление
3	Интерлейкин-17 $\alpha$ ,	IL-17 $\alpha$	Th17-воспаление
4	Фактор некроза опухоли - $\alpha$ ,	TNF- $\alpha$	Провоспалительное действие, включая аутоиммунный ответ
5	Интерлейкин-22	IL-22	Противовоспалительное, регенерация эпителиальных клеток.
6	Интерлейкин-6	IL-6	Провоспалительное действие
7	Интерлейкин-33	IL-33	Th2-воспаление
8	Интерлейкин-35	IL-35	Подавляет иммунное воспаление, блокирует Th1- и Th17-лимфоциты
9	эозинофильный катионный белок	ECP	Эозинофильное воспаление
10	миелопероксидаза	MPO	Нейтрофильное воспаление
11	Трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1,	TGF- $\beta$ 1	Регуляция активности воспалительных и Th-клеток/ремоделирование ткани
12	Общий иммуноглобулин E	общий IgE	Показатель адаптивного иммунитета, аллергия

Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови и в носовом секрете. Носовой секрет собирали с помощью рассасывающейся полиуретановой губки NasoPore (Polyganics, Нидерланды). Губку в виде фрагмента размером 20 × 10 × 5 мм вводили в пространство между нижней носовой раковиной, перегородкой носа и передней границей средней носовой раковины и извлекали через 10 минут. Удаленные кусочки губки немедленно полностью погружали в в 20 мл физиологического раствора комнатной температуры на 10 минут. После удаления губки раствор центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Центрифугат хранили при -70 °С, для дальнейшего определения концентраций цитокинов [16].

Забор венозной крови осуществлялся по стандартной методике. Уровень цитокинов IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-22; IL-6, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, общий IgE определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства АО «Вектор-Бест», ООО «Цитокин» (россия) и «Cloud-Clone Corp.» (США). Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера проводили согласно инструкции к

наборам [2, 16]. Результаты реакции регистрировали на спектрофотометре для планшетов модели 3550 (Bio-Rad, США) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов в образцах определяли по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации данного цитокина (стандарт), умножая на соответствующее разведение образца.

### 2.3. Статистический анализ полученных результатов

В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения, стандартной ошибки средней величины, медианы и межквартильного диапазона. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении средних трех и более групп использовали дисперсионный анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова [2].

Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с учётом поправки Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера в зависимости от численности групп [2].

Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа.

Подгруппы больных с разными эндотипами были сформированы по результатам проведения кластерного анализа [28]. Задача кластерного анализа заключается в том, чтобы на основании данных, содержащихся во множестве  $X$ , разбить множество объектов  $G$  на  $m$  ( $m$  – целое) кластеров (подмножеств)  $Q_1, Q_2, \dots, Q_m$ , так, чтобы каждый объект  $G_j$  принадлежал одному и только одному подмножеству разбиения. А объекты, принадлежащие одному и тому же кластеру, были сходными, в то время как объекты, принадлежащие разным кластерам, были

разнородными [26]. Достоинство кластерного анализа состоит в том, что он работает даже тогда, когда данных мало и не выполняются требования нормальности распределений случайных величин и другие требования классических методов статистического анализа.

При выполнении кластерного анализа был использован метод  $k$ -средних - это метод кластерного анализа, целью которого является разделение  $m$  наблюдений на  $k$  кластеров [27]. При этом каждое наблюдение относится к тому кластеру, к центру (центроиду) которого оно ближе всего. В качестве меры близости использовалось евклидово расстояние.

С помощью пошагового дискриминантного анализа был построен калькулятор с целью получения математических выражений для пяти функций, соответствующих пяти эндотипам. Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значению  $F$ -статистики. Чем меньше значение критерия Уилкса – Лямбда и больше величина частной Лямбда Уилкса и  $F$ -статистики, тем выше дискриминантная мощность показателя. Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на результат классификации эндотипов [16].

Критерий Уилкса – Лямбда отражает комплексное влияние, а частная Лямбда Уилкса это статистика для одиночного вклада соответствующей переменной в дискриминацию между совокупностями и является аналогом частной корреляции.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) [26].

### ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Оценка диагностической значимости симптомов ХРС у детей

Согласно современным представлениям, диагноз хронического синусита у детей может быть установлен на основании присутствия на протяжении более 12 недель основных симптомов - заложенности носа и выделений из передних и задних отделов полости носа, и дополнительных симптомов - боль и/или ощущение давления (распирания) в области лица и кашель, как наиболее значимый дополнительный симптомом заболевания [8, 92]. В процессе диагностики при эндоскопии определяется наличие гнойно-слизистых выделений, особенно из среднего носового хода, носовых полипов, обструкции носовых ходов; при выполнении компьютерной томографии выявляются изменения в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух носа [2].

Среди больных с эпидемиологическим диагнозом ХРС возможны два варианта: клинический диагноз, основанный на симптомах, подтвержденных признаками воспаления слизистой, обнаруженные при визуализации или эндоскопии носа, и диагноз, основанный только на симптомах, без визуализации или эндоскопии (опрос, осмотр терапевта).

Для оценки критериев диагностики ХРС было выполнено обследование 357 пациентов, находившиеся на диспансерном наблюдении с диагнозом J32- J32.9 «Хронический синусит».

При сборе анамнеза и жалоб выявляли частоту встречаемости основных симптомов ХРС, на основании которых был выставлен диагноз.

Нарушение носового дыхания на протяжении трех и более месяцев не беспокоило 68 детей (19%) с ХРС, периодически беспокоило - 234 пациента (65,5%) и постоянно присутствовало три и более месяца у 55 (15,4%). В контрольной группе 2 (6,7%) ребенка отметили постоянное затруднение носового дыхания, 6 (20%) – периодическое (Рисунок 4).



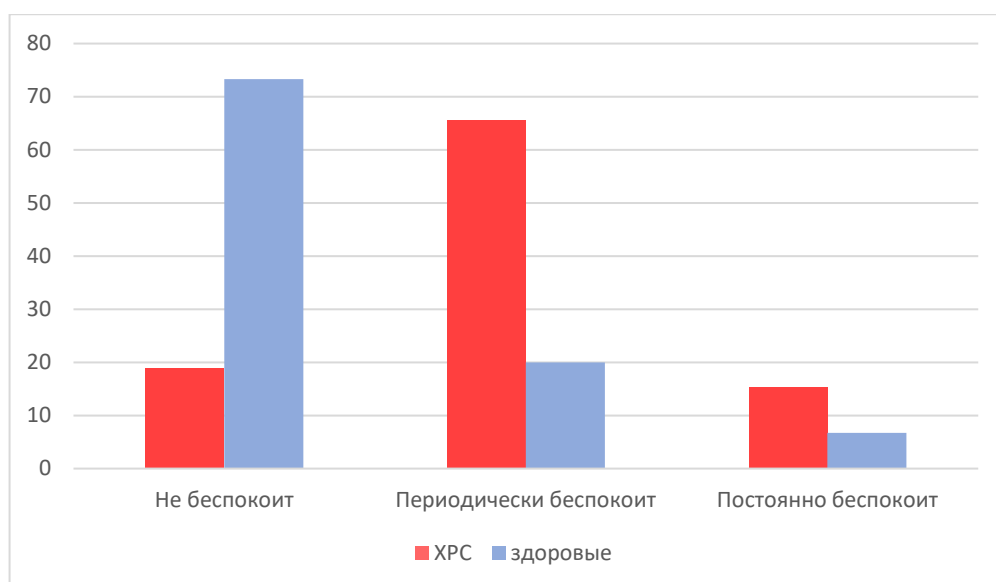


Рисунок 4 – Нарушение носового дыхания, %

Выделения из носа или стекание экссудата по задней стенке глотки выявлено у 48 детей (13,4 %) с ХРС, периодически эту жалобу отметили 256 пациентов (71,7%). Отсутствие ринореи выявлено у 53 (14,8%) больных. В контрольной группе 3 (10%) ребенка отметили постоянный насморк, 8 (26,7%) – периодический и отсутствовали выделения из носа всего у 19 (63,3) здоровых детей (Рисунок 5).

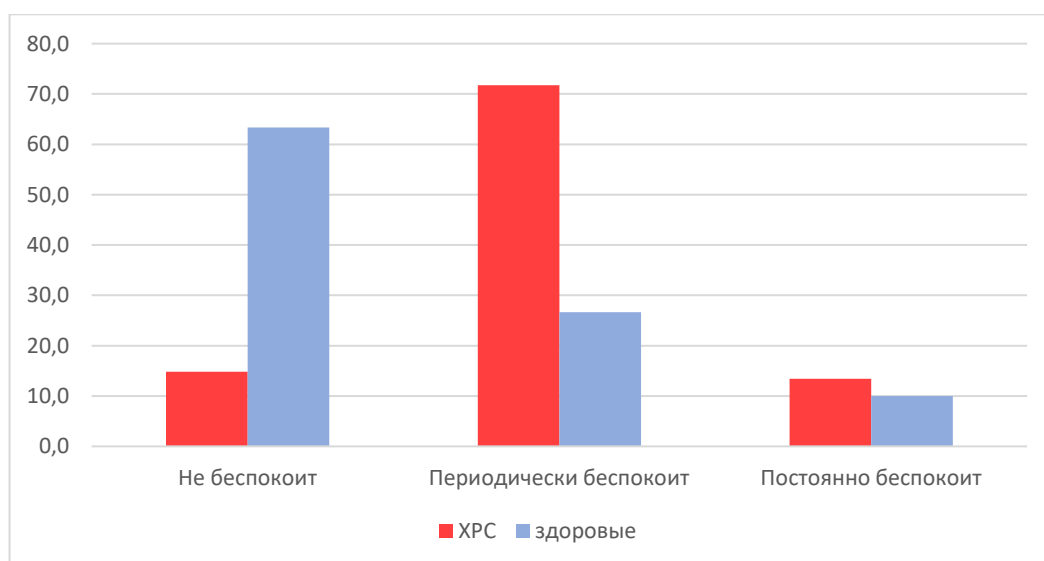


Рисунок 5 – Выделения из носа, %

Кашель относится к дополнительным симптомам ХРС и встречается чаще всего у детей за счет стекания экссудата по задней стенке носоглотки. Кашель на протяжении трех и более месяцев постоянно отмечали 23 ребенка (6,4%) с ХРС, периодически кашель беспокоил 159 пациентов (44,5%) и полностью отсутствовал у 175 (49%). В контрольной группе 2 (6,7%) ребенка отметили постоянный кашель (Рисунок 6).

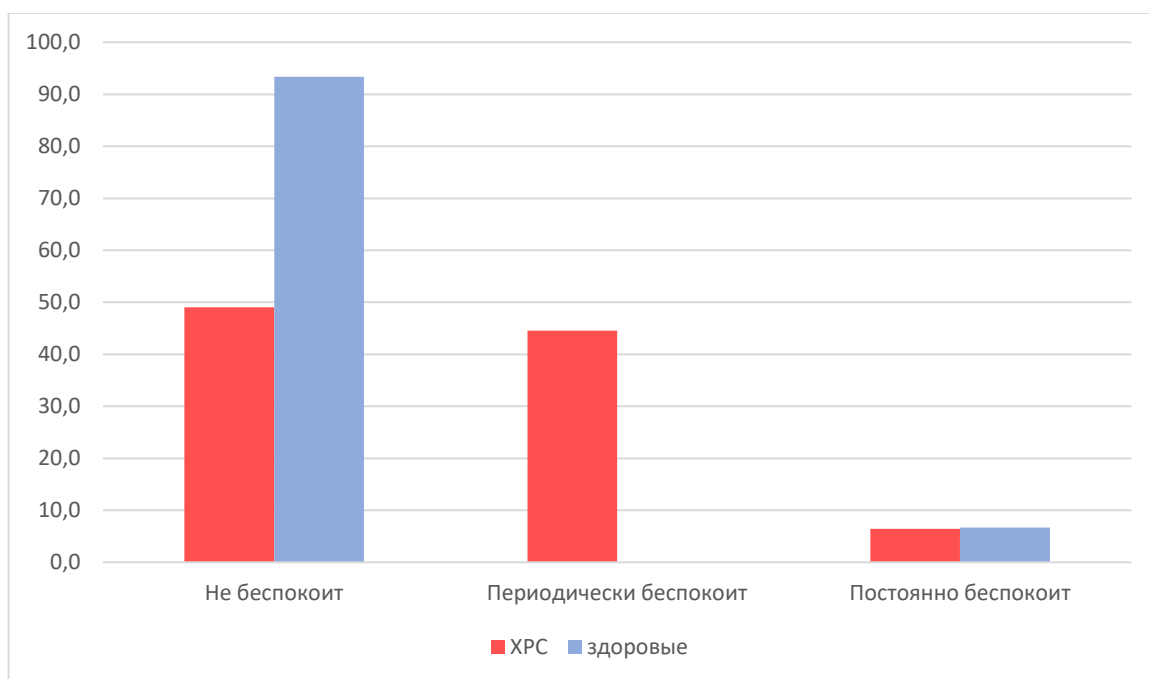


Рисунок 6 – Кашель, %

Лицевая боль крайне редко встречается при ХРС, особенно в детском возрасте. Чаще этот симптом проявляется как чувство давления или дискомфорта в проекции пазухи. Это ощущение на протяжении трех и более месяцев постоянно отмечали 13 детей (3,6%) с ХРС, периодически - 87 пациентов (24,4%) и полностью отсутствовало у 257 (72%). В контрольной группе 1 (3,3%) ребенок описал данный симптом (Рисунок 7).

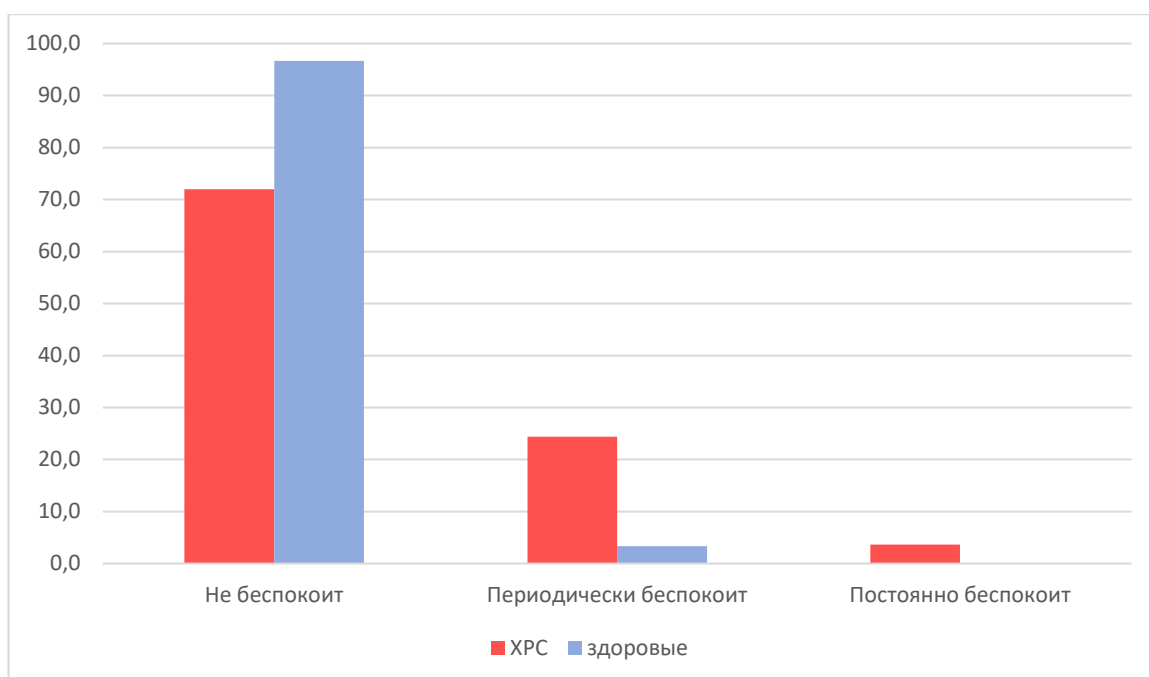


Рисунок 7 – Лицевая боль, чувство давления, %

Мы провели анализ чувствительности и специфичности субъективных симптомов ХРС, на основании которых современные регламентирующие документы, такие как клинические рекомендации МЗ РФ, EPOS, др. опираются в постановке диагноза (Таблица 5).

Таблица 5 – Чувствительность и специфичность субъективных симптомов ХРС

Симптом	Чувствительность	Специфичность
нарушение носового дыхания	81%	73,3%
выделения из носа	85,2%	63,3%
лицевая боль и/или ощущение давления (распирания) в области лица	28%	96,7%
кашель	51%	96,7%

По данным Европейского позиционного документа по диагностическим инструментам в ринологии (EPPDRT, 2019) использование визуализации на КТ у детей с ХРС является спорным, но обязательным методом при подозрении на осложнения, или, когда рассматривается/планируется хирургическое вмешательство. Мы провели анализ заключений КТ-исследования у детей с ХРС.

КТ здоровым детям проведены не были, ввиду отсутствия показаний. Так у 116 (32,5%) пациентов с диагнозом ХРС патологических изменений на КТ не выявлено. Утолщение слизистой оболочки, как косвенный симптом, не всегда подтверждающий присутствие воспаления в тканях, описан у 121 (33,9%) ребенка. Таким образом у 66,4% детей на КТ нет достоверных признаков ХРС. Только у 42 (11,8%) пациентов на КТ описаны полипы в полости носа и/или проекции околоносовых пазух, что достоверно свидетельствует о ХРС (Рисунок 8).

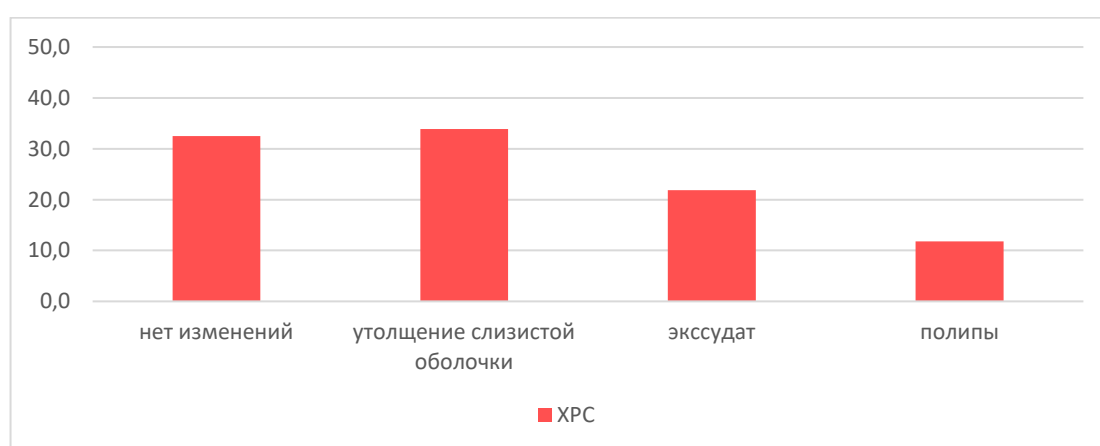


Рисунок 8 – Изменения на КТ, %

К коморбидной патологии ХРС в настоящее время относят аллергию, воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, бронхиальную астму и ряд других. Исследования не выявили различий в тяжести симптомов у пациентов с или без атопии у пациентов с CRSwNP [67]. Астма считается наиболее частой коморбидной патологией и встречается у 57 % больных ХРС [156]. В связи с «растянутым» во времени появлением симптомов, в среднем отмечают 10-летний разрыв между началом симптомов заболевания и установлением диагноза. Даже у пациентов с классическим течением заболевания более чем в 10% случаев нет верного диагноза. Вместе с этим аденоидит имеет ряд схожих симптомов с ХРС и провести дифференциальную диагностику достаточно сложно. Мы провели анализ наличия коморбидной патологии у больных с ХРС по данным медицинской документации (амбулаторная карта ребенка, выписки из истории болезни при

госпитализации по поводу коморбидной патологии), подтверждающей сопутствующий диагноз. В результате анализа выявлено, что у 51,8% детей с ХРС – это единственная патология. Наиболее часто встречается гипертрофия глоточной миндалины – у 92 пациентов, что составило 25,8%. Диагноз аллергический ринит, подтверждённый данными аллергологического обследования ребенка, включающего результаты прик-тестов с типичными аллергенами, выявлен у 45 (12,6%) детей с ХРС. Диагноз бронхиальной астмы, подтверждённый данными выписки из истории болезни при предшествовавшей госпитализации ребенка по поводу заболевания, имели 35 детей с ХРС, что составило 9,8% (Рисунок 9) [37].

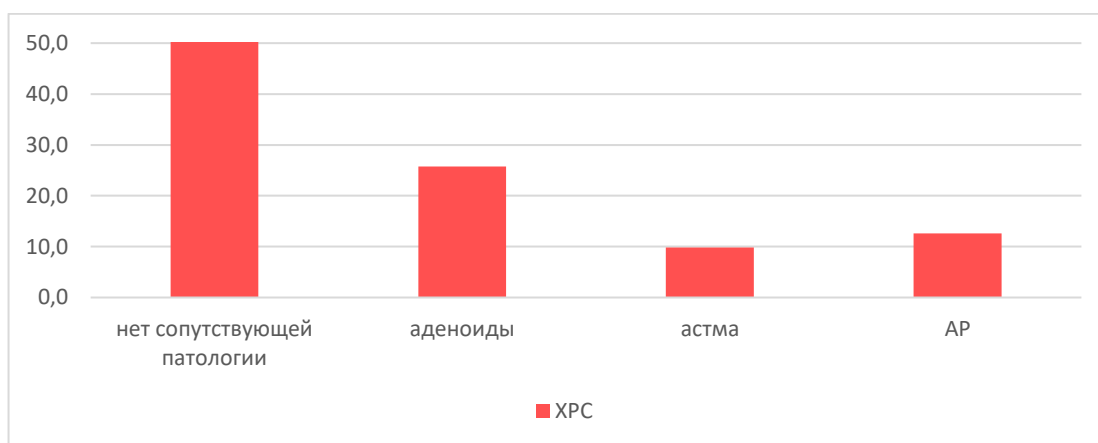


Рисунок 9 – Коморбидная патология, %

Наиболее полноценно оценить наличие симптомов хронической патологии носа и околоносовых пазух позволяют опросники качества жизни пациента. Мы провели анализ качества жизни пациентов с ХРС, используя опросник SNOT 22 (Sinonasal Outcome Test 22), состоящий из 22 вопросов для описания симптома ХРС [172]. Он допускает помощь родителей при ответах ребенка. Более высокий балл свидетельствует о большей субъективной выраженности симптомов ХРС.

В результате анализа выявлено, что 210 (58,8%) пациентов симптомы ХРС практически не беспокоят. Умеренно беспокоят – 29,4%, это 105 детей. Только у 11,8% детей (42 пациента) ХРС значительно снижает качество жизни (Рисунок 10).

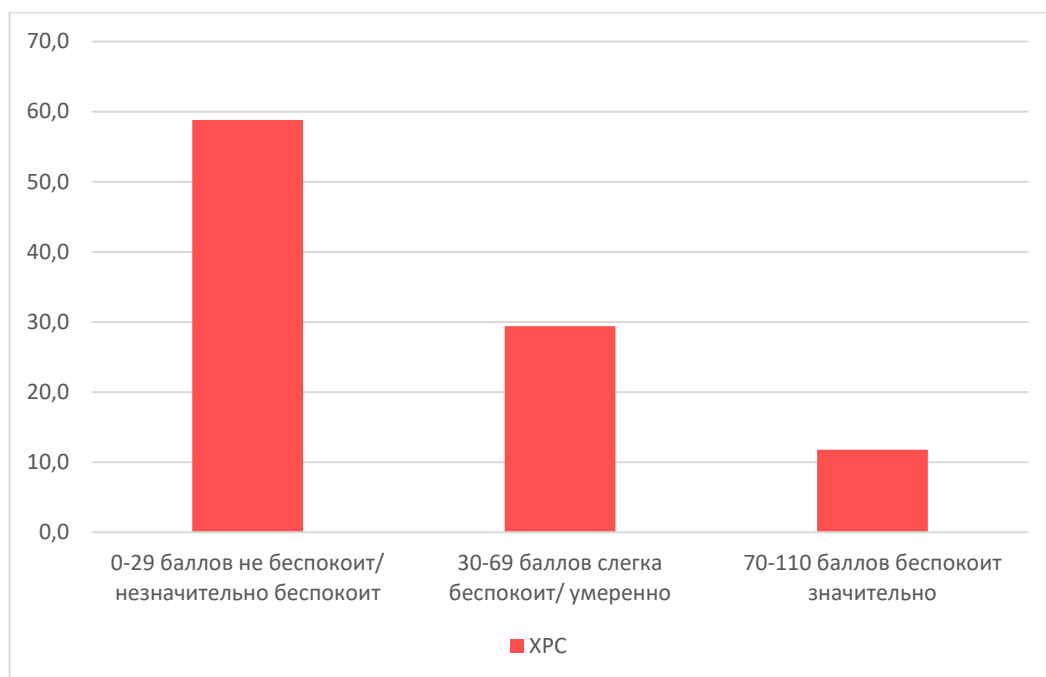


Рисунок 10 – Результаты опросника качества жизни (SNOT 22), %

Проведя анализ симптомов и данных дополнительного обследования детей с ХРС, можно сделать вывод о том, что наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между ХРС и аллергическим ринитом, аденоидитом. Основные симптомы – ринорея, заложенность носа, кашель могут присутствовать при всех перечисленных заболеваниях [37]. В отличие от взрослых, у детей с ХРС даже использование визуализации на КТ является спорным, но обязательно при планировании хирургического вмешательства. Рутинные лабораторные исследования при ХРС не информативны. Большинство инструментов оценки качества жизни не подходят для детей и не доказывают тяжести течения заболевания. Выполнение эндоскопии носа является ключевым этапом в диагностике ХРС, но является субъективным мнением врача.

Таким образом, у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их информативность очень низкая. В настоящее время нет достаточно информативных тестов для ранней диагностики ХРС у детей [37].

## ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Определение эндотипов ХРС у детей по маркерам носового секрета

Теоретически интенсивность и характер эндотипа определяют фенотип ХРС, его клинические проявления, ответ на терапию, характера ремоделирования ткани [37]. На данный момент в литературе встречается несколько концепций эндотипирования. Основная задача эндотипирования – определение мишеней для точечной биологической терапии, например, применение моноклональных антител [106]. Поэтому решающее значение в выборе биомаркеров имели два фактора – доказательства информативности маркера по данным литературы и возможность терапевтического воздействия [37].

Проведя анализ литературы, для определения эндотипов ХРС у детей мы выбрали двенадцать биологических маркеров воспаления: IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-22; IL-6, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, общий IgE (Таблица 4) [16, 37].

Согласно регламентирующим документам, у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их информативность значительно меньше. Наименее инвазивным способом исследования у ребенка с ХРС, помимо рекомендованных, является забор носового секрета. Определение маркеров воспаления в носовом секрете было проведено у пациентов всех пяти групп (n=160) и в контрольной группе (n=30). Абсолютные значения медиан и квартилей уровня маркеров в носовом секрете больных во всех пяти группах приведены в таблице 6 [37].

При анализе показателей в группах путем сравнения средних величин между собой и с контрольной группой были выявлены различия с разной достоверностью по ряду маркеров, и они в каждой паре сравнения не совпадали [37]. Сравнения показателей с наиболее значимыми отличиями представлены в таблицах 7-14. Достоверные отличия в группах сравнения выделены жирным шрифтом.

