

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Сивохин Дмитрий Алексеевич

**Оценка эффективности биологической терапии у пациентов с полипозным
риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой, прошедших
различное предшествующее лечение**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Свистушкин Валерий Михайлович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Хронический риносинусит.....	14
1.2. Современная классификация эндотипов воспаления.....	18
1.3. Патогенез полипозного риносинусита.....	21
1.4. Строение и патогистологическая характеристика назальных полипов при полипозном риносинусите	27
1.5. Современное лечение полипозного риносинусита.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Общая характеристика больных.....	44
2.2. Оториноларингологическое обследование.....	49
2.3. Биопсия полипозной ткани	53
2.4. Гистологическое исследование полипозной ткани	53
2.5. Статистическая обработка данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	55
3.1. Клиническая характеристика больных	55
3.2. Результаты лечения биологической терапией пациентов.....	58
3.2.1. Оценка субъективных жалоб по шкале ВАШ при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб.....	58
3.2.2. Динамика качества жизни пациентов на фоне биологической терапии препаратом дупилумаб по данным шкалы SNOT-22	67
3.2.3. Динамика состояния полости носа при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб	68
3.2.4. Динамика состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккея при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб.....	70
3.3. Оценка гистологических данных у больных разных групп пациентов.....	72
3.4. Оценка эозинофилии в полипах и крови	78
3.5. Результаты лечения полипозного риносинусита биологической терапией в зависимости от типа полипа	80

3.6. Анализ корреляции между различными факторами и клинической эффективностью биологической терапии препаратом дупилумаб.....	83
3.7. Клинические примеры	85
3.8. Алгоритм ведения больных полипозным риносинуситом с использованием биологической терапии.....	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Полипозный риносинусит (ПРС) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующихся длительным рецидивирующим течением, существенно снижающим качество жизни пациентов [91]. По данным эпидемиологических исследований, распространённость ПРС в общей популяции составляет около 4%, достигая 40–80% среди пациентов с бронхиальной астмой [146]. Социальная значимость данной патологии обусловлена выраженностью клинических симптомов, необходимостью длительного медикаментозного лечения, а также повторных хирургических вмешательств, которые не всегда гарантируют длительный контроль заболевания [55].

Существенной проблемой в ведении пациентов с полипозным риносинуситом является выраженная взаимосвязь данного заболевания с бронхиальной астмой, патогенетически обусловленная доминированием воспаления второго типа. Такая коморбидность существенно отягощает клиническое течение, негативно влияет на прогноз, увеличивает риск рецидива и обуславливает возрастание потребности в применении системных глюкокортикостероидов [113]. Нарушение носового дыхания, слизистое отделяемое, выраженное снижение или полное отсутствие обоняния значительно ухудшают повседневную жизнь пациентов, ограничивают их социальную активность и существенно снижают работоспособность. В этой связи поиск эффективных терапевтических стратегий, направленных на длительный контроль и предотвращение частых рецидивов ПРС, является актуальной задачей современной ринологии.

Существующие подходы к лечению ПРС, включающие интраназальные и системные глюкокортикостероиды, а также хирургические вмешательства, часто оказываются недостаточно эффективными. Несмотря на высокую эффективность

хирургических методов в краткосрочной перспективе, частота рецидива ПРС достигает 60–80%, особенно у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и выраженным воспалением 2-го типа [95].

Одним из современных направлений в лечении ПРС является использование биологической терапии, направленной на ключевые механизмы данного заболевания [98, 72]. За последние годы в международных клинических исследованиях препарат дупилумаб, направленный на блокирование сигнальных путей интерлейкинов 4 и 13, продемонстрировал высокую эффективность [68, 69, 72, 79].

Однако вопрос о его клинической эффективности с учетом особенностей хирургического анамнеза и гистологического типа полипозной ткани остаётся недостаточно изученным. Отсутствие чётких критериев назначения биологической терапии и персонализированного подхода к ведению пациентов, страдающих ПРС и бронхиальной астмой, определяет необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на разработку и совершенствование дифференцированных алгоритмов лечения с учетом указанных факторов. В настоящее время отсутствуют однозначные данные о том, насколько выраженность фиброзных изменений, эозинофильной инфильтрации или отёка тканей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух влияет на эффективность лечения дупилумабом. Это обуславливает потребность в комплексном подходе, включающем не только оценку клинических симптомов, но и гистологический анализ полипозной ткани, что позволит сформировать полноценное понимание течения данного заболевания, персонализированный подход к терапии и повысить прогнозируемость результатов лечения.

Кроме того, для практического здравоохранения необходимы чёткие и научно обоснованные алгоритмы ведения пациентов с ПРС и бронхиальной астмой, основанные на объективных клинических, эндоскопических и морфологических данных. Разработка такого алгоритма позволит снизить частоту рецидивов, улучшить долгосрочный прогноз и повысить качество жизни пациентов

за счет своевременного и рационального использования биологической терапии и хирургических методов лечения.

Таким образом, изучение клинической эффективности дупилумаба, с учетом морфологических особенностей полипозной ткани и хирургического анамнеза, является чрезвычайно актуальной задачей современной оториноларингологии, имеющей значимую медико-социальную и экономическую перспективу.

Степень разработанности темы исследования

Проблема лечения полипозного риносинусита у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой достаточно широко представлена в отечественной и зарубежной литературе. В современной ринологии накоплены значительные данные по эпидемиологии заболевания, особенностям клинического течения, а также по традиционным подходам медикаментозного и хирургического лечения [25, 30, 37, 146, 158]. Клинические рекомендации и международные консенсусы, включая EPOS-2020, EUFOREA и GINA, представляют базовые подходы к ведению таких пациентов, подчеркивая необходимость комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия специалистов [89, 91, 135].

В последние годы значительное внимание уделяется изучению механизмов воспаления 2-го типа, лежащих в основе патогенеза ПРС и бронхиальной астмы, что привело к появлению нового направления лечения — биологической таргетной терапии. В частности, препарат дупилумаб, ингибитор рецептора интерлейкинов IL-4 и IL-13, подтвердил свою эффективность в международных клинических исследованиях SINUS-24 и SINUS-52, показав существенное снижение выраженности симптомов и улучшение качества жизни пациентов [68, 79, 81]. Однако, несмотря на полученные результаты, данные исследования не учитывали влияние предшествующего медикаментозного или хирургического лечения в рамках различных типов гистологической структуры полипозной ткани на терапевтическую эффективность препарата.

Кроме того, до настоящего времени недостаточно раскрыта роль патогистологических особенностей полипозной ткани в понимании механизмов течения и прогрессирования полипозного риносинусита, что ограничивает возможности прогнозирования клинического ответа и персонализации тактики лечения. В этой связи представляется актуальным комплексное исследование взаимосвязи морфологических характеристик полипозной ткани с особенностями клинического течения заболевания и эффективностью биологической таргетной терапии, что может способствовать созданию персонализированного подхода в лечении пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой.

Цель и задачи исследования

Цель: оценить эффективность биологической таргетной терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой, в зависимости от предшествующего медикаментозного или хирургического лечения

Задачи:

1. При проведении биологической терапии на основе клинических шкал оценить динамику клинических проявлений, а также время наступления эффекта, у различных групп пациентов с ПРС и сопутствующей бронхиальной астмой в зависимости от количества хирургических вмешательств.
2. По данным эндоскопического исследования и компьютерной томографии изучить изменения в состоянии полости носа и околоносовых пазух на фоне применения дупилумаба у больных всех групп на разных сроках лечения.
3. Провести сравнительную оценку гистологических данных у больных разных групп
4. Оценить отдалённые результаты лечения в каждой группе больных
5. Разработать алгоритм ведения больных ПРС с сопутствующей бронхиальной астмой с использованием биологической терапии

Научная новизна

1. Впервые на основании комплексного подхода изучено влияние хирургического анамнеза на эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой.

2. Впервые проанализирована динамика основных клинических симптомов на фоне биологической терапии у неоперированных пациентов, а также у пациентов, перенесших одно или несколько хирургических вмешательств, с определением сроков наступления значимого клинического улучшения для каждой группы.

3. Впервые проведена сравнительная морфологическая характеристика полипозной ткани, позволившая выделить три основных морфологических типа (отёчный, эозинофильный, фиброзный) и установить их связь с хирургическим анамнезом пациентов.

4. Впервые разработан алгоритм ведения больных ПРС и бронхиальной астмой, предусматривающий чёткие критерии и сроки назначения биологической терапии и хирургического лечения с учетом индивидуальных анамнестических и патоморфологических особенностей, что обеспечивает повышение эффективности лечебных мероприятий, снижение риска рецидивов и улучшение качества лечения и жизни пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведённого исследования заключается в расширении современных представлений о механизмах течения полипозного риносинусита и сопутствующей бронхиальной астмы при применении биологической таргетной терапии препаратом дупилумаб. Полученные данные впервые позволили детально изучить влияние хирургического анамнеза и гистологических типов полипозной ткани (отёчного, эозинофильного и фиброзного) на эффективность препарата дупилумаб, что существенно дополняет

существующие теоретические модели развития и прогрессирования хронического воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.

Практическая значимость работы обусловлена разработкой и внедрением в клиническую практику оригинального алгоритма ведения пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой. Предлагаемый алгоритм учитывает течение полипозного риносинусита, тяжесть сопутствующего заболевания (бронхиальная астма) и анамнез хирургических вмешательств, позволяя персонализировать подход к выбору сроков и тактики назначения биологической терапии и хирургического лечения. Это обеспечивает повышение эффективности терапии ПРС, снижение риска частых рецидивов заболевания, а также улучшение качества жизни пациентов. Полученные результаты могут использоваться при подготовке клинических рекомендаций, а также в учебном процессе на кафедрах оториноларингологии медицинских вузов.

Методология и методы исследования

Методология и методы исследования основывались на комплексном клинико-инструментальном и патогистологическом подходе с последующим статистическим анализом полученных данных. В исследовании приняли участие пациенты с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой, разделённые на три группы в зависимости от хирургического анамнеза: без хирургического лечения в анамнезе, однократно и два и более раз прошедшие оперативное вмешательство по поводу ПРС. Для оценки динамики клинических проявлений применялись валидизированные клинические шкалы: визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и шкала SNOT-22 для оценки качества жизни пациентов. Для эндоскопической оценки состояния полости носа использовалась шкала Nasal Polyp Score (NPS). Для оценки околоносовых пазух была использована компьютерная томография с подсчётом индекса Лунд-Маккей в различные сроки лечения. Патогистологический анализ полипозной ткани выполнялся с помощью стандартного гистологического метода окраски гематоксилином и эозином, что

позволило определить структурные особенности ткани (отёчный, эозинофильный и фиброзный типы). Для обработки и интерпретации результатов был применён комплексный статистический анализ с использованием современных программных средств и методов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах проведения исследования, включая формулировку цели и задач, планирование и разработку дизайна исследования, подбор и клиническое обследование пациентов, сбор и анализ клинических и инструментальных данных. Также автор самостоятельно осуществлял проведение биопсии полипозной ткани на базе Университетской клинической больницы №1, кафедра болезней уха, горла и носа ИКМ им. Н.В. Склифосовского 65 пациентам, проводил статистическую обработку и интерпретацию результатов.

Автором разработан оригинальный алгоритм ведения пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой, учитывающий хирургический анамнез, длительность полипозного риносинусита и морфологические особенности полипов, сформулированы выводы и практические рекомендации для внедрения в клиническую практику. Результаты исследования были представлены на 6 научно-практических конференциях, оформлены в виде 4 научных статей и опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Положения, выносимые на защиту

1. Биологическая терапия препаратом дупилумаб обеспечивает статистически значимый регресс клинических симптомов полипозного риносинусита у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой независимо от хирургического анамнеза, однако скорость наступления терапевтического эффекта

и степень выраженности симптомов зависят от наличия и количества предшествующих хирургических вмешательств.

2. Установлена зависимость клинической эффективности биологической терапии дупилумабом от морфологической структуры полипозной ткани: отёчный тип полипов ассоциирован с наиболее благоприятным клиническим ответом, в то время как наличие фиброзных изменений снижает вероятность достижения выраженного терапевтического эффекта.

3. Предложенный алгоритм ведения пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой позволяет оптимизировать сроки и последовательность назначения биологической терапии и хирургического вмешательства, что в целом обеспечивает эффективность лечения с достижением длительного безрецидивного течения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.3. Оториноларингология, так как посвящено изучению патогенеза, клинических особенностей, диагностики и лечения полипозного риносинусита. Работа полностью отвечает пунктам паспорта специальности, включая изучение взаимосвязи клинических проявлений заболевания, разработку и внедрение современных методов терапии, совершенствование подходов к ведению пациентов. Проведённое исследование способствует повышению эффективности лечебных мероприятий и качества жизни пациентов, что соответствует целям и задачам научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждаются строгим соблюдением протокола исследования, включающего проспективное наблюдение за клиническим состоянием пациентов с полипозным риносинуситом

и сопутствующей бронхиальной астмой на всех этапах лечения. Для комплексной оценки состояния использованы современные валидированные анкеты-опросники (SNOT-22, ВАШ), объективные инструментальные методы оценки: эндоскопическое исследование с оценкой результатов по шкале Nasal Polyp Score и компьютерная томография с оценкой по шкале Лунд-Маккей, а также патоморфологическая верификация образцов полипозной ткани с оценкой основных морфологических признаков.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных программ, включающей параметры описательной статистики, методы сравнения зависимых и независимых выборок, а также корреляционный анализ и многофакторный регрессионный анализ, что обеспечило выявление достоверных различий между группами пациентов с различным хирургическим анамнезом и морфологическими типами полипов. Во всех случаях для проверки статистических гипотез использовался критический уровень значимости $p \leq 0,05$, что обеспечило надёжность интерпретации выявленных различий между группами.

Основные положения исследования и научно-квалификационной работы (диссертации) были изложены в виде научных докладов и представлены на научно-практических мероприятиях: VII Всероссийский форум оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи» (г. Москва, 2023г.), XII Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 2024г.), VIII Всероссийский форум оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии и хирургии головы и шеи» (г. Москва, 2024г.), Научно-практическая конференция «Актуальное в оториноларингологии и сурдологии», приуроченная к 100-летию профессора Талышинского Абаса Мехти-Оглы (г. Рязань, 2024г.), 71-я научно-практическая конференция «Молодые ученые российской оториноларингологии» (г. Санкт-Петербург, 2025г.), Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (г. Москва, 2025г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 2 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 оригинальная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 — иная публикация, 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на ста сорок одной странице машинописного текста состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована тридцатью тремя рисунками и двумя таблицами. Список литературы включает сто семьдесят две публикации, из которых тридцать одна работа отечественных и сто сорок две иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хронический риносинусит

Полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой фенотипический подтип хронического риносинусита (ХРС), характеризующийся хроническим воспалительным заболеванием слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с образованием назальных полипов [91].