Таблица 6 – Уровень маркеров в носовом секрете, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Маркеры	I группа (n=42)	II группа (n=40)	III группа (n=28)	IV группа (n=16)	V группа (n=34)	Контроль (n=30)
IL-6 (pg/ml)	0,87 [0,38; 1,59]	4,34 [1,37; 8,91]	8,97 [5,00; 12,09]	6,62 [3,69; 10,88]	8,06 [5,27; 11,54]	1,67 [0,97;0,2,25]
MPO (pg/ml)	377,00 [309,0; 453,0]	133,50 [48,5; 191,5]	375,00 [316,00;433,50]	180,00 [79,50;262,50]	758,50 [606,00;864,00]	204,00 [134,00;246,00]
IL-5 (pg/ml)	8,24 [3,79; 18,45]	15,37 [8,42; 20,27]	26,21 [21,43; 28,93]	23,33 [20,09; 30,06]	9,38 [5,13; 15,09]	11,70 [5,37; 16,65]
ЕСР (мкг/л)	6,91 [3,85; 10,62]	11,43 [4,95;15,44]	17,68 [15,36; 18,90]	17,01 [15,61; 19,47]	8,52 [4,28; 12,59]	9,86 [3,58; 12,25]
Ig E (МЕ/мл)	136,66 [99,85; 256,11]	209,55 [162,32;275,16]	400,97 [303,23;485,02]	368,14 [259,39;504,43]	161,16 [124,63;209,88]	161,83 [109,95;231,04]
TGF-β1 (pg/ml)	65,94 [50,28; 83,41]	72,34 [64,07; 87,08]	26,96 [16,71; 44,20]	28,50 [10,15; 38,74]	105,01 [82,09;128,87]	37,19 [20,05;51,12]
IL-17α (pg/ml)	7,06 [3,47; 11,47]	19,81 [15,31; 26,20]	40,21 [28,65; 55,46]	34,83 [17,43; 53,30]	7,39 [3,64; 10,09]	7,16 [4,78; 10,06]
IL-22 (pg/ml)	31,58 [16,49; 51,83]	75,49 [69,05; 82,52]	78,86 [74,60;85,08]	77,06 [71,04;83,37]	38,18 [12,34; 47,85]	31,36 [15,95; 57,68]
TNF-α (pg/ml)	45,45 [9,78; 65,99]	120,31 [97,93; 131,28]	126,14 [105,70; 140,63]	124,57 [106,49;133,93]	44,30 [23,64; 67,11]	57,31 [32,28; 79,95]
IL-33 (pg/ml)	10,08 [6,71; 15,09]	23,14 [16,13; 27,19]	22,87 [16,37; 31,09]	24,61 [18,21;28,91]	7,08 [4,28; 12,64]	7,41 [2,94; 12,24]
IFN-γ (pg/ml)	984,13 [119,54; 1418,19]	132,05 [60,12; 199,20]	69,77 [36,84;109,77]	108,25 [45,30;156,46]	102,83 [29,93;141,19]	98,19 [64,48;156,64]
IL-35 (pg/ml)	42,53 [35,64; 45,18]	0,14 [0,05; 0,17]	0,42 [0,33; 0,50]	0,11 [0,09; 0,14]	43,32 [40,08;46,62]	18,87 [9,64; 25,94]



Таблица 7 – Средние значения маркеров в носовом секрете больных I группы и контрольной

маркеры	Группа I, M±m	Контроль, M±m	p	Δ%
IL-6 (pg/ml)	2,3857±0,58	1,5466±0,16	0,235953	54,3
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>369,2143±16,76</b>	<b>182,5000±14,09</b>	<b>0,000000</b>	<b>102,3</b>
IL-5 (pg/ml)	15,2540±2,73	10,8990±1,25	0,204515	40,0
ЕСР (мкг/л)	12,4367±2,59	8,4407±0,88	0,209931	47,3
Ig E (МЕ/мл)	228,0902±34,29	166,0313±11,10	0,141377	37,4
TGF-β1 (pg/ml)	<b>62,9310±3,89</b>	<b>35,0320±3,36</b>	<b>0,000002</b>	79,6
IL-17α (pg/ml)	7,6733±0,72	7,6170±0,76	0,958090	0,7
IL-22 (pg/ml)	35,3790±3,31	33,7833±3,75	0,752317	4,7
TNF-α (pg/ml)	43,5667±4,59	54,0727±5,08	0,133685	-19,4
IL-33 (pg/ml)	<b>11,2045±1,11</b>	<b>7,7123±0,92</b>	<b>0,025123</b>	45,3
IFN-γ (pg/ml)	<b>891,3929±109,53</b>	<b>108,1973±10,84</b>	<b>0,000000</b>	723,9
IL-35 (pg/ml)	<b>36,1617±2,40</b>	<b>18,1327±1,91</b>	<b>0,000001</b>	99,4

Таблица 8 – Средние значения маркеров в носовом секрете больных I и II группы

маркеры	Группа I, M±m	Группа II, M±m	p	Δ%
IL-6 (pg/ml)	<b>2,3857±0,58</b>	<b>5,8555±0,77</b>	<b>0,000512</b>	145,4
MPO (pg/ml)	<b>369,2143±16,76</b>	<b>133,4750±13,56</b>	<b>0,000000</b>	-63,8
IL-5 (pg/ml)	15,2540±2,73	15,1075±1,41	0,962613	-1,0
ЕСР (мкг/л)	12,4367±2,59	10,6698±0,94	0,531036	-14,2
Ig E (МЕ/мл)	228,0902±34,29	241,4905±22,18	0,746294	5,9
TGF-β1 (pg/ml)	62,9310±3,89	66,4195±4,40	0,552873	5,5
IL-17α (pg/ml)	<b>7,6733±0,72</b>	<b>19,0565±1,39</b>	<b>0,000000</b>	148,3
IL-22 (pg/ml)	<b>35,3790±3,31</b>	<b>71,8730±2,58</b>	<b>0,000000</b>	103,2
TNF-α (pg/ml)	<b>43,5667±4,59</b>	<b>106,2780±6,13</b>	<b>0,000000</b>	143,9
IL-33 (pg/ml)	<b>11,2045±1,11</b>	<b>21,4885±1,34</b>	<b>0,000000</b>	91,8
IFN-γ (pg/ml)	<b>891,3929±109,53</b>	<b>159,5495±20,45</b>	<b>0,000000</b>	-82,1
IL-35 (pg/ml)	<b>36,1617±2,40</b>	<b>0,1120±0,01</b>	<b>0,000000</b>	-99,7

Таблица 9 – Средние значения маркеров в носовом секрете больных I и III групп

маркеры	Группа I, M±m	Группа III, M±m	p	Δ%
IL-6 (pg/ml)	<b>2,3857±0,58</b>	<b>8,5182±0,92</b>	<b>0,000000</b>	257,1
MPO (pg/ml)	369,2143±16,76	356,3929±21,53	0,636686	-3,5
IL-5 (pg/ml)	<b>15,2540±2,73</b>	<b>24,8839±1,36</b>	<b>0,008034</b>	63,1
ЕСР (мкг/л)	12,4367±2,59	16,1111±0,92	0,264448	29,5
Ig E (МЕ/мл)	<b>228,0902±34,29</b>	<b>381,5275±26,48</b>	<b>0,001828</b>	67,3
TGF-β1 (pg/ml)	<b>62,9310±3,89</b>	<b>30,4957±3,27</b>	<b>0,000000</b>	-51,5
IL-17α (pg/ml)	<b>7,6733±0,72</b>	<b>44,7311±4,58</b>	<b>0,000000</b>	482,9
IL-22 (pg/ml)	<b>35,3790±3,31</b>	<b>77,5196±2,82</b>	<b>0,000000</b>	119,1
TNF-α (pg/ml)	<b>43,5667±4,59</b>	<b>119,3393±5,61</b>	<b>0,000000</b>	173,9
IL-33 (pg/ml)	<b>11,2045±1,11</b>	<b>23,1154±1,55</b>	<b>0,000000</b>	106,3
IFN-γ (pg/ml)	<b>891,3929±109,53</b>	<b>85,2014±10,44</b>	<b>0,000000</b>	-90,4
IL-35 (pg/ml)	<b>36,1617±2,40</b>	<b>3,3818±1,58</b>	<b>0,000000</b>	-90,6

Таблица 10 – Средние значения уровня маркеров в носовом секрете больных I и IV групп

маркеры	Группа I, M $\pm$ m	Группа IV, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
IL-6 (pg/ml)	<b>2,3857+0,58</b>	<b>7,3238+1,21</b>	<b>0,000127</b>	207,0
MPO (pg/ml)	<b>369,2143+16,76</b>	<b>168,5625+24,46</b>	<b>0,000000</b>	-54,3
IL-5 (pg/ml)	15,2540+2,73	24,1513+1,94	0,058007	58,3
ЕСР (мкг/л)	12,4367+2,59	16,4088+1,00	0,355342	31,9
Ig E (МЕ/мл)	<b>228,0902+34,29</b>	<b>362,8756+38,01</b>	<b>0,029826</b>	59,1
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	<b>62,9310+3,89</b>	<b>25,8556+4,41</b>	<b>0,000001</b>	-58,9
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	<b>7,6733+0,72</b>	<b>36,5638+6,08</b>	<b>0,000000</b>	376,5
IL-22 (pg/ml)	<b>35,3790+3,31</b>	<b>71,8313+4,86</b>	<b>0,000000</b>	103,0
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	<b>43,5667+4,59</b>	<b>116,0231+7,28</b>	<b>0,000000</b>	166,3
IL-33 (pg/ml)	<b>11,2045+1,11</b>	<b>23,0713+2,27</b>	<b>0,000003</b>	105,9
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	<b>891,3929+109,53</b>	<b>102,3863+15,18</b>	<b>0,000046</b>	-88,5
IL-35 (pg/ml)	<b>36,1617+2,40</b>	<b>0,1069+0,01</b>	<b>0,000000</b>	-99,7

Таблица 11 – Средние значения уровня маркеров в носовом секрете больных I и V групп

маркеры	Группа I, M $\pm$ m	Группа V, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
IL-6 (pg/ml)	<b>2,3857+0,58</b>	<b>8,6418+0,66</b>	<b>0,000000</b>	262,2
MPO (pg/ml)	<b>369,2143+16,76</b>	<b>740,4412+29,54</b>	<b>0,000000</b>	100,5
IL-5 (pg/ml)	15,2540+2,73	10,4412+1,02	0,133269	-31,6
ЕСР (мкг/л)	12,4367+2,59	8,6226+0,87	0,205391	-30,7
Ig E (МЕ/мл)	228,0902+34,29	169,5032+9,15	0,137686	-25,7
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	<b>62,9310+3,89</b>	<b>101,4759+5,93</b>	<b>0,000000</b>	61,2
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	7,6733+0,72	7,4624+0,77	0,842783	-2,7
IL-22 (pg/ml)	35,3790+3,31	33,9803+3,79	0,781071	-4,0
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	43,5667+4,59	46,5221+4,50	0,651268	6,8
IL-33 (pg/ml)	<b>11,2045+1,11</b>	<b>8,0585+0,87</b>	<b>0,034822</b>	-28,1
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	<b>891,3929+109,53</b>	<b>93,5429+10,12</b>	<b>0,000000</b>	-89,5
IL-35 (pg/ml)	<b>36,1617+2,40</b>	<b>42,7588+1,09</b>	<b>0,023121</b>	18,2

Таблица 12 – Средние значения маркеров в носовом секрете больных II группы и контрольной

маркеры	Группа II, M $\pm$ m	Контроль, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
IL-6 (pg/ml)	<b>5,8555+0,77</b>	<b>1,5466+0,16</b>	<b>0,000009</b>	278,6
MPO (pg/ml)	<b>133,4750+13,56</b>	<b>182,5000+14,09</b>	<b>0,016036</b>	-26,9
IL-5 (pg/ml)	<b>15,1075+1,41</b>	<b>10,8990+1,25</b>	<b>0,035114</b>	38,6
ЕСР (мкг/л)	10,6698+0,94	8,4407+0,88	0,097243	26,4
Ig E (МЕ/мл)	<b>241,4905+22,18</b>	<b>166,0313+11,10</b>	<b>0,007523</b>	45,4
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	<b>66,4195+4,40</b>	<b>35,0320+3,36</b>	<b>0,000001</b>	89,6
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	<b>19,0565+1,39</b>	<b>7,6170+0,76</b>	<b>0,000000</b>	150,2
IL-22 (pg/ml)	<b>71,8730+2,58</b>	<b>33,7833+3,75</b>	<b>0,000000</b>	112,7
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	<b>106,2780+6,13</b>	<b>54,0727+5,08</b>	<b>0,000000</b>	96,5
IL-33 (pg/ml)	<b>21,4885+1,34</b>	<b>7,7123+0,92</b>	<b>0,000000</b>	178,6
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	<b>159,5495+20,45</b>	<b>108,1973+10,84</b>	<b>0,047554</b>	47,5
IL-35 (pg/ml)	<b>0,1120+0,01</b>	<b>18,1327+1,91</b>	<b>0,000000</b>	-99,4

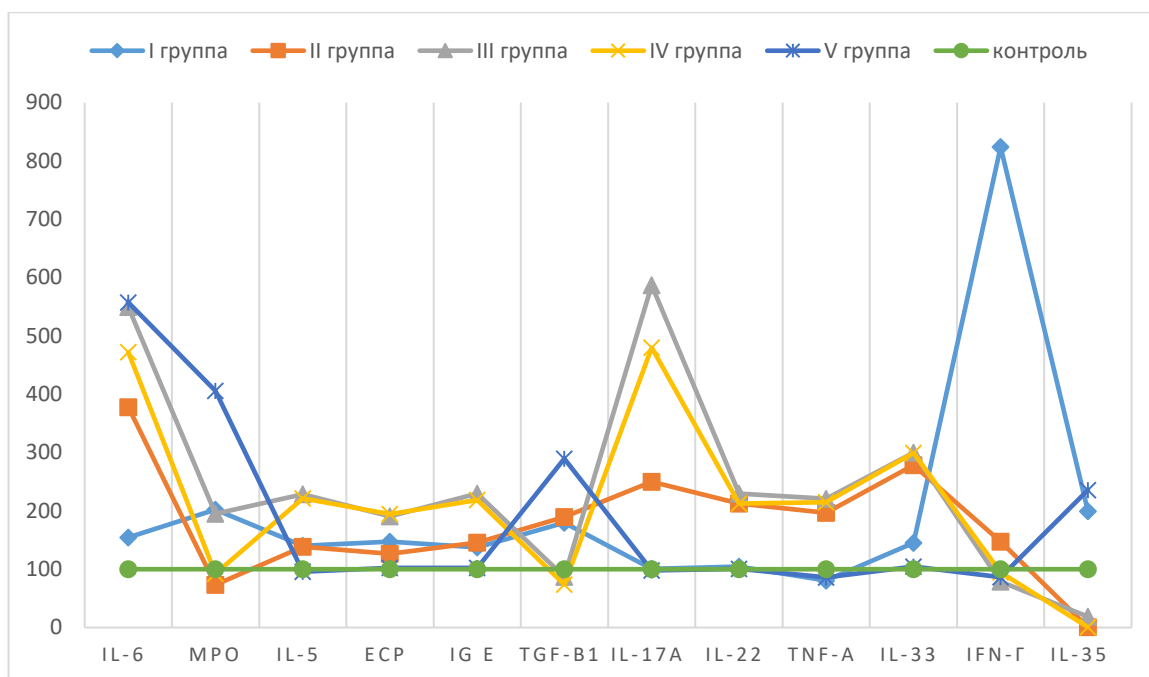
Таблица 13 – Средние значения маркеров в носовом секрете больных III группы и контрольной

маркеры	Группа III, M $\pm$ m	Контроль, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
IL-6 (pg/ml)	<b>8,5182<math>\pm</math>0,92</b>	<b>1,5466<math>\pm</math>0,16</b>	<b>0,000000</b>	450,8
MPO (pg/ml)	<b>356,3929<math>\pm</math>21,53</b>	<b>182,5000<math>\pm</math>14,09</b>	<b>0,000000</b>	95,3
IL-5 (pg/ml)	<b>24,8839<math>\pm</math>1,36</b>	<b>10,8990<math>\pm</math>1,25</b>	<b>0,000000</b>	128,3
ЕСР (мкг/л)	<b>16,1111<math>\pm</math>0,92</b>	<b>8,4407<math>\pm</math>0,88</b>	<b>0,000000</b>	90,9
Ig E (МЕ/мл)	<b>381,5275<math>\pm</math>26,48</b>	<b>166,0313<math>\pm</math>11,10</b>	<b>0,000000</b>	129,8
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	30,4957 $\pm$ 3,27	35,0320 $\pm$ 3,36	0,338257	-12,9
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	<b>44,7311<math>\pm</math>4,58</b>	<b>7,6170<math>\pm</math>0,76</b>	<b>0,000000</b>	487,3
IL-22 (pg/ml)	<b>77,5196<math>\pm</math>2,82</b>	<b>33,7833<math>\pm</math>3,75</b>	<b>0,000000</b>	129,5
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	<b>119,3393<math>\pm</math>5,61</b>	<b>54,0727<math>\pm</math>5,08</b>	<b>0,000000</b>	120,7
IL-33 (pg/ml)	<b>23,1154<math>\pm</math>1,55</b>	<b>7,7123<math>\pm</math>0,92</b>	<b>0,000000</b>	199,7
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	85,2014 $\pm$ 10,44	108,1973 $\pm$ 10,84	0,133136	-21,3
IL-35 (pg/ml)	<b>3,3818<math>\pm</math>1,58</b>	<b>18,1327<math>\pm</math>1,91</b>	<b>0,000000</b>	-81,3

Таблица 14 – Средние значения маркеров в носовом секрете больных V группы и контрольной

маркеры	Группа V, M $\pm$ m	Контроль, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
IL-6 (pg/ml)	<b>8,6418<math>\pm</math>0,66</b>	<b>1,5466<math>\pm</math>0,16</b>	<b>0,000000</b>	458,7
MPO (pg/ml)	<b>740,4412<math>\pm</math>29,54</b>	<b>182,5000<math>\pm</math>14,09</b>	<b>0,000000</b>	305,7
IL-5 (pg/ml)	10,4412 $\pm$ 1,02	10,8990 $\pm$ 1,25	0,775430	-4,2
ЕСР (мкг/л)	8,6226 $\pm$ 0,87	8,4407 $\pm$ 0,88	0,883574	2,2
Ig E (МЕ/мл)	169,5032 $\pm$ 9,15	166,0313 $\pm$ 11,10	0,808564	2,1
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	<b>101,4759<math>\pm</math>5,93</b>	<b>35,0320<math>\pm</math>3,36</b>	<b>0,000000</b>	189,7
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	7,4624 $\pm$ 0,77	7,6170 $\pm$ 0,76	0,887463	-2,0
IL-22 (pg/ml)	33,9803 $\pm$ 3,79	33,7833 $\pm$ 3,75	0,970800	0,6
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	46,5221 $\pm$ 4,50	54,0727 $\pm$ 5,08	0,268621	-14,0
IL-33 (pg/ml)	8,0585 $\pm$ 0,87	7,7123 $\pm$ 0,92	0,785432	4,5
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	93,5429 $\pm$ 10,12	108,1973 $\pm$ 10,84	0,326720	-13,5
IL-35 (pg/ml)	<b>42,7588<math>\pm</math>1,09</b>	<b>18,1327<math>\pm</math>1,91</b>	<b>0,000000</b>	135,8

Наиболее наглядно отличия уровня маркеров в группах представлены на рисунке 11. Значения показателей контрольной группы приняты за 100%. Для определения эндотипов ХРС по маркерам носового секрета кластерный анализ был проведен во всей выборке пациентов (n=160), без деления на группы [37].



Примечание: \* - значения показателей контрольной группы приняты за 100%.

Рисунок 11 – Изменения уровней маркеров в носовом секрете в сравнении с контрольной группой\*, % [37]

Методом кластерного анализа среди больных выделяли кластеры, сходные по структуре изученных 12 показателей. Кроме того, в результате кластерного анализа определяли показатели, имеющие высокую значимость для разделения больных на группы [37].

После использования иерархических алгоритмов классификации на выходе была получена дендрограмма, на которой визуальное было представлено три кластера (Рисунок 12) [26].

Визуальное представление, полученное на дендрограмме, было проверено разбив исходные показатели методом К средних на 3 кластера, и оценена значимость различия между полученными кластерами дисперсионным анализом. В таблице 15 представлены евклидовы расстояния (нижняя часть таблицы от диагонали с нулями) и квадраты евклидова расстояния между центрами пяти кластеров (верхняя часть таблицы от диагонали) показателей. Высокие значения евклидова расстояния между тремя кластерами говорят об их разнородности.



Рисунок 12 – Дендрограмма при кластеризации показателей носового секрета у больных ХРС. Визуально представлены 3 кластера

Таблица 15 – Евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами трех кластеров

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Кластер 1	0,000000	1,724139	1,553525
Кластер 2	1,313065	0,000000	0,773001
Кластер 3	1,246405	0,879205	0,000000

По итогам сравнения средних трех кластеров методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех показателей носового секрета больных ХРС. По высоким значениям статистики F наиболее выраженное различие установлено для следующих маркеров: IL-35, IL-17  $\alpha$ , ECP, IL-33, IgE. (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между 3-мя кластерами

Показатели	F	p
IL-6 (pg/ml)	10,9915	0,000000
MPO (pg/ml)	50,9814	0,000000
IL-5 (pg/ml)	67,6589	0,000000
ЕСР (мкг/л)	<b>89,4131</b>	<b>0,000000</b>
Ig E (МЕ/мл)	<b>77,0075</b>	<b>0,000000</b>
TGF-β1 (pg/ml)	30,3905	0,000000
<b>IL-17α (pg/ml)</b>	<b>159,9055</b>	<b>0,000000</b>
IL-22 (pg/ml)	57,4233	0,000000
TNF-α (pg/ml)	65,2628	0,000000
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	<b>72,9986</b>	<b>0,000000</b>
IFN-γ (pg/ml)	9,4055	0,000001
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>499,8918</b>	<b>0,000000</b>
Примечание: F - статистика, p – доверительная вероятность различия.		

Средние стандартизированные значения для показателей внутри каждого кластера, представленные в таблице 17 и рисунке 13, имели выраженное различие между кластерами [37].

Таблица 17 – Средние стандартизированные значения для показателей внутри каждого кластера [37]

маркеры	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
IL-6	-0,1207383	1,083438	0,5209088
MPO	-0,621386	0,07362071	1,249365
IL-5	0,4784921	-0,6042892	-0,5709197
ЕСР	0,3909616	-0,599161	-0,3911854
Ig E	1,54368	-0,668416	-0,5396656
TGF-β1	-0,4497841	0,2902152	0,7351081
IL-17α	0,5099971	-0,6381477	-0,6127455
IL-22	0,5718073	-0,6501237	-0,7336984
TNF-α	-0,6223539	0,8573828	0,06915634
IL-33	0,6600423	-0,7900179	-0,8186473
IFN-γ	-0,38704	1,771688	0,3545505
IL-35	-0,8431839	1,1776017	-1,139813

Таким образом, правомерно утверждение о том, что маркеры носового секрета у больных с ХРС представляют собой неоднородную когорту показателей и требуют выделения трех эндотипов по воспалительным маркерам.

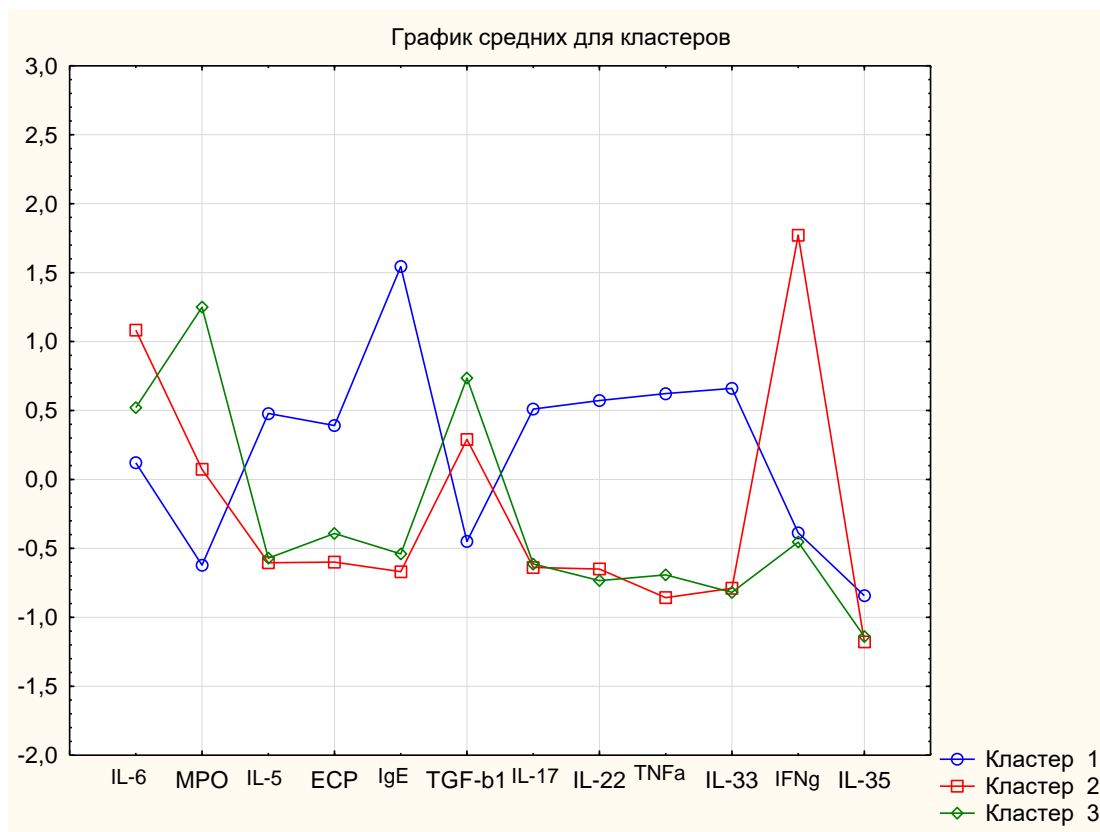


Рисунок 13 – Средние стандартизированные значения для маркеров в трех кластерах эндотипов [37]

Как итог кластерного анализа 160 больных ХРС по показателям маркеров носового секрета были разделены на 3 кластера или 3 эндотипа [37]. Распределение больных в соответствии с эндотипами отражено в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение больных ХРС в соответствии с эндотипами

Эндотип	Частота	Процент
<b>1</b>	86	53,75
<b>2</b>	32	20,00
<b>3</b>	42	26,25

После распределения больных по эндотипам, был проведен анализ средних значений маркеров для выделения диагностически значимых показателей (Таблица 19).

Таблица 19 – Средние значения маркеров в эндотипах

маркер	Эндотип 1		Эндотип 2		Эндотип 3	
	М	m	М	m	М	m
IL-6 pg/ml	0,73	0,08	6,75	0,53	3,75	0,59
MPO pg/ml	212,59	14,84	385,13	17,19	677,02	31,52
IL-5 pg/ml	22,61	1,37	9,40	1,23	9,80	0,88
ECP mkg/l	26,13	1,22	6,24	0,68	8,31	0,76
Ig E ME/ml	342,62	19,98	144,63	11,78	166,72	8,93
TGF-β1 pg/ml	46,23	3,13	33,18	3,37	89,38	6,33
IL-17α pg/ml	29,96	2,32	7,19	0,83	7,69	0,69
IL-22 pg/ml	70,83	2,08	37,49	4,41	35,21	3,45
TNF-α pg/ml	69,14	3,99	40,75	5,18	48,41	4,27
IL-33 pg/ml	22,86	0,85	8,62	0,83	8,34	0,77
IFN-γ pg/ml	123,93	11,04	1211,40	10,36	89,92	8,70
IL-35 pg/ml	1,33	0,52	37,8	3,62	43,38	0,74

После ранжирования эндотипов были выявлены значимые отличия показателей по сравнению с контрольной группой (Таблица 20).

Таблица 20 – Средние значения уровня маркеров в носовом секрете

маркер	Эндотип 1	Эндотип 2	Эндотип 3	Контроль
IL-6 pg/ml	0,73±0,08	<b>↑6,75±0,53*</b>	3,75±0,59	1,5466±0,16
MPO pg/ml	212,59±14,84	385,13±17,19	<b>↑677,2±31,52*</b>	182,50±14,09
IL-5 pg/ml	22,61±1,37	9,40±1,23	9,80±0,88	10,8990±1,25
ECP mkg/l	<b>↑26,13±1,22*</b>	6,24±0,68	8,31±0,76	8,4407±0,88
Ig E ME/ml	<b>↑342,62±19,9*</b>	144,63±11,78	166,72±8,93	166,031±11,1
TGF-β1 pg/ml	46,23±3,13	33,18±3,37	<b>↑89,38±6,33*</b>	35,0320±3,36
IL-17α pg/ml	<b>↑29,96±2,32*</b>	7,19±0,83	7,69±0,69	7,6170±0,76
IL-22 pg/ml	<b>↑70,83±2,08*</b>	37,49±4,41	35,21±3,45	33,7833±3,75
TNF-α pg/ml	69,14±3,99	40,75±5,18	48,41±4,27	54,0727±5,08
IL-33 pg/ml	<b>↑22,86±0,85*</b>	8,62±0,83	8,34±0,77	7,7123±0,92
IFN-γ pg/ml	123,93±11,04	<b>↑1211,4±10,4*</b>	89,92±8,70	108,19±10,84
IL-35 pg/ml	<b>↓1,33±0,52*</b>	<b>↑37,8±3,62*</b>	<b>↑43,38±0,74*</b>	18,1327±1,91

Примечание: \* – значимые отличия по сравнению с контрольной группой p<0,05.