ПРС в структуре ХРС составляет от 20% до 25%, при этом в общей популяции ПРС варьирует от 1 до 4% [146]. В Соединенных Штатах Америки ПРС встречается в 1,1 % случаев [34]. В Европе варьируется от 2,1 до 4,4% [44]. Так, например, в Финляндии среди населения ПРС встречается в среднем в 4,3% случаев, в Швеции - 2,7%. В Южной Корее - около 2,5% случаев [133]. В России ПРС страдают до 1,5 млн человек [12]. Уровень обращаемости по поводу данного заболевания варьирует в зависимости от региона. Данные диспансерного обследования 50000 жителей Москвы показали, что назальные полипы выявляются у около 1% обследованных. В Санкт-Петербурге заболеваемость составляет 5,1 случая на 10 000 человек, в Ставропольском крае — 5,8 на 10 000 человек, а в Карачаево-Черкесской Республике — 3,7 на 10 000 человек, в среднем по стране этот показатель достигает 4,9 на 10 000 населения, однако в последние годы в России эпидемиологические исследования не проводились [6, 19]. Анализ данных Карповой и соавт. (2016) за последние пять лет показал, что доля детей с назальными полипами среди всех пациентов с ЛОР-заболеваниями варьирует от 0,5% до 1,2% [4]. Развитие полипозного риносинусита в педиатрической популяции преимущественно ассоциировано с наличием системной патологии, наиболее часто – аллергическим ринитом (80,7%), реже – муковисцидозом и синдромом Картагенера [17].

ПРС оказывает значительное негативное воздействие на качество жизни пациентов, что подтверждается результатами эпидемиологических исследований и систематических обзоров Chen и соавт. (2020) [156]. Данное заболевание

проявляется такими симптомами как заложенность носа, потеря обоняния, ринорея, головная и лицевая боль, которые существенно ухудшают физическое и психоэмоциональное состояние пациентов. Индекс Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22), широко используемый для оценки качества жизни, достигает 73 баллов у пациентов с тяжёлыми формами заболевания перед хирургическим лечением. После оперативного вмешательства показатели SNOT-22 снижаются, но остаются на уровне 23–26 баллов через 3–5 лет, что свидетельствует о значительных остаточных нарушениях [157].

Наиболее выраженным фактором, снижающим качество жизни, является потеря обоняния, которая отмечается у 56–84% пациентов в Северной Америке и до 100% пациентов в некоторых регионах Азии. Этот симптом приводит к нарушению способности воспринимать вкусы и запахи, что значительно снижает качество повседневной жизни. Более того, согласно исследованию Элизбарян И.С. и соавт. (2024) ПРС ассоциирован с выраженными морфологическими изменениями нейроэпителия обонятельной зоны полости носа, включая атрофию нервных волокон и лимфо-макрофагальную инфильтрацию. Эти изменения достоверно коррелируют с длительностью заболевания, тяжестью поражения по шкале Лунда-Маккея (ЛМК) и результатами МоСА-теста, который выявил лёгкие когнитивные нарушения у 90% пациентов [9]. Дополнительным отягчающим фактором являются хроническая усталость и нарушения сна, которые приводят к снижению общей работоспособности и социальной активности [156].

Согласно EUFOREA, тяжелая форма ПРС определяется как двустороннее поражение с оценкой полипов по шкале Nasal Polyp Score (NPS) не менее 4 из 8 баллов, сопровождающееся стойкими симптомами, такими как потеря обоняния и/или вкуса, заложенность носа, выделения и/или постназальный синдром, а также боль или давление в области лица, при которых требуется дополнительное лечение интраназальными кортикостероидами. Неконтролируемая ПРС характеризуется постоянным или рецидивирующим течением, несмотря на длительное применение интраназальных кортикостероидов и как минимум один курс системных кортикостероидов в течение последних двух лет (либо при наличии

противопоказаний или непереносимости системных стероидов), а также проведенное хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах (если отсутствуют медицинские противопоказания или отказ от операции) [90].

У таких пациентов обращает на себя внимание высокая частота рецидивов ПРС даже после хирургического лечения. До 80% пациентов отмечают рецидив симптомов в течение 3–5 лет, а до 23% подвергаются повторным хирургическим вмешательствам [99, 114]. Это подчёркивает необходимость длительного наблюдения и разработки новых подходов к управлению данным заболеванием.

ПРС также ассоциируется с высоким финансовым бременем для системы здравоохранения и пациентов. Средние годовые медицинские расходы на одного пациента с ПРС в США составляют \$18,964. Эти затраты включают прямые медицинские расходы, такие как фармакологическое лечение, хирургические вмешательства и частые визиты к врачам, а также косвенные экономические потери, вызванные снижением трудоспособности. Например, стоимость проведения функциональной эндоскопической операции околоносовых пазух (FESS), являющаяся стандартом лечения у пациентов с тяжёлыми формами ПРС, составляет \$13,264, в России более 100,000 рублей. Однако необходимость повторных операций, которые требуются более половине пациентов в течение 5 лет, значительно увеличивает общие затраты [157].

Средний возраст выявления заболевания – 42 года [91], при этом риск развития ПРС у мужчин выше, однако по данным исследования Stevens и соавт. (2015) было показано, что данное заболевание наиболее тяжело протекает у женщин, что выражалось в более выраженных рентгенологических признаках заболевания околоносовых пазух и более частых рецидивах [37].

Различные эпидемиологические исследования подтверждают связь ПРС с бронхиальной астмой (БА), являющееся хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, опосредованное различными иммунными клетками, цитокинами и медиаторами воспаления, повышенной гиперреактивностью дыхательных путей на провоцирующие воздействия и эпизодической обструкцией воздушного потока [116].

В рамках крупного многоцентрового эпидемиологического исследования GA2LEN было показано, что распространенность ПРС среди пациентов с астмой варьирует от 40% до 67% [42]. На-Kyeong Won и соавт. (2018) показали, что ПРС часто был связан с бронхиальной астмой у взрослых пациентов и не связан с астмой детского возраста, в отличие от фенотипа хронического риносинусита без полипов, у которого обнаружена обратная корреляция [39]. Также по данным исследования IRIS-ASMA было показано, что ПРС сопутствует у пациентов с более тяжелой бронхиальной астмой [54], поскольку у них наблюдается более высокий уровень воспаления нижних дыхательных путей и хуже поддается лечению, чем у пациентов без ПРС [58, 59, 112]. Так, в исследовании Torppila-Salmi и соавт. (2022) показали, что распространенность полипозного риносинусита в Финляндии увеличилась с 602,2 до 856,7 случаев на 100 000 населения в 2012–2019 годах. У 27% пациентов с ПРС была сопутствующая астма, включая 6% с тяжелой формой. Частота использования системных кортикостероидов составила 62,7%, достигая 99,3% у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой. Эндоскопическая операция была проведена у 46,7% пациентов, при этом риск повторных операций возрастал с тяжестью астмы [159].

Два лонгитюдных исследования показали, что наличие бронхиальной астмы увеличивает риск возникновения ПРС в 1,74 раза, а наличие ПРС повышает вероятность БА в 1,85 раза [46].

В 10% случаев пациентов с ПРС и БА, после приёма препаратов, подавляющих фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), возможно развитие бронхоспазма, что ассоциировано с аспириноиндуцированной астмой или триадой Самтера, представляющим собой приобретенный воспалительный синдром, который характеризуется клинической триадой - бронхиальной астмой, полипозным риносинуситом и развитием респираторных реакций после приема пациентом ингибиторов циклооксигеназы, включая аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [164]. Наличие у пациента бронхиальной астмы или триады Самтера является одним из важных предикторов рецидивов ПРС [100]. В исследовании Lilja и соавт. (2021) у

пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов отмечалось более тяжелое течение ПРС, более высокие исходные баллы по шкале Лунда-Маккея и они чаще нуждались в повторной эндоскопической операции на околоносовых пазухах (49,7 % против 25,7 %) по сравнению с пациентами, у которых только ПРС [95].

1.2. Современная классификация эндотипов воспаления

За последние десятилетия понимание патофизиологии хронического риносинусита значительно продвинулось, что позволило связать фенотипы с эндотипами ХРС, включающие три возможных типа воспаления.

Воспаление 1-го типа активируется в ответ на вирусную, бактериальную и грибковую инфекции через Т-хелперы 1 (Th1), Th17 и врождённые лимфоидные клетки 1-го типа (ILC1). Основные цитокины этого типа — гамма-интерферон (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α).

Воспаление 2-го типа выполняет защитные функции против паразитарных инфекций и играет центральную роль в патогенезе аллергических заболеваний. В его регуляции участвуют клетки Th2, ILC2, эозинофилы, тучные клетки, базофилы и В-лимфоциты, секретирующие иммуноглобулин Е (IgE). Ключевыми цитокинами являются интерлейкины IL-4, IL-5 и IL-13, которые стимулируют синтез IgE и способствуют развитию гиперчувствительности, а также хемокинов 2-го типа (эозинофильный катионный белок, эотаксин-1, эотаксин-2, эотаксин-3, регулируемый активацией хемокин и моноцитарный хемоаттрактантный белок) [63, 126].

Воспаление 3-го типа связано с защитой от бактериальных и грибковых патогенов, опосредуется клетками Th17 и ILC3. Основные цитокины этого типа — IL-17 и IL-22, которые поддерживают барьерные функции тканей и индуцируют антимикробный ответ.

Клинически, в зависимости от преобладания типа воспаления, согласно EPOS-2020 [91] принято разделять ХРС на первичный и вторичный, а также на

локализованный и диффузный (односторонний / двусторонний). Полипозный риносинусит или хронический риносинусит с назальными полипами/эозинофильный ХРС вместе с аллергическим грибковым риносинуситом относятся к группе первичного ХРС с двусторонним поражением и Т2 превалирующим эндотипом (Рисунок 1).

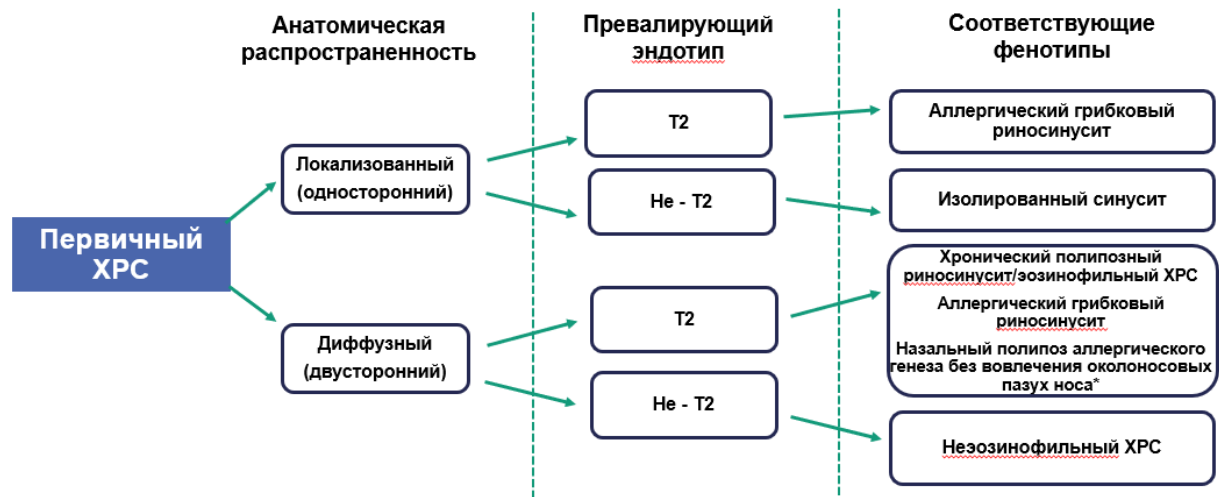


Рисунок 1 – Классификация первичного ХРС

В зависимости от биологических механизмов, лежащих в основе заболевания, бронхиальную астму также разделяют на эндотип 2-го типа (эозинофильный) и не относящийся к 2-му типу (неэозинофильный) [50, 168].

По данным кластерного анализа Turner J.H. и соавт. (2018) на долю пациентов с хроническим эозинофильным воспалением 2-го типа приходится около 80% случаев полипоза носа, характеризующееся повышенным уровнем цитокинов 2-го типа - IL-4, IL-5 и IL-13, высокой тяжестью заболевания, включая нарушение обоняния и высокой частотой хирургических вмешательств [105]. По данным другого кластерного анализа Tomassen P. и соавт. (2016) наибольшее количество пациентов с Т2 воспалением помимо ПРС страдают сопутствующей бронхиальной астмой или триадой Самтера, включающей в себя также непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов [114].

В исследовании Савлевич и Курбачевой (2019) было показано, что у пациентов с ПРС и аллергическим ринитом (АР) в 100% случаев определялся

эозинофильный тип воспаления в тканях носовых полипов, что сопровождалось повышением уровня провоспалительного цитокина IL-6 и белков семейства TGF- β . В то же время уровень цитокинов T2-ответа IL-5 и IL-13 был ниже по сравнению с пациентами с ПРС без сопутствующей аллергии. Исследование также выявило различия в патофизиологии воспалительного процесса при разных фенотипах ПРС. При сочетании ПРС с АР наблюдалась высокая активность факторов, способствующих ремоделированию тканей, таких как TGF- β , что, вероятно, связано с повышенным потенциалом к образованию носовых полипов [21].

Однако в выраженности T2 воспаления встречаются различные уровни гетерогенности. В исследовании De Corso и соавт. (2022) высокий уровень данного воспаления у пациентов с ПРС характеризовался высокой концентрацией цитокинов IL-4, IL-5, IL-6 и IL-33 и демонстрировал более тяжёлое течение болезни, более высокие баллы по шкалам SNOT-22 (54,1 против 42,7), Лунд-Маккея (19,8 против 15,2) и частую гиперэозинофилию (53,3 % против 20,6 %), в отличие пациентов с низким уровнем воспаления второго типа. Также первая группа чаще нуждалась в интенсивной терапии, включая системные кортикостероиды, которые использовались более чем в трёх курсах в год у 66,6 % из них, по сравнению с 27,6 % в группе с низким уровнем воспаления второго типа. Кластерный анализ также выявил, что пациенты с высоким уровнем IL-5 подвергались большему риску рецидива заболевания после хирургического лечения и нуждались в более агрессивной фармакологической терапии, включая биологические препараты [150].

Эозинофильное воспаление дыхательных путей является признаком тяжести заболевания у части пациентов с тяжелой формой астмы, и ранее была продемонстрирована прямая связь между количеством эозинофилов и частотой обострений астмы. В случае полипозного риносинусита таких наблюдений не отмечается, однако по данным исследования Шиловского и соавторов (2023) наиболее выраженные формы полипозного риносинусита наблюдаются у пациентов с неаллергической БА. В то время как аллергическая форма БА с сопутствующей ПРС, ассоциируется с активацией T2-опосредованного иммунного

ответа и увеличенной экспрессией генов IL25 и тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) в эпителиальных клетках полипов, неаллергическая форма БА с ПРС характеризуется преобладанием Th17-опосредованного иммунного ответа, сопровождающегося помимо IL25 и TSLP, также повышенной экспрессией IL33 и IL37 [28].