Эндотип 1 характеризуется достоверным повышением ECP, Ig E, IL-17 $\alpha$ , IL-22, IL-33 и снижением уровня IL-35 [37]. Достаточно четко прорисовывается Th-2 иммунный ответ, связанный с экспрессией IL-17, IL-33, играющих значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Таким образом, это **Th-2-эндотип**.

Для Эндотипа 2 характерно повышение уровня общего IL-6, IFN- $\gamma$  и IL-35. Характерными маркерами стали цитокины Th-1-воспаления. В отличие от 2-го пути, Th-1-ответ менее прогнозируем. В ответ регулируемые местные сигналы, предшественники Th-0 клетки могут генерировать характеристики других подтипов - процесс, известный как «пластичность» [148], под влиянием цитокинов и хемокинов антиген-представляющих или эпителиальных клеток. Таким образом, это **Th-1-эндотип**.

Эндотип 3 отличается от остальных повышением уровня MPO, TGF- $\beta$ 1 и IL35 [37]. Данный эндотип характеризуют маркеры ремоделирования тканей TGF- $\beta$ 1, MPO, а также высокие концентрации IL-35. IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [28, 63]. По остальным показателям достоверных отличий в эндотипах не выявлено.

Эндотипы сформировались по данным паттернов воспаления в носовом секрете. Исходя из уже упомянутой гипотезы о том, что интенсивность и характер эндотипа должны играть ключевую роль в определении наблюдаемого фенотипа, выявленные эндотипы по маркерам носового секрета были сопоставлены с клиническими группами пациентов, т.е. фенотипами [37].

На основании данных сопряжения между фенотипами и эндотипами ХРС (Таблица 21) было обнаружено, что у пациентов I группы с фенотипом ХРС без полипов и коморбидных заболеваний чаще встречался Th-1-эндотип по маркерам носового секрета (64,29%) с преобладанием высокого уровня IFN- $\gamma$ . Наряду с этим данный эндотип имел место у 5 пациентов с другими фенотипами.

Таблица 21 – Двухходовая таблица сопряжения между фенотипами и эндотипами по маркерам носового секрета у больных ХРС [37]

Группа	Величина	Эндотип 1	Эндотип 2	Эндотип 3	Всего в группе
I	Абс.	6	27	9	42
	%	14,29%	<b>64,29%</b>	21,43%	
II	Абс.	38	2	0	40
	%	<b>95,00%</b>	5,00%	0,00%	
III	Абс.	27	1	0	28
	%	<b>96,43%</b>	3,57%	0,00%	
IV	Абс.	15	1	0	16
	%	<b>93,75%</b>	6,25%	0,00%	
V	Абс.	0	1	33	34
	%	0,00%	2,94%	<b>97,06%</b>	
Всего в эндотипе		88	30	42	
$\chi^2$ (Yates), p		$\chi^2$ (Yates) =209,80 p<0,0001			

У больных II группы с фенотипом ХРС с полипами преобладал Th-2-эндотип (95%). Этот же Th-2-эндотип по данным носового секрета преобладал и в III группе больных с фенотипом ХРС и сопутствующим аллергическим ринитом (96,43%), и в IV группе больных с фенотипом ХРС и сопутствующей бронхиальной астмой (93,75%). Таким образом, Th-2-эндотип с высокой степенью сопряжения стал проявлением воспаления 2-го типа для фенотипов ХРС с полипами и коморбидной патологией [37].

У больных V группы больных с фенотипом ХРС и сопутствующей гипертрофией лимфокольца глотки был выявлен 3 эндотип в - 97,06%. При этом отличительными маркерами стали MPO, TGF- $\beta$ 1 и IL35 [37].

Распределение фенотипов в кластерах эндотипов представлено на рисунке 14 [37].

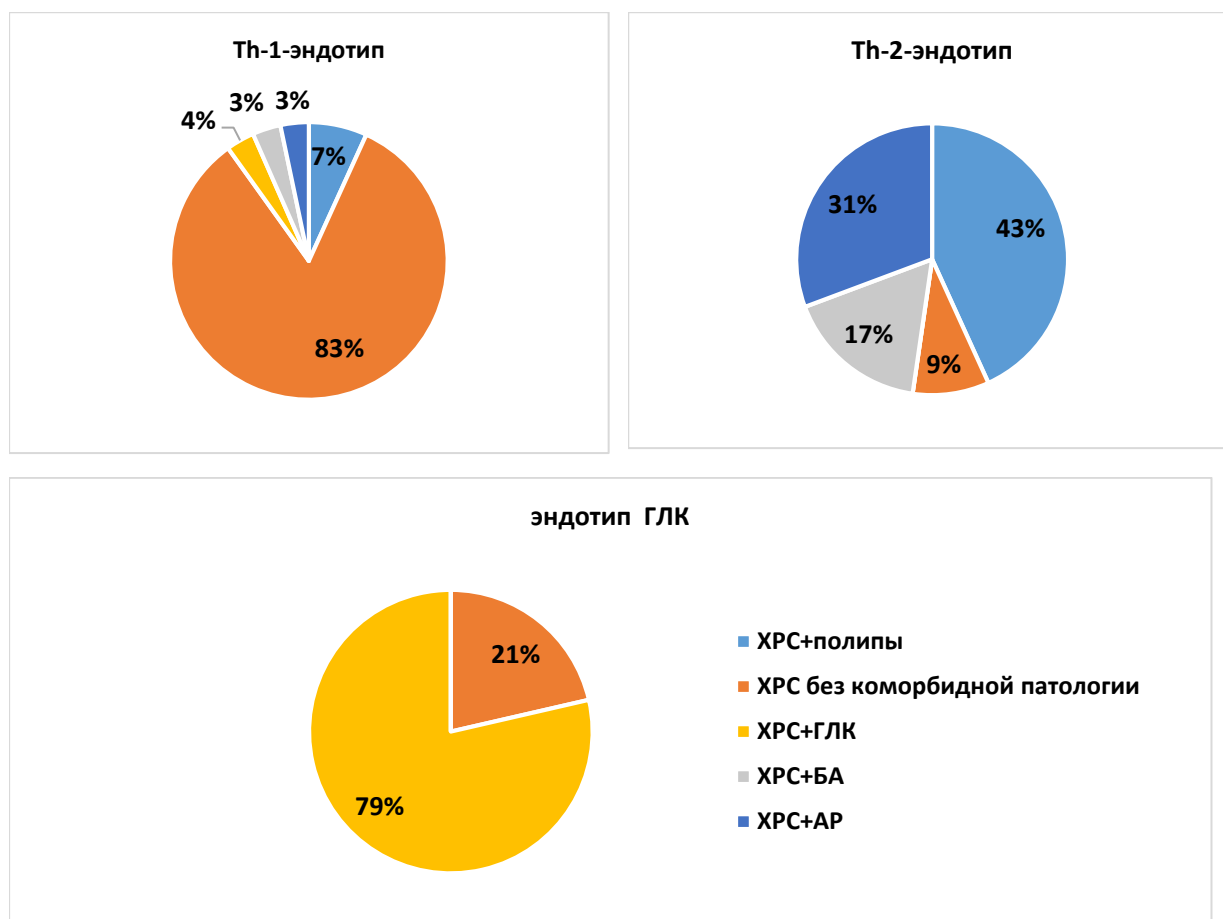


Рисунок 14 – Распределение фенотипов в кластерах эндотипов

Таким образом, фенотип ХРС у детей не всегда отражает эндотип заболевания. У детей с ХРС определены три эндотипа с соответствующими клиническими проявлениями - Th-1-эндотип с фенотипом ХРС без коморбидной патологии, эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки и Th-2-эндотип с фенотипом ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой [28].

Все эндотипы имеют достоверное сопряжение с фенотипами ХРС ( $\chi^2 = 209,8$ ;  $p < 0,0001$ ): Th-1-эндотип - сопряжение с фенотипом ХРС без коморбидной патологии - 64,29%; Th-2-эндотип - сопряжение с фенотипом ХРС с полипами, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой - 90,9%; эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки - сопряжение с фенотипом 97,06%.

## ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Определение эндотипов ХРС у детей по маркерам сыворотки крови

Тип иммунного ответа и как следствие эндотип играют ключевую роль в не только в определении наблюдаемого фенотипа ХРС, но и, возможно, наличие сопутствующей патологии. В результате, классический воспалительный профиль сдвигается и приобретает дополнительные специфические маркеры. По данным показателей носового секрета Th-2-эндотип был выявлен в группах больных с фенотипом ХРС с полипами и с фенотипами ХРС с коморбидной патологией. Для поиска диагностических маркеров риска развития сопутствующей патологии и выявления эндотипов для фенотипов ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой и аллергическим ринитом все двенадцать маркеров были определены в сыворотке крови. Определяли уровень IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-22; IL-6, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, общий IgE (Таблица 4) [37].

Определение маркеров воспаления в сыворотке крови было проведено у пациентов всех пяти групп (n=160) и в контрольной группе (n=30). Абсолютные значения медиан и квартилей уровня маркеров в сыворотке крови больных во всех группах приведены в таблице 22 [37].

При анализе показателей в группах путем сравнения средних величин между собой и с контрольной группой были выявлены различия с разной достоверностью по ряду маркеров, и они в каждой паре сравнения не совпадали [37]. Сравнения показателей с наиболее значимыми отличиями представлены в таблицах 23-30. Достоверные отличия в группах сравнения выделены жирным шрифтом. То есть, например, по одним маркерам I группа отличалась от контрольной, по другим от II, III групп и т.д.

Таблица 22 – Уровень маркеров в сыворотке крови, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

маркеры	I группа (n=42)	II группа (n=40)	III группа (n=28)	IV группа (n=16)	V группа (n=34)	Контроль (n=30)
IL-6 (pg/ml)	0,69 [0,38; 1,04]	2,84 [1,15; 4,56]	2,53 [1,63; 4,37]	2,48 [1,42; 4,0]	4,45 [3,20; 7,39]	0,47 [0,26;0,75]
MPO (pg/ml)	255,5 [205,0;286,0]	93,0 [45,5; 142,5]	251,5 [207,0;283,0]	96,50 [49,00;152,5]	615,50 [580,0;733,0]	96,45 [25,40;145,90]
IL-5 (pg/ml)	3,86 [1,87; 9,15]	8,11 [4,46; 13,53]	24,10 [15,95; 29,2]	19,50 [13,4; 28,40]	4,90 [3,30; 6,90]	3,65 [1,78; 5,70]
ЕСР (мкг/л)	5,64 [2,75; 7,34]	5,6 [2,1;7,8]	10,85 [8,19; 15,65]	12,85 [7,29; 18,90]	3,72 [2,18; 5,34]	1,70 [0,57; 4,20]
Ig E (МЕ/мл)	123,56 [98,36;146,55]	132,95 [103,3;152,02]	233,0 [169,45;340,35]	282,12 [154,44;406,55]	123,55 [97,54;141,95]	123,40 [99,50;134,70]
TGF-β1 (pg/ml)	36,95 [30,4; 40,9]	35,6 [30,55;40,25]	20,27 [7,23; 30,7]	22,89 [8,25; 30,02]	52,17 [49,65;55,37]	16,55 [13,40;20,50]
IL-17α (pg/ml)	2,45 [1,36; 3,47]	7,82 [5,27; 9,74]	7,35 [6,62; 9,06]	6,95 [6,01; 10,25]	2,88 [1,62; 4,06]	2,69 [0,92; 4,25]
IL-22 (pg/ml)	12,95 [5,48; 16,4]	96,45 [37,6; 123,5]	107,85 [72,58;140,90]	37,31 [20,42;60,32]	8,80 [3,66; 11,74]	10,06 [3,65; 16,40]
TNF-α (pg/ml)	16,55 [12,48; 25,4]	45,7 [36,1; 49,45]	44,0 [41,97; 47,1]	34,18 [30,43;38,83]	11,52 [6,09; 21,98]	5,56 [1,55; 14,60]
IL-33 (pg/ml)	2,7 [1,65; 4,32]	12,59 [8,35; 14,2]	13,05 [11,4; 14,45]	12,48 [10,98;14,41]	3,30 [1,47; 4,67]	2,60 [1,25; 3,62]
IFN-γ (pg/ml)	631,3 [66,3; 965,48]	76,89 [46,58; 109,87]	50,25 [20,65;70,15]	46,23 [28,26;69,83]	48,55 [16,75;68,16]	19,35 [13,40;36,90]
IL-35 (pg/ml)	24,35 [21,9; 26,7]	0,40 [0,21; 2,8]	0,49 [0,36; 0,80]	0,77 [0,37; 1,89]	23,87 [22,41;26,75]	6,91 [1,26; 15,40]

Таблица 23 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных I группы и контрольной

маркер	Группа I, M $\pm$ m	Контроль, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>1,1752<math>\pm</math>0,25</b>	<b>0,5218<math>\pm</math>0,06</b>	<b>0,031849</b>	<b>125,2</b>
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>237,8810<math>\pm</math>9,98</b>	<b>90,6910<math>\pm</math>12,34</b>	<b>0,000000</b>	<b>162,3</b>
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	<b>8,8779<math>\pm</math>1,88</b>	<b>4,1125<math>\pm</math>0,51</b>	<b>0,039540</b>	<b>115,9</b>
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	<b>10,5671<math>\pm</math>2,47</b>	<b>2,4403<math>\pm</math>0,40</b>	<b>0,007424</b>	<b>333,0</b>
Ig E (МЕ/мл)	190,7940 $\pm$ 29,09	123,9267 $\pm$ 6,08	0,059215	54,0
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	<b>34,4262<math>\pm</math>1,48</b>	<b>17,9447<math>\pm</math>1,84</b>	<b>0,000000</b>	<b>91,8</b>
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	2,4638 $\pm$ 0,21	2,7350 $\pm$ 0,37	0,497122	-9,9
IL-22 (pg/ml)	11,6702 $\pm$ 0,93	10,1003 $\pm$ 1,32	0,320610	15,5
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>17,2302<math>\pm</math>1,39</b>	<b>9,3393<math>\pm</math>1,75</b>	<b>0,000651</b>	<b>84,5</b>
IL-33 (pg/ml)	3,2436 $\pm$ 0,33	2,7573 $\pm$ 0,32	0,306967	17,6
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>554,4776<math>\pm</math>65,4</b>	<b>24,9217<math>\pm</math>2,87</b>	<b>0,000000</b>	<b>2124,9</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>21,5386<math>\pm</math>1,37</b>	<b>8,4227<math>\pm</math>1,32</b>	<b>0,000000</b>	<b>155,7</b>

Таблица 24 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных I и II группы

маркер	Группа I, M $\pm$ m	Группа II, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>1,1752<math>\pm</math>0,25</b>	<b>3,2595<math>\pm</math>0,38</b>	<b>0,000014</b>	<b>177,3</b>
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>237,8810<math>\pm</math>9,98</b>	<b>99,5250<math>\pm</math>9,47</b>	<b>0,000000</b>	<b>-58,2</b>
IL-5 (pg/ml)	8,8779 $\pm$ 1,88	10,7223 $\pm$ 1,43	0,440696	20,8
ЕСР (мкг/л)	10,5671 $\pm$ 2,47	6,0175 $\pm$ 0,71	0,086768	-43,1
Ig E (МЕ/мл)	190,7940 $\pm$ 29,09	168,5463 $\pm$ 17,52	0,519251	-11,7
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	34,4262 $\pm$ 1,48	34,0543 $\pm$ 1,49	0,860045	-1,1
<b>IL-17<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>2,4638<math>\pm</math>0,21</b>	<b>7,2758<math>\pm</math>0,50</b>	<b>0,000000</b>	<b>195,3</b>
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	<b>11,6702<math>\pm</math>0,93</b>	<b>93,9275<math>\pm</math>11,40</b>	<b>0,000000</b>	<b>704,8</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>17,2302<math>\pm</math>1,39</b>	<b>39,7853<math>\pm</math>2,50</b>	<b>0,000000</b>	<b>130,9</b>
IL-33 (pg/ml)	3,2436 $\pm$ 0,33	10,9913 $\pm$ 0,86	0,000000	238,9
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>554,4776<math>\pm</math>65,4</b>	<b>104,2048<math>\pm</math>14,92</b>	<b>0,000000</b>	<b>-81,2</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>21,5386<math>\pm</math>1,37</b>	<b>3,3833<math>\pm</math>0,93</b>	<b>0,000000</b>	<b>-84,3</b>

Таблица 25 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных I и III групп

маркер	Группа I, M $\pm$ m	Группа III, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>1,1752<math>\pm</math>0,25</b>	<b>2,9029<math>\pm</math>0,33</b>	<b>0,000072</b>	<b>147,0</b>
MPO (pg/ml)	237,8810 $\pm$ 9,98	237,8571 $\pm$ 11,53	0,998773	0,0
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	<b>8,8779<math>\pm</math>1,88</b>	<b>21,9107<math>\pm</math>1,84</b>	<b>0,000011</b>	<b>146,8</b>
ЕСР (мкг/л)	10,5671 $\pm$ 2,47	11,3732 $\pm$ 0,90	0,796865	7,6
Ig E (МЕ/мл)	190,7940 $\pm$ 29,09	256,7207 $\pm$ 21,10	0,100758	34,6
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	<b>34,4262<math>\pm</math>1,48</b>	<b>19,2896<math>\pm</math>2,17</b>	<b>0,000000</b>	<b>-44,0</b>
<b>IL-17<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>2,4638<math>\pm</math>0,21</b>	<b>7,4396<math>\pm</math>0,45</b>	<b>0,000000</b>	<b>202,0</b>
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	<b>11,6702<math>\pm</math>0,93</b>	<b>99,9468<math>\pm</math>8,77</b>	<b>0,000000</b>	<b>756,4</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>17,2302<math>\pm</math>1,39</b>	<b>40,0246<math>\pm</math>2,38</b>	<b>0,000000</b>	<b>132,3</b>
IL-33 (pg/ml)	3,2436 $\pm$ 0,33	11,6729 $\pm$ 0,77	0,000000	259,9
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>554,4776<math>\pm</math>65,4</b>	<b>46,6364<math>\pm</math>5,26</b>	<b>0,000000</b>	<b>-91,6</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>21,5386<math>\pm</math>1,37</b>	<b>1,9257<math>\pm</math>0,78</b>	<b>0,000000</b>	<b>-91,1</b>

Таблица 26 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных I и IV групп

маркер	Группа I, M $\pm$ m	Группа IV, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>1,1752<math>\pm</math>0,25</b>	<b>3,0063<math>\pm</math>0,59</b>	<b>0,001330</b>	<b>155,8</b>
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>237,8810<math>\pm</math>9,98</b>	<b>99,5625<math>\pm</math>15,75</b>	<b>0,000000</b>	<b>-58,1</b>
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	<b>8,8779<math>\pm</math>1,88</b>	<b>20,1688<math>\pm</math>2,66</b>	<b>0,001910</b>	<b>127,2</b>
ЕСР (мкг/л)	10,5671 $\pm$ 2,47	13,0694 $\pm$ 1,69	0,549268	23,7
Ig E (МЕ/мл)	190,7940 $\pm$ 29,09	278,2938 $\pm$ 36,59	0,100237	45,9
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	<b>34,4262<math>\pm</math>1,48</b>	<b>20,4719<math>\pm</math>2,80</b>	<b>0,000016</b>	<b>-40,5</b>
<b>IL-17<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>2,4638<math>\pm</math>0,21</b>	<b>7,3750<math>\pm</math>0,83</b>	<b>0,000000</b>	<b>199,3</b>
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	<b>11,6702<math>\pm</math>0,93</b>	<b>39,7669<math>\pm</math>5,56</b>	<b>0,000000</b>	<b>240,8</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>17,2302<math>\pm</math>1,39</b>	<b>32,4444<math>\pm</math>2,31</b>	<b>0,000000</b>	<b>88,3</b>
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	<b>3,2436<math>\pm</math>0,33</b>	<b>11,2013<math>\pm</math>1,12</b>	<b>0,000000</b>	<b>245,3</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>554,4776<math>\pm</math>65,4</b>	<b>50,0281<math>\pm</math>6,95</b>	<b>0,000016</b>	<b>-91,0</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>21,5386<math>\pm</math>1,37</b>	<b>3,1331<math>\pm</math>1,46</b>	<b>0,000000</b>	<b>-85,5</b>

Таблица 27 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных I и V групп

маркер	Группа I, M $\pm$ m	Группа V, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>1,1752<math>\pm</math>0,25</b>	<b>5,3565<math>\pm</math>0,58</b>	<b>0,000000</b>	<b>355,8</b>
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>237,8810<math>\pm</math>9,98</b>	<b>628,2941<math>\pm</math>20,47</b>	<b>0,000000</b>	<b>164,1</b>
IL-5 (pg/ml)	8,8779 $\pm$ 1,88	5,0676 $\pm$ 0,41	0,077116	-42,9
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	<b>10,5671<math>\pm</math>2,47</b>	<b>3,8144<math>\pm</math>0,36</b>	<b>0,017095</b>	<b>-63,9</b>
Ig E (МЕ/мл)	<b>190,7940<math>\pm</math>29,09</b>	<b>121,4932<math>\pm</math>3,81</b>	<b>0,036586</b>	<b>-36,3</b>
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	<b>34,4262<math>\pm</math>1,48</b>	<b>51,5762<math>\pm</math>0,88</b>	<b>0,000000</b>	<b>49,8</b>
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	2,4638 $\pm$ 0,21	2,9200 $\pm$ 0,28	0,185781	18,5
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	<b>11,6702<math>\pm</math>0,93</b>	<b>8,6700<math>\pm</math>0,97</b>	<b>0,030230</b>	<b>-25,7</b>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	17,2302 $\pm$ 1,39	13,6309 $\pm$ 1,48	0,081558	-20,9
IL-33 (pg/ml)	3,2436 $\pm$ 0,33	2,9832 $\pm$ 0,29	0,563831	-8,0
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>554,4776<math>\pm</math>65,4</b>	<b>45,4921<math>\pm</math>5,20</b>	<b>0,000000</b>	<b>-91,8</b>
IL-35 (pg/ml)	21,5386 $\pm$ 1,37	24,3303 $\pm$ 0,57	0,087432	13,0

Таблица 28 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных III группы и контрольной

маркер	Группа III, M $\pm$ m	Контроль, M $\pm$ m	p	$\Delta\%$
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>2,9029<math>\pm</math>0,33</b>	<b>0,5218<math>\pm</math>0,06</b>	<b>0,000000</b>	<b>524,7</b>
MPO (pg/ml)	237,8571 $\pm$ 11,53	90,6910 $\pm$ 12,34	0,565197	9,7
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	<b>21,9107<math>\pm</math>1,84</b>	<b>4,1125<math>\pm</math>0,51</b>	<b>0,000254</b>	<b>160,7</b>
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	<b>11,3732<math>\pm</math>0,90</b>	<b>2,4403<math>\pm</math>0,40</b>	<b>0,000140</b>	<b>146,6</b>
Ig E (МЕ/мл)	<b>256,7207<math>\pm</math>21,10</b>	<b>123,9267<math>\pm</math>6,08</b>	<b>0,036702</b>	<b>36,0</b>
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	<b>19,2896<math>\pm</math>2,17</b>	<b>17,9447<math>\pm</math>1,84</b>	<b>0,000000</b>	<b>89,8</b>
<b>IL-17<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>7,4396<math>\pm</math>0,45</b>	<b>2,7350<math>\pm</math>0,37</b>	<b>0,000000</b>	<b>166,0</b>
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	<b>99,9468<math>\pm</math>8,77</b>	<b>10,1003<math>\pm</math>1,32</b>	<b>0,000000</b>	<b>829,9</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	<b>40,0246<math>\pm</math>2,38</b>	<b>9,3393<math>\pm</math>1,75</b>	<b>0,000000</b>	<b>326,0</b>
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	<b>11,6729<math>\pm</math>0,77</b>	<b>2,7573<math>\pm</math>0,32</b>	<b>0,000000</b>	<b>298,6</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>46,6364<math>\pm</math>5,26</b>	<b>24,9217<math>\pm</math>2,87</b>	<b>0,000023</b>	<b>318,1</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>1,9257<math>\pm</math>0,78</b>	<b>8,4227<math>\pm</math>1,32</b>	<b>0,002007</b>	<b>-59,8</b>

Таблица 29 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных IV группы и контрольной

маркер	Группа IV, M±m	Контроль, M±m	p	Δ%
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>3,0063±0,59</b>	<b>0,5218±0,06</b>	<b>0,000000</b>	<b>456,3</b>
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>99,5625±15,75</b>	<b>90,6910±12,34</b>	<b>0,000000</b>	<b>162,3</b>
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	<b>20,1688±2,66</b>	<b>4,1125±0,51</b>	<b>0,000000</b>	<b>432,8</b>
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	<b>13,0694±1,69</b>	<b>2,4403±0,40</b>	<b>0,000000</b>	<b>366,1</b>
<b>Ig E (МЕ/мл)</b>	<b>278,2938±36,59</b>	<b>123,9267±6,08</b>	<b>0,000000</b>	<b>107,2</b>
TGF-β1 (pg/ml)	20,4719±2,80	17,9447±1,84	0,636864	7,5
<b>IL-17α (pg/ml)</b>	<b>7,3750±0,83</b>	<b>2,7350±0,37</b>	<b>0,000000</b>	<b>172,0</b>
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	<b>39,7669±5,56</b>	<b>10,1003±1,32</b>	<b>0,000000</b>	<b>889,5</b>
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	<b>32,4444±2,31</b>	<b>9,3393±1,75</b>	<b>0,000000</b>	<b>328,6</b>
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	<b>11,2013±1,12</b>	<b>2,7573±0,32</b>	<b>0,000000</b>	<b>323,3</b>
<b>IFN-γ (pg/ml)</b>	<b>50,0281±6,95</b>	<b>24,9217±2,87</b>	<b>0,000509</b>	<b>87,1</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>3,1331±1,46</b>	<b>8,4227±1,32</b>	<b>0,000105</b>	<b>-77,1</b>

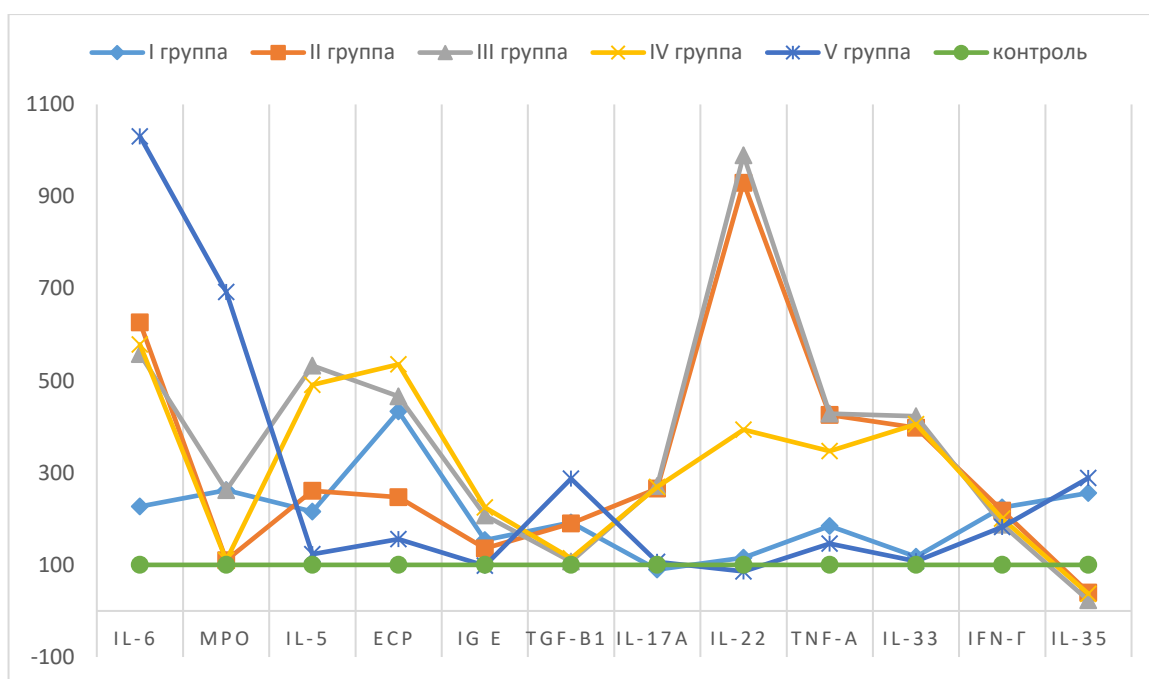
Таблица 30 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке больных 5 группы и контрольной

маркер	Группа 5, M±m	Контроль, M±m	p	Δ%
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>5,3565±0,58</b>	<b>0,5218±0,06</b>	<b>0,000000</b>	<b>926,5</b>
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>628,2941±20,47</b>	<b>90,6910±12,34</b>	<b>0,000000</b>	<b>592,8</b>
IL-5 (pg/ml)	5,0676±0,41	4,1125±0,51	0,143889	23,2
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	<b>3,8144±0,36</b>	<b>2,4403±0,40</b>	<b>0,012783</b>	<b>56,3</b>
Ig E (МЕ/мл)	121,4932±3,81	123,9267±6,08	0,729548	-2,0
<b>TGF-β1 (pg/ml)</b>	<b>51,5762±0,88</b>	<b>17,9447±1,84</b>	<b>0,000000</b>	<b>187,4</b>
IL-17α (pg/ml)	2,9200±0,28	2,7350±0,37	0,684477	6,8
IL-22 (pg/ml)	8,6700±0,97	10,1003±1,32	0,379685	-14,2
TNF-α (pg/ml)	13,6309±1,48	9,3393±1,75	0,063838	46,0
IL-33 (pg/ml)	2,9832±0,29	2,7573±0,32	0,606519	8,2
<b>IFN-γ (pg/ml)</b>	<b>45,4921±5,20</b>	<b>24,9217±2,87</b>	<b>0,001427</b>	<b>82,5</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>24,3303±0,57</b>	<b>8,4227±1,32</b>	<b>0,000000</b>	<b>188,9</b>

Наиболее наглядно отличия уровня маркеров в группах представлены на рисунке 15. Значения показателей контрольной группы приняты за 100%.