1.3. Патогенез полипозного риносинусита

Ткани человека обладают врождённой способностью к восстановлению и ремоделированию, что обеспечивает их нормальное развитие, рост и реакцию на повреждения, что реализуется за счёт миграции эпителиальных клеток к месту повреждения и формирования временного внеклеточного матрикса, включающего такие компоненты, как фибронектин, витронектин, ламинин и коллаген IV. Мезенхимальные клетки, находящиеся под эпителием, выделяют белки матрикса и цитокины, которые поддерживают восстановление дыхательных путей и активируют функции эпителия [87, 96].

Процессы восстановления, включая миграцию и размножение эпителиальных клеток, регулируются интегрин-рецепторами, которые запускают сигналы через металлопротеиназы и активацию TGF- β - фактора, стимулирующего рост клеток эпителия и мезенхимы. Также важную роль играют сигнальные пути WNT/ β -катенин, обеспечивающие правильное функционирование эпителиальных клеток при регенерации тканей [154, 169]. В соответствии с уменьшением повреждения, происходит снижение воспалительных процессов, что достигается удалением активированных иммунных клеток и синтезом липидных медиаторов, способствующих завершению воспаления и регенерации.

Предполагается, что развитие полипозного риносинусита начинается с повреждения эпителиального барьера и врождённой реакции на экзогенные протеазы, содержащиеся в аллергенах (пыльца, клещи, грибки, микроорганизмы) или химические раздражители, что приводит к высвобождению эпителиальными клетками слизистой оболочки ключевых цитокинов, таких как IL-25, IL-33 и

тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP). Эти молекулы действуют как сигналы тревоги, которые активируют врожденные лимфоидные клетки второго типа (ILC2). Whitney W. Stevens и Atsushi Kato (2021) обнаружили сто кратное увеличение концентрации данных клеток в назальных полипах, по сравнению со слизистой оболочкой околоносовых синусов у здоровых людей [151]. Данные клетки, вызывая экспрессию транскрипционного фактора GATA3, влияют на дифференцировку Т2-клеток и продукцию IL-4, IL-5 и IL-13, поддерживая и усиливая дальнейший воспалительный процесс [40, 151].

Дополнительно, активация ILC2 может усиливаться под воздействием липидных медиаторов, включая простагландин D2 (PGD2) и цистеиниловые лейкотриены (CysLT), такие как лейкотриены C4 (LTC4), D4 (LTD4) и E4 (LTE4), что способствует развитию воспалительного ответа [97].

IL-4 и IL-13 являются основными регуляторами воспаления 2-го типа, обеспечивая привлечение тучных клеток, эозинофилов, базофилов и макрофагов M2 в очаг воспаления. Они также стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие специфический IgE, который, связываясь с FcεRI-рецепторами тучных клеток, вызывает их дегрануляцию и усиливает секрецию IL-5. В свою очередь, IL-5 активирует продукцию эозинофилов в костном мозге, их миграцию в воспалённые ткани и дальнейшую активацию. Этот процесс способствует усилению воспаления за счёт увеличения созревания, пролиферации и выживаемости эозинофилов, а также повышения их чувствительности к эотаксину-1, что продлевает их существование в тканях и усиливает их образование из CD34+ предшественников в костном мозге [162].

Также стоит отметить, что чувствительный к IL-5, рецептор IL-5RA экспрессируется не только на эозинофилах, но и на базофилах, тучных клетках, плазматических клетках и фибробластах. Воздействие IL-5 на фибробласты и эпителиальные клетки особенно значимо для ремоделирования тканей, поскольку он стимулирует синтез коллагена и ослабляет межклеточные контакты эпителия, что повышает уязвимость тканей к повреждениям. Кроме того, у пациентов с ПРС наблюдается значительная корреляция между количеством эпителиальных

эозинофилов, степенью повреждения эпителия, отложением коллагена под базальной мембраной и уровнем перехода эпителия в мезенхиму [88, 136], что говорит о том, что ремоделирование тканей связано с эозинофилией и активацией эозинофилов.

Также IL-13 играет важную роль в ремоделировании тканей, индуцируя гиперпродукцию слизи бокаловидными клетками и изменяя структуру внеклеточного матрикса [143]. Эти процессы, наряду с нарушением механизма подавления воспалительных реакций, приводят к стойкому повышению уровней IL-4, IL-5 и IL-13 в поражённых тканях пациентов с ПРС по сравнению со здоровыми людьми, что способствует хроническому воспалению, формированию полипов и прогрессированию заболевания.

Более того, Urs C. Steiner и соавт. (2020) в своем исследовании выявили, что пациенты с триадой Самтера имеют более выраженное эозинофильное воспаление, сопровождающееся повышенными уровнями цитокинов IL-5 и IL-13, по сравнению с пациентами с ПРС без непереносимости НПВС. Кроме того, IL-13 был идентифицирован как возможный биомаркер для дифференциальной диагностики данного заболевания [85].

Дальнейшее воспаление приводит к ремоделированию тканей и образованию назальных полипов, обусловленное дисбалансом между экспрессией факторов свёртывания крови и фибринолитической активностью, что приводит к избыточному накоплению фибрина. Образующийся фибриновый матрикс выступает в качестве каркаса, который задерживает белки плазмы, вызывая локальный отек. При этом по данным различных исследований эозинофилы играют центральную роль в этом процессе, выделяя тканевой фактор, активирующий каскад свёртывания крови, а также основные белки МВР и эозинофильную пероксидазу (ЕОР), которые ингибируют тромбомодулин, препятствуя активации антикоагулянтных механизмов и деградации фибрина [93].

Дополнительно исследование Сао и соавт. (2023) выявило, что активация экстравазкулярного пути свёртывания крови через комплексы TF-FVIIa и FXa играет ключевую роль в накоплении фибрина. Эти комплексы не только усиливают

свёртывание, но и активируют воспалительные пути через протеазо-активируемые рецепторы (PAR), способствуя выработке IL-6, IL-8 и TGF- β , что дополнительно усиливает воспаление и ремоделирование тканей. Кроме того, недостаточное ингибирование FXa тканевым ингибитором пути свёртывания крови (TFPI) усугубляет дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом, что способствует прогрессированию полипозного процесса [153].

В этом контексте снижение уровня тканевого активатора плазминогена, который в норме участвует в расщеплении фибрина, приводит к дополнительному усилению нарушения фибринолиза [52, 147]. В исследовании Jo и соавт. (2022) было установлено, что повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), известного своей способностью ингибировать фибринолиз, способствует накоплению фибрина и коллагена в тканях назальных полипов, что усиливает ремоделирование тканей. Уровни PAI-1 были значительно выше у пожилых пациентов с назальными полипами по сравнению с более молодыми пациентами и контрольной группой. Это нарушение фибринолитического баланса приводит к увеличению плотности внеклеточного матрикса и прогрессированию патологического ремоделирования. Кроме того, PAI-1 может усиливать воспаление за счёт взаимодействия с другими медиаторами, включая TGF- β , который также был повышен в тканях назальных полипов. Авторы выявили, что накопление фибрина связано с увеличением активности PAI-1 и снижением активности тканевого активатора плазминогена (tPA), что подтверждает роль PAI-1 как ключевого регулятора фибринолиза. Эти изменения усиливают отёк тканей и нарушают восстановительные процессы, способствуя прогрессированию ПРС [38].

В исследовании Chen и соавт. (2020) было показано, что избыток фибрина и нарушение баланса коагуляции и фибринолиза являются общими механизмами, способствующими формированию отёка при различных воспалительных эндотипах хронического риносинусита с назальными полипами. Было обнаружено, что как эозинофильные, так и незозинофильные полипы характеризуются значительным увеличением отложения фибрина, а уровень D-димера, продукта

деградации фибрина, был значительно снижен в тканях обоих типов полипов, указывая на нарушение процессов фибринолиза. Снижение активности тканевого активатора плазминогена (tPA) наблюдалось в тканях как эозинофильных, так и незозинофильных полипов, причём снижение было более выраженным в эозинофильных полипах [57].

Более того, стоит отметить, что процессы ремоделирования наблюдаются и при ХРС без назальных полипов, при котором нейтрофилы являются преобладающим типом клеток. В исследования Latella G. и соавт. (2020) показано, что IL-17A, вырабатываемый клетками иммунного ответа 3-го типа (Th17, Tc17, ILc3), является основным индуктором хемотаксиса нейтрофилов, опосредованного IL-8, и, параллельно, пролиферации и ремоделирования фибробластов, что в дальнейшем приводит к фиброзу [120]. Однако в случае эозинофильных полипов было также отмечено, что IL-17A участвует в гиперплазии бокаловидных клеток и продукции MUC5AC, а также активность данного интерлейкина по данным исследования Yue Li и соавт. (2022) способствует устойчивости к лечению стероидов, влияя на экспрессию рецепторов глюкокортикоидов- α и глюкокортикоидов- β [106, 115].

Так же в случае T2 воспаления ключевую роль играет IL-25, относящийся к семейству цитокинов IL-17 [107]. В исследовании Park и соавт. (2017) было показано, что IL-25, продуцируемый эпителием околоносовых пазух и инфильтрирующими тучными клетками, значительно повышен в тканях назальных полипов по сравнению с контрольной группой. Исследование продемонстрировало, что IL-25 индуцирует дифференцировку миофибробластов, активацию фибробластов, продукцию внеклеточного матрикса и экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-13) в фибробластах, полученных из тканей назальных полипов. Эти эффекты IL-25 опосредуются активацией сигнальных путей MAPK и NF- κ B через рецепторный комплекс IL-17RB, который экспрессируется на фибробластах. Кроме того, IL-25 способствует миграции фибробластов, что подтверждено анализом заживления царапин *in vitro*. Результаты показали, что ингибирование ключевых сигнальных молекул, включая

ERK, p38 и NF- κ B, существенно снижает IL-25-индуцированную продукцию α -SMA, фибронектина, MMP-1 и MMP-13, а также их миграционную способность, что подчеркивает центральную роль IL-25 в активации фибробластов и ремоделировании тканей полости носа [109].

В последние годы было обнаружено, что фибробласты, активирующиеся в полипах под воздействием IL-4 (IL-4R) не только вырабатывают внеклеточный матрикс (ВКМ), но и активно участвуют в воспалительных процессах, инициируя синтез таких цитокинов как TGF- β , IL-6, CCL13 и CCL11, которые участвуют в дальнейшей пролиферации клеток и синтезе компонентов ВКМ, таких как коллаген и протеогликаны, играющие ключевую роль в привлечении эозинофилов к месту воспаления, увеличению сосудистой проницаемости, что позволяет плазме и другим веществам, таким как лептин и факторы свёртывания крови, проникать в полипозную ткань. Эти механизмы способствуют формированию фиброзной ткани, характерной для полипов и перестройке соединительной ткани. Продукция интерлейкинов, таких как IL-6, также усиливает воспаление и ангиогенез, поддерживая хронический воспалительный процесс и рост полипов [50, 51, 141, 142].

В этом контексте особое внимание привлекает роль периостина, который взаимодействует с фибробластами, модулируя их активность и усиливая процессы воспаления и фиброза. Периостин, являясь ключевым компонентом внеклеточного матрикса, активно взаимодействует с интегринами α v β 3 и α v β 5, что инициирует активацию сигнальных путей PI3K/АКТ и ERK1/2 [171]. Эти процессы способствуют индукции пролиферации фибробластов, усилению их миграционной активности и синтезу внеклеточных компонентов, включая коллаген I и фибронектин. В условиях полипозного риносинусита периостин принимает непосредственное участие в формировании фиброзных изменений тканей, таких как утолщение базальной мембраны и трансформация фибробластов в миофибробласты, способных к интенсивному синтезу коллагена [94]. Уровень периостина в слизистой оболочке носа пациентов с ПРС коррелирует с тяжестью заболевания, увеличением частоты рецидивов после хирургического лечения и

выраженностью воспалительных процессов [128, 130], а также по данным Yi Wei и соавт. (2018) экспрессия периостина в полипах носа пациентов с астмой была значительно выше, чем у пациентов без астмы и контрольной группы [94]. Уровни периостина положительно коррелировали с экспрессией TSLP, толщиной базальной мембраны, гиперплазией бокаловидных клеток и тканевой эозинофилией, а также с клиническими параметрами, такими как размер полипов и их рецидив после хирургического вмешательства. Эксперименты *in vitro* показали, что цитокины T2-воспаления, такие как IL-4, IL-13 и TGF- β 1, стимулируют эпителиальные клетки к продукции периостина через сигнальные пути ERK и STAT6. Периостин, в свою очередь, активирует эпителиальные клетки для выработки TSLP через путь NF- κ B, что способствует активации дендритных клеток и дифференцировке T2 клеток, что подчёркивает особую роль периостина в ремоделировании и развитии тяжелого ПРС [94]. Также в исследовании Свистушкина В.М. и соавт. (2021) доказана высокая прогностическая роль периостина в качестве маркера раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения. Чувствительность и специфичность составила 87,5% и 79,1% соответственно, при использовании порогового значения уровня периостина в 59 нг/мл [22, 23]. Похожие результаты были получены Gamze Ozturk Yilmaz и соавт. (2022), где ROC-анализ продемонстрировал высокую чувствительность (92,31%) и специфичность (66,67%) при пороговом значении периостина в сыворотке 16,826 нг/мл [160]. При этом уровни периостина и IL-13 снижаются после проведения эндоскопического хирургического лечения [105].

1.4. Строение и патогистологическая характеристика назальных полипов при полипозном риносинусите

Полипы полости носа при полипозном риносинусите представляют полупрозрачные образования, формирующиеся в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух. Макроскопически они характеризуются гладкой поверхностью, мягкой консистенцией и серовато-розовым оттенком, что

обусловлено выраженным отеком стромы и накоплением внеклеточной жидкости. Полипы преимущественно поражают обе половины полости носа и ОНП, чаще всего возникают в области решетчатого лабиринта, но чаще затрагивают и другие ОНП. Их размеры варьируют от нескольких миллиметров до крупных образований, полностью перекрывающих носовые пути [110].

Структурно полипы состоят из гиперплазированного эпителия, под которым расположена рыхлая соединительная ткань с выраженной инфильтрацией воспалительными клетками. Накопление внеклеточного матрикса, включая фибронектин и коллаген, способствует отеку и увеличению объема ткани, что приводит к сопровождающимся нарушениями барьерной функции эпителия и усиленной васкуляризацией слизистой оболочки [53, 145].

Kuhar и соавт. (2017) продемонстрировали различия в гистологическом строении полипозной ткани при полипозном риносинусите при T2 воспалении от фенотипа хронического риносинусита без полипов. В частности, у пациентов с ПРС наблюдалось увеличение утолщения базальной мембраны (76,8% против 48,8%), наличие субэпителиального отёка (60,7% против 41,8%), фиброза (58,9% против 27,9%), гиперпластических и папиллярных изменений (12,5% против 0%), а также эозинофильных агрегатов (30,4% против 11,6%), что подчёркивает более выраженное ремоделирование слизистой оболочки и воспаление у пациентов с ПРС [114].

При гистологическом исследовании полипы полости носа в большинстве случаев представлены лимфоцитарной инфильтрацией (Т и В-клетки, плазматические клетки) и эозинофильной инфильтрацией [132].

Высокий уровень эозинофилов (>10 клеток на поле зрения при увеличении микроскопа 400) значительно чаще встречается при ПРС, чем при ХРС без полипов (41,1% против 18,6%), что ассоциируется с большей тяжестью заболевания, включая более высокие баллы ЛМК, и наличием эозинофильных агрегатов. У пациентов с ПРС также чаще наблюдаются сопутствующие заболевания, ассоциированные с T2 воспалением, в частности бронхиальная астма, которая была

связана с более высоким уровнем эозинофилов и уровнем фиброза назальных полипов [114].

Похожие результаты были получены в исследовании Рюо и Kim (2021). Выявлено, что отёк стромы и утолщение базальной мембраны (УБМ) и высокий уровень стромального фиброза ассоциируются с высокой концентрацией эозинофилов в эозинофильно-лимфоцитарном отношении. Однако воспалительные маркеры в периферической крови, за исключением уровня эозинофилов при УБМ, оказались менее информативными для оценки гистологических изменений [134].

С развитием знаний о патофизиологии возрастает необходимость в создании клинически значимых инструментов, которые облегчают принятие решений, опираясь на гистопатологические данные. В 2012 году Snidvongs и соавт. (2012) предложили структурированный подход к составлению гистологического отчёта для ХРС. Их исследование показало, что выраженная эозинофильная инфильтрация тканей ОНП связана с более тяжёлым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [152].

Стандартизация гистопатологического анализа была предложена как способ улучшить диагностику, дифференциацию заболевания и выбор целевых методов терапии.

Анализ эозинофилии слизистой оболочки проводится по количеству эозинофилов в тканях или их процентному содержанию среди воспалительных клеток, что позволяет прогнозировать тяжесть заболевания и риск рецидива. В крупномасштабном эпидемиологическом исследовании JESREC, проведённом в Японии, эозинофильный хронический риносинусит (ЭХРС) определён как состояние, при котором количество эозинофилов в слизистой оболочке носа превышает или равно 70 клеткам на поле зрения (увеличение $\times 400$) [125]. Исследования подтвердили, что алгоритм JESREC частично отражает воспалительные эндотипы: при умеренном и тяжёлом ЭХРС преобладает воспаление 2-го типа, тогда как при лёгком или отсутствии ЭХРС наблюдается смешанное воспаление 1-го и 3-го типов. Однако применимость алгоритма

JESREC, разработанного для японской популяции и подтвержденного двумя азиатскими исследованиями, в других регионах за пределами Азии остается неизвестной.

Для диагностики эозинофилии слизистой разными странами использовались различные пороговые значения – от 5 до 120 клеток в поле зрения или 5–50%, что отражает вариабельность подходов [44, 56, 134]. Однако в последнее время во многих исследованиях показано, что наличие более 10 эозинофилов в 5 полях зрения при увеличении микроскопа 400, ассоциировано с T2 типом воспаления, более тяжелым течением заболевания и ранними рецидивами после хирургического лечения [32, 101, 114]. В частности, исследование Barham и соавт. (2015) установило, что наличие эозинофильной инфильтрации (>10 клеток на поле зрения) и её активация ассоциируются с более выраженным ремоделированием тканей, повреждением слизистой оболочки (отёк, гиперпластические изменения) и ухудшением клинических симптомов, таких как потеря обоняния и вкуса. Пациенты с эозинофильным типом демонстрировали более тяжёлую симптоматику по шкале оценки носовых симптомов (Nasal Polyp Score) по сравнению с пациентами с меньшим количеством или отсутствием эозинофилов. Также было отмечено, что среди 259 пациентов – 85% имели выраженные признаки ремоделирования слизистой, характерное для T2 типа воспаления: утолщение базальной мембраны, фиброз и плоскоклеточную метаплазию [137].

В исследовании Brescia и соавт. (2019) было показано, что рецидивирующий ПРС характеризуется значительными гистологическими и гематологическими изменениями, отличающимися от первичного заболевания. Установлено, что среднее количество эозинофилов в тканях при рецидивирующем ПРС значительно ниже, чем при первичном, что связано с процессами ремоделирования тканей после хирургического и медикаментозного лечения. Авторы обнаружили положительную корреляцию между толщиной базальной мембраны, количеством эозинофилов в тканях и гиперплазией бокаловидных клеток, что указывает на поздние признаки ремоделирования, в то время как отек более характерен для ранних стадий ПРС [99].

Уровни эозинофилов в тканях и периферической крови также продемонстрировали значительную взаимосвязь как при первичном, так и при рецидивирующем ПРС, подтверждая тесную связь между локальным и системным воспалением [99].

Не менее важным аспектом является гетерогенность выраженности T2 воспаления при течении ПРС. В другом исследовании Brescia и соавт. (2020) показали значительные различия между кластерами по количеству эозинофилов, степени воспаления и фиброзу. Среди групп отмечались пациенты, в полипах которых был как минимальный фиброз, так и выраженный. При этом гиперпластические изменения сопровождались высоким количеством эозинофилов, а фиброз в отдельных группах демонстрировал как положительную, так и отрицательную корреляцию [32].

В связи с этим рассматриваются различные классификации типов назальных полипов. В исследовании Mortuaire и соавт. (2015) была проведена гистопатологическая классификация рефрактерного ПРС, включающая анализ структурных и клеточных изменений. Выделены три типа полипов: эозинофильно-отёчные, фиброзные и смешанные, различающиеся гистологическими характеристиками. Эозинофильные инфильтраты преобладали в отёчных полипах, подчёркивая роль воспаления второго типа. При этом клинические параметры, такие как астма, аллергия или курение, не коррелировали с выявленными различиями, что указывает на локальный характер изменений [101].

В исследовании Захаровой и соавт. (2021) анализ ремоделирования полипов при ПРС на основе цитологических и гистологических данных выявил два доминирующих типа изменений: воспалительные и фиброзные, которые коррелировали с аллергическими состояниями и астмой и были характерны для полипов с эозинофильным инфильтратом. Наблюдались также признаки гиперпролиферации респираторного эпителия, наличия сосочкоподобных структур респираторного эпителия, изменения в соотношении зрелых и незрелых эпителиоцитов и ремоделирования стромы, включая увеличение количества фибробластов и других клеточных элементов. Также важно отметить, что методы

цитологического исследования показали, что мазки-отпечатки с поверхности удалённых полипов более информативны по сравнению с соскобами, выявляя больше эозинофилов, фибробластов и признаков хронического воспаления [27].

В исследовании Безшапчного и соавт. (2014) предложена классификация, выделяющая четыре типа полипов на основании стадий морфогенеза стромы, что отличает это исследование от предыдущих, где рассматривались менее детализированные подходы. Типы полипов включают отёчные, воспалительные, фиброзные и васкулярные, каждая из которых отражает определённый этап ремоделирования стромы. На отёчной стадии строма полипов характеризуется выраженным лимфостазом, расширением лимфатических сосудов с утонченными стенками, что создаёт основу для последующих изменений. Воспалительный тип включает периваскулярные и диффузные клеточные инфильтраты, содержащие эозинофилы, плазмоциты, В-лимфоциты и лаброциты, что указывает на активное аллергическое воспаление. Фиброзные полипы ассоциированы с пролиферацией фибробластов, формированием коллагеновых и эластических волокон, что в ряде случаев сопровождается цирротическими изменениями, сдавливанием сосудов и нарушением кровотока. Васкулярные полипы демонстрируют интенсивный васкулогенез и неоангиогенез, инициируемый высоким уровнем экспрессии VEGF в эндотелиоцитах, с образованием новых капилляров, артериол и венул [1].

В исследовании Павлуш и соавт. (2019) проведён анализ морфологических характеристик трёх типов полипов – отечный, эозинофильный и фиброзный, что в большей мере учитывает морфологические характеристики по сравнению с предыдущими исследованиями [14]. Отёчные полипы характеризуются стромой с губчатой рыхлой структурой, содержащей небольшое количество фибробластов и соединительнотканых волокон, а также редкими железами и кистами. Эпителий преимущественно многорядный мерцательный, с увеличенным количеством бокаловидных клеток. Аллергические, или эозинофильные, полипы имеют рыхлую стромальную ткань с выраженными эозинофильными инфильтратами, что сопровождается трансформацией многорядного эпителия в многослойный плоский тип. Фиброзные полипы характеризуются плотной стромой с большим

количеством фибробластов и развитой сосудистой сетью, а также присутствием кист, заполненных тканевым детритом. Эти морфологические различия подчёркивают сложность патогенеза ПРС и могут служить основой для уточнения клинической диагностики и подходов к лечению [14].

Также отмечаются различия в структуре при контролируемой и неконтролируемой форме течения ПРС. В исследовании Горшкова и соавт. (2022) при неконтролируемом течении наблюдались выраженные деструктивные изменения эпителия, включая утрату ресничек, образование межклеточных щелей, метаплазию эпителия в многослойный плоский тип, а также признаки кератинизации. В соединительно-тканной строме зафиксированы признаки фиброза, лейкоцитарной инфильтрации, ангиогенеза и гипертрофии слизистых желез. Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало активную макрофагальную инфильтрацию с доминированием CD68+-макрофагов, которые локализовались как в эпителии, так и в глубокой строме. Макрофаги, особенно фенотипа M2, играли важную роль в модуляции и поддержании хронического воспалительного процесса, в частности, при неконтролируемых формах ПРС. Электронно-микроскопический анализ выявил значительное нарушение барьерных функций эпителия и деструкцию органелл, что коррелировало с тяжестью заболевания и резистентностью к кортикостероидной терапии [29].

1.5. Современное лечение полипозного риносинусита

Медикаментозная терапия полипозного риносинусита направлена на подавление воспалительного процесса, контроль симптоматики и снижение частоты рецидивов. Золотым стандартом лечения ПРС в настоящее время считается использование глюкокортикостероидов (ГКС), которые обладают выраженным противовоспалительным и антипролиферативным действием.

В настоящее время кортикостероидная терапия считается основным методом лечения полипозного риносинусита, закреплённым как в отечественных

клинических рекомендациях и стандартах, так и в международных протоколах и консенсусных соглашениях, включая EPOS 2020 [91].

Интраназальные кортикостероиды, такие как флутиказон и мометазон, являются препаратами первой линии, применяемыми длительно в виде назальных спреев. В случаях тяжелого течения назначаются системные глюкокортикостероиды, включая короткие курсы преднизолона, что позволяет быстро уменьшить воспаление и снизить объем полипов полости носа, однако их длительное применение ограничено из-за побочных эффектов, таких как артериальная гипертензия, гипергликемия, бессонница, остеопороз и надпочечниковая недостаточность [61]. По данным систематического обзора и метаанализа Zhang и соавт. (2019) короткие курсы (10–14 дней преднизолона с последующим снижением дозы) эффективны для уменьшения симптомов и размеров полипов, но не обеспечивают долговременного контроля болезни [83].

В случае использования интраназальных ГКС, наиболее часто пациенты встречаются с такими побочными эффектами как носовые кровотечения (76,4%) и сухость слизистой оболочки полости носа (70,4 %) [155].

Также в настоящее время разрабатываются биоразлагаемые импланты, высвобождающее мометазон фуруат. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании 3 фазы Kern и соавт. (2018), показали значительное снижение назальной обструкции и размер полипов, а также уменьшение необходимости в повторной хирургии на 61% в группе с имплантами, при этом побочные эффекты были минимальны, включая носовое кровотечение [35].

При неэффективности консервативной терапии и выраженных функциональных нарушениях, таких как полная обструкция носовых ходов, выраженное снижение обоняния и высоком риске осложнений применяется хирургическое лечение. Основной целью такого вмешательства является удаление полипозных образований, восстановление дренажа околоносовых пазух и улучшение доступа медикаментозных препаратов к слизистой оболочке.

Современным стандартом хирургического лечения является функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (FESS – Functional Endoscopic

Sinus Surgery). Этот метод основан на минимально инвазивном подходе, направленном на устранение патологических изменений с максимальным сохранением здоровых тканей. Операция проводится под эндоскопическим контролем с использованием микрохирургических инструментов, что позволяет более точно и щадяще удалять полипы и патологически измененные ткани, а использование шейверных технологий позволяет не только удалять полипозную ткань, но и минимизировать кровопотерю [10, 64].

Основные этапы эндоскопической хирургии включают удаление полипозных разрастаний, расширение естественных соустьев околоносовых пазух, удаление патологического содержимого и восстановление нормальной аэродинамики носовых ходов. В зависимости от распространенности процесса может выполняться частичная или полная этмоидэктомия, а также синусотомия верхнечелюстной, лобной и клиновидной пазух [20].

Применение эндоскопического хирургического лечения позволяет достичь значительного клинического улучшения, однако несмотря на первоначальное улучшение состояния, большинство пациентов сталкиваются с повторным ростом полипов. В исследовании Свистушкина В.М. и соавт. (2019) было показано, что повышенные уровни эозинофилов в крови, назальном секрете, эозинофильный тип полипа, а также наличие бронхиальной астмы являются предикторами раннего рецидива ПРС [24]. В исследованиях Fageeh и соавт. (2023) и Mohamed и соавт. (2023) были выявлены основные факторы рецидива ПРС после эндоскопической хирургии пазух: наличие бронхиальной астмы (73,9 % против 29,2 %), двустороннее поражение (95,7 % против 80 %), аллергия, высокая степень поражения околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккей, курение и недостаточный объём первичной операции [139, 140]. Также по данным Calvanese и соавт. (2024) эозинофильное воспаление повышало риск рецидива в 4,7 раза, наличие бронхиальной астмы – в 3,8 раза, а непереносимость аспирина – в 5,2 раза. Более тяжёлое поражение пазух и высокая эозинофилия были связаны с увеличенной вероятностью рецидива, в то время как возраст, пол и аллергия не оказывали значимого влияния. Полученные данные подтверждают, что выраженные

проявления 2 эндотипа воспаления, эозинофильное воспаление, бронхиальная астма и триада Самтера являются ключевыми предикторами рецидива, что подчёркивает необходимость индивидуализированного ведения пациентов с тяжёлым течением заболевания, включая рассмотрение биологической терапии [131].

Частота рецидивов после FESS варьирует от 20 до 60% в зависимости от тяжести заболевания [165], особенно у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, достигая 50% случаев рецидива в течение двух лет после операции [161] и до 95% в течение 5 лет [121, 122], что свидетельствует о необходимости дополнительных терапевтических стратегий для поддержания длительной ремиссии, совершенствования терапевтических подходов, направленных на модуляцию воспалительных процессов и снижение риска повторного роста полипов.