Для выделения эндотипов ХРС кластерный анализ был проведен во всей выборке пациентов (n=160), без деления на группы. Методом кластерного анализа среди больных выделяли кластеры, сходные по структуре изученных 12 показателей. Кроме того, в результате кластерного анализа определяли показатели, имеющие высокую значимость для деления больных на группы [37].





Примечание: \* – значения показателей контрольной группы приняты за 100%.

Рисунок 15 – Изменения уровней маркеров в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой\*, % [37]

Поскольку масштабируемость показателей была различной, первоначально была проведена стандартизация первичных данных, в результате которой данные были приведены к более сравнимому масштабу путем перехода к другим единицам измерения [26].

После использования иерархических алгоритмов классификации на выходе была получена дендрограмма, представленная на рисунке 16 [26]. Визуальное представление, полученное на дендрограмме, было проверено разбив исходные показатели методом К средних на 5 кластеров, и оценена значимость различия между полученными кластерами дисперсионным анализом.

В таблице 31 представлены евклидовы расстояния (нижняя часть таблицы от диагонали с нулями) и квадраты евклидова расстояния между центрами пяти кластеров (верхняя часть таблицы от диагонали) показателей.

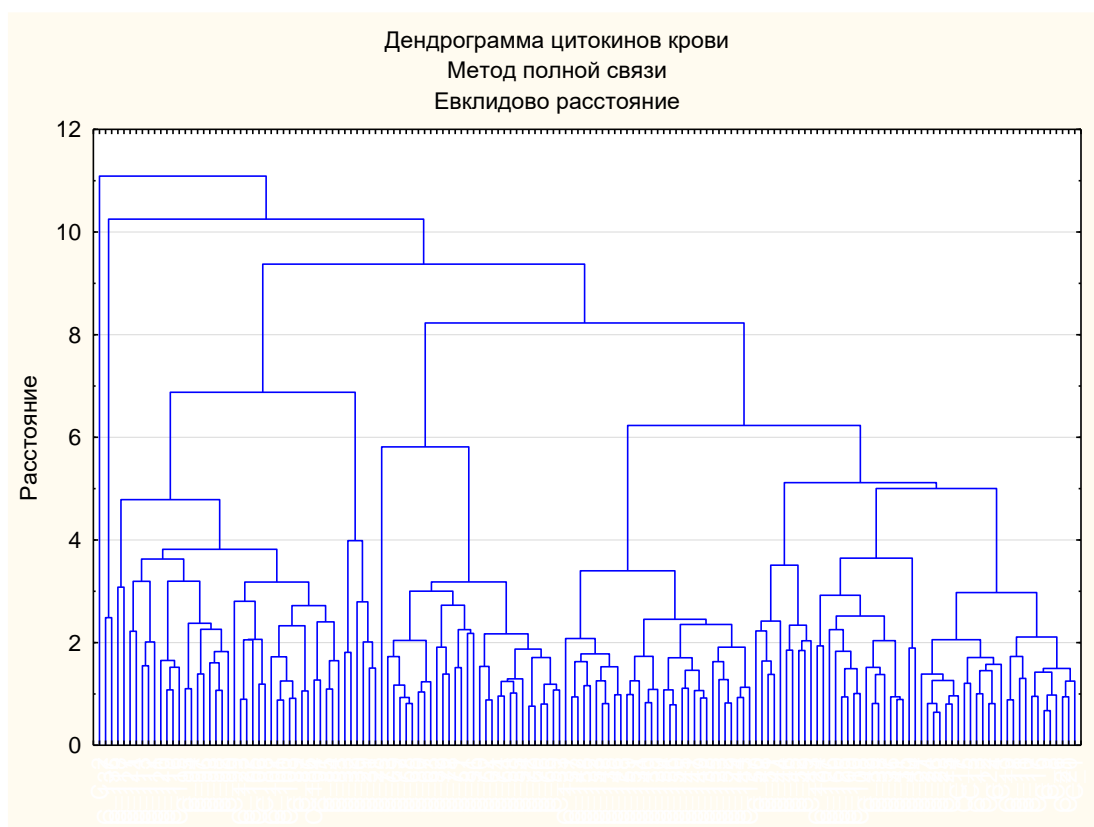


Рисунок 16 – Дендрограмма при кластеризации маркеров сыворотки крови у больных ХРС. Визуально представлены 5 кластеров

Евклидово расстояние – геометрическое расстояние между комплексами показателей в многомерном пространстве. Чем меньше расстояние между объектами, тем они более схожи. Квадрат евклидова расстояния использован для лучшей характеристики отдаленных друг от друга объектов. Наибольшее расстояние получено между кластерами 1 и 4,5, а также 2 и 4,5, что говорит об их разнородности.

Таблица 31 – Евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами пяти кластеров

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5
Кластер 1	0,000000	1,380092	<b>1,422615</b>	<b>2,336069</b>	<b>2,248808</b>
Кластер 2	1,174773	0,000000	1,336097	<b>2,239915</b>	<b>2,719236</b>
Кластер 3	1,192734	1,155897	0,000000	0,772995	1,043013
Кластер 4	<b>1,528420</b>	<b>1,496635</b>	0,879201	0,000000	1,166683
Кластер 5	<b>1,499603</b>	<b>1,649011</b>	1,021280	1,080131	0,000000

По итогам сравнения средних пяти кластеров методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие всех показателей сыворотки крови больных ХРС. По высоким значениям статистики F наиболее выраженное различие установлено для IFN- $\gamma$ , IL-35, IL-33, MPO (Таблица 32).

Таблица 32 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между 5-ю кластерами

Показатели	F	p
IL-6 (pg/ml)	26,6395	0,000000
<b>MPO (pg/ml)</b>	<b>213,2378</b>	<b>0,000000</b>
IL-5 (pg/ml)	32,7464	0,000000
ЕСР (мкг/л)	30,4610	0,000000
Ig E (МЕ/мл)	48,9868	0,000000
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	56,1100	0,000000
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	101,8214	0,000000
IL-22 (pg/ml)	76,2002	0,000000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	109,8591	0,000000
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	<b>231,0150</b>	<b>0,000000</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	<b>285,6326</b>	<b>0,000000</b>
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	<b>276,7122</b>	<b>0,000000</b>
Примечание: F – статистика, p – доверительная вероятность различия.		

Таблица 33 – Средние стандартизированные значения для показателей внутри каждого кластера

Биомаркеры	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5
IL-6	0,28648	-0,669883	-0,49803	-0,897809	0,875214
MPO	-0,54449	-0,731716	-0,45027	-0,069061	1,760191
IL-5	0,26976	1,541784	-0,32569	-0,640723	-0,617678
ЕСР	0,01354	1,770148	-0,31479	-0,382636	-0,479240
Ig E	0,00318	1,997432	-0,28070	-0,510048	-0,506402
TGF- $\beta$ 1	-0,31209	-0,646122	-1,01556	0,428311	1,268901
IL-17 $\alpha$	1,06071	-0,269077	-0,64635	-0,899581	-0,674278
IL-22	1,03037	-0,459945	-0,64717	-0,654056	-0,706988
TNF- $\alpha$	1,06174	-0,135529	-0,80694	-0,657694	-0,832540
IL-33	1,12161	0,046849	-0,88560	-0,896597	-0,802027
IFN- $\gamma$	-0,45852	-0,138708	-0,39443	2,111288	-0,477257
IL-35	-1,00422	-0,631590	0,46412	1,067762	1,050115

Средние стандартизированные значения для показателей внутри каждого кластера, представленные в таблице 33 и рисунке 17, имели выраженное различие между кластерами [37].

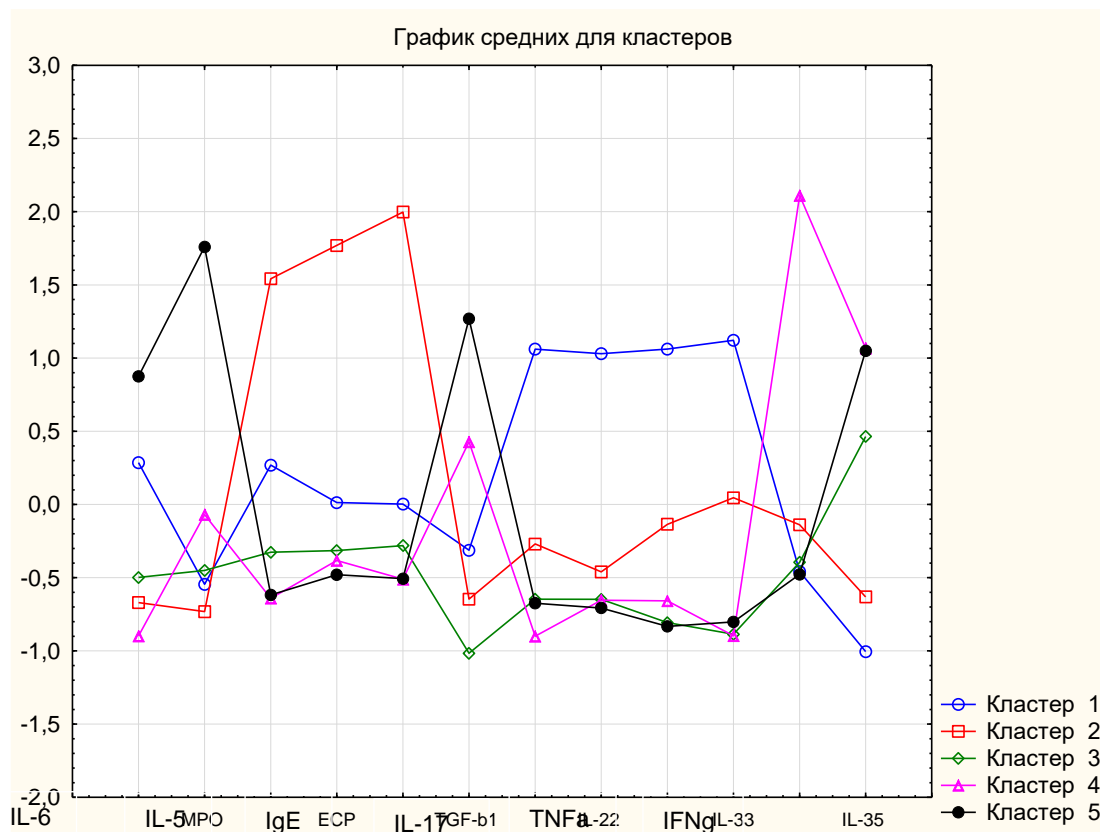


Рисунок 17 – Средние стандартизированные значения для биомаркеров в пяти кластерах эндотипов [37]

Таким образом, правомерно утверждение о том, что маркеры сыворотки крови у больных с ХРС представляют собой неоднородную когорту показателей и требуют выделения пяти эндотипов по воспалительным маркерам [37].

Как итог кластерного анализа 160 больных ХРС были разделены на пять кластеров или пяти эндотипов, в отличие от трех эндотипов, полученных при кластеризации показателей носового секрета. Эти пять эндотипов полностью не совпали с пятью группами пациентов, которые были выделены нами по клиническим проявлениям [37]. Распределение больных в соответствии с эндотипами отражено в таблице 34.

Таблица 34 – Распределение больных ХРС в соответствии с эндотипами

Эндотип	Частота	Процент
<b>1</b>	34	21,25
<b>2</b>	40	25,00
<b>3</b>	27	16,87
<b>4</b>	26	16,25
<b>5</b>	33	20,63

После распределения больных по эндотипам, был проведен анализ средних значений маркеров (Таблица 35) для выделения диагностически значимых показателей.

Таблица 35 – Средние значения маркеров в эндотипах

	Эндотип 1		Эндотип 2		Эндотип 3		Эндотип 4		Эндотип 5	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
IL-6 (pg/ml)	3,86	0,24	1,22	0,39	1,70	0,45	0,59	0,06	5,49	0,58
MPO (pg/ml)	158,13	12,10	118,83	16,16	177,91	17,99	257,92	8,63	641,88	15,79
IL-5 (pg/ml)	14,94	1,31	29,08	2,71	8,32	1,89	4,82	0,67	5,07	0,42
ЕСР (мкг/л)	8,52	0,70	25,27	4,31	5,38	0,72	4,74	0,61	3,82	0,37
Ig E (МЕ/мл)	191,23	13,21	466,87	40,75	152,00	18,90	120,30	4,64	120,80	3,86
TGF-β1 (pg/ml)	29,43	1,58	24,62	2,65	19,29	1,76	40,11	0,74	52,23	0,60
IL-17α (pg/ml)	8,65	0,24	4,23	0,56	2,98	0,35	2,14	0,24	2,89	0,28
IL-22 (pg/ml)	109,87	6,74	23,07	6,44	12,16	1,36	11,76	1,08	8,68	1,00
TNF-α (pg/ml)	45,05	0,88	25,39	2,64	14,36	1,75	16,81	1,95	13,94	1,49
IL-33 (pg/ml)	13,58	0,24	7,65	1,00	2,51	0,31	2,45	0,25	2,97	0,30
IFN-γ (pg/ml)	52,41	3,60	151,47	37,99	72,26	16,42	848,38	42,6	46,61	5,24
IL-35 (pg/ml)	0,51	0,05	5,28	0,48	3,18	1,70	11,89	1,78	24,67	0,47

Ранжирование эндотипов позволило выявить диагностически значимые маркеры (Рисунки 18-29).

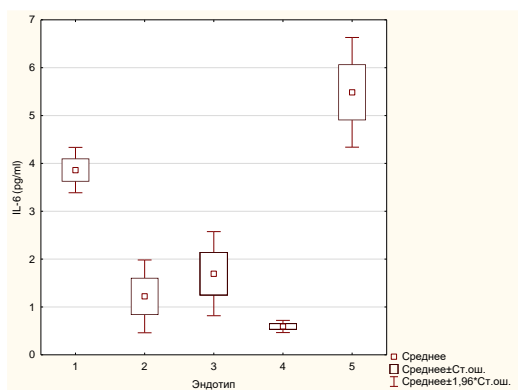


Рисунок 18 – Уровень IL-6 в эндотипах, pg/ml

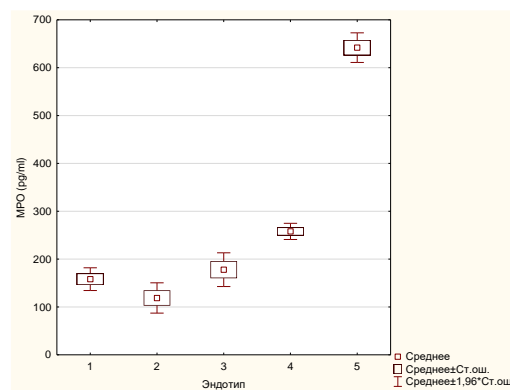


Рисунок 19 – Уровень MPO в эндотипах, pg/ml

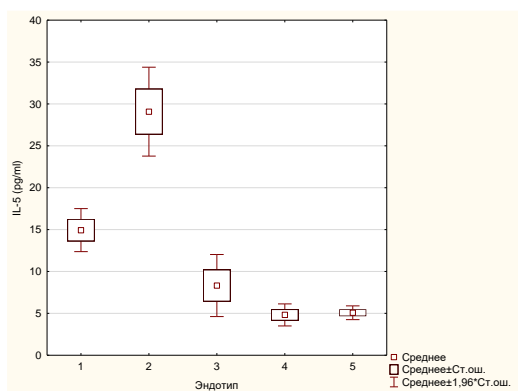


Рисунок 20 – Уровень IL-5 в эндотипах, pg/ml

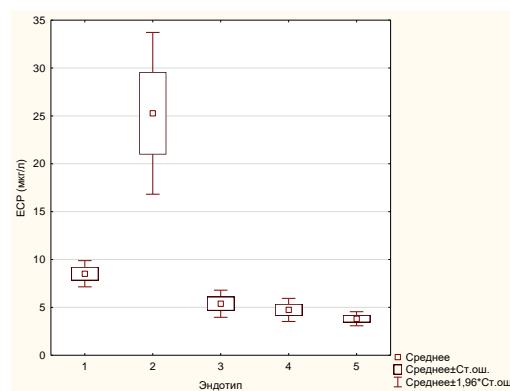


Рисунок 21 – Уровень ECP в эндотипах, мкг/л

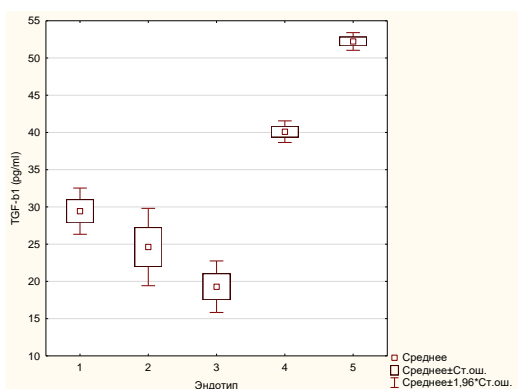


Рисунок 22 – Уровень TGF-β1 в эндотипах, pg/ml

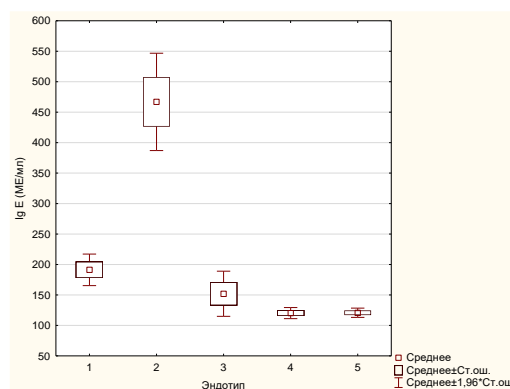


Рисунок 23 – Уровень Ig E в эндотипах, МЕ/мл

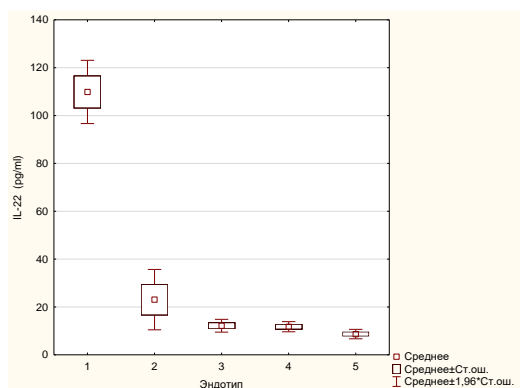


Рисунок 24 – Уровень IL-22 в эндотипах, pg/ml

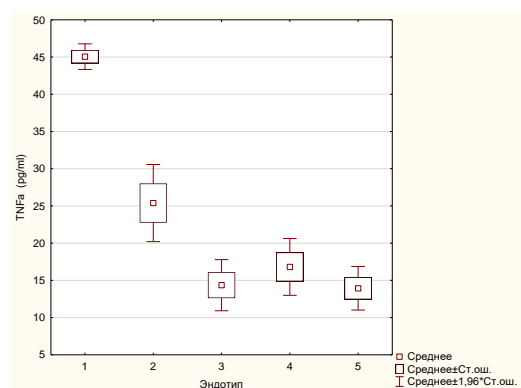


Рисунок 25 – Уровень TNF-α в эндотипах, pg/ml

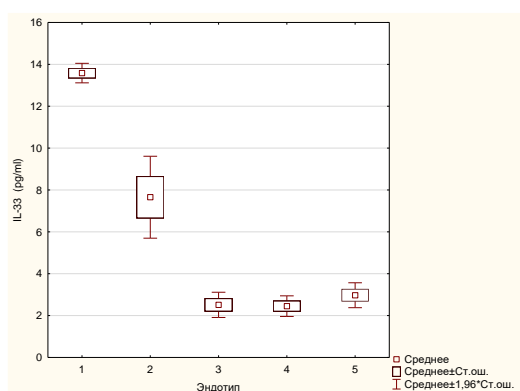


Рисунок 26 – Уровень IL-33 в эндотипах, pg/ml

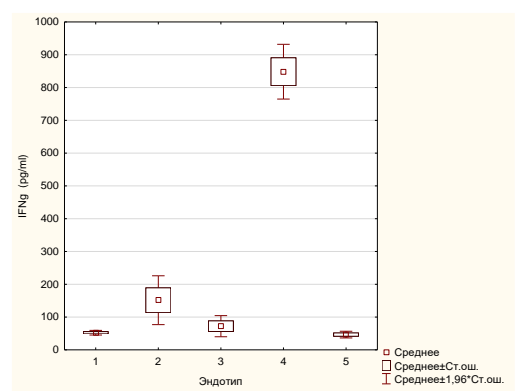


Рисунок 27 – Уровень IFN-γ в эндотипах, pg/ml

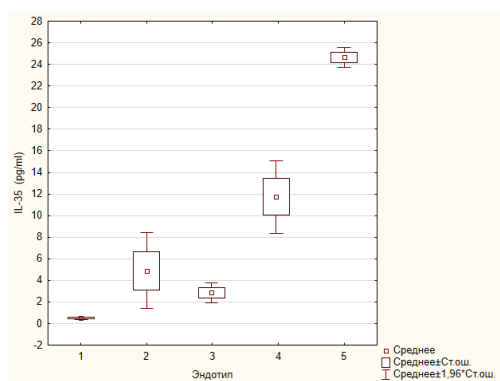


Рисунок 28 – Уровень IL-35 в эндотипах, pg/ml

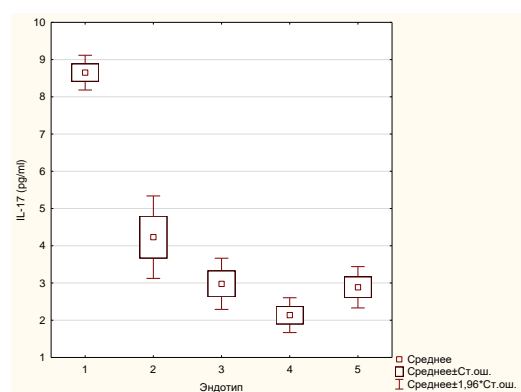


Рисунок 29 – Уровень IL-17 в эндотипах, pg/ml

После ранжирования эндотипов были выявлены значимые отличия показателей по сравнению с контрольной группой (Таблица 36).

Таблица 36 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке крови

маркер	Эндотип 1.1	Эндотип 1.2	Эндотип 1.3	Эндотип 2	Эндотип 3	контроль
IL-6 pg/ml	3,86±0,24	1,22±0,39	1,70±0,45	0,59±0,06	5,49±0,58	0,521±0,06
MPO pg/ml	158,13±12,10-	118,83±16,16	177,91±17,99	257,92±8,63-	<b>↑641,8±15,8*</b>	90,691±12,3
IL-5 pg/ml	14,94±1,31	<b>↑29,08±2,71*</b>	8,32±1,89	4,82±0,67	5,07±0,42	4,1125±0,51
ECP mkg/l	8,52±0,70-	<b>↑25,27±4,31*</b>	5,38±0,72-	4,74±0,61-	3,82±0,37-	2,4403±0,40
Ig E ME/ml	191,23±13,21	<b>↑466,8±40,7*</b>	152,0±18,90	120,3±4,64	120,80±3,86	123,92±6,08
TGF-β1 pg/ml	29,43±1,58-	24,62±2,65	19,29±1,76-	<b>↑40,11±0,74*</b>	<b>↑52,23±0,6*</b>	17,9447±1,8
IL-17α pg/ml	<b>↑8,65±0,24*</b>	4,23±0,56	2,98±0,35-	2,14±0,24-	2,89±0,28-	2,7350±0,37
IL-22 pg/ml	<b>↑109,87±6,7*</b>	23,07±6,44	12,16±1,36-	11,76±1,08-	8,68±1,00-	10,1003±1,3
TNF-α pg/ml	<b>↑45,05±0,88*</b>	25,39±2,64	14,36±1,75	16,81±1,95	13,94±1,49	9,3393±1,75
IL-33 pg/ml	<b>↑13,58±0,24*</b>	7,65±1,00	2,51±0,31	2,45±0,25	2,97±0,30	2,7573±0,32
IFN-γ pg/ml	52,41±3,60-	151,47±37,99	72,26±16,42-	<b>↑848,3±42,6*</b>	46,61±5,24-	24,9217±2,8
IL-35 pg/ml	<b>↓0,51±0,05*</b>	5,28±0,48	<b>↓3,18±1,70*</b>	11,89±1,78	<b>↑24,67±0,47*</b>	8,4227±1,32

Примечание: \* – значимые отличия по сравнению с контрольной группой p<0,001.

При анализе показателей в кластерах было отмечено, что в первых трех кластерах достаточно четко прорисовывается Th-2 иммунный ответ, связанный с экспрессией IL-5, IL-17, IL-33, играющих значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Паттерн изменений маркеров соответствовал различным проявлениям Th-2 иммунного



ответа, но в каждом из этих кластеров были и схожие изменения. Это позволило сделать вывод о том, что данные кластеры являются **субэндотипами** Th-2-эндотипа. **Эндотип 1.1** характеризуется достоверным повышением IL-17 $\alpha$ , IL-22, TNF- $\alpha$ , IL-33 и снижением уровня IL-35. Для **Эндотипа 1.2** характерно повышение уровня общего IgE, IL-5 и ECP. **Эндотип 1.3** отличается от остальных значительным снижением регуляторного цитокина IL-35. Паттерн изменения уровня маркеров носового секрета в этих субэндотипах и маркеров сыворотки крови Th-2-эндотипа имеет сходные векторы (Рисунок 30) [37].