Для снижения риска рецидива пациентам назначается длительная поддерживающая терапия интраназальными глюкокортикостероидами. Однако также стоит отметить, что до сих пор нет единого мнения о времени возобновления местной терапии после оперативного лечения. По данным исследования De Corso и соавт. (2022) 29% врачей назначают её после полного заживления слизистой, 15,9 % – через 15 дней, а 24,2 % – через месяц [155]. Однако пациенты с полипозным риносинуситом с классическим эндотипом 2-го типа воспаления чаще всего устойчивы к классическим методам лечения и демонстрируют плохой ответ на лечение и высокую частоту рецидивов [41].

В последние годы биологическая терапия моноклональными антителами открыла новые возможности лечения резистентного ПРС и бронхиальной астмы. По обновлённым рекомендациям EPOS/EUFOREA 2023/2024 такая терапия должна рассматриваться при недостаточной эффективности медикаментозного и хирургического лечения ПРС тяжелого течения. Критериями для её назначения являются соответствие как минимум трём из следующих признаков: наличие воспаления типа 2, регулярная потребность в системных кортикостероидах,

значительное ухудшение качества жизни, потеря обоняния и сопутствующая бронхиальная астма [89].

К таким биологическим препаратам, одобренным для лечения тяжелого ПРС относятся анти-IgE (омализумаб), анти-IL-5 (меполизумаб), и анти-IL-4/IL-13Ra (дупилумаб) [8]. Препараты реслизумаб (анти-IL-5) и бенрализумаб (анти-IL-5Ra) одобрены для лечения бронхиальной астмы и находятся на различных стадиях клинических испытаний для лечения ПРС [15, 78].

Омализумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное против иммуноглобулина E, блокирующее его связывание с FcεRI-рецепторами на тучных клетках и базофилах, что приводит к снижению высвобождения медиаторов воспаления и уменьшению выраженности аллергического ответа. Изначально препарат применялся в терапии бронхиальной астмы и хронической спонтанной крапивницы, однако в ряде клинических исследований продемонстрирована его эффективность при ПРС, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [16, 80].

В рандомизированных клинических исследованиях III фазы POLYP-1 и POLYP-2, включавших пациентов с тяжелым ПРС, было показано, что 24-недельная терапия омализумабом способствует статистически значимому уменьшению объема полипов (среднее уменьшение размеров полипов по данным NPS составило -1,14 в POLYP-1 и -0,59 в POLYP-2) и снижению выраженности назальной обструкции. Кроме того, применение омализумаба привело к достоверному улучшению субъективных симптомов, включая восстановление обоняния и уменьшение заложенности носа [65].

Меполизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, направленным против интерлейкина-5, который играет ключевую роль в пролиферации, активации и выживании эозинофилов, что приводит к снижению их численности как в периферической крови, так и в тканях, уменьшая воспаление и размер слизистой оболочки носа. В 2021 году меполизумаб был одобрен в США и в России как дополнительная терапия при рецидивирующем и рефрактерном течении тяжелого ПРС [36].

В клинических исследованиях меполизумаб продемонстрировал значительное уменьшение объема назальных полипов и улучшение носового дыхания у пациентов с выраженным эозинофильным воспалением. В одном из крупных рандомизированных контролируемых исследований SYNAPSE, меполизумаб значительно уменьшал размеры полипов (снижение NPS на 0,73 балла) и выраженность назальной обструкции, снижая потребность в хирургическом лечении на 61%. Также отмечено снижение частоты применения системных стероидов на 32% и улучшение качества жизни, что отражалось в снижении баллов SNOT-22 [123].

С учетом сложных, но неполных взаимодействий между эозинофильным воспалением, процессами ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и влиянием различных цитокинов, опосредующих воспаление второго типа, всё большее внимание уделяется интерлейкинам 4 и 13. Эти цитокины были идентифицированы как ключевые мишени для терапии, поскольку они играют центральную роль в развитии и поддержании воспалительного ответа при заболеваниях, связанных с воспалением 2 типа. Как ранее отмечалось, IL-4 и IL-13 регулируют пролиферацию эозинофилов, гиперсекрецию слизи, экспрессию адгезионных молекул на эпителиальных клетках и стимулируют выработку иммуноглобулина E, что усугубляет хроническое воспаление и ремоделирование тканей. Препаратом, блокирующим сигнальные пути IL-4 и IL-13 через альфа-цепь рецептора IL-4 является дупилумаб [18, 72, 98].

В исследованиях LIBERTY NP SINUS-24 и SINUS-52, данный препарат показал значительную эффективность в уменьшении размера полипов (NPS: -2,06 в SINUS-24, -1,80 в SINUS-52), улучшении состояния околоносовых пазух по данным шкалы Лунд-Маккей (-7,44 в SINUS-24, -5,13 в SINUS-52) улучшении симптомов (заложенность носа, нарушение обоняния). Частота необходимости в системных стероидах снизилась на 74%, а потребность в хирургическом вмешательстве – на 83% [79]. Также пациенты демонстрировали улучшение показателей SNOT-22 и EQ-5D на 30–50% по сравнению с плацебо [167]. В исследовании Коркмазова А.М. и соавт. (2024) было показано, что применение

генно-инженерной биологической терапии с использованием дупилумаба у пациентов с полипозным риносинуситом и тяжелой бронхиальной астмой приводит к достоверному улучшению качества жизни, снижению выраженности симптомов и стабилизации клинической картины. По данным шкалы SF-36, уже к 16-й неделе лечения регистрировалось улучшение большинства показателей, а к 52-й неделе – максимальное приближение к норме (Mental Health – 98,7 балла; Role Emotional – 98,3 балла), а уменьшение объема полипозной ткани составило более чем на 90% [3].

Согласно последним систематическим обзорам и метаанализам отмечается, что дупилумаб демонстрирует наибольшую эффективность среди биологических препаратов в лечении ПРС, обеспечивая лучшее восстановление обоняния, значительное снижение назальной обструкции и выраженное улучшение симптомов. Омализумаб оказался наименее эффективным среди препаратов биологической терапии, демонстрируя меньшую выраженность улучшений по сравнению с дупилумабом и меполизумабом [48, 60, 81, 111].

Также в исследовании Крюкова А.И. и соавт. (2024) было проведено ретроспективное сравнительное исследование эффективности трёх препаратов моноклональных антител — дупилумаба, омализумаба и меполизумаба — у 102 пациентов с хроническим рецидивирующим полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой. Отмечено достоверное уменьшение выраженности клинической симптоматики, включая восстановление обоняния, снижение заложенности носа и стекания слизи, а также уменьшение частоты рецидивов и необходимости повторных хирургических вмешательств. Однако наиболее выраженное клиническое улучшение за 12 месяцев наблюдалось в группе дупилумаба: снижение балла по SNOT-22 с 58,4 до 31,0 балла, по шкале Лунд-Маккей с 12 до 7 баллов [26]. Аналогичное исследование Тимошенко Д.О. и соавт. (2023) показало наибольшую эффективность лечения полипозного риносинусита дупилумабом по сравнению с бенрализумабом, меполизумабом или омализумабом по данным SNOT-22, где улучшение произошло на 67,3 балла к концу 1 года лечения [2].

Также Крысановым И.С. и соавт. (2021) была проведена комплексная оценка социально-экономического бремени у пациентов с сочетанным течением полипозного риносинусита и бронхиальной астмы в России. Лечение одного пациента с тяжелой бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом составляет 1 881 883,39 руб., при этом внедрение терапии дупилумабом в последние годы позволило снизить расходы до 1 593 162,87 руб. (–15,3%). Применение дупилумаба существенно уменьшило потребность в системных глюкокортикостероидах (с 30,8% до 9,4%) и оперативных вмешательствах (с 7,7% до 1,1%), улучшая клинические исходы, снижая непрямые затраты [7].

По сравнению с хирургическим лечением ПРС, по данным исследования Miglani и соавт. (2023) через 24 недели функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух обеспечила более выраженное улучшение симптомов по шкале SNOT-22, чем омализумаб и дупилумаб, однако к 52-й неделе различия между FESS и дупилумабом стали незначимыми. Хирургическое лечение привело к более выраженному уменьшению полипов по сравнению с биологической терапией. Через 52 недели пациенты после FESS продемонстрировали лучшее восстановление обоняния, чем группа меполизумаба. Полученные данные подтверждают, что функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух обеспечивает наиболее значительное уменьшение полипов, тогда как дупилумаб демонстрирует сходную эффективность в снижении симптомов, но требует постоянного применения [33].

В другом исследовании Orlando и соавт. (2024) хирургическое лечение обеспечивало более выраженное уменьшение полипов, а дупилумаб – более выраженное улучшение симптомов по шкале SNOT-22 и восстановлению обоняния (SSIT), включая снижение частоты anosмии на 57,7% и рост доли пациентов с нормальным обонянием на 37,8%. Однако у пациентов с ≥ 2 предшествующими хирургическими вмешательствами дупилумаб показал значительно худшее восстановление обоняния, что подтверждает, что функциональные нарушения в данной группе пациентов не всегда связаны только с механической обструкцией [77].

Похожие данные были представлены в метаанализе Kim и соавт. (2024) где FESS обеспечивала лучшее уменьшение полипов (по данным шкалы NPS) и улучшение симптомов (SNOT-22) в первые 6 месяцев, тогда как дупилумаб давал более выраженное восстановление обоняния (UPSIT-40) через год. Показатели SNOT-22 выравнивались через год, а степень назальной обструкции была ниже в группе дупилумаба на всём протяжении наблюдения, из чего следует, что FESS демонстрирует преимущество в краткосрочной перспективе, однако к концу первого года терапии различия между методами нивелируются, при этом дупилумаб обеспечивает более выраженное восстановление обонятельной функции [119]. Также стоит отметить высокий уровень рецидива полипозного риносинусита у пациентов с тяжелым ПРС и сопутствующей бронхиальной астмой.

В настоящее время не существует универсальных рекомендаций относительно оптимального времени начала биологической терапии при лечении ПРС. В исследовании Nap и соавт. (2021) предложили поэтапный алгоритм лечения полипозного риносинусита, начиная с интраназальных кортикостероидов и короткого курса системных ГКС. При отсутствии эффекта используют альтернативные методы доставки стероидов (например, EDS-FLU и промывания полости носа с ГКС), после чего переходят к хирургическому вмешательству. Биологическая терапия рекомендуется при неэффективности операции либо у пациентов с противопоказаниями или отказом от хирургического лечения [124].

В EPOS-2020 было предложено, что использование биологических препаратов может быть целесообразным у пациентов с двусторонним ПРС, которые ранее перенесли эндоскопическую операцию на пазухах и соответствовали трем из пяти дополнительных критериев: признаки воспаления 2-го типа, использование системной стероидной терапии более двух раз в год, оценка по шкале SNOT-22 ≥ 40 , снижение обоняния и бронхиальная астма, требующая применение ингаляционных стероидов [91].

В консенсусном заявлении форума отоларингологов и иммунологов-аллергологов EUFOREA 2021 возможно использование биологической терапии без оперативного вмешательства в анамнезе при наличии четырех из вышеуказанных

критериев для получения права на биологическое лечение. Отмечается, что триада Самтера и ранний рецидив полипов (менее чем через 12 месяцев после операции) – дополнительные ситуации, когда биологическая терапия может рассматриваться в приоритете перед повторной операцией [90]. В настоящий момент в российских клинических рекомендациях определены критерии, совпадающие с критериями EPOS-2020.

Таким образом, несмотря на значительные успехи в изучении полипозного риносинусита и сопутствующей бронхиальной астмы, вопросы оптимизации и персонализации лечения остаются нерешёнными. Биологическая терапия препаратом дупилумаб демонстрирует высокую клиническую эффективность у пациентов с воспалением 2-го типа, однако влияние предшествующего хирургического лечения на результаты терапии изучено недостаточно. В современной литературе отсутствуют данные о том, в какой степени хирургический анамнез определяет скорость и выраженность регресса клинических симптомов, а также устойчивость достигнутого эффекта.

Также в настоящее время отсутствуют данные о влиянии патогистологических особенностей полипозной ткани на динамику структурных изменений слизистой оболочки и степень обратимости патологического процесса для прогнозирования ответа на биологическую терапию.

Отсутствие стандартизированных подходов к выбору последовательности терапевтических мероприятий ограничивает возможности персонализированного лечения. На сегодняшний день не разработаны алгоритмы, учитывающие влияние хирургического анамнеза и гистологического строения полипов на тактику применения биологической терапии, что затрудняет клиническое принятие решений и прогнозирование исходов.

Наше исследование направлено на комплексную оценку эффективности биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой с учетом предшествующего лечения. В рамках работы будет проведён анализ динамики клинических проявлений заболевания и скорости наступления терапевтического

эффекта у пациентов с разным хирургическим анамнезом на основе клинических шкал и эндоскопического исследования. Также будут изучены изменения состояния полости носа и околоносовых пазух по данным компьютерной томографии с использованием шкалы Лунд-Маккея в различные сроки терапии. Будет проведено сравнительное исследование гистологических особенностей полипозной ткани у пациентов, перенесших различное предшествующее лечение, с оценкой их влияния на эффективность биологической терапии, а также разработан алгоритм ведения пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой, включающий дифференцированные показания к применению биологической терапии и хирургического лечения, а также их последовательность и сроки назначения. Полученные результаты позволят сформировать научно обоснованный подход к персонализированной терапии полипозного риносинусита, повысить её эффективность, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

В рамках диссертационной работы с октября 2022 г. по декабрь 2024 г. проведено проспективное когортное исследование с участием 65 пациентов с полипозным риносинуситом (ПРС) и сопутствующей бронхиальной астмой, которые получали биологическую терапию препаратом дупилумаб на протяжении 52 недель.

Набор пациентов проводился в клинике болезней уха, горла и носа (директор клиники проф., д.м.н. Свистушкин В.М.) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Пациенты были распределены на три группы в зависимости от наличия в анамнезе хирургического лечения по поводу полипозного риносинусита: в первую группу вошли 20 пациентов без хирургического лечения в анамнезе, во вторую — 21 пациент с одной операцией в анамнезе, в третью — 24 пациента с двумя и более хирургическими вмешательствами.

Отбор пациентов для участия в исследовании проходил на основании следующих критериев включения, невключения и исключения:

Критерии включения:

Пациенты с двусторонними полипами околоносовых пазух носа, у которых несмотря на предшествующее лечение и/или при наличии медицинских противопоказаний/непереносимости других видов лечения на момент первого осмотра имелись следующее:

1. Эндоскопическая оценка NPS с обеих сторон ≥ 5 из максимально возможных 8 баллов (при минимальной оценке в 2 балла в каждой половине полости носа);
2. Сохраняющиеся симптомы назальной обструкции/заложенности носа (в течение ≥ 8 недель до начала исследования, а также еще один симптом, такой как потеря обоняния и/или ринорея (передняя/задняя));

3. Пациенты с сопутствующей средней, средне-тяжелой или тяжелой степенью бронхиальной астмой;

4. Подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

1. Возраст менее 18 лет;

2. Беременность;

3. Сопутствующие онкологические заболевания, требующие медикаментозного лечения;

4. Наличие аллергического гранулематозного или эозинофильного ангиита, синдрома Чарльза – Стросса;

5. Начало аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в течение 3 месяцев до даты начала исследования или запланированное начало АСИТ/изменение дозы препарата для АСИТ в течение вводного периода или периода маскированного лечения.

Критериями исключения:

1. Несоблюдение рекомендаций врача, которое включало в себя: систематическое нарушение установленного режима введения биологического препарата (в том числе пропуски или отсрочки инъекций дупилумаба на срок более 14 дней), отказ от прохождения плановых контрольных обследований (эндоскопического осмотра, тестов обоняния, заполнения анкет-опросников), самостоятельная отмена назначенной терапии без уведомления врача, применение несанкционированных лекарственных средств, потенциально влияющих на течение заболевания и интерпретацию клинических исходов (например, системных глюкокортикостероидов), а также игнорирование поддерживающих терапевтических мероприятий, таких как регулярное использование интраназальных кортикостероидов.

2. Отказ пациента от участия после начала исследования;

3. Развития нежелательных явлений на фоне приема биологической терапии, требующие прекращения лечения. В частности, исключались пациенты, у которых на фоне применения дупилумаба были зафиксированы: острые

гиперчувствительные реакции, включая анафилаксию, ангиоотёк, генерализованную крапивницу, требующие немедленного медицинского вмешательства и отмены терапии; эозинофил-опосредованные системные осложнения, такие как эозинофильная пневмония, васкулит или миокардит, развитие которых коррелировало по времени с началом терапии; устойчивые нежелательные реакции (например, артралгии, головные боли, офтальмологические нарушения), сохраняющиеся несмотря на корректирующую терапию и существенно влияющие на повседневную активность и качество жизни пациента.

Настоящее исследование было проведено в строгом соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека", включая поправки, внесенные в 2008 году. Кроме того, исследование соответствовало "Правилам клинической практики в Российской Федерации", утвержденным Приказом Министерства здравоохранения России от 19 июня 2003 года № 266. Диссертационное исследование на тему "Оценка эффективности биологической терапии у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой, прошедших различное предшествующее лечение" прошло процедуру этической экспертизы и было одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Выписка из протокола № 03-23 очередного заседания Локального этического Комитета от 16.02.2023.

Анализ жалоб проводили с использованием опросников: визуально аналоговая шкала (ВАШ) и SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test-22). Общеклиническое исследование на догоспитальном этапе включало в себя физическое обследование больных, лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический анализ крови с исследованием относительного и

абсолютного количества эозинофилов, эндоскопическое исследование полости носа и компьютерная томография околоносовых пазух носа, после чего пациент госпитализировался в клинику болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета для проведения биопсии полипозной ткани с последующим гистологическим исследованием.

После получения результатов гистологического исследования пациент направлялся для назначения биологической терапии препаратом дупилумаб.

Дополнительно пациенты были обследованы у пульмонолога и аллерголога для подтверждения диагноза бронхиальная астма и определения показаний к биологической терапии. Лабораторные и инструментальные исследования включали общий анализ крови с определением уровня эозинофилов, при котором у пациентов выявлялись показатели ≥ 300 кл/мкл, свидетельствующие о наличии Т2-воспаления. Для дополнительной оценки в некоторых случаях проводилось измерение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), превышающее 27 ppb.

Функциональное состояние лёгких оценивалось с помощью спирометрии с анализом объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и бронходилатационного теста, позволяющего определить степень обструкции дыхательных путей и её обратимость. В случаях, требующих дополнительного подтверждения характера воспаления, проводился цитологический анализ мокроты с определением эозинофильной фракции.

Всем пациентам первой группы биологическая терапия была назначена по показаниям со стороны бронхиальной астмы согласно критериями GINA [135] при соответствии следующим критериям: наличие средне-тяжёлой или тяжелой, неконтролируемой формы заболевания, при которой сохранялись выраженные симптомы, несмотря на терапию высокими дозами ингаляционных кортикостероидов в сочетании с $\beta 2$ -агонистами длительного действия. У пациентов отмечались частые обострения (не менее двух эпизодов в год, требующих применения системных глюкокортикостероидов, или наличие госпитализаций по причине ухудшения состояния).

Дополнительно у всех пациентов были выявлены признаки T2-воспаления, включая эозинофилию периферической крови ($\geq 150\text{--}300$ кл/мкл) и/или повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{FeNO} \geq 27$ ppb), что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе в дыхательных путях.

Назначение биологической терапии также обосновывалось необходимостью в регулярных или частых курсах системных ГКС для контроля бронхиальной астмы.

Кроме того, у всех пациентов было сопутствующее заболевание: полипозный риносинусит, подтверждённый эндоскопически и по данным компьютерной томографии. Клиническая картина включала стойкое нарушение носового дыхания, гипосмию или аносмию, рецидивирующую ринорею, не поддающуюся ранее проведенному медикаментозному или хирургическому лечению.

Пациенты второй и третьей групп также получали препарат согласно критериям бронхиальной астмы, однако у 13 из 65 пациентов (20,0%) терапия была назначена по критериям российских клинических рекомендаций [6], которые включали наличие двустороннего полипозного поражения, ранее проведённые хирургические вмешательства и соответствие не менее трём из следующих критериев: признаки T2-воспаления (эозинофилия в тканях ≥ 10 клеток в поле зрения, эозинофилы в крови ≥ 150 кл/мкл или общий IgE ≥ 100 МЕ/мл), необходимость в системных глюкокортикостероидах или наличие противопоказаний к ним (≥ 2 курсов в год или длительное применение > 3 месяцев), значительное снижение качества жизни ($\text{SNOT-22} \geq 40$), подтверждённая аносмия и наличие сопутствующей бронхиальной астмы, требующей регулярной терапии ингаляционными кортикостероидами.

В рамках исследования в течение всех 52 недель все пациенты получали биологическую терапию препаратом дупилумаб, который вводился подкожно в дозировке 300 мг каждые две недели. Первая инъекция выполнялась под наблюдением врача для исключения возможных острых реакций на введение препарата.

2.2. Оториноларингологическое обследование

Для оценки состояния пациентов в рамках исследования применялись методы анкетирования и самооценки с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), представляющую собой линейную шкалу от 0 до 10, где 0 соответствует полному отсутствию симптома, а 10 — его максимальной выраженности.

Данное анкетирование использовалось для количественной оценки выраженности ключевых симптомов, связанных с полипозным риносинуситом: нарушение носового дыхания, слизистое отделяемое из полости носа, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки, снижение обоняния, чувство давления в области лица, головная боль, чувство хронической усталости, нарушение качества сна или ночные пробуждения.

Пациенты самостоятельно заполняли анкету перед началом лечения для установления исходного уровня тяжести симптомов. При начале терапии для более детального наблюдения за динамикой симптомов в течение первого месяца пациенты вели дневник, где ежедневно оценивали степень выраженности каждого симптома по шкале от 10 (сильно выражены) до 0 (отсутствие симптома). Дополнительное анкетирование проводилось через 16 и 52 недели лечения, что обеспечивало долгосрочный контроль и возможность оценки эффективности проводимой биологической терапии.

Для более комплексной оценки качества жизни пациентов, страдающих от хронического полипозного риносинусита, в исследование был включен также опросник SNOT-22. Данный опросник в 2020 году был валидирован в России, что подтверждает его корректность и надежность для использования в российской практике [149].

SNOT-22 состоит из 22 вопросов, сгруппированных в пять основных областей: ринологические симптомы (например, нарушение носового дыхания, обильное слизистое отделяемое), вненосовые ринологические симптомы (ощущение давления в области лица, головная боль), ушные и лицевые симптомы,

психологическая дисфункция (например, депрессия и тревога) и нарушение сна. Каждый из пунктов оценивается пациентом по шкале от 0 (отсутствие проблемы) до 5 (наибольшая возможная выраженность проблемы). Сумма всех оценок варьируется от 0 до 110 баллов, что позволяет получить общий показатель, отражающий степень воздействия заболевания на качество жизни пациента (Рисунок 2).

SNOT-22	Отметьте цифру в списке ответов, отражая степень вашего самочувствия	Не беспокоит	Незначительно беспокоит	Слегка беспокоит	Умеренно беспокоит	Значительно беспокоит	Выраженно беспокоит
1	Сморкание	0	1	2	3	4	5
2	Чихание	0	1	2	3	4	5
3	Насморк	0	1	2	3	4	5
4	Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
5	Потеря обоняния и вкуса	0	1	2	3	4	5
6	Кашель	0	1	2	3	4	5
7	Затекание слизи по задней стенке глотки	0	1	2	3	4	5
8	Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5
9	Заложенность в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
10	Головокружение	0	1	2	3	4	5
11	Боль в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
12	Боль / давление в области лица	0	1	2	3	4	5
13	Трудно заснуть	0	1	2	3	4	5
14	Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5
15	Плохой ночной сон	0	1	2	3	4	5
16	Просыпаюсь уставшим	0	1	2	3	4	5
17	Хроническая усталость	0	1	2	3	4	5
18	Снижение производительности труда/активности	0	1	2	3	4	5
19	Снижение концентрации внимания	0	1	2	3	4	5
20	Подавленность	0	1	2	3	4	5
21	Уныние	0	1	2	3	4	5
22	Растерянность	0	1	2	3	4	5
Общее количество							

Рисунок 2 – Анкета - опросник SNOT-22

Для интерпретации результатов использовались следующие диапазоны баллов:

- 0–29 баллов: состояние пациента не вызывает беспокойства или вызывает незначительное беспокойство;
- 30–69 баллов: состояние вызывает легкое или умеренное беспокойство;
- 70–110 баллов: состояние пациента вызывает значительное беспокойство.

Минимально значимая разница, которая позволяет интерпретировать клинически значимые изменения в результате лечения, составляла 8,9 балла. Таким образом, изменение на более чем 8,9 балла в результатах опросника после проведения терапии может свидетельствовать о клинически значимых улучшениях или ухудшениях состояния пациента, что отражает субъективно воспринимаемую пациентом динамику качества жизни и тяжести симптомов полипозного риносинусита.

Пациенты заполняли опросник SNOT-22 в начале исследования, а также на 16-й и 52-й неделях наблюдения, что обеспечивало возможность не только зафиксировать исходные показатели качества жизни и выраженности симптомов, но и объективно отследить динамику клинических изменений в процессе проводимой терапии.

Эндоскопическая оценка степени полипозного процесса у пациентов проводилась до начала терапии, а также на 4-й, 16-й и 52-й неделях после начала биологической терапии с использованием шкалы Nasal Polyp Score. Перед эндоскопическим исследованием проводились анемизация слизистой оболочки полости носа раствором 0,01% адреналина, при необходимости - аппликационная анестезия раствором 10,0% лидокаина, и туалет полости носа при помощи вакуумного аспиратора. При помощи ригидного торцевого эндоскопа «KarlStorz», 0° проводился осмотр нижнего носового хода, при отсутствии обтурации полипозной тканью осматривалась также область среднего носового хода.

По результату осмотра каждому носовому ходу присваивался балл от 0 до 4 в зависимости от степени обструкции, вызванной полипами:

0 баллов — полипы отсутствуют.

1 балл — полипы визуализируются в среднем носовом ходе, но не вызывают обструкции.

2 балла — полипы присутствуют в среднем носовом ходе и вызывают его обструкцию.

3 балла — полипы распространяются за пределы среднего носового хода.

4 балла — полипы полностью закрывают носовой ход, вызывая полную обструкцию.

Общий балл NPS рассчитывался как сумма оценок для правой и левой носовых полостей. Таким образом, суммарный балл мог варьироваться от 0 (полное отсутствие полипов) до 8 (максимальная степень обструкции обеих носовых полостей).

Для оценки состояния околоносовых пазух проводилась компьютерная томография до начала лечения (0 неделя), а также на 16-й и 52-й неделях биологической терапии.

Для анализа данных компьютерной томографии использовалась шкала Лунда-Маккея, охватывающая 12 анатомических областей: лобные пазухи, верхнечелюстные пазухи, передние и задние клетки решетчатого лабиринта, клиновидные пазухи, а также остиомеатальный комплекс.

Каждой области присваивался балл в диапазоне от 0 до 2 в зависимости от степени патологических изменений:

0 баллов — отсутствие мягкотканного содержимого (полипозной ткани или других патологических изменений).

1 балл — частичное заполнение пазухи мягкотканым содержимым.

2 балла — полное заполнение пазухи мягкотканым содержимым.

Для остиомеатального комплекса оценка могла быть либо 0 баллов (норма), либо 2 балла (обструкция или полное заполнение).

Общий балл рассчитывался как сумма оценок для всех анатомических областей и варьировался от 0 (норма) до 24 (максимальная степень поражения). Этот показатель позволял объективно оценить тяжесть патологических изменений и отслеживать динамику их изменений под влиянием лечения.

2.3. Биопсия полипозной ткани

Перед началом биологической терапии в условиях операционной всем пациентам проводили биопсию полипозной ткани. Под местной анестезией выполнялось удаление одного полипа из полости носа с одной из сторон, используя щипцы Блексли под эндоскопическим контролем. Полученные образцы помещали в контейнер с 10% раствором нейтрального формалина для последующей фиксации и гистологической обработки. После проведенной биопсии субъективное состояние пациента не менялось, улучшения носового дыхания не происходило.

2.4. Гистологическое исследование полипозной ткани

Фрагменты полипов фиксировали в забуференном 10% растворе нейтрального формалина при температуре 4—5 °С в течение 24 часов, после чего подвергали стандартной гистологической обработке, включающей заливку в парафин и изготовление серийных гистологических срезов. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином для последующего микроскопического анализа.

Морфологический анализ проводился с использованием микроскопа Nikon, включая количественную и качественную оценку воспалительно-клеточной инфильтрации. При увеличении $\times 400$ оценивали присутствие эозинофилов, считая их количество в пяти полях зрения, при этом диагностически значимым считали наличие более 10 клеток. После чего при увеличении $\times 40$ в 5 полях зрения воспалительного инфильтрата подсчитывали количество лимфоцитов и эозинофилов в абсолютных и процентных значениях с перерасчётом на 1300 клеток инфильтрата. Наиболее типичные изменения фиксировали с помощью микрофотографирования. При увеличении $\times 100$ каждому гистопатологическому признаку присваивали полуколичественную бинарную оценку: наличие признака = 1, отсутствие = 0. Анализ включал такие параметры, как расширение желез, десквамация, метаплазия, оголение базальной мембраны, фиброз, сосудистая

пролиферация, нейтрофильная инфильтрация и массивный некроз. По результатам данного анализа и данных исследования Павлуш и соавт. (2019) [14] определяли тип полипа: отёчный, эозинофильный или фиброзный.