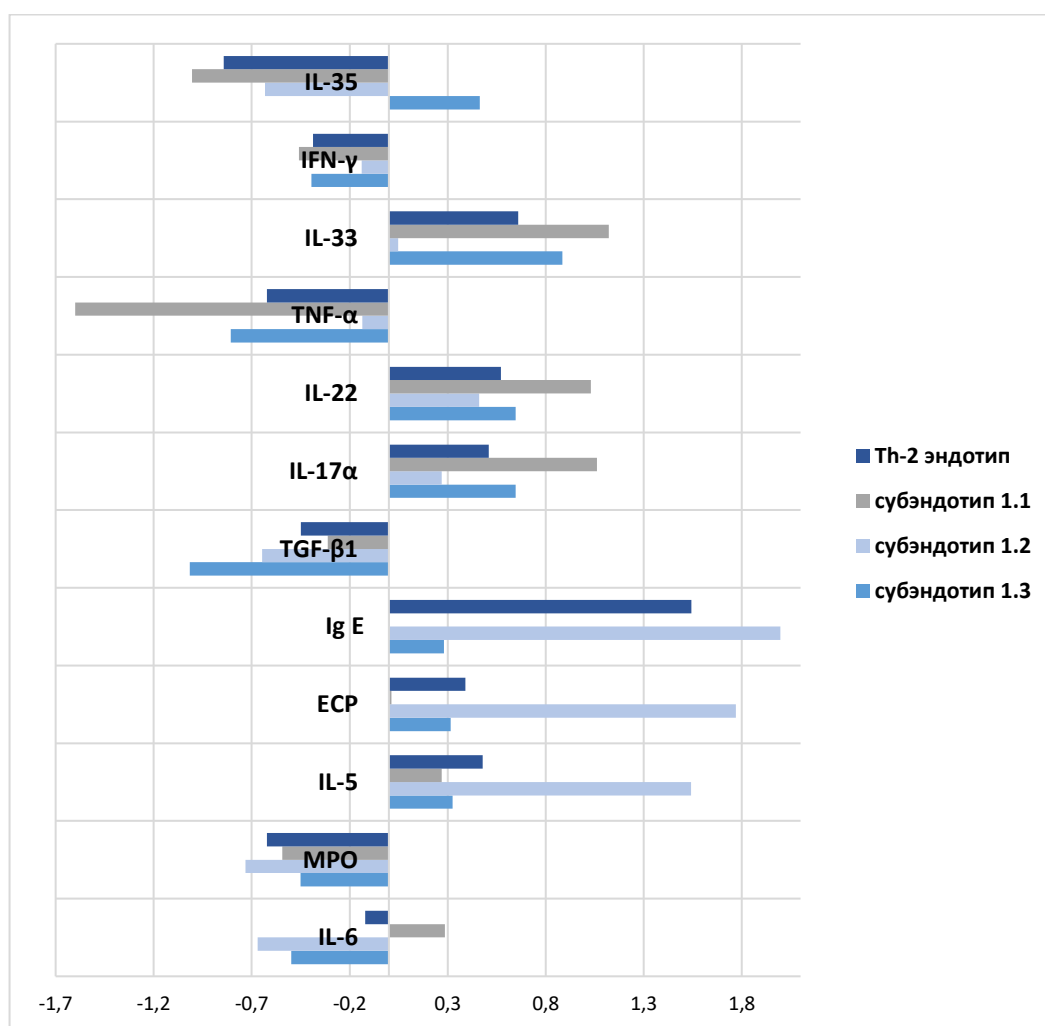


Рисунок 30 – Паттерн изменения маркеров в носовом секрете (Th-2-эндотип) и сыворотке крови (субэндотипы) [37]

Четвертый кластер характеризуется повышением уровня TGF- $\beta$ 1 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, что соответствует изменениям, обнаруженным в показателях 2-

**го эндотипа** по данным носового секрета. Характерными маркерами стали цитокины Th-1-воспаления. Одинаковый набор маркеров в носовом секрете и в сыворотке крови позволяет сделать вывод, что это Th-1-эндотип. Паттерн изменения уровня маркеров носового секрета и сыворотки крови наглядно отображен на рисунке 31.

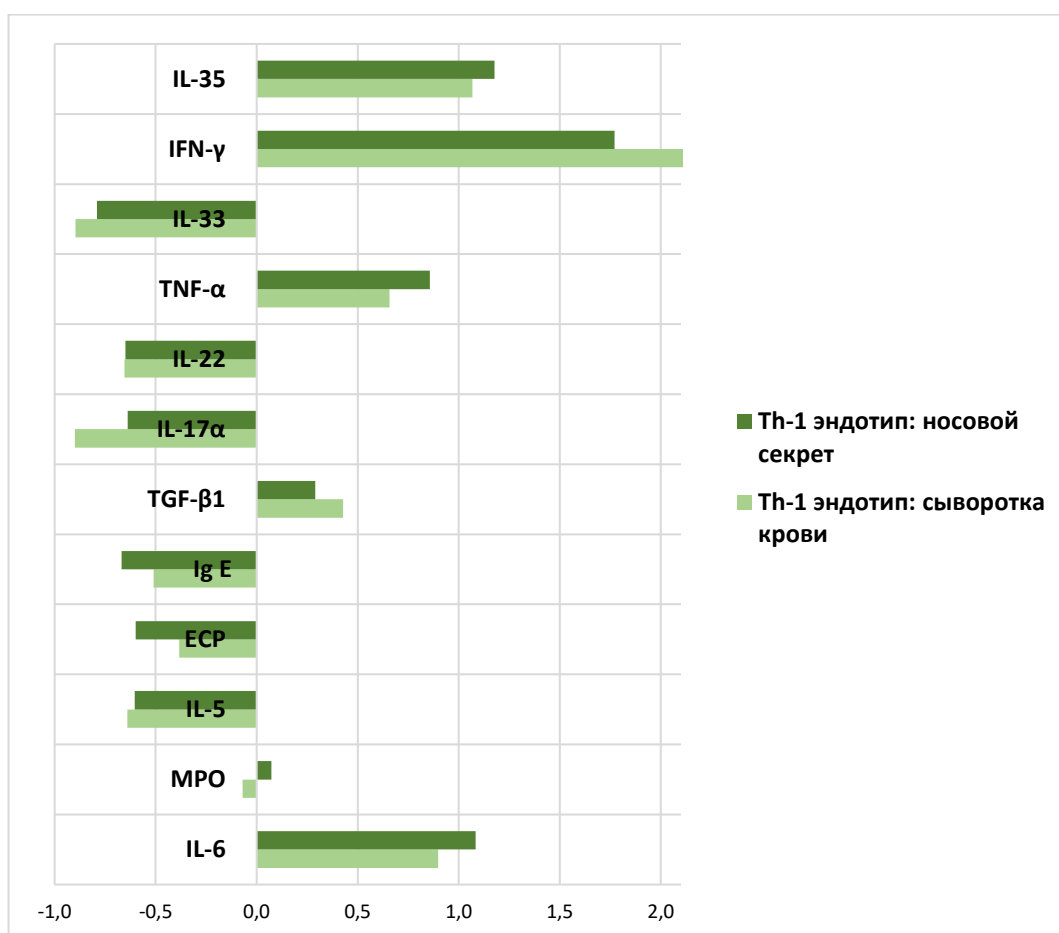


Рисунок 31 – Паттерн изменения маркеров в носовом секрете и сыворотке крови (Th-1-эндотип)

Пятый кластер отличается от остальных повышением уровня MPO, TGF-β1 и IL35, что почти полностью соответствует паттерну изменений маркеров носового секрета в **3 эндотипе** (Рисунок 32) [37].

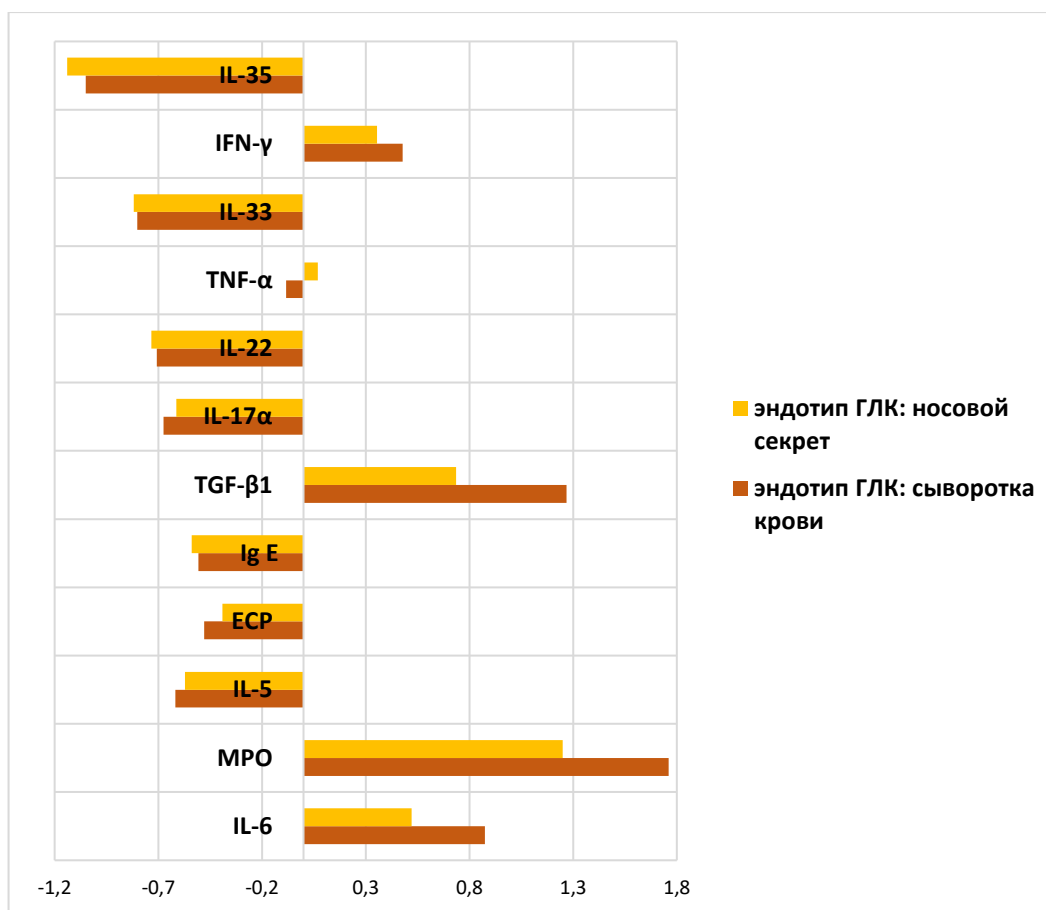


Рисунок 32 – Паттерн изменения маркеров в носовом секрете и сыворотке крови (3 эндотип, ассоциированный с ГЛК)

Группы пациентов были сформированы нами по клиническим проявлениям и наличию сопутствующей патологии, т.е. по фенотипам ХРС. Эндотипы и субэндотипы сформировались по данным паттернов воспаления в сыворотке крови. Исходя из гипотезы о том, что интенсивность и характер эндотипа должны играть ключевую роль в определении наблюдаемого фенотипа, мы провели сопряжение между фенотипами и эндотипами/субэндотипами. Данные сопряжения по группам пациентов изложены в таблице 37 [37].

Анализ сопряжения между фенотипами и всеми эндотипами/субэндотипами подтвердил, что фенотип ХРС с полипами (II группа) и сопутствующими заболеваниями – аллергический ринит (III группа) и бронхиальная астма (IV группа) - имеет один эндотип по маркерам носового секрета, но разные субэндотипы (1.1, 1.2 и 1.3) по маркерам сыворотки крови [16, 37].

Таблица 37 – Двухходовая таблица сопряжения между фенотипами и эндотипами у больных ХРС [37]

Группа	Величин а	субэндо тип 1.1	субэндо тип 1.2	субэндо тип 1.3	Эндотип 2	Эндотип 3	Всего в группе
I	Абс.	0	7	9	<b>26</b>	0	42
	%	0,00%	16,67%	21,43%	<b>61,90%</b>	0,00%	100,00%
II	Абс.	<b>30</b>	5	5	0	0	40
	%	<b>75,00%</b>	12,50%	12,50%	0,00%	0,00%	100,00%
III	Абс.	1	<b>23</b>	4	0	0	28
	%	3,57%	<b>82,14%</b>	14,29%	0,00%	0,00%	100,00%
IV	Абс.	3	<b>5</b>	<b>8</b>	0	0	16
	%	18,75%	<b>31,25%</b>	<b>50,00%</b>	0,00%	0,00%	100,00%
V	Абс.	0	0	1	0	<b>33</b>	34
	%	0,00%	0,00%	2,94%	0,00%	<b>97,06%</b>	100,00%
Всего в эндотипе		34	40	27	26	33	160
$\chi^2$ (Yates), p		$\chi^2$ (Yates) =270,6 p<0,0001					

У больных II группы с фенотипом ХРС с полипами в 75% случаев был определен 1.1 субэндотип, и по 12,5% пришлось на 1.2 и 1.3 субэндотипы. В III группе больных с фенотипом ХРС с аллергическим ринитом 1.2 субэндотип составил 82,1%, а 1.3 эндотип – 14,29%, только у 1 больного (3,5%) определен 1.1 эндотип. IV группа больных с фенотипом ХРС и сопутствующей бронхиальной астмой самая малочисленная – всего 16 пациентов - стала наиболее разнородной по набору субэндотипов: у 8 пациентов (50%) определился 1.3 субэндотип, у 5 пациентов (31,25%) – 1.2 субэндотип, и у 3 пациентов (18,75%) – 1.1 субэндотип (Рисунок 33). Субэндотипы 1.2 и 1.3 были выявлены практически во всех фенотипических группах, что связано, по-видимому, с еще не манифестировавшими симптомами сопутствующих заболеваний.

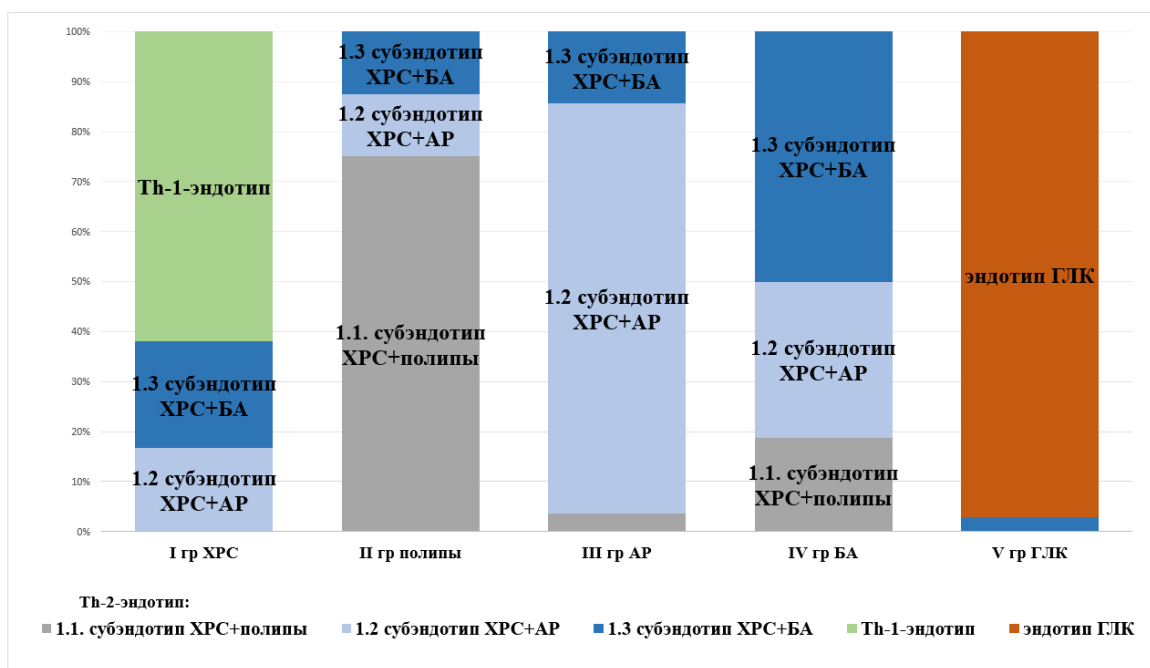


Рисунок 33 – Распределение эндотипов и субэндотипов в группах больных

Фенотип ХРС без полипов и сопутствующей патологии имеет практически одинаковый набор маркеров в носовом секрете и в сыворотке крови, то есть это один Th-1-эндотип (Рисунок 31). У пациентов I группы с фенотипом ХРС без полипов и коморбидного фона Th-1-эндотип был выявлен в 61,9%. Учитывая возраст пациентов, возможно, клинические признаки некоторых эндотипов еще не проявились, поэтому в I фенотипической группе присутствуют больные с Th-2-эндотипом: 21,43% пациентов с 1.3 субэндотипом и 16,67% с 1.2 субэндотипом [37].

В отличие от 2-го пути, Th-1-ответ менее прогнозируем. В ответ на определенные сигналы, предшественники Th-1-лимфоцитов - Th-0 клетки могут генерировать характеристики других подтипов - процесс, известный как «пластичность» [148], под влиянием цитокинов и хемокинов антиген-представляющих или эпителиальных клеток. Однако большинство исследователей связывают данный фенотип с персистенцией вирусной инфекции или другими факторами, вызывающими повреждение клеток эпителиального барьера

(например, рефлюкс-синдром, анатомические причины, др.) [61]. В некоторых случаях, диагноз ХРС может быть маской других заболеваний.

Фенотип ХРС на фоне гипертрофии лимфокольца глотки стал наиболее ярким проявлением собственного эндотипа и по маркерам носового секрета, и по маркерам сыворотки крови (Рисунок 32). В V группе больных с этим фенотипом процент соответствия с эндотипом составил 97,06%. Только у 1 больного (2,94%) был отмечен 1.3 субэндотип Th-2-эндотипа (Рисунок 33).

Недавние обзоры литературы подтвердили гипотезу о роли аденоидов в формировании ХРС [56, 132]. Несмотря на это, никакие исследования не показали корреляции между размером аденоидов и выраженностью симптомов ХРС. Эти данные позволяют предположить, что аденоиды способствуют развитию ХРС, являясь не только и не столько механическим препятствием, но и бактериальным резервуаром. Данный эндотип характеризуют маркеры ремоделирования тканей TGF- $\beta$ 1, MPO, а также высокие концентрации IL-35. IL-35 обладает мощной супрессивной функцией *in vitro* и *in vivo* [124], может регулировать В- и Т-клетки, индуцировать собственную пролиферацию [63]. Кроме того, IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [28, 140]. Ремоделирование определяется как ненормальное изменение поврежденных тканей в результате воспаления. Возможно, при недостаточном иммунном ответе в ответ на бактериальный возбудитель, за счет подавления воспаления 2 типа, происходит стимуляция пролиферации в виде гипертрофии элементов лимфокольца глотки [28].

Таким образом, на основании анализа сопряжения между фенотипами и эндотипами/субэндотипами, полученными при кластеризации параметров носового секрета и сыворотки крови, можно сделать вывод о том, что ХРС у детей имеет три эндотипа с соответствующими клиническими проявлениями - Th-1-эндотип с фенотипом ХРС без коморбидной патологии, эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки и Th-2-эндотип с

фенотипом ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, который проявляется наличием трех соответствующих субэндотипов [28]. Для Th-2-эндотипа ХРС определены три субэндотипа, имеющих достоверное сопряжение с фенотипами ХРС с полипами и коморбидной патологией ( $\chi^2=270,6$ ;  $p<0,0001$ ): субэндотип ХРС с полипами – сопряжение с фенотипом 75%, субэндотип ХРС с сопутствующим аллергическим ринитом – сопряжение с фенотипом 82,14% и субэндотип ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой – сопряжение с фенотипом 50 % [37].

## ГЛАВА 6. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Разработка алгоритма диагностики эндотипа ХРС у детей

Полученные нами данные о диагностических маркерах эндотипов ХРС позволяют разработать алгоритм диагностики. Наименее инвазивным способом исследования у ребенка с ХРС, помимо рекомендованных регламентирующими документами, является забор носового секрета. По маркерам носового секрета с помощью кластерного анализа выявлено 3 кластера. Более того, по сравнению с распределением больных по эндотипам сыворотки крови, по показателям носового секрета наметилась более четкая тенденция распределения больных по трем эндотипам.

Поэтому на первом этапе диагностики для выявления эндотипа ХРС можно исследовать воспалительные маркеры в носовом секрете, по экспрессии которых определить Th-1- и Th-2-эндотипы и эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки.

При разработке математической модели алгоритма были сопоставлены результаты лабораторных исследований с классами эндотипов, и с помощью пошагового дискриминантного анализа отобраны показатели, которые в совокупности обладали высокой дискриминантной мощностью и позволили разделить пациентов на подгруппы. Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значению F-статистики [16]. Критерий Уилкса – Лямбда отражает комплексное влияние, а частная Лямбда Уилкса — это статистика для одиночного вклада соответствующей переменной в дискриминацию между совокупностями и является аналогом частной корреляции.

В этот комплекс предикторов вошли 10 из 12 показателей: IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-17, IL-22, IL-33, IL-35, TGF- $\beta$ 1, MPO, ECP, общий IgE, имеющие достоверные отличия от контрольной группы (Таблица 20) [16].



Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на результат классификации эндотипов [16].

Из всех переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность отмечена для IL-35, IFN- $\gamma$ , MPO, ECP, TGF- $\beta$ 1 (Таблица 38) [16].

Таблица 38 – Дискриминирующая мощность модели по биомаркерам носового секрета при классификации эндотипов у детей с ХРС [16]

Показатель	Уилкса - Лямбда	Частная - Лямбда	F-статистика	p-уров.
<b>IL-35</b>	<b>0,060</b>	<b>0,432</b>	<b>97,340</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>MPO</b>	<b>0,040</b>	<b>0,647</b>	<b>40,444</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>0,043</b>	<b>0,608</b>	<b>47,669</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ECP</b>	<b>0,032</b>	<b>0,812</b>	<b>17,083</b>	<b>&lt;0,001</b>
IL-17	0,028	0,914	6,947	0,001
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	<b>0,031</b>	<b>0,826</b>	<b>15,565</b>	<b>&lt;0,001</b>
IL-22	0,029	0,893	8,870	0,00020
IL-33	0,027	0,958	3,251	0,041
IL-5	0,027	0,956	3,376	0,036
Ig E	0,027	0,959	3,176	0,044

Методом дискриминантного анализа в математических выражениях для трех функций, соответствующих трем эндотипам, были найдены коэффициенты для десяти показателей. Функция F1 соответствовала Th-2-эндотипу, который включает в себя больных ХРС с полипами и коморбидной патологией: аллергическим ринитом и бронхиальной астмой; функция F2 – Th-1-эндотипу – это пациенты с ХРС без полипов и коморбидной патологии; функция F3 – эндотипу ассоциированному с гипертрофией лимфокольца глотки – это пациенты с ХРС и гипертрофией лимфокольца глотки [16]. Полученные коэффициенты в трех дискриминантных моделях отражены в таблице 39.

Для автоматизированного расчета в табличном процессоре Excel были использованы соответствующие математические функции. Окно расчета представлено в таблице 40. При использовании модели для определения эндотипа индивидуальные значения показателей носового секрета пациента вносят в желтую зону окна расчета, затем величины автоматически перемножаются на соответствующие коэффициенты в трех математических выражениях,

суммируются с рассчитанной константой, появляются три значения функции - F1, F2, F3. Делают вывод в пользу той функции и соответствующего заключения, значение которой выше. Полученная модель была апробирована на 35 больных ХРС и показала высокую диагностическую значимость [26]. Диагностическая чувствительность модели составила 98,8%.

Таблица 39 – Коэффициенты показателей в математических выражениях для трех функций, соответствующих эндотипам

Показатель	F1 (Th-2)	F2 (Th-1)	F3 (ГЛК)
<b>IL-35</b>	0,2186	0,9698	0,9998
<b>MPO</b>	0,0038	0,0076	0,0337
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	0,0032	0,0068	-0,0030
<b>ЕСР</b>	-0,0216	0,5207	0,5861
<b>IL-17</b>	0,0362	-0,0804	-0,1385
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	0,0750	0,1236	0,2024
<b>IL-22</b>	0,1708	0,0541	0,0306
<b>IL-33</b>	0,2694	0,2676	0,0905
<b>IL-5</b>	0,1061	0,3197	0,3381
<b>Ig E</b>	0,0178	0,0039	-0,0001
Константа	-16,69	-35,46	-50,18

Таблица 40 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям носового секрета

	Пациент	Коэффициенты					
		Кл1	Кл2	Кл3	Кл1	Кл2	Кл3
		аллрг	хрс	ГЛК	аллрг	хрс	ГЛК
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	0,21	0,2186	0,9698	0,9998	0,05	0,20	0,21
<b>MPO (pg/ml)</b>	202	0,0038	0,0076	0,0337	0,76	1,53	6,81
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	321,6	0,0032	0,0068	-0,0030	1,02	2,19	-0,95
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	15,7	-0,0216	0,5207	0,5861	-0,34	8,18	9,20
<b>IL-17 (pg/ml)</b>	14,9	0,0362	-0,0804	-0,1385	0,54	-1,20	-2,06
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	39,9	0,0750	0,1236	0,2024	2,99	4,93	8,07
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	51,9	0,1708	0,0541	0,0306	8,86	2,81	1,59
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	3,2	0,2694	0,2676	0,0905	0,86	0,86	0,29
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	30,2	0,1061	0,3197	0,3381	3,20	9,65	10,21
<b>Ig E (МЕ/мл)</b>	561	0,0178	0,0039	-0,0001	10,01	2,19	-0,06
<b>Конст-та</b>		-16,69	-35,46	-50,18	-16,69	-35,46	-50,18
					11,27	-4,12	-16,87
					F1	F2	F3

Например, для представленного клинического случая в таблице 40 ,  $F1=11,27$ ,  $F2= -4,12$ ,  $F3= -16,87$ . Поскольку значение функции  $F1$  выше остальных, то делаем вывод о Th-2-эндотипе у пациента.

В качестве примера 1, приведем выписку из истории болезни № 1972/11339 [26].

**Пример 1:** больной Л., 8 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону» с предварительным диагнозом обострение ХРС. Из анамнеза известно, что сопутствующих заболеваний не имеет, аллергологический анамнез не отягощен, привит по возрасту [16].

При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа отмечался слизисто-гнойный экссудат. На КТ ОНП имелось снижение прозрачности левой верхнечелюстной пазухи, картина одностороннего максиллярного синусита (Рисунок 34). При эндоскопии в носоглотке определяются аденоидная ткань, не увеличенная в размерах [16].

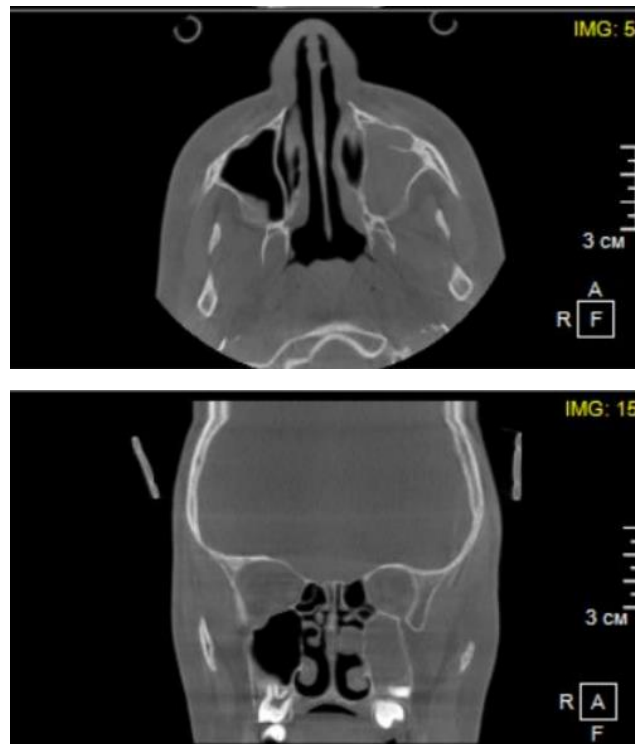


Рисунок 34 – КТ ОНП больной С. [16]

Для уточнения диагноза больному С. было проведено исследование согласно заявляемому способу. Осуществляли забор носового секрета для определения уровня маркеров IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-5, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, Ig E методом иммуноферментного анализа. Выявленный уровень маркеров был внесен в расчетное окно таблицы (Таблица 41) [16].

Таблица 41 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям носового секрета у пациента С.