2.5. Статистическая обработка данных

Все статистические анализы были проведены с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 версии.

Статистическая обработка при анализе количественных данных включала в себя расчет среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). В случаях высокой дисперсии показателей использовался расчет медианы.

При проведении статистического анализа данные проверялись на нормальность распределения с использованием теста Шапиро-Уилка. В случае, если данные не соответствовали нормальному распределению, применялись непараметрические методы анализа. Для оценки различий между тремя и более группами использовался критерий Крускала-Уоллиса. В случае выявления значимых различий проводился пост-хок анализ для выявления парных различий. Для оценки взаимосвязи между процентным содержанием эозинофилов в тканях полипов и клиническими показателями (шкалы SNOT-22, Лунд-Маккей и Nasal Polyp Score) были использованы коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределённых данных) либо Спирмена (для данных с отклонением от нормального распределения), что позволяло количественно оценить силу и направление связи между переменными. Значения коэффициента корреляции интерпретировались следующим образом: $|r| < 0.3$ — слабая корреляция, $0.3 \leq |r| < 0.7$ — умеренная корреляция, $|r| \geq 0.7$ — сильная корреляция. Дополнительно проведен многофакторный регрессионный анализ. Для всех тестов уровень значимости был установлен на уровне $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 65 пациентов, находившихся на лечении в Клинике болезней уха, горла и носа Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2022 по 2024 гг.

В зависимости от анамнеза хирургического лечения пациенты определялись в одну из трех групп. Первая группа – 20 пациентов без хирургического лечения в анамнезе, вторая группа – 21 пациент, у которых в анамнезе одна операция по удалению полипов из полости носа, третья группа – 24 пациента с двумя и более хирургическими операциями (Рисунок 3).

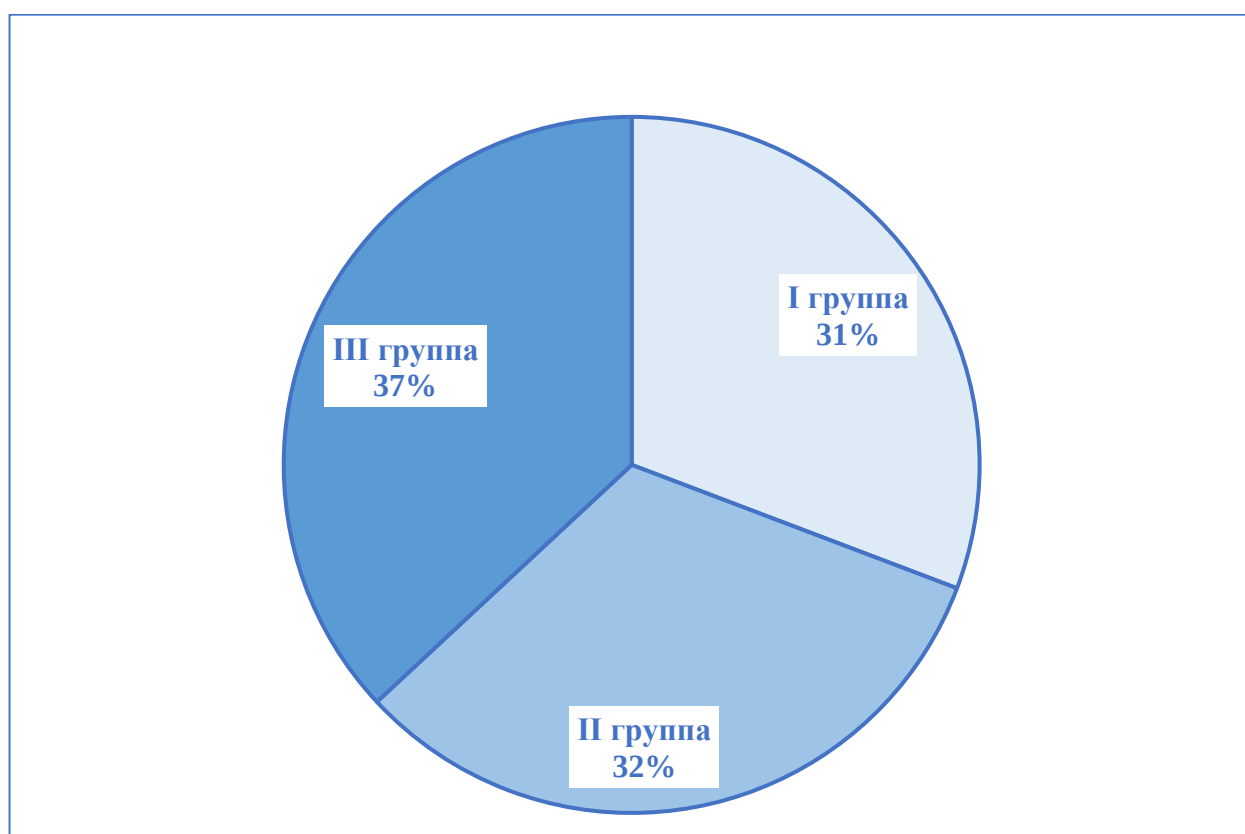


Рисунок 3 – Распределение пациентов по группам

Все группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов составил $52,9 \pm 15,9$ лет (от 18 до 85 лет). Из них 41 (63,1%) —

женщины и 24 (36,9%) — мужчины. Статистически значимых различий по полу и возрасту среди групп не отмечено ($p>0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Общие данные пациентов по группам

	I группа N=20	II группа N=21	III группа N=24	p-value
Возраст				
Средний возраст женщин	41.8±16.07	51.14±18.22	56.71±13.60	0.0596
Средний возраст мужчин	53.3 ± 11.79	52.29±17.22	62.71±15.42	0.2039
Пол				
Количество женщин	10 (50%)	14 (66.7%)	17 (70.8%)	0.3321
Количество мужчин	10 (50%)	7 (33.3%)	7 (29.2%)	

В первой группе триада Самтера наблюдалась у 7 (35,0%) пациентов, во второй — у 12 (57,1%), в третьей — у 13 (54,2%), что свидетельствует о более высокой распространенности данного состояния среди пациентов с хирургическим анамнезом. Также у 1 пациентки третьей группы отмечалось 3 заболевания, ассоциированных с T2 воспалением и поддающихся лечению препарату дупилумаб: полипозный риносинусит, бронхиальная астма и атопический дерматит.

Средняя длительность полипозного риносинусита в исследуемых группах существенно различалась, отражая особенности течения заболевания и анамнеза пациентов, подвергавшихся различным методам лечения. Так, у пациентов первой

группы средний срок заболевания составил $5,9 \pm 4,0$ года, что свидетельствует о сравнительно недавнем начале заболевания и меньшем бремени хронического воспалительного процесса. Во второй группе длительность заболевания была значительно больше — в среднем $14,6 \pm 12,3$ года, что указывает на более затяжное течение. У пациентов третьей группы отмечались наиболее длительные сроки полипозного риносинусита — $19,7 \pm 10,1$ года.

Среднее время, прошедшее с момента последней операции, также различалось между группами: во второй группе этот показатель составил $10,6 \pm 11,0$ года, а в третьей группе — $4,5 \pm 2,8$ года, что позволяет предполагать, что пациенты третьей группы чаще сталкивались с рецидивом заболевания и нуждались в более частых повторных операциях. Количество перенесенных хирургических вмешательств в третьей группе достигало в среднем $4,5 \pm 2,6$ операций, что подчеркивает выраженную склонность к рецидивированию и устойчивость патологического процесса к проводимому лечению, при этом минимальное число операций в данной группе составило 2, а максимальное — 10.

Все пациенты, включённые в исследование, завершили предусмотренный протоколом период наблюдения, что свидетельствует о высокой приверженности к терапии и удовлетворительном уровне переносимости дупилумаба. В течение первого года лечения две пациентки были вынуждены приостановить терапию дупилумабом в связи с временным переездом в другую страну. Среди побочных эффектов 14 пациентов отмечали кратковременную головную боль после первых 2-3 введений препарата. У трёх пациентов были зарегистрированы явления конъюнктивита, характеризующиеся лёгкой степенью выраженности и спонтанным регрессом в течение трёх дней без назначения дополнительной терапии.

В большинстве случаев наблюдалось временное повышение эозинофилов в крови, но только у 2 пациентов из 65 они достигли значений, соответствующих гиперэозинофилии (эозинофилы $> 1,5 \times 10^9 /л$). Данное изменение носило обратимый характер и самостоятельно регрессировало в течение трёх месяцев без необходимости дополнительного вмешательства или коррекции терапии.

3.2. Результаты лечения биологической терапией пациентов

3.2.1. Оценка субъективных жалоб по шкале ВАШ при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб

По данным анкетирования тяжесть нарушения носового дыхания носа до лечения была сопоставимо высокой во всех группах и составляла $9,15 \pm 1,08$ баллов по ВАШ. Анализ групп показал, что у пациентов первой группы (без предшествующих операций) выраженность симптомов была несколько выше ($9,40 \pm 0,94$), чем у пациентов второй ($8,95 \pm 1,16$) и третьей ($9,13 \pm 1,12$) групп, однако различия не достигали статистической значимости.

На фоне терапии во всех группах наблюдалось улучшение носового дыхания, но его регресс происходил быстрее в течение первого месяца у первой группы. Уже через 1 неделю выраженность заложенности носа у пациентов первой группы снижалась в 2 раза, до $4,6 \pm 2,09$ баллов по ВАШ, тогда как у пациентов второй и третьей группы показатель был $6,5 \pm 1,89$ и $6,54 \pm 1,72$ соответственно ($p=0,002$).

Через 2 недели лечения дупилумабом улучшение носового дыхания наиболее выражено было также у первой группы и составило в среднем 2,8 балла. Хуже всего улучшение носового дыхания за 4 недели лечения наблюдалось у второй группы, где затруднение носового дыхания оценивалось пациентами в среднем в $5,1 \pm 2,05$ балла через 14 дней лечения и $3,5 \pm 1,44$ балла через 4 недели.

На 16-й и 52-й неделях лечения различия в улучшении всех оцениваемых симптомов между группами нивелировались. В это время пациенты всех групп продемонстрировали сопоставимый эффект от терапии дупилумабом, с улучшением носового дыхания, выраженность которого снижалась до $1,4 \pm 1,31$ в первой группе, $1,81 \pm 1,08$ во второй и $2,29 \pm 1,55$ в третьей. К 52-й неделе показатели в первой группе составили $1,00 \pm 1,03$, во второй — $1,48 \pm 1,36$, в третьей — $1,58 \pm 1,59$, при этом различия между группами были статистически незначимы, что указывает на сопоставимую эффективность лечения на поздних сроках, независимо от предшествующих операций (Рисунок 4).

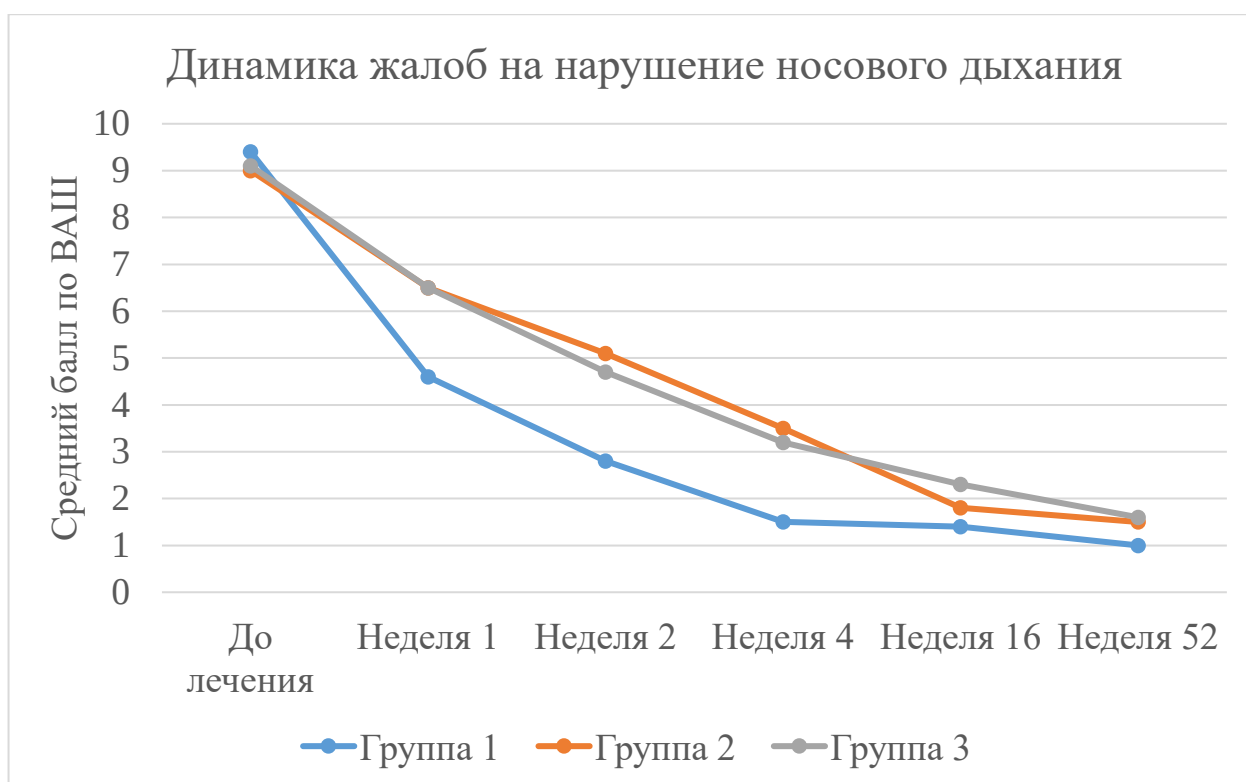


Рисунок 4 – Динамика нарушения носового дыхания пациентов всех групп, проходящих лечение препаратом дупилумаб

Анализ исходных значений выраженности слизистого отделяемого из полости носа показал, что у пациентов третьей группы, имеющих две и более операции в анамнезе, выраженность данного симптома была выше ($9,00 \pm 1,47$) по сравнению с пациентами первой ($8,30 \pm 1,81$) и второй ($8,00 \pm 2,07$) групп, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,152$). На фоне терапии во всех группах наблюдалось снижение выраженности симптома, наиболее выраженное к 16-й и 52-й неделе наблюдения. В первой группе среднее значение снизилось до $1,95 \pm 1,57$, во второй группе – до $2,00 \pm 1,45$, в третьей группе – до $2,58 \pm 1,61$. При сравнении групп между собой статистически значимые различия были выявлены на 1-й ($p<0,001$) и 2-й ($p<0,001$) неделях терапии, где пациенты первой группы демонстрировали более выраженное уменьшение симптоматики по сравнению с пациентами с предшествующими операциями. Однако к 4-й, 16-й и 52-й неделям различия нивелировались ($p>0,05$), что свидетельствует о сопоставимой эффективности терапии дупилумабом в отдаленные сроки вне зависимости от предшествующего хирургического лечения (Рисунок 5).