	Пациент	Коэффициенты			Th2	Th1	ГЛК
		Кл1	Кл2	Кл3			
IL-35 (pg/ml)	42,5	0,2186	0,9698	0,9998	9,29	41,22	42,49
MPO (pg/ml)	202	0,0038	0,0076	0,0337	0,76	1,53	6,81
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	968,3	0,0032	0,0068	-0,0030	3,07	6,59	-2,88
ECP (мкг/л)	6,2	-0,0216	0,5207	0,5861	-0,13	3,23	3,63
IL-17 (pg/ml)	7,1	0,0362	-0,0804	-0,1385	0,26	-0,57	-0,98
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	35,5	0,0750	0,1236	0,2024	2,66	4,39	7,18
IL-22 (pg/ml)	34,5	0,1708	0,0541	0,0306	5,89	1,87	1,06
IL-33 (pg/ml)	8,1	0,2694	0,2676	0,0905	2,18	2,17	0,73
IL-5 (pg/ml)	9,1	0,1061	0,3197	0,3381	0,97	2,91	3,08
Ig E (МЕ/мл)	154,2	0,0178	0,0039	-0,0001	2,75	0,60	-0,02
Конст-та		-16,69	-35,46	-50,18	-16,69	-35,46	-50,18
					11,00	28,47	10,93
					F1	F2	F3

Преимущество получает большее значение (F2=28,47), делаем вывод о Th-1-эндотипе у пациента, а, следовательно, правомерно заключение о необходимости применения схемы лечения для хронического ринусинусита без полипов и коморбидной патологии [37].

**Пример 2:** больная С., 5 лет, поступила в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону № 1 с предварительным диагнозом обострение ХРС. Из анамнеза известно, что является часто болеющим ребенком, обострения заболеваний верхних дыхательных путей с использованием антибактериальной терапии при лечении более 4х раз в год,

сопутствующих заболеваний не имеет, аллергологический анамнез не отягощен, привита по возрасту [16].

При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа слизистый экссудат [16]. При эндоскопии носоглотки – глоточная миндалина увеличена в размерах, отечна, гиперемирована, экссудата нет.

На КТ ОНП имелось снижение прозрачности в просвете верхнечелюстных и решетчатых пазух (Рисунок 35).

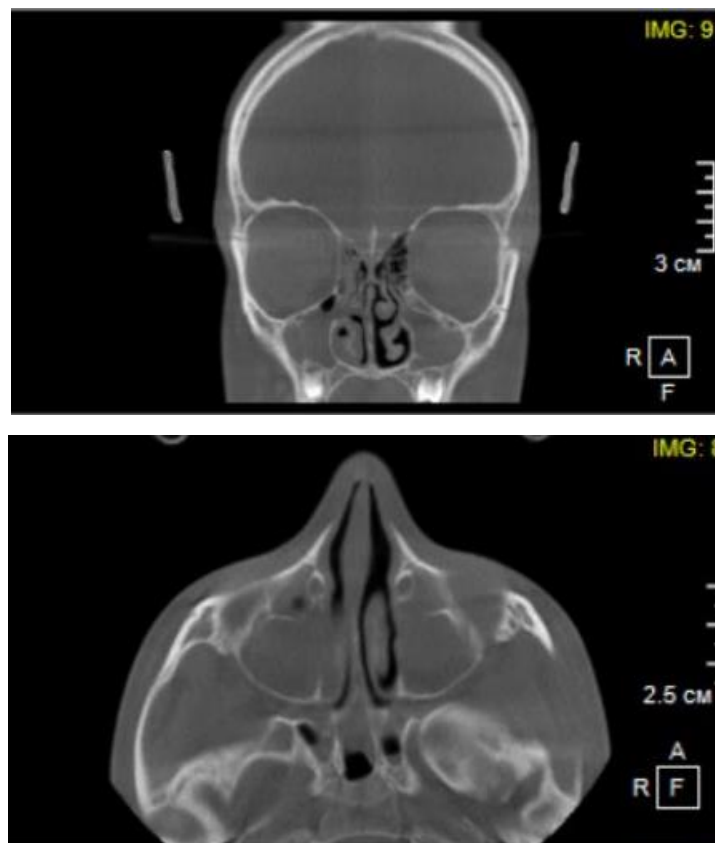


Рисунок 35 – КТ ОНП больная А.

Больной А. было проведено исследование согласно заявляемому способу. В результате исследования в носовом секрете выявлен уровень маркеров IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-5, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, Ig E методом иммуноферментного анализа. Выявленный уровень маркеров был внесен в расчетное окно таблицы (Таблица 42) [16].

Таблица 42 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям носового секрета у пациентки А.

	Пациент	Коэффициенты			Th2	Th1	ГЛК
		Кл1	Кл2	Кл3			
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	35,2	0,2186	0,9698	0,9998	7,69	34,14	35,19
<b>MPO (pg/ml)</b>	715,4	0,0038	0,0076	0,0337	2,68	5,42	24,10
<b>IFN-γ (pg/ml)</b>	111,8	0,0032	0,0068	-0,0030	0,35	0,76	-0,33
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	7,9	-0,0216	0,5207	0,5861	-0,17	4,11	4,63
<b>IL-17 (pg/ml)</b>	6,9	0,0362	-0,0804	-0,1385	0,25	-0,55	-0,96
<b>TGF-β1 (pg/ml)</b>	106,8	0,0750	0,1236	0,2024	8,01	13,20	21,61
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	30,5	0,1708	0,0541	0,0306	5,21	1,65	0,93
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	7,4	0,2694	0,2676	0,0905	1,99	1,98	0,67
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	8,9	0,1061	0,3197	0,3381	0,94	2,85	3,01
<b>Ig E (МЕ/мл)</b>	146,4	0,0178	0,0039	-0,0001	2,61	0,57	-0,01
<b>Конст-та</b>		-16,69	-35,46	-50,18	-16,69	-35,46	-50,18
					12,89	28,66	38,67
					F1	F2	F3

Преимущество получает большее значение ( $F_3=38,67$ ), делаем вывод об эндотипе ХРС, ассоциированном с гипертрофией лимфокольца глотки, а, следовательно, правомерно заключение о необходимости после купирования обострения ХРС, включить ребенка в группу диспансерного наблюдения для решения вопроса о дальнейшем хирургическом вмешательстве на лимфоэпителиальном кольце глотки [16].

Осмотр больной А. через 1 месяц после выписки из стационара подтвердил диагноз - аденоиды 2 степени. Через 2 месяца больной А. выполнена аденотомия. В течение 1 года после аденотомии у пациентки не было отмечено обострения ХРС.

### Пример 3:

Больной М., 13 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону № 1 с предварительным диагнозом обострение ХРС [16]. Из анамнеза известно, что диагноз ХРС выставлен два года назад, когда была выполнена полипотомия носа. Обострение ХРС отмечает не менее 2 раз в год, по поводу чего получает курсы топических кортикостероидов.

Жалобы на затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого характера, кашель, температура тела  $36,7^{\circ}\text{C}$ . При эндоскопии: слизистая

оболочка полости носа гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов слизисто-гнойный экссудат; перегородка носа искривлена влево; в носоглотке - глоточная миндалина отечна, гиперемирована, слизистый экссудат. На КТ ОНП определяется утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, в просвете жидкостное содержимое (Рисунок 36) [16].

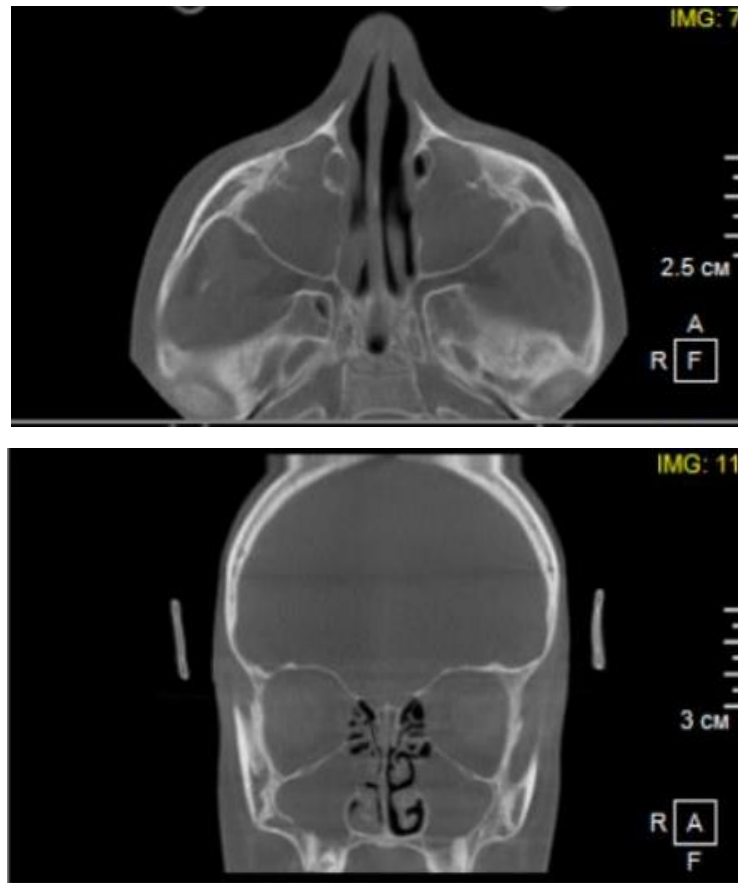


Рисунок 36 – КТ ОНП больной М.

Для определения эндотипа больному М. было проведено исследование согласно заявляемому способу. Осуществляли забор носового секрета для определения уровня маркеров IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-5, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, Ig E методом иммуноферментного анализа. Выявленный уровень маркеров был внесен в расчетное окно таблицы (Таблица 43) [16].

Таблица 43 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям носового секрета у пациента М.

	Коэффициенты						
	Пациент	Кл1	Кл2	Кл3	Th2	Th1	ГЛК
<b>IL-35 (pg/ml)</b>	12,7	0,2186	0,9698	0,9998	2,78	12,32	12,70
<b>MPO (pg/ml)</b>	202,1	0,0038	0,0076	0,0337	0,76	1,53	6,81
<b>IFN-<math>\gamma</math> (pg/ml)</b>	105,7	0,0032	0,0068	-0,0030	0,33	0,72	-0,31
<b>ЕСР (мкг/л)</b>	10,3	-0,0216	0,5207	0,5861	-0,22	5,36	6,04
<b>IL-17 (pg/ml)</b>	33,5	0,0362	-0,0804	-0,1385	1,21	-2,69	-4,64
<b>TGF-<math>\beta</math>1 (pg/ml)</b>	40,9	0,0750	0,1236	0,2024	3,07	5,06	8,28
<b>IL-22 (pg/ml)</b>	81,8	0,1708	0,0541	0,0306	13,97	4,43	2,50
<b>IL-33 (pg/ml)</b>	34,4	0,2694	0,2676	0,0905	9,27	9,21	3,11
<b>IL-5 (pg/ml)</b>	23,6	0,1061	0,3197	0,3381	2,50	7,54	7,98
<b>Ig E (МЕ/мл)</b>	412,5	0,0178	0,0039	-0,0001	7,36	1,61	-0,04
<b>Конст-та</b>		-16,69	-35,46	-50,18	-16,69	-35,46	-50,18
					24,34	9,61	-7,76
					F1	F2	F3

Преимущество получает большее значение ( $F1=24,34$ ), делаем вывод о Th-2-эндотипе ХРС, следовательно, правомерно заключение о необходимости включить ребенка в группу диспансерного наблюдения для решения вопроса о дальнейшем назначении биологической терапии.

Таким образом, на первом этапе для выявления эндотипа ХРС можно исследовать воспалительные маркеры носовом секрете, по экспрессии которых определить Th-1- и Th-2-эндотипы и эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки.

При выявлении Th-2-эндотипа ХРС по показателям носового секрета, можно продолжить исследование и провести анализ маркеров сыворотки крови ребенка для определения субэндотипов ХРС и прогнозирования развития коморбидной патологии.

Так как Th-1-эндотип по показателям носового секрета аналогичен Th-1-эндотипу по показателям сыворотки крови, а эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки практически полностью соответствует таковому по данным сыворотки крови, калькулятор для определения субэндотипов ХРС у детей по маркерам сыворотки крови был разработан на основе пяти



кластеров: два эндотипа - Th-1-эндотип и эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки и три субэндотипа Th-2-эндотипа ХРС – субэндотип ХРС с полипами (субэндотип 1.1), субэндотип ХРС с аллергическим ринитом (субэндотип 1.2), субэндотип ХРС с бронхиальной астмой (субэндотип 1.3). С помощью пошагового дискриминантного анализа отобраны показатели, которые в совокупности обладали высокой дискриминантной мощностью и позволили разделить пациентов на подгруппы. В этот комплекс предикторов вошли 8 из 12 показателей: IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- $\beta$ 1, MPO, ECP, общий IgE (Таблица 36) [16].

Наличие дискриминирующих особенностей переменных также определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значению F-статистики [16]. Чем меньше значение критерия Уилкса – Лямбда и больше величина частной Лямбда Уилкса и F-статистики, тем выше дискриминантная мощность показателя. Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на результат классификации эндотипов и субэндотипов [16].

Из всех переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность отмечена для IL-17, IL-5, IL-22, ECP, IL-35 (Таблица 44) [16].

Таблица 44 – Дискриминирующая мощность модели по маркерам сыворотки крови при классификации эндотипов у детей с ХРС

Показатель	Уилкса - Лямбда	Частная - Лямбда	F-статистика	p-уров.
<b>IL-17</b>	<b>0,038</b>	<b>0,339</b>	<b>72,006</b>	<b>&lt;0,001</b>
IFN- $\gamma$	0,014	0,921	3,170	0,015
Ig E	0,014	0,916	3,381	0,011
<b>IL-5</b>	<b>0,025</b>	<b>0,522</b>	<b>33,872</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-22</b>	<b>0,016</b>	<b>0,819</b>	<b>8,170</b>	<b>&lt;0,001</b>
IL-33	0,014	0,920	3,220	0,014
<b>ECP</b>	<b>0,020</b>	<b>0,649</b>	<b>20,020</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-35</b>	<b>0,018</b>	<b>0,723</b>	<b>14,149</b>	<b>&lt;0,001</b>

Методом дискриминантного анализа в математических выражениях для пяти функций, соответствующих пяти кластерам, были найдены коэффициенты для восьми показателей [16]. Функция F1 соответствовала 1.1 субэндотипу ХРС с

полипами, функция F2 – 1.2 субэндотипу ХРС с аллергическим ринитом, функция F3 – 1.3 субэндотипу ХРС с бронхиальной астмой, функция F4 – Th-1-эндотипу, функция F5 – эндотипу, ассоциированному с гипертрофией лимфокольца глотки. Полученные коэффициенты в пяти дискриминантных моделях отражены в таблице 45.

Таблица 45 – Коэффициенты показателей в математических выражениях для пяти функций

Показатель	F1	F2	F3	F4	F5
<b>IL-17</b>	0,004	0,035	0,010	0,022	0,089
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	0,029	0,088	0,107	0,168	0,024
<b>Ig E</b>	0,044	0,045	0,044	0,057	0,066
<b>IL-5</b>	0,480	0,222	0,309	0,537	0,840
<b>IL-22</b>	0,030	0,036	-0,013	0,006	-0,019
<b>IL-33</b>	1,431	1,584	1,939	1,676	1,544
<b>ЕСР</b>	-0,005	-0,002	-0,003	-0,001	-0,021
<b>IL-35</b>	1,297	1,220	1,360	1,920	2,067
Константа	-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00

Для автоматизированного расчета в табличном процессоре Excel были использованы соответствующие математические функции. Окно расчета представлено в таблице 46. При использовании математической модели индивидуальные значения показателей сыворотки крови пациента вносят в желтую зону окна расчета, затем величины автоматически перемножаются на соответствующие коэффициенты в пяти математических выражениях, суммируются с рассчитанной константой, появляются пять значений функции - F1, F2, F3, F4 и F5. Делают вывод в пользу той функции и соответствующего заключения, значение которой выше. Полученная модель была апробирована на 35 больных ХРС и показала высокую диагностическую значимость [26]. Диагностическая чувствительность модели составила 95,6%.

Таблица 46 – Окно расчета пяти функций для определения эндотипа по показателям сыворотки крови

	Пациент	Коэффициенты					Th-2-эндотип				
		Кл1	Кл2	Кл3	Кл4	Кл5	1.1	1.2	1.3	Th-1	
		Полипы	АР	БА	ХРС	ГЛК	Полипы	АР	БА	ХРС	ГЛК
IL-17 (pg/ml)	302	0,004	0,035	0,010	0,022	0,089	1,30	10,51	3,14	6,55	26,73
IFN-γ (pg/ml)	7.61	0,029	0,088	0,107	0,168	0,024	0,22	0,67	0,81	1,28	0,18
Ig E (МЕ/мл)	88.6	0,044	0,045	0,044	0,057	0,066	3,87	4,00	3,85	5,06	5,88
IL-5 (pg/ml)	37.5	0,480	0,222	0,309	0,537	0,840	18,01	8,32	11,57	20,14	31,50
IL-22 (pg/ml)	12.4	0,030	0,036	-0,013	0,006	-0,019	0,37	0,45	-0,16	0,08	-0,24
IL-33 (pg/ml)	1.47	1,431	1,584	1,939	1,676	1,544	2,10	2,33	2,85	2,46	2,27
ЕСР (мкг/л)	600	-0,005	-0,002	-0,003	-0,001	-0,021	-2,82	-1,44	-1,86	-0,48	-12,48
IL-35 (pg/ml)	21.6	1,297	1,220	1,360	1,920	2,067	28,00	26,34	29,37	41,48	44,66
Конст-га		-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00	-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00
							26,3	24,7	24,2	33,9	16,5
							F1	F2	F3	F4	F5

Например, для представленного клинического случая в таблице,  $F1=26,3$ ,  $F2=24,7$ ,  $F3=24,2$ ,  $F4=33,9$  и  $F5=16,5$ . Поскольку значение функции  $F4$  выше остальных, то делаем вывод о Th-1-эндотипе ХРС.

#### Пример 4:

У больного М., 13 лет, (из примера 3) по данным носового секрета был определен Th-2-эндотип ХРС. Для определения субэндотипа ХРС ему было проведено исследование согласно заявляемому способу. Осуществляли забор венозной крови для определения уровня маркеров сыворотки крови IFN-γ, IL-17, IL-22, IL-5, IL-33, IL-35, ЕСР, Ig E методом иммуноферментного анализа. Выявленный уровень маркеров был внесен в расчетное окно таблицы (Таблица 47) [37].

Таблица 47 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям сыворотки крови у пациента М.

	Пациент	Коэффициенты					Th-2-эндотип				
		Кл1	Кл2	Кл3	Кл4	Кл5	1.1	1.2	1.3	Th-1	
		Полипы	АР	БА	ХРС	ГЛК	Полипы	АР	БА	ХРС	ГЛК
IL-17 (pg/ml)	12,3	0,004	0,035	0,010	0,022	0,089	0,05	0,43	0,13	0,27	1,09

Продолжение Таблицы 47

IFN- $\gamma$ (pg/ml)	30,6	0,029	0,088	0,107	0,168	0,024	0,90	2,70	3,27	5,15	0,72
Ig E (МЕ/мл)	205,3	0,044	0,045	0,044	0,057	0,066	8,97	9,26	8,93	11,72	13,63
IL-5 (pg/ml)	24,5	0,480	0,222	0,309	0,537	0,840	11,76	5,43	7,56	13,16	20,58
IL-22 (pg/ml)	196,2	0,030	0,036	-0,013	0,006	-0,019	5,93	7,12	-2,61	1,22	-3,75
IL-33 (pg/ml)	15,4	1,431	1,584	1,939	1,676	1,544	22,04	24,40	29,86	25,81	23,77
ЕСР (мкг/л)	2,3	-0,005	-0,002	-0,003	-0,001	-0,021	-0,01	-0,01	-0,01	0,00	-0,05
IL-35 (pg/ml)	5,3	1,297	1,220	1,360	1,920	2,067	6,87	6,46	7,21	10,18	10,96
Конст-та		-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00	-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00
							31,7	29,3	29,0	24,8	-15,0
							F1	F2	F3	F4	F5

Преимущество получает большее значение ( $F1=31.7$ ), делаем вывод о 1.1 субэндотипе Th-2-эндотипа ХРС. Данный субэндотип характеризуется как ХРС с полипами. Правильность полученного результата подтверждается данными анамнеза заболевания данного пациента о наличии у него полипов носа. Следовательно, правомерно заключение о необходимости включить ребенка в группу диспансерного наблюдения для решения вопроса о дальнейшем назначении биологической терапии.

**Пример 5:** больной Д., 12 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону» с предварительным диагнозом обострение ХРС. Из анамнеза известно, что настоящее обострение риносинусита у пациента – четвертое за последний год, сопутствующих заболеваний не имеет, привит по возрасту [16].

При объективном исследовании: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована, отечна, носовые ходы сужены, в полости носа отмечался слизистый экссудат [16]. В носоглотке – глоточная миндалина гиперемирована, отечна, экссудата нет. На КТ ОНП имеется пристеночное снижение прозрачности верхнечелюстных и решетчатых пазух (Рисунок 37).



Рисунок 37 – КТО ОНП больной Д.

Для уточнения диагноза больному Д. было проведено исследование согласно заявляемому способу. Осуществляли забор венозной крови для определения уровня маркеров сыворотки крови IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-5, IL-33, IL-35, ECP, Ig E методом иммуноферментного анализа. Выявленный уровень маркеров был внесен в расчетное окно таблицы (Таблица 48) [16].

Таблица 48 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям сыворотки крови у пациента Д.

	Паци- ент	Коэффициенты					Th-2-эндотип				
		Кл1	Кл2	Кл3	Кл4	Кл5	1.1	1.2	1.3	Th-1	
		По- липы	AP	БА	ХРС	ГЛК	По- липы	AP	БА	ХРС	ГЛК
IL-17 (pg/ml)	7,2	0,004	0,035	0,010	0,022	0,089	0,03	0,25	0,07	0,16	0,64
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	145	0,029	0,088	0,107	0,168	0,024	4,26	12,77	15,50	24,39	3,42
Ig E (МЕ/мл)	432,6	0,044	0,045	0,044	0,057	0,066	18,90	32,49	18,82	24,70	28,72
IL-5 (pg/ml)	24,5	0,480	0,222	0,309	0,537	0,840	11,76	5,43	7,56	13,16	20,58
IL-22 (pg/ml)	40	0,030	0,036	-0,013	0,006	-0,019	1,21	1,45	-0,53	0,25	-0,76
IL-33 (pg/ml)	6,4	1,431	1,584	1,939	1,676	1,544	9,16	10,14	12,41	10,73	9,88
ECP (мкг/л)	26,7	-0,005	-0,002	-0,003	-0,001	-0,021	-0,13	-0,06	-0,08	-0,02	-0,56
IL-35 (pg/ml)	1,2	1,297	1,220	1,360	1,920	2,067	1,56	1,46	1,63	2,30	2,48
Конст-га		-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00	-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00
							22,0	37,5	30,0	33,0	-17,6
							F1	F2	F3	F4	F5

Преимущество получает большее значение ( $F2=37,5$ ), делаем вывод о 1.2 субэндотипе Th-2-эндотипа ХРС, который соответствует субэндотипу ХРС с сопутствующим аллергическим ринитом.

После повторного сбора анамнеза, выявлено, что у пациента присутствовали симптомы интермиттирующего аллергического ринита, лабораторных исследований и прик-тестов проведено не было. Пациент включен в группы диспансерного наблюдения для дальнейшего аллергологического обследования, которое подтвердило наличие у данного пациента диагноза - Аллергический ринит круглогодичный, легкое течение. Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли. Пациент консультирован аллергологом-иммунологом и назначена аллерген-специфическая иммунотерапия. В течение года наблюдения у пациента Д. не было отмечено обострения ХРС.

**Пример 6:** больной К., 7 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону» с предварительным диагнозом обострение ХРС. Из анамнеза известно, что за последний год пациент был три раза госпитализирован с диагнозом ХРС [16].

Жалобы на затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого характера, кашель, температура тела  $36,7^{\circ}\text{C}$ . При эндоскопии было выявлено: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены, в просвете носовых ходов слизисто-гнойный экссудат; перегородка носа искривлена вправо. В носоглотке определяются аденоидная ткань, не увеличенная в размерах, отечна, гиперемирована, экссудата нет. На КТ ОНП снижение прозрачности обеих верхнечелюстных и правой лобной пазухи (Рисунок 38) [16].

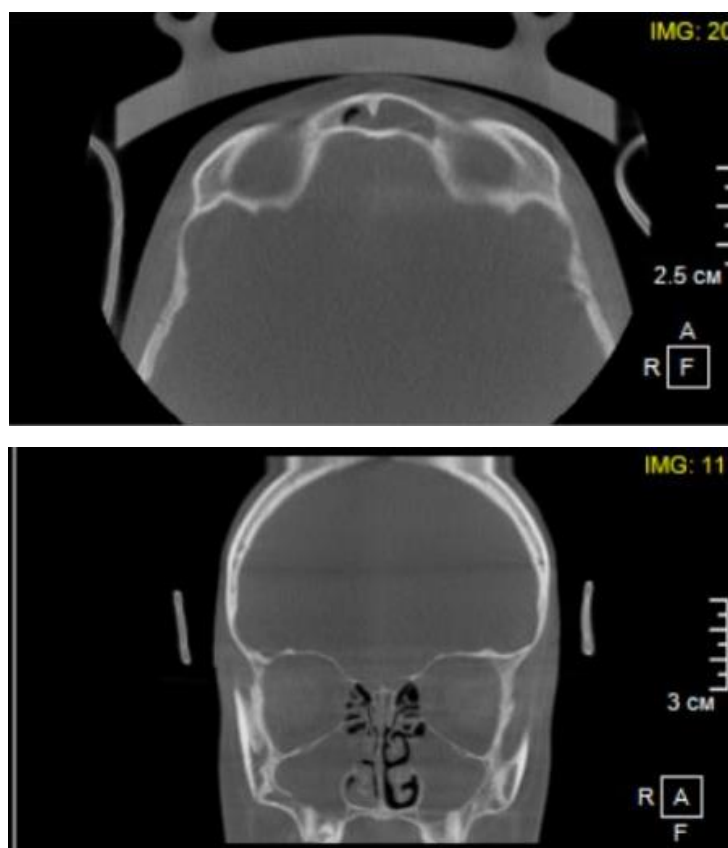


Рисунок 38 – КТ ОНП больной К.

Для определения эндотипа ХРС больному К. было проведено исследование согласно заявляемому способу. Осуществляли забор венозной крови для определения уровня маркеров сыворотки крови IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-5, IL-33, IL-35, ESR, Ig E методом иммуноферментного анализа. Выявленный уровень маркеров был внесен в расчетное окно таблицы (Таблица 49) [16].

Таблица 49 – Окно расчета трех функций для определения эндотипа по показателям сыворотки крови у пациента К.

	Пациент	Коэффициенты					Th-2-эндотип				
		Кл1	Кл2	Кл3	Кл4	Кл5	1.1	1.2	1.3	Th-1	
		Полипы	АР	БА	ХРС	ГЛК	Полипы	АР	БА	ХРС	ГЛК
IL-17 (pg/ml)	167,4	0,004	0,035	0,010	0,022	0,089	0,72	5,83	1,74	3,63	14,81
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	4,2	0,029	0,088	0,107	0,168	0,024	0,12	0,37	0,45	0,71	0,10
Ig E (МЕ/мл)	201,6	0,044	0,045	0,044	0,057	0,066	8,81	9,09	8,77	11,51	13,39
IL-5 (pg/ml)	18,4	0,480	0,222	0,309	0,537	0,840	8,84	4,08	5,68	9,88	15,45
IL-22 (pg/ml)	10,2	0,030	0,036	-0,013	0,006	-0,019	0,31	0,37	-0,14	0,06	-0,19
IL-33 (pg/ml)	4,8	1,431	1,584	1,939	1,676	1,544	6,87	7,60	9,31	8,04	7,41
ЕСР (мкг/л)	78,5	-0,005	-0,002	-0,003	-0,001	-0,021	-0,37	-0,19	-0,24	-0,06	-1,63
IL-35 (pg/ml)	1,2	1,297	1,220	1,360	1,920	2,067	1,56	1,46	2,23	2,30	2,48
Конст-га		-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00	-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00
							2,1	2,1	2,4	-6,6	-30,2
							F1	F2	F3	F4	F5

Преимущество получает большее значение ( $F3=2,4$ ), делаем вывод о 1.3 субэндотипе Th-2-эндотипа ХРС, который соответствует субэндотипу ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой.

До настоящего времени у пациента К. не был выставлен диагноз бронхиальной астмы, однако, после подробного сбора анамнеза стало известно, что ранее на фоне ОРВИ у пациента нередко отмечались эпизоды бронхиальной обструкции, которые были купированы назначением топических глюкокортикостероидов или короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамол).

Следовательно, правомерно заключение о необходимости включить ребенка в группу диспансерного наблюдения для решения вопроса о дальнейшем назначении биологической терапии для профилактики тяжелого течения ХРС и развития бронхиальной астмы.

Таким образом, диагностическими критериями эндотипа могут служить маркеры носового секрета и/или сыворотки крови, что важно для выбора биологической терапии для лечения тяжелых форм Th-2-эндотипа ХРС и профилактики коморбидной патологии.

Оптимизированный алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонифицированный подход к лечению [28]. Алгоритм диагностики эндотипов ХРС схематично отражен на рисунке 39. На данный алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов ХРС у детей получен Патент РФ № 2816051 [16]. Определение эндотипов ХРС можно проводить по маркерам носового секрета; определение субэндотипов Th-2-эндотипа ХРС необходимо проводить по маркерам сыворотки крови. Использование калькуляторов для определения эндотипа и субэндотипа ХРС позволяет предположить развитие коморбидной патологии – аллергического ринита и бронхиальной астмы.



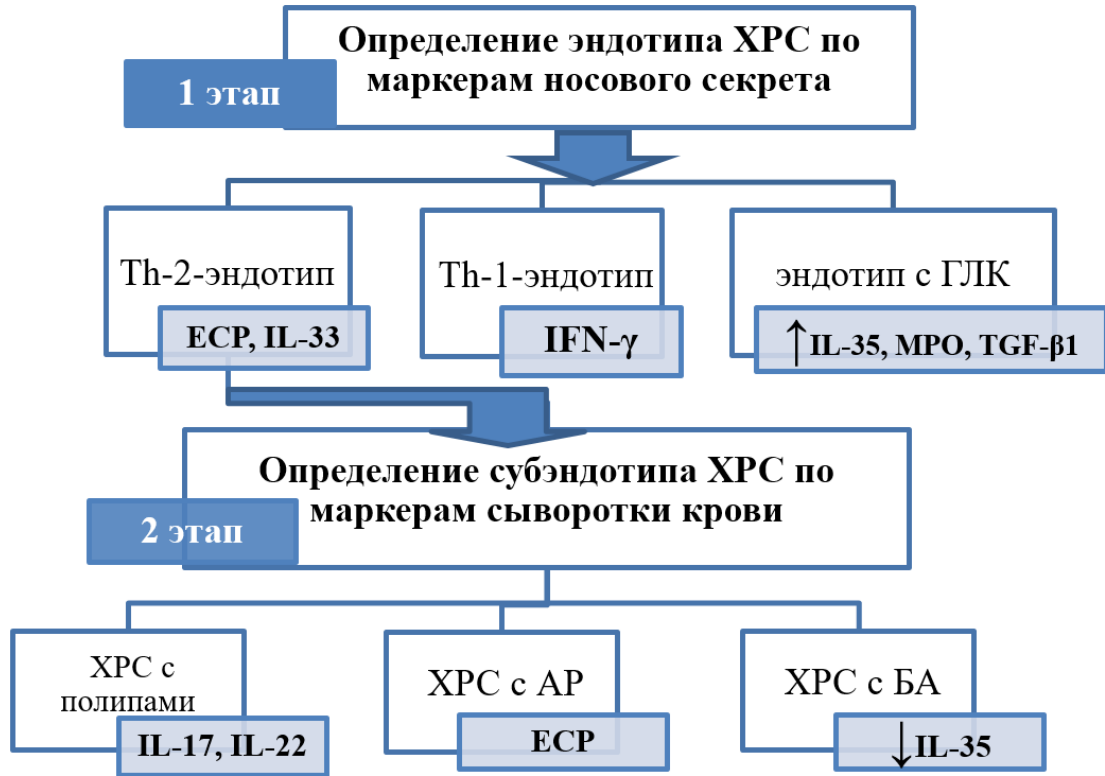


Рисунок 39 – Алгоритм диагностики эндотипов ХРС

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический риносинусит – это гетерогенное заболевание, распадающееся на множество фенотипов с различными патогенетическими механизмами [37, 92, 120]. У детей диагноз хронического риносинусита часто скрывается под масками хронического аденоидита, аллергического ринита, а обострения риносинусита расцениваются как ринофарингит [15, 132]. Манифестация ХРС как правило происходит во взрослом возрасте, поэтому очень мало исследований, посвященных этиологии и патогенезу ХРС у детей. Клинические фенотипы заболевания не дают полного представления о механизмах развития хронического воспаления [34]. ХРС обусловлен множеством клеточных и молекулярных механизмов. Характеристика этой вариабельности подтверждает концепцию эндотипов заболевания, которые определяются различными патофизиологическими механизмами, и могут быть идентифицированы соответствующими биомаркерами [89]. Именно интенсивность и характер эндотипа определяют фенотип заболевания, особенности клинического течения, ответ на терапию, характер ремоделирования ткани и, возможно, наличие сопутствующей патологии [51]. Учитывая особенности развития иммунной системы в процессе онтогенеза и тот вклад, который вносит патология лимфоэпителиального кольца глотки в детском возрасте, у детей возможно вовлечение иных механизмов развития хронического воспаления, принципиально отличающихся от взрослых [56]. Несмотря на множество предложенных схем, единая концепция эндотипирования ХРС у детей на сегодняшний день отсутствует. Основная задача эндотипирования – определение мишеней для точечной биологической терапии, например, применение моноклональных антител. Медикаментозная терапия является основой ведения ХРС у детей. Наиболее часто используемые методы лечения - антибиотики, интраназальные стероиды и ирригационная терапия. Уровень доказательств по эффективности других методов значительно ниже [71, 92, 144, 168]. В литературе нет убедительных доказательств в поддержку использования антибиотиков при ХРС у детей: нет подтверждающих

данных ни для краткосрочного, ни для долгосрочного применения антибиотиков. Хирургическое вмешательство рассматривается у пациентов с ХРС, когда не удалась соответствующая медикаментозная терапия и, реже, при осложненном остром риносинусите. Функциональная эндоскопическая синусхирургия в лечении ХРС у детей показала свою эффективность и безопасность [15, 25], но иногда она ограничена возрастом. Использование биологической терапии широко изучается у взрослых [14, 142]. У детей при ХРС эти исследования единичны, на сегодняшний день – это перспективное направление лечения для отдельных эндотипов ХРС. В настоящее время не существует чувствительных маркёров с достаточной специфичностью при хроническом воспалении, которые оптимизировали бы тактику профилактики и лечения, ориентированными на конкретного ребенка. Верификация эндотипа позволит фиксировать донозологические изменения, определяя группу риска, и обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению [37].

Среди больных с эпидемиологическим диагнозом ХРС возможны два варианта: клинический диагноз, основанный на симптомах, подтвержденных признаками воспаления слизистой, обнаруженные при визуализации или эндоскопии носа, и диагноз, основанный только на симптомах, без визуализации или эндоскопии (опрос, осмотр педиатра).

Для оценки критериев диагностики ХРС у детей на I этапе исследования произведен анализ амбулаторных карт и опрос 357 пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении с диагнозом J32- J32.9 «Хронический синусит». Проведя анализ симптомов и данных дополнительного обследования детей с ХРС, был сделан вывод о том, что наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между ХРС и аллергическим ринитом, аденоидитом. Основные симптомы – ринорея, заложенность носа, кашель могут присутствовать при всех перечисленных заболеваниях [37]. В отличие от взрослых, у детей с ХРС даже использование визуализации на КТ является спорным, но обязательно при планировании хирургического вмешательства. Рутинные лабораторные исследования при ХРС не информативны. Большинство

инструментов оценки качества жизни не подходят для детей и не доказывают тяжести течения заболевания [91]. Выполнение эндоскопии носа является ключевым этапом в диагностике ХРС, но является субъективным мнением врача. Таким образом, у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их информативность очень низкая. В настоящее время нет достаточно информативных тестов для ранней диагностики ХРС у детей [37].

На II этапе клинического исследования в основу работы положены результаты обследования 160 детей с хроническим риносинуситом. В исследуемую группу были включены дети со следующей патологией: хронический этмоидит, хронический максиллярный синусит, полипы носа, хоанальный полип, хронический фронтит, хронический риносинусит неуточненный или полисинусит с вовлечением в воспалительный процесс нескольких пазух. Для адекватной оценки иммунных показателей из исследования были исключены пациенты с обострением сопутствующих заболеваний ЛОР органов в течение последних 2 недель, а также пациенты, использовавшие пероральные стероиды или антилейкотриеновые препараты в течение 4 недель до обследования. В исследование были включены дети разных возрастных периодов, но, учитывая специфику заболевания, большая часть детей была из старшей возрастной группы.

При анализе показателей в группах путем сравнения средних величин между собой и с контрольной группой были выявлены различия с разной достоверностью по ряду маркеров, и они в каждой паре сравнения были разными [37]. Анализ показателей у детей разных возрастных периодов внутри каждой из клинических групп подтвердил наличие паттерна изменений маркеров и, несмотря на то, что абсолютные показатели маркеров имели количественные отличия, вектор изменений совпадал. Поэтому для определения эндотипов ХРС кластерный анализ был проведен во всей выборке пациентов ( $n=160$ ), без разделения на группы и возрастные периоды. Методом кластерного анализа среди больных выделяли кластеры, сходные по структуре изученных 12 показателей. Кроме того, в

результате кластерного анализа определяли показатели, имеющие высокую значимость для разделения больных на группы [37].

Как итог кластерного анализа, 160 больных ХРС были разделены на пять кластеров или пять эндотипов. Эти пять эндотипов полностью не совпали с пятью группами пациентов, которые были выделены нами по клиническим проявлениям [37]. При анализе показателей в кластерах было отмечено, что в первых трех кластерах достаточно четко прорисовывается Th-2 иммунный ответ, связанный с экспрессией IL-5, IL-17, IL-33, играющих значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Паттерн изменений маркеров соответствовал различным проявлениям Th-2 иммунного ответа, но в каждом из этих кластеров были и схожие изменения. Это позволило сделать вывод о том, что данные кластеры являются субэндотипами Th-2-эндотипа. Эндотип 1.1 характеризуется достоверным повышением IL-17 $\alpha$ , IL-22, TNF- $\alpha$ . IL-33 и снижением уровня IL-35. Для эндотипа 1.2 характерно повышение уровня общего IgE, IL-5 и ESR. Эндотип 1.3 отличается от остальных значительным снижением регуляторного цитокина IL-35 [37]. Паттерн изменения уровня маркеров сыворотки крови в этих субэндотипах имеет сходные векторы. Четвертый кластер характеризуется повышением уровня TGF- $\beta$ 1 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови. Характерными маркерами стали цитокины Th-1-воспаления. Пятый кластер отличается от остальных повышением уровня MPO, TGF- $\beta$ 1 и IL35.

Группы пациентов были сформированы нами по клиническим проявлениям и наличию сопутствующей патологии. Эндотипы сформировались по данным паттернов воспаления в сыворотке крови. Исходя из гипотезы о том, что интенсивность и характер эндотипа должны играть ключевую роль в определении наблюдаемого фенотипа [120], мы сопоставили выявленные нами эндотипы с группами пациентов. Сопряжение между фенотипами и эндотипами у больных ХРС оказалось статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) [37].

При кластерном анализе маркеров носового секрета выявлено 3 кластера. Более того, по сравнению с распределением больных по кластерам сыворотки

крови, по показателям носового секрета наметилась более четкая тенденция распределения больных по трем эндотипам.

При сравнительном анализе средних значений уровня маркеров в кластерах сыворотки крови и носового секрета, выявлено, что Th-2-эндотип по показателям носового секрета схож по диагностическим показателям с тремя субэндотипами по показателям сыворотки крови - это субэндотипы с полипами (1.1), с аллергическим ринитом(1.2), и бронхиальной астмой (1.3). Th-1-эндотип носового секрета аналогичен таковому эндотипу по данным сыворотки, а 3 эндотип носового секрета полностью соответствует схожему эндотипу сыворотки.

Анализ сопряжения между фенотипами и всеми эндотипами подтвердил, что фенотип ХРС с полипами и сопутствующими заболеваниями – аллергический ринит и бронхиальная астма - имеет один эндотип по маркерам носового секрета, но разные субэндотипы (1.1, 1.2 и 1.3) по маркерам сыворотки крови [37]. Паттерн изменения уровня маркеров имеет сходные векторы. Достаточно четко прорисовывается Th-2 иммунный ответ, связанный с экспрессией IL-5, IL-17, IL-33, играющих значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Аллергическое воспаление может изменить физиологию слизистых оболочек, что способствует развитию ХРС. Большое количество публикаций посвящено связи атопии, аллергического ринита и ХРС [137]. Известно, что распространенность бронхиальной астмы у больных с ХРС и аллергическим ринитом достигает 40%, что в 4 раза превышает распространённость этого заболевания в детской популяции [61]. Это подтверждает идею о том, что клинический контроль ХРС может иметь важное значение для оптимизации контроля трудноизлечимой астмы. Верификация Th-2-эндотипа на ранних стадиях ХРС, до проявления сопутствующих заболеваний, позволит решить эту задачу [61].

Фенотип ХРС без полипов и сопутствующей патологии имеет практически одинаковый набор маркеров в носовом секрете и в сыворотке крови, то есть это один эндотип [37]. Характерными маркерами стали цитокины Th-1-воспаления. В отличие от 2-го пути, Th-1-ответ менее прогнозируем. В ответ на регулируемые

местные сигналы, предшественники Th-1-клеток (Th0) могут генерировать характеристики других подтипов - процесс, известный как «пластичность» [111], под влиянием цитокинов и хемокинов антиген-представляющих или эпителиальных клеток. Однако большинство исследователей связывают данный фенотип с персистенцией вирусной инфекции или другими факторами, вызывающими повреждение клеток эпителиального барьера (например, рефлюкс-синдром, анатомические причины, др.) [48]. В некоторых случаях, диагноз ХРС может быть маской других заболеваний.

Фенотип ХРС на фоне гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки стал наиболее ярким проявлением собственного эндотипа и по маркерам носового секрета, и по маркерам сыворотки крови с высокой степенью сопряжения - 97,06% ( $\chi^2=209,8$ ;  $p<0,0001$ ). Недавние обзоры литературы подтвердили гипотезу о роли аденоидов в формировании ХРС [56, 132]. Несмотря на это, никакие исследования не показали корреляции между размером аденоидов и выраженностью симптомов ХРС. Эти данные позволяют предположить, что аденоиды способствуют развитию ХРС не только и не столько механическим препятствием, а являются бактериальным резервуаром. Данный эндотип характеризуют маркеры ремоделирования тканей TGF- $\beta$ 1, MPO, а также высокие концентрации IL-35. В последнее время широко исследуется роль регуляторных Т-клеток в балансировании эффекторного звена иммунной системы. Эти регуляторные реакции используют различные механизмы подавления воспаления. Недавно идентифицированный IL-35 обладает мощной супрессивной функцией *in vitro* и *in vivo* [124], секретируется регуляторными Т-клетками, может регулировать В- и Т-клетки, индуцировать собственную пролиферацию [88]. Кроме того, IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [28, 63]. Ремоделирование определяется как ненормальное изменение поврежденных тканей в результате воспаления. Возможно, при недостаточном иммунном ответе на бактериальный возбудитель, за счет подавления воспаления 2-го типа,

происходит стимуляция пролиферации в виде гипертрофии элементов лимфоэпителиального кольца глотки.

Как связаны между собой эндотипы и могут ли они сменять друг друга пока не ясно. У пациентов могут проявляться разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Вероятно, могут существовать подтипы, в которых отдельные факторы воспаления в определенное время выходят на первый план. Самое главное в настоящее время стала доступна биологическая терапия, нацеленная на определенные аспекты воспаления Th-2-типа. Поэтому, весьма актуальными на сегодняшний день являются исследования, направленные на поиск вариантов персонализированной терапии для пациентов с ХРС, где лечение основано на молекулярных биомаркерах эндотипа или субэндотипа, активированных у отдельного пациента [28].

Полученные нами данные о диагностических маркерах эндотипов ХРС позволили разработать алгоритм диагностики [1]. Наименее инвазивным способом исследования у ребенка с ХРС, помимо рекомендованных регламентирующими документами, является забор носового секрета. Поэтому на первом этапе для выявления эндотипа ХРС можно исследовать воспалительные маркеры в носовом секрете, по экспрессии которых определить Th-1- и Th-2-эндотипы и эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки.

При разработке математической модели алгоритма были сопоставлены результаты лабораторных исследований с классами эндотипов, и с помощью пошагового дискриминантного анализа отобраны показатели, которые в совокупности обладали высокой дискриминантной мощностью и позволили разделить пациентов на подгруппы. Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значению F-статистики [16].

Для показателей носового секрета в этот комплекс предикторов вошли 10 из 12 маркеров: IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-17, IL-22, IL-33, IL-35, TGF- $\beta$ 1, MPO, ECP, IgE. Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на результат классификации эндотипов. Из всех переменных



наиболее выраженная дискриминирующая мощность отмечена для IL-35, MPO, IFN- $\gamma$ , ECP, TGF- $\beta$ 1, IL-33 [16].

Методом дискриминантного анализа в математических выражениях для трех функций, соответствующих трем эндотипам, были найдены коэффициенты для десяти показателей с целью автоматизированного расчета. Таким образом, основными маркерами 1 эндотипа (Th-2-эндотип) стали ECP и IL-33, маркером 2 эндотипа (Th-1-эндотип) - IFN- $\gamma$ , маркерами 3 эндотипа (эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца) - IL-35, MPO, TGF- $\beta$ 1 [16].

Для определения субэндотипов Th-2-эндотипа, можно провести второй этап диагностики – определение маркеров в сыворотке крови. Определение субэндотипов ХРС Th-2-эндотипа позволяет выявлять маркеры риска развития ХРС с полипами (субэндотип 1.1), аллергического ринита (субэндотип 1.2), бронхиальной астмы (субэндотип 1.3). Высокой дискриминантной мощностью среди показателей сыворотки крови обладали 8 из 12 маркеров: IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-33, IL-35, IL-5, IL-17, ECP, IgE. Из этих переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность была отмечена для IL-35, ECP, IL-17, IL-22, IL-5 [16].

После расчета коэффициентов для трех функций, соответствующих трем субэндотипам, было установлено, что основными маркерами субэндотипа ХРС с полипами стали IL-17 и IL-22, маркером субэндотипа ХРС с аллергическим ринитом - ECP, маркерами субэндотипа ХРС с бронхиальной астмой – IL-35. Причем, для IL-35, в отличие от остальных маркеров, показателем является его значительное снижение [16].

Таким образом, диагностическими критериями эндотипа могут служить маркеры носового секрета и/или сыворотки крови, что важно для выбора биологической терапии для лечения тяжелых форм Th-2-эндотипа ХРС и профилактики коморбидной патологии. Алгоритм диагностики эндотипов ХРС представлен на схеме 1. На данный алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов ХРС у детей получен Патент РФ № 2816051 [16]. Определение

эндотипов ХРС можно проводить по маркерам носового секрета; определение субэндотипов Th-2-эндотипа ХРС необходимо проводить по маркерам сыворотки крови. Использование калькуляторов для определения эндотипа и субэндотипа ХРС позволяет предположить развитие коморбидной патологии – аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Оптимизированный алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов существенно улучшает возможности диагностики ХРС у детей и определения типа иммунного ответа у конкретного пациента, что позволяет использовать персонифицированный подход к лечению [28].

## ВЫВОДЫ

1. Клинические признаки ХРС у детей имеют низкую диагностическую значимость, чувствительность клинических симптомов составила 61,3%, а специфичность - 82,5%.

2. У детей с ХРС определены три эндотипа, имеющих достоверное сопряжение с фенотипами ХРС ( $\chi^2 = 209,8$ ;  $p < 0,0001$ ): Th-1-эндотип - сопряжение с фенотипом ХРС без коморбидной патологии - 64,29%; Th-2-эндотип - сопряжение с фенотипом ХРС с полипами, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой – 90,9%; эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки - сопряжение с фенотипом 97,06% [37].

3. Для Th-2-эндотипа ХРС определены три субэндотипа, имеющих достоверное сопряжение с фенотипами ХРС с полипами и коморбидной патологией ( $\chi^2 = 270,6$ ;  $p < 0,0001$ ): субэндотип ХРС с полипами – сопряжение с фенотипом 75%, субэндотип ХРС с сопутствующим аллергическим ринитом – сопряжение с фенотипом 82,14% и субэндотип ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой – сопряжение с фенотипом 50 % [37].

4. Диагностическим маркером носового секрета для Th-1-эндотипа ХРС является IFN- $\gamma$ , маркерами Th-2-эндотипа - ECP и IL-33, маркерами эндотипа ХРС, ассоциированного с гипертрофией лимфокольца глотки - IL-35, MPO, TGF- $\beta$ 1 [37].

5. Диагностическим маркером сыворотки крови для субэндотипа ХРС с полипами являются - IL-17 и IL-22, для субэндотипа ХРС с аллергическим ринитом – ECP, для субэндотипа ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой – снижение уровня IL-35 [37].

6. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов ХРС, основанный на определении маркеров носового секрета, и субэндотипов Th-2-эндотипа ХРС, требующий определения маркеров сыворотки крови [37].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике ХРС у детей необходимо определять эндотип/субэндотип заболевания для назначения персонализированного лечения [37].

2. Для выявления эндотипа ХРС у детей рекомендовано проводить определение уровня маркеров IFN- $\gamma$ , IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1 в носовом секрете. При значении в носовом секрете уровня IFN- $\gamma$  более 1200 pg/ml диагностируют Th-1эндотип - ХРС без полипов и коморбидной патологии; при значении в носовом секрете уровня MPO более 650 mkg/l, TGF- $\beta$ 1 более 85 pg/ml, IL-35 более 40 pg/ml диагностируют эндотип ХРС с гипертрофией лимфокольца глотки, при значениях в носовом секрете ECP более 15 mkg/l, IL-33 более 20 pg/ml диагностируют Th-2 эндотип - ХРС с возможным развитием тяжелого течения и коморбидной патологии [16].

3. При выявлении Th-2-эндотипа ХРС рекомендовано проводить определение уровня маркеров IL-17 $\alpha$ , IL-22, IL-35, ECP в сыворотке крови. При значениях IL-17 $\alpha$  более 8,5 pg/ml, IL-22 более 100 pg/ml диагностируют субэндотип - ХРС с полипами; при значениях ECP более 20 mkg/l диагностируют субэндотип - ХРС с аллергическим ринитом; при значениях IL-35 менее 4 pg/ml диагностируют субэндотип - ХРС с бронхиальной астмой [16].

4. Терапия ХРС должна проводиться персонализировано, с учетом эндотипа, выявленного у пациента: больным с Th-1-эндотипом показана стандартная терапия ХРС, больным с Th-2-эндотипом ХРС и его субэндотипами необходимо раннее назначение биологической терапии, у больных с эндотипом ХРС, ассоциированным с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки сразу рекомендована аденотомия [37].

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

ГЭРБ – гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь

КТ – компьютерная томография

МВ – муковисцидоз

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОНП – околоносовые пазухи

РС – риносинусит

ХПРС – хронический полипозный риносинусит

ХРС – хронический риносинусит

AFRS - аллергический грибковый риносинусит

AIS - синдром непереносимости аспирина

CF – кистозный фиброз

CRS – хронический риносинусит

CRSsNP – хронический риносинусит без назальных полипов

CRSwNP – хронический риносинусит с назальными полипами

ECP – эозинофильный катионный белок

EFRS – эозинофильный грибковый риносинусит

IgE – иммуноглобулин E

IL-17 $\alpha$  – интерлейкин - 17 альфа

IL-18 – интерлейкин - 18

IL-1 $\beta$  – интерлейкин - 1 $\beta$

IL-22 – интерлейкин - 22

IL-25 – интерлейкин - 25

IL-33 – интерлейкин - 33

IL-35 – интерлейкин - 35

IL-4 – интерлейкин - 4

IL-5 – интерлейкин - 5

IL-6 – интерлейкин - 6

IL-8 – интерлейкин - 8

ILC – врожденные лимфоидные клетки

INF $\gamma$  – интерферон- $\gamma$

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

NK – натуральные киллеры

TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста-бета

Th – Т-лимфоциты хелперы

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли - альфа

Treg – регуляторные Т-лимфоциты

ECP – эозинофильный катионный белок

MPO – миелопероксидаза

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритм диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей / И. В. Стагниева, П. А. Статешная, Н. В. Бойко, С. Д. Стагний // Российская ринология. – 2024. – Т. 32. – № 3. – С. 181-188.
2. Гукасян, Е. Л. Новые возможности диагностики риносинусита : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гукасян Елена Леонидовна ; ФГБОУ ВО Ростгму Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2018. – 143 с.
3. Евсеева, В. В. Состояние мукоцилиарного клиренса в зависимости от положения перегородки носа / В. В. Евсеева // Российская оториноларингология. – 2003. – №2. – С. 21.
4. Егоров, В. И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В. И. Егоров, Е. Л. Савлевич // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 7. – С. 850-856.
5. Ильина, Н. И. Моноклональные антитела в системе противоастматического лечения / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 5-15. – EDN XUGLKH.
6. Кирдеева, А. И. Особенности эндотипирования и фенотипирования хронического риносинусита / А. И. Кирдеева, С. Я. Косяков // Российская ринология. – 2017. – Т. 25. – № 2. – С. 58-63.
7. Красножен, В. Н. Диагностика и лечение хронических синуситов грибковой этиологии / В. Н. Красножен, Т. Г. Маланичева, М. Б. Бродовский // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 73.
8. Кривопалов, А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы) / А.А. Кривопалов // Российская ринология. – 2016. – Т. 24. – № 2. – С. 39-45. – DOI: 10.17116/rosrino201624239-45.
9. Лопатин, А. С. Острый риносинусит : этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации / А.С. Лопатин, В. М.

Свистушкин. – Москва : Российское общество ринологов, 2009. – 26 с. – Текст : непосредственный.

10. Малявина, У. С. Особенности течения, диагностики и хирургического лечения хронического синусита в детском возрасте : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Малявина Ульяна Станиславовна ; ФГАУ "НМИЦ Здоровья Детей" Минздрава России. – Москва, 2021. – 254 с.

11. Мартынова, И. В. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом / И. В. Мартынова, Е. П. Карпова, Н. И. Капранов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90. – № 5. – С. 96-101.

12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. Принята 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. – URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 25.10.2024).

13. Овчинников, А. Ю. Консервативная терапия острого и обострения хронического риносинусита / А. Ю. Овчинников, М. А. Понякина, И. Г. Колбанова // Consilium Medicum. – 2005. – Т.7. – № 10. – С. 816-820.

14. Опыт применения дупилумаба в лечении хронического риносинусита с полипами / Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, О. Е. Лодочкина, Н. В. Курбатова // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 88. – №4. – С. 46–53.

15. Особенности и эффективность эндоскопической синусохирургии у детей / Ю. Ю. Русецкий, У. С. Малявина, И. Ю. Мейтель, О. А. Спиранская // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85. – № 1. – С. 97-101.

16. Патент RU 2816051 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/52 (2006.01); A61B 5/00 (2006.01). Способ дифференциальной диагностики хронического риносинусита у детей : N 2023132840 : заявл. 06.12.2023 : опубл. 26.02.2024 / Статешная П. А., Стагниева И. В. // Google.Patents : сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2816051C1/ru>.



17. Пискунов, Г. З. Полипозный риносинусит / Г. З. Пискунов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 96 с. – ISBN: 978-5-9704-3933-3. – Текст : непосредственный.
18. Пискунов, С. З. О физиологической роли околоносовых пазух / С.З. Пискунов, Г. З. Пискунов // Российская ринология. – 1997. – № 1. – С. 16-17.
19. Пискунов, С. З. Риносинусит / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – Москва : «Медицинское информационное агентство», 2013. – 168 с. – ISBN 978-5-9986-0124-8. – Текст : непосредственный.
20. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации / Г. З. Пискунов, Н. А. Арефьева, С. А. Карпищенко [и др.]. – Москва : Российское общество ринологов, 2022. – 57 с. – Текст : непосредственный.
21. Послеоперационные рецидивы врожденной диафрагмальной грыжи / И. И. Ловская, М. Г. Чепурной, Г. И. Чепурной [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 19-21. – DOI: 10.14300/mnnc.2014.09005. – EDN SCEVNV.
22. Рязанцев, С. В. Острый синусит : клинические рекомендации / гл. ред. С. В. Рязанцев, О. В. Карнеева, Т. И. Гаращенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 30 с. – Текст : непосредственный.
23. Рязанцев, С. В. Тактика лечения полипозного риносинусита / С. В. Рязанцев // Российская оториноларингология. – 2017. – № 2. – С. 162-169.
24. Савлевич, Е. Л. Клинико-иммунологическая характеристика применения новых аэрозольных форм рекомбинантных цитокинов для лечения больных с острыми назофарингитами : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Савлевич Елена Леонидовна ; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России». – Санкт-Петербург, 2010. – 133 с.
25. Симультанная риноотохирургия у взрослых и детей / Ю. Ю. Русецкий, С. К. Арутюнян, У. С. Малявина, [и др.] // Российская ринология. – 2019. – Т. 27. – № 3. – С. 148-153.

26. Стагниева, И. В. Клиническая манифестация и иммунопатогенез лицевой боли при заболеваниях носа и околоносовых пазух : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Стагниева Ирина Вениаминовна ; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России». – Ростов-на-Дону, 2016. – 304 с.
27. Стагниева, И. В. Клиническая манифестация и иммунопатогенез лицевой боли при заболеваниях носа и околоносовых пазух : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Стагниева Ирина Вениаминовна ; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России». – Ростов-на-Дону, 2016. – 49 с.
28. Стагниева, И. В. Эндотипы и фенотипы хронического аденоидита / И. В. Стагниева, Д. О. Затуливетрова, С. Д. Стагний // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 236-244. – DOI 10.34883/PI.2024.14.2.036. – EDN EZLYGU.
29. Терскова, Н. В. Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические предикторы хронического аденоидита у детей: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Терскова Наталья Викторовна ; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России». – Санкт-Петербург, 2014. – 475 с.
30. Тяжелая бронхиальная астма : согласительный доклад объединенной группы экспертов / Т. В. Барановская, А. С. Белевский, А. Г. Восканян [и др.] // Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических

иммунологов, 2018. – 25 с. – URL: <file:///C:/Users/asus/Downloads/Согласительный%20документ%20ТБА.pdf>.

31. Тяжелая бронхиальная астма-2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов / Т. В. Барановская, А. С. Белевский, А. Г. Восканян [и др.] // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 52-65. – EDN YWRYEP.

32. Хаитов; Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 520 с. – ISBN 978-5-9704-6398-7. – Текст : непосредственный.

33. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов, [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 2. – С. 207–215.

34. Хронический риносинусит у детей / Н. В. Бойко, П. А. Статешная, Е. Л. Гукасян, С. Д. Стагниева // Российская ринология. – 2021. – Т. 29. – № 3. – С. 161-166.

35. Хронический риносинусит : патогенез, диагностика и принципы лечения : клинические рекомендации / Н. А. Арефьева, В. В. Вишняков, О. А. Иванченко, [и др.] ; под ред. А. С. Лопатина ; Российское общество ринологов. – Москва : Практическая медицина, 2014. - 64 с. - ISBN 978-5-98811-288-4. – Текст : непосредственный.

36. Шахова, Н. В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей / Н. В. Шахова, Т. С. Кашинская, Е. М. Камалтынова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 2. – С. 5-12.

37. Эндотипы хронического риносинусита у детей / И. В. Стагниева, П. А. Статешная, Н. В. Бойко, С. Д. Стагниева // Российская ринология. – 2024. – Т. 32. – № 2. – С. 82-88. – DOI 10.17116/rosrino20243202182. – EDN LPXFAX.

38. Эпидемиология полипозных риносинуситов / А. А. Ланцов, С. В. Рязанцев, Б. М. Цецарский, В. И. Кошель. – Санкт-Петербург : РИА-АМИ, 1999. – 96 с. – Текст : непосредственный.
39. Эпидемиология хронических риносинуситов / П. А. Шамкина, А. А. Кривопапов, С. В. Рязанцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 188.
40. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis / R. P. Kristjansson, S. Benonisdottir, Q. B. Davidsson, [et al.] // *Nat Genet.* – 2019. – Vol. 51. – P. 267-276.
41. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report / A. Ozdek, M. Y. Cirak, E. Samim, [et al.] // *Laryngoscope.* – 2003. – Vol. 113. – P. 679-682.
42. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis / D. N. Christensen, Z. C. Franks, H. C. McCrary, [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2018. – Vol. 158. – P. 801-816.
43. Abbas, A. K. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System* / K. Abul Abbas, Andrew H. Lichtman ; illustrated by David L. Baker, Alexandra Baker. – Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, 2009. – P. 1-319. – ISBN: 9781416046882.
44. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps / D. W. Kim, D. K. Kim, A. Jo, [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. e0148442.
45. Al-Qudah, M. The relationship between anatomical variations of the sinonasal region and chronic sinusitis extension in children / M. Al-Qudah // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72. – P. 817-821.
46. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells / J. Ordovas-Montanes, D. F. Dwyer, S. K. Nyquist, [et al.] // *Nature.* – 2018. – Vol. 560. – P. 649-54.
47. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision / J.L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – № 4. – P. 950–958.

48. Anamika, A. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis / A. Anamika, A. Chakravarti, R. Kumar // *Am J Rhinol Allergy*. – 2019. – Vol. 33. – № 5. – P. 586-590.
49. Anterior Nares Diversity and Pathobionts Represent Sinus Microbiome in Chronic Rhinosinusitis / I. De Boeck, S. Wittouck, K. Martens, [et al.] // *mSphere*. – 2019. – Vol. 4. – № 6. – P. e00532-19.
50. Antibodies and superantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J.-B. Chen, L. K. James, A. M. Davies, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 139. – P. 1195-204.e11.
51. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clin Presentations in Chronic Rhinosinusitis / W. W. Stevens, A. T. Peters, B. K. Tan, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol In practice*. – 2019. – Vol. 7. – № 8. – P. 2812-2820.
52. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthmasyndrome / J. Lötvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 355-360.
53. Bachert, C. Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE ‘above atopy’ / C. Bachert, N. Zhang // *J Intern Med*. – 2012. – Vol. 272. – P. 133-143.
54. Bachert, C. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis / C. Bachert, L. Zhang, P. Gevaert // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – № 6. – P. 1431-1440 ;quiz 1441.
55. Baraniuk, J.N. Pathogenesis of allergic rhinitis / J. N. Baraniuk // *J Allergy Clin Immunol*. – 1997. – Vol. 99. – P. S763-S772.
56. Belcher, R. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis / R. Belcher, F. Virgin // *Med Sci (Basel)*. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 35.
57. Bettadahalli, V. Post-adenoidectomy quality of life in children with refractory chronic rhinosinusitis / V. Bettadahalli, A. Chakravarti // *J Laryngol Otol*. – 2017. – Vol. 131. – P. 1-6.

58. Biofilms and mucosal healing in postsurgical patients with chronic rhinosinusitis / Z. Zhang, D. Han, S. Zhang, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2009. – Vol. 23. – P. S06-S11.
59. Biofilms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. F. Bezerra, F. G. Padua, E. M. Gebrim, [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2011. – Vol. 144. – P. 612-616.
60. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endo-thelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and alpha-defensins / N. N. Tsybikov, E. V. Egorova, B. I. Kuznik, [et al.] // *Allergy Asthma Proc*. – 2016. – Vol. 37. – P. 35-42.
61. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma / H. Breiteneder, Y. Q. Peng, I. Agache, [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 12. – P. 3039-3068.
62. Borish, L. Aspirin-exacerbated Respiratory Disease: A Syndrome of Mast Cell-mediated PgD2 Overproduction / L. Borish // *Am J Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 200. – P. 651-652.
63. Cai, Z. Expression of Interleukin-35 and Type 2 Cytokines in Children with Acute Allergic Asthma / Z. Cai, Y. He, J. Yang // *Iran J Immunol*. – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 195-202.
64. Chronic airway inflammation provides a unique environment for B cell activation and antibody production / S. Feldman, R. Kasjanski, J. Poposki, [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2017. – Vol. 47. – № 4. – P. 457-466.
65. Chronic rhinosinusitis pathogenesis / W. W. Stevens, R. J. Lee, R. P. Schleimer, N. A. Cohen // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – P. 1442-1453.
66. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in Asian Patients Shows Mixed Inflammatory Patterns and Neutrophil-Related Disease Severity / D. W. Kim, K. M. Eun, E. Y. Roh, [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7138643.
67. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting / M. R. Benjamin, W. W. Stevens, N. Li, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol In practice*. – 2019. – Vol. 7. – P. 1010-1016.
68. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis / S. E. Brietzke, J. J. Shin, S. Choi, [et al.] // *Otolaryngology Head Neck Surg*. – 2014. – Vol. 151. – P. 54253.

69. Clinical factors associated with bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis / Z. Zhang, J. M. Kofonow, B. S. Finkelman, [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 144. – P. 457-462.
70. Clinical sinusitis in children attending primary care centers / K. S. Kakish, T. Mahafza, A. Batieha, [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – Vol. 19. – P. 1071-1074.
71. Compliance and efficacy of saline irrigation in pediatric chronic rhinosinusitis / S. D. Hong, J. H. Kim, H. Y. Kim, [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2014. – Vol. 41. – P. 46-49.
72. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and scored clinical parameters in patients with nasal polyposis / A. Perić, D. Vojvodić, A. V. Perić, [et al.] // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 65. – Suppl. 2. – P. 295-300.
73. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients / E. Delehay, M. P. Dore, C. Bozzo, [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2009. – Vol. 36. – P. 157-161.
74. Crosstalk between TH2 and TH17 pathways in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Wang, N. Zhang, M. Zheng, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 144. – № 5. – P. 1254-1264.
75. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal diseases in children with cystic fibrosis / M. C. Berkhout, F. Klerx-Melis, W. J. Fokkens, [et al.] // *Cyst Fibros.* – 2016. – Vol. 15. – P. 816-824.
76. Davidsson, A. The so-called 'allergic' nasal polyp / A. Davidsson, H. B. Hellquist // *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec.* – 1993. – Vol. 55. – P. 30-35.
77. Dennis, S. K. Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes / S. K. Dennis, K. Lam, A. Luong // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2016. – Vol. 1. – № 5. – P. 130-134.
78. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients / L. Tengroth, J. Arebro, S. K. Georen, [et al.] // *PloS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e105618.

79. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells / A. I. Lim, T. Verrier, C. A. Vosshenrich, J. P. Di Santo // *Curr Opin Immunol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 61-68.
80. Diagnosis and management of NSAID Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper / M. L. Kowalski, I. Agache, S. Bavbek [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74. – P. 28-39.
81. Differential expression of periostin in the nasal polyp may represent distinct histological features of chronic rhinosinusitis / O. Shiono, Y. Sakuma, M. Komatsu, [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2015. – Vol. 42. – P. 123-127.
82. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators / T. Van Zele, S. Claeys, P. Gevaert, [et al.] // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 1280-1289.
83. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses / M. Kopf, G. Le Gros, M. Bachmann, [et al.] // *Nature.* – 1993. – Vol. 362. – P. 245-248.
84. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China / B.-F. Wang, P.-P. Cao, X.-B. Long, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1013-1019.
85. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. / X. Wang, N. Zhang, M. Bo, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1344-1353.
86. Dogan, M. Increased TSLP, IL-33, IL-25, IL-19, IL 21 and amphiregulin (AREG) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyp / M. Dogan, M. Sahin, C. Yenisey // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 276. – № 6. – P. 1685-1691.
87. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials / C. Bachert, J.K. Han, M. Desrosiers, [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 1638-1650.



88. Elevated interleukin-35 suppresses liver inflammation by regulation of T helper 17 cells in acute hepatitis B virus infection / D. K. Teng, Y. Liu, Y. F. Lv, [et al.] // *Int Immunopharmacology*. – 2019. – Vol. 70. – P. 252-259.
89. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis / C. Bachert, N. Zhang, P. W. Hellings, J. Bousquet // *J Allergy Clin Immunol*. – 2018. – Vol. 141. – P. 1543-1551.
90. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023 / W. J. Fokkens, A. S. Viskens, V. Backer, [et al.] // *Rhinology*. - 2023. – Vol. 61. – N. 3. - P. 194-202.
91. European position paper on diagnostic tools in rhinology / J. Rimmer, P. Hellings, V.J. Lund, [et al.] // *Rhinology*. – 2019. – Vol. 57. – P. 1-41.
92. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins, [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58. – Suppl. S29. – P. 1-464.
93. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / A. Kato, A. Peters, L. Suh, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 121. – P. 1385-92, 92 e1-2.
94. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects / H. B. El-Serag, M. Gilger, M. Kuebel, L. Rabeneck // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121. – P. 1294-1299.
95. Feghali, C. A. Cytokines in acute and chronic inflammation / C. A. Feghali, T. M. Wright // *Front Biosci*. – 1997. – Vol. 2. – P. d12–d26.
96. Functional effects of Toll-like receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells / L. Tengroth, C. R. Millrud, A. M. Kvarnhammar, [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e98239.
97. Garbutt, J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis / J. Garbutt, E. Spitznagel, J. Piccirillo // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2011. – Vol. 137. – P. 792-797.
98. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis / C. D. Phipps, W. E. Wood, W. S. Gibson, W. J. Cochran // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2000. – Vol. 126. – P. 831-836.

99. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex / I. W. Wong, G. Rees, L. Greiff, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2010. – Vol. 24. – P. 2SS-2S9.
100. Gastroesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance – pH monitoring / E. J. Katle, J. G. Hatlebakk, T. Grimstad, [et al.] // *Rhinology*. – 2017. – Vol. 55. – P. 27-33.
101. Gene transcription changes in asthmatic chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comparison to those in atopic dermatitis / D. A. Plager, J. C. Kahl, Y. W. Asmann, [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – P. e11450.
102. Geramas, I. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review / I. Geramas, D. Terzakis, E. Hatzimanolis, C. Georgalas // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2018. – Vol. 18. – P. 7.
103. Hadfield, P. J. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis / P. J. Hadfield, J. M. Rowe-Jones, I. S. Mackay // *Clin Otolaryngol Allied Sci*. – 2000. – Vol. 25. – P. 19-22.
104. Hadley, J. A. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination / J. A. Hadley, S. D. Schaefer // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 1997. – Vol. 117. – № 3. – Pt. 2. – P. S8-S11.
105. Han, J. K. Subclassification of chronic rhinosinusitis / J. K. Han *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – Suppl. 2. – P. S15-27.
106. Harvey, R. J. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice / R. J. Harvey // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2012. – Vol. 2, N 5.1 – P. 376-385.
107. Hellquist, H. B. Nasal polyps update. Histopathology / H. B. Hellquist // *Allergy Asthma Proc*. – 1996. – Vol. 17. – P. 237-242.
108. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois / B. K. Tan, A. I. Klingler, J. A. Poposki, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 139. – P. 699-703.e7.
109. Histological aspects of rhinosinusal polyps / L. C. Couto, A. M. Fernades, D. F. Brandão, [et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol*. – 2008. – Vol. 74. – P. 207-212.

110. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells / S. Shimizu, H. Kouzaki, T. Kato, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2016. – Vol. 30. – P. 167-172.
111. Hu, H. Prunetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production and MUC5AC expression by inactivating the TLR4/MyD88 pathway in human nasal epithelial cells / H. Hu, H. Li // *Biomed Pharmacother*. – 2018. – Vol. 106. – P. 1469-1477.
112. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis / Z. M. Soler, J. M. Hyer, V. Ramakrishnan, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2015. – Vol. 5. – № 5. – P. 399-407.
113. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults / A. W. Chow, M. S. Benninger, I. Brook, [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54. – № 8. – P. 72-112.
114. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis / L. Derycke, N. Zhang, G. Holtappels, [et al.] // *J Cystic Fibrosis*. – 2012. – Vol. 11. – P. 193-200.
115. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue / C. Bachert, M. Wagenmann, U. Hauser, C. Rudack // *J Allergy Clin Immunol*. – 1997. – Vol. 99. – P. 837-842.
116. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: systematic review of the literature and meta-analysis / A. J. Schwitzguébel, P. Jandus, J. S. Lacroix, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – P. 1523-1531.
117. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. A. Poposki, A. Uzzaman, D. R. Nagarkar, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 128. – P. 73-81.e4.
118. Increased level of interleukin-13, but not interleukin-4 and interferon- $\gamma$  in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Nabavi, S. Arshi, A. Bahrami, [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2014. – Vol. 42. – P. 465-471.
119. Increased local IgE production induced by common aeroallergens and phenotypic alteration of mast cells in Chinese eosinophilic, but not non-eosinophilic, chronic

- rhinosinusitis with nasal polyps / P. P. Cao, Y. N. Zhang, B. Liao, [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2014. – Vol. 44. – P. 690-700.
120. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 137. – № 5. – P. 1449-1456.e4.
121. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis / H. N. Kuhar, B. A. Tajudeen, M. Mahdavinia, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2017. – Vol. 7. – P. 679-689.
122. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism / W. Ouyang, S. H. Ranganath, K. Weindel [et al.] // *Immunity*. – 1998. – Vol. 9. – P. 745-755.
123. Interleukin-25 and eosinophils progenitor cell mobilization in allergic asthma / W. Tang, S. G. Smith, W. Du, [et al.] // *Clin Transl Allergy*. – 2018. – Vol. 8. – P. 5.
124. Interleukin-35 in immunerelated diseases: protection or destruction / J. Zhang, Y. Zhang, Q. Wang, [et al.] // *Immunology*. – 2019. – Vol. 157. – P. 13-20.
125. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis / R. Orlandi, T. Kingdom, P. Hwang, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2016. – Vol. 6. – S.1. – P. S22-S209.
126. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021 / R. R. Orlandi, T. T. Kingdom, T. L. Smith, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 213-739.
127. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? / A. J. Wood, H. Antoszewska, J. Fraser, R. G. Douglas // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2011. – Vol. 1. – P. 95-100.
128. Jiao, J. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis / J. Jiao, C. Wang, L. Zhang // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 15. – P. 679-688.
129. Katzenstein, A.L. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis / A. L. Katzenstein, S. R. Sale, P. A. Greenberger // *J Allergy Clin Immunol*. – 1983. – Vol. 72. – P. 89-93.

130. Kay, D. J. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms / D. J. Kay, R. M. Rosenfeld // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 128. – P. 17-26.
131. Khawar, M. B. IL-32: A Novel Proinflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis / M. B. Khawar, M. H. Abbasi, N. Sheikh // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 8413768.
132. Kim, C. M. A comparative study between adenoids and nasal mucosa for ciliated epithelium in children with recurrent or chronic rhinosinusitis / C. M. Kim, E. H. Harley // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 115. – P. 94-96.
133. Lanza, D. C. Adult rhinosinusitis defined / D. C. Lanza, D. W. Kennedy // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1997. – Vol. 117. – № 3. – Pt. 2. – P. S1-S7.
134. Long-term use of inhaled cortico-steroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / M. Yang, H. Chen, Y. Zhang, [et al.] // *Inhal Toxicol.* – 2017. – Vol. 29. – P. 219-226.
135. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity / B. Wagner Mackenzie, K. Chang, M. Zoing, [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 17416.
136. Low lymphatic vessel density associates with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / A. Luukkainen, M. Seppala, J. Renkonen, [et al.] // *Rhinology.* – 2017. – Vol. 55. – P. 181-191.
137. Lü, F. X. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers / F. X. Lü, R. E. Esch // *J Immunol Methods.* – 2010. – Vol. 356, № 1-2. – P. 6-17.
138. Maina, I. W. Understanding the Role of Bio-films and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis / I. W. Maina, N. N. Patel, N. A. Cohen // *Curr Otorhinolaryngol Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. 253-262.
139. Messerklinger, W. Die rolle der lateralen nasenwand in der pathogenese, diagnose und therapie der rezidivierenden und chronischen rhinosinusitis / W. Messerklinger // *Laryngol Rhinol Otol.* – 1987. – Vol. 66. – P. 293-299.

140. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps / L. Derycke, S. Eyerich, K. Van Crombruggen [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e97581.
141. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis / S. Toppila-Salmi, C. M. van Drunen, W. J. Fokkens, [et al.] // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2015. – Vol. 15. – P. 495.
142. Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma / C. Pelaia, G. Pelaia, F. Longhini, [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – № 9. – P. 1108.
143. Nasal polyposis: from cytokines to growth / C. Bachert, P. Gevaert, G. Holtappels, [et al.] // *Am J Rhinol*. – 2000. – Vol. 14. – P. 279-290.
144. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis / R. Harvey, S. A. Hannan, L. Badia, G. Scadding // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – CD006394.
145. Natural killer cells regulate eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis / J. H. Kim, G. E. Choi, B.-J. Lee, [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 27615.
146. Nayan, S. Humoral primary immunodeficiencies in chronic rhinosinusitis / S. Nayan, R. Alizadehfar, M. Desrosiers // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2015. – Vol. 15. – P. 46.
147. Neff, L. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? / L. Neff, E. A. Adil // *Laryngoscope*. – 2015. – Vol. 125. – P. 1282-1283.
148. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells / L. Krabbendam, S. M. Bal, H. Spits, K. Golebski // *Immunol Rev*. – 2018. – Vol. 286. – P. 74-85.
149. Ocampo, C. J. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness / C. J. Ocampo, A. T. Peters // *Am J Rhinol Allergy*. – 2013. – Vol. 27. – P. 34-38.
150. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2013. – Vol. 131. – P. 110-6.e1.

151. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps / T. Van Zele, P. Gevaert, G. Holtappels, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 1069-1076.e4.
152. Otolologic and rhinologic manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis / Y. Nakamaru, D. Takagi, M. Suzuki, [et al.] // *Audiol Neurootol.* – 2016. – Vol. 21. – P. 45-53.
153. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis / M. R. Bothwell, D. S. Parsons, A. Talbot, [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 121. – P. 255-262.
154. Peptidoglycan induces bradykinin receptor 1 expression through Toll-like receptor 2 and NF-kappaB signaling pathway in human nasal mucosa-derived fibroblasts of chronic rhinosinusitis patients / Y.-J. Tsai, J.C.-Y. Chi, C.-Y. Hao, W.-B. Wu // *J Cellular Physiology.* – 2018. – Vol. 233. – P. 7226-7238.
155. Perić, A. Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis / A. Perić, D. Vojvodić, B. Vukomanović-Durdevid // *B-ENT.* – 2012. – Vol. 8. – P. 25-32.
156. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study / C. M. Philpott, S. Erskine, C. Hopkins, [et al.] // *Respiratory research.* – 2018. – Vol. 19. – P. 129.
157. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33" / M. V. Khodoun, S. Tomar, J. E. Tocker, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – № 1. – P. 171–179.e1.
158. Prominent role of IFN- $\gamma$  in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease / J. W. Steinke, L. Liu, P. Huyett, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 132. – P. 856-865.e1-3.
159. Prussin, C. T(H)2 heterogeneity: Does function follow form? / C. Prussin, Y. Yin, B. J. Upadhyaya // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 1094-1098.

160. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial / C. Bachert, A. R. Sousa, V. J. Lund, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – P. 1024-1031.e14.
161. Reh, D. D. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature / D. D. Reh, T. S. Higgins, T. L. Smith // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2012. – Vol. 2. – № 5. – P. 362-369.
162. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization - Ethmoidal sinus pyocele thought to be caused by middle turbinate pneumatization / S. Haruna, K. Sawada, T. Nakajima, H. Moriyama // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2005. – Vol. 69. – P. 375-379.
163. Revision adenoidectomy in children: a metaanalysis / C. H. Lee, W. C. Hsu, J. Y. Ko, [et al.] // *Rhinology.* – 2019. – Vol. 57. – P. 411-419.
164. Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery / B. A. Stuck, C. Bachert, P. Federspil, [et al.] // *HNO.* – 2007. – Vol. 55. – P. 758-777.
165. Role of IFN-gamma, IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Jiao, S. Duan, N. Meng, [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2016. – Vol. 46. – P. 449-460.
166. Role of TLRs in the production of chemical mediators in nasal polyp fibroblasts by fungi / S. H. Shin, M. K. Ye, Y. H. Kim, J. K. Kim // *Auris Nasus Larynx.* – 2016. – Vol. 43. – P. 166-170.
167. Role of Tolllike receptor 9 signaling on activation of nasal polyp-derived fibroblasts and its association with nasal polypogenesis / S. K. Park, S. Y. Jin, S. H. Yeon, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1001-1012.
168. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children / V. Chur, C.B. Small, P. Stryszak, A. Teper // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 33-38.
169. Scadding, G. Cytokine profiles in allergic rhinitis / G. Scadding // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14. – P. 435.



170. Schleimer, R. P. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases / R. P. Schleimer, S. Berdnikovs // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – P. 1752-1761.
171. Sedaghat, A. R. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis / A. R. Sedaghat, W. Phipatanakul, M. J. Cunningham // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 78. – P. 343-347.
172. Sinonasal outcome test-22: Cross-cultural adaptation and validation in Russian speaking patients / N. Eisenbach, S. Matot, A. Nemet, [et al.] // *Clin Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 45. – № 3. – P. 350-356.
173. Sinonasal T-cell expression of cytotoxic mediators granzyme B and perforin is reduced in patients with chronic rhinosinusitis / S. E. Smith, R. J. Schlosser, J. R. Yawn, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2017. – Vol. 31. – P. 352-356.
174. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma / A. Anfuso, H. Ramadan, A. Terrell, [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 114. – P. 103-110.
175. Smith, K. A. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review / K. A. Smith, R. R. Orlandi, L. Rudmik // *Laryngoscope.* – 2015. – Vol. 125. – № 7. – P. 1547-1556.
176. Stammberger, H. Functional endoscopic nasal and paranasal sinus surgery. The Messerklinger technique / H. Stammberger. – Toronto-Philadelphia: B. C. Decker, 1991. – 552 p. – ISBN 978-0941158961.
177. Staphylococcus aureus Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines / F. Lan, N. Zhang, G. Holtappels, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 198. – P. 452-463.
178. Submucosal gland mucus strand velocity is decreased in chronic rhinosinusitis / K. E. Tipirneni, S. Zhang, D.-Y. Cho, [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 509-512.
179. Telmesani, L. M. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps / L. M. Telmesani // *Ann Saudi Med.* – 2009. – Vol. 29. – P. 212-214.

180. Tertiary lymphoid organs in recalcitrant chronic rhinosinusitis / A. Lau, S. Lester, S. Moraitis, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – P. 1371-3.e6.
181. The activation and function of IL-36 $\gamma$  in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis / H. Wang, Z. Y. Li, W. X. Jiang, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – № 5. – P. 1646-1658.
182. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study / S. Vlaminck, T. Vauterin, P. W. Hellings, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2014. – Vol. 28. – P. 260-264.
183. The interleukin-33 receptor ST2 is important for the development of peripheral airway hyperresponsiveness and inflammation in a house dust mite mouse model of asthma / A. M. Zoltowska, Y. Lei, B. Fuchs, [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2016. – Vol. 46. – P. 479-490.
184. The presence of eosinophil aggregates correlates with increased postoperative prednisone requirement / B. A. Tajudeen, A. Ganti, H. N. Kuhar, [et al.] // *Laryngoscope.* – 2019. – Vol. 129. – P. 794-799.
185. The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis / M. Bakhshae, M. Fereidouni, M.N. Mohajer, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 270. – P. 3095-3098.
186. The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children / H. J. Kim, M. J. Cho, J. W. Lee [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 1067-1072.
187. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis / K. S. Shin, S. H. Cho, K. R. Kim, [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72. – P. 1643-1650.
188. The role of viruses in the Clin presentation of chronic rhinosinusitis / N. R. Rowan, S. Lee, N. Sahu, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2015. – Vol. 29. – P. e197-200.
189. Thrombin and activated coagulation factor X stimulate the release of cytokines and fibronectin from nasal polyp fibroblasts via proteaseactivated receptors / S. Shimizu, I. Tojima, K. Takezawa, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2017. – Vol. 31. – P. 13-18.

190. Transforming growth factor-beta1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Jiao, M. Wang, S. Duan, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – P. 1160-3.e9.
191. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited / K. Samitas, A. Carter, H. H. Kariyawasam, G. Xanthou // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73. – P. 993-1002.
192. Vanlerberghe, L. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis / L. Vanlerberghe, S. Joniau, M. Jorissen / *B-ENT.* – 2006. – Vol. 2. – P. 161-166.
193. Virgin, F.W. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis / F. W. Virgin // *Laryngoscope. Investig Otolaryngol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 276-280.
194. Waite, J.C. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases / J. C. Waite, D. Skokos // *Int J Inflamm.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-10.