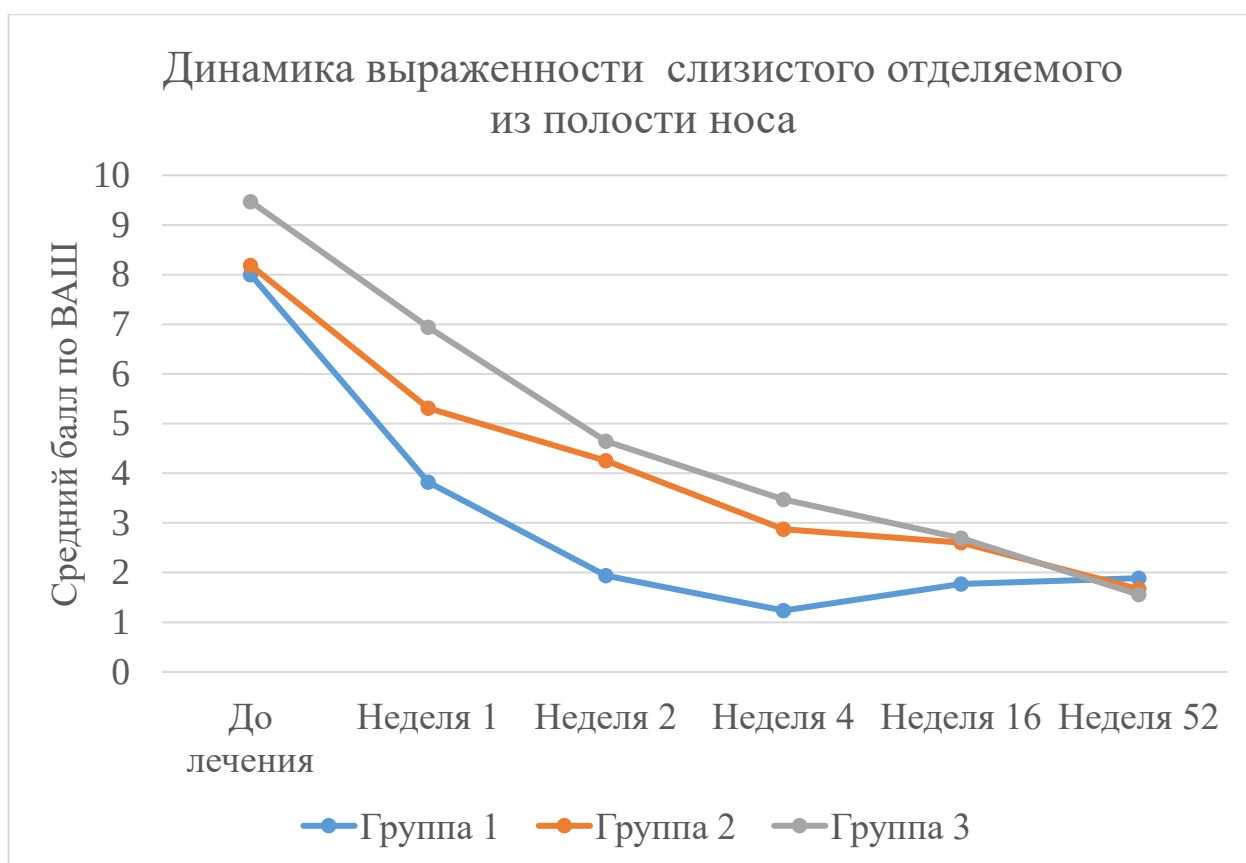


Рисунок 5 – Динамика выраженности жалоб на слизистое отделяемое из полости носа пациентов всех групп, проходящих лечение препаратом дупилумаб

При анализе выраженности жалоб пациентов на ощущение стекания слизистого отделяемого по задней стенке глотки установлено, что до начала терапии данный симптом был наиболее выражен в третьей группе ($8,54 \pm 1,77$), тогда как в первой и второй группах его средние значения составили $7,20 \pm 2,93$ и $6,71 \pm 2,81$ соответственно. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение выраженности данного симптома во всех группах, однако наиболее выраженная положительная динамика была характерна для первой группы уже в течение первого месяца лечения. Через одну неделю после начала терапии в первой группе зарегистрировано уменьшение симптома вдвое — до $2,80 \pm 1,77$, тогда как во второй и третьей группах показатели составили $5,14 \pm 2,99$ и $6,75 \pm 1,82$ соответственно ($p < 0,001$). К концу второй недели пациенты первой группы продолжали демонстрировать наибольшее улучшение ($1,85 \pm 1,76$), тогда как во второй группе симптом сохранялся на уровне $4,24 \pm 2,91$, а в третьей — $5,33 \pm 1,93$ ($p < 0,001$).

На 16-й неделе у пациентов первой группы наблюдалось незначительное увеличение симптома до $1,80 \pm 1,85$, что отличалось от стабильной динамики во второй группе ($1,48 \pm 1,29$) и сниженной выраженности симптома в третьей группе ($2,63 \pm 2,00$). Однако к 52-й неделе различия сглаживались ($p > 0,05$), а средние значения составили $1,20 \pm 1,36$ в первой группе, $1,52 \pm 1,25$ во второй группе и $2,00 \pm 1,44$ в третьей группе соответственно, что свидетельствует о равной эффективности дупилумаба в долгосрочной перспективе вне зависимости от предшествующего хирургического лечения (Рисунок 6).

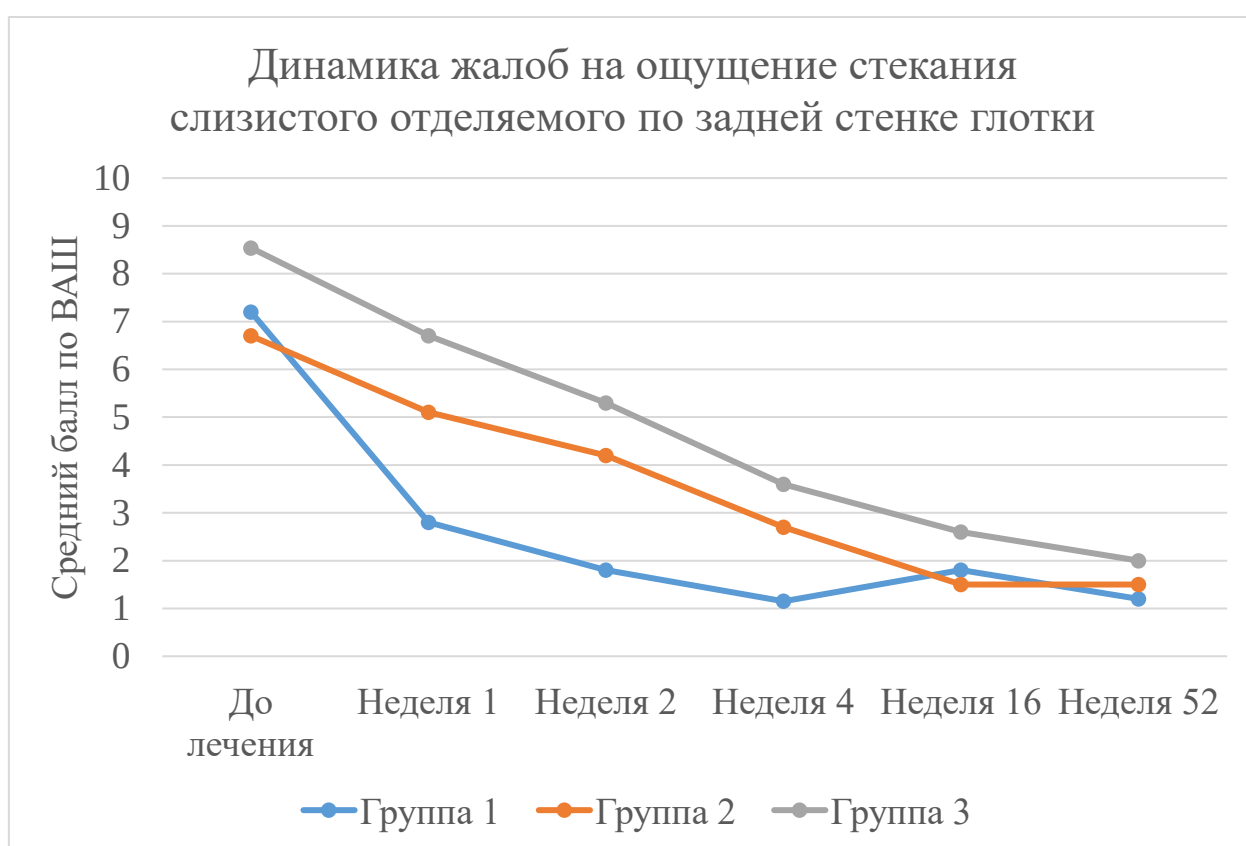


Рисунок 6 – Динамика жалоб на ощущение стекания слизистое отделяемое по задней стенке глотки пациентов всех групп, проходящих лечение препаратом дупилумаб

Обоняние до начала терапии дупилумабом полностью отсутствовало у 63 пациентов из 65, а средний балл по всем группам составил $9,93 \pm 0,46$, $p = 0,611$. За 52 недели у 2 пациентов третьей группы появления обоняния не произошло. У остальных пациентов улучшение обоняния за все исследуемые периоды происходило в большей степени одинаково: к 2-й неделе показатель составил 7,14

$\pm 3,04$ ($p=0,197$), к 4-й неделе – $5,31 \pm 3,29$ ($p=0,175$), к 16-й неделе – $2,95 \pm 2,88$ ($p=0,336$), а к 52-й неделе – $1,73 \pm 2,26$ ($p=0,402$), что свидетельствует о сопоставимой эффективности дупилумаба в долгосрочной перспективе независимо от предшествующего хирургического лечения (Рисунок 7).

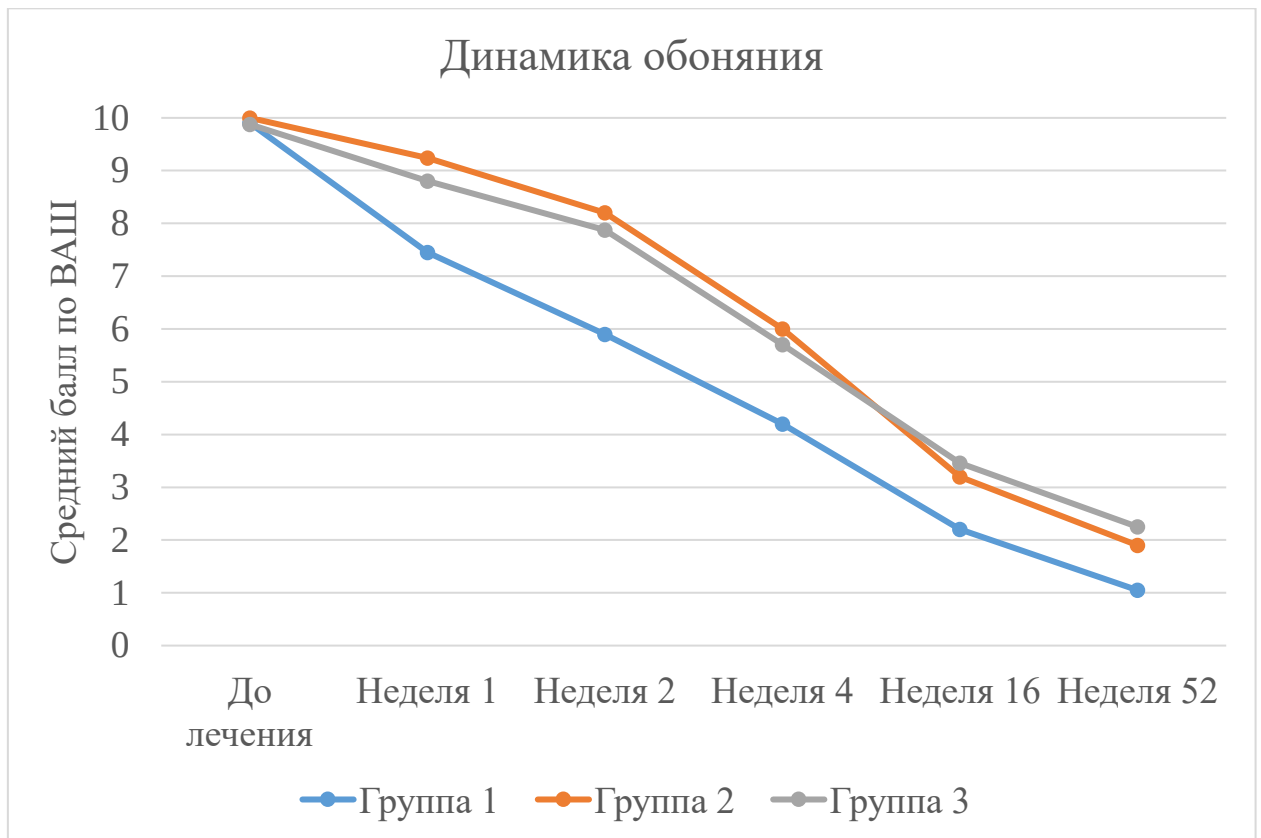


Рисунок 7 – Динамика обоняния пациентов всех групп, проходящих лечение препаратом дупилумаб

Медианное время восстановления обоняния до 8 баллов по шкале ВАШ составило 7 дней в первой группе, 17 дней во второй группе и 26 дней в третьей группе, что отражает более длительный период восстановления данного показателя у пациентов с предшествующими хирургическими вмешательствами в анамнезе. Аналогичная тенденция наблюдалась при достижении уровня 5 баллов по шкале ВАШ: пациенты первой группы достигали данного результата в среднем за 14 дней, тогда как во второй группе этот показатель составил 40 дней, а в третьей группе — 42 дня, что указывает на более продолжительное время восстановления

обонятельной функции у пациентов с повторными хирургическими вмешательствами.

Анализ динамики восстановления обоняния в различные сроки терапии позволил выявить существенные различия между исследуемыми группами. Через 14 дней лечения восстановление обоняния до уровня 8 баллов по шкале ВАШ отмечалось у 65,0% пациентов первой группы, тогда как во второй и третьей группах этот показатель составил 38,1% и 29,2% соответственно. При этом уровень менее 5 баллов по шкале ВАШ был зарегистрирован у 55,0% пациентов первой группы, в то время как во второй группе данный результат был достигнут лишь у 9,5% пациентов, что свидетельствует о значительном замедлении восстановления обонятельной функции у пациентов с хирургическим анамнезом. К 30-му дню лечения 95,0% пациентов первой группы достигли 8 баллов по ВАШ, тогда как во второй и третьей группах эти показатели составили 81,0% и 58,3% соответственно. При анализе восстановления обоняния до 5 баллов у 60,0% пациентов первой группы регистрировалось значительное улучшение, тогда как во второй и третьей группах темпы восстановления оставались значительно ниже – 43% и 41,6% соответственно.

На 120-й день терапии 100,0% пациентов первой и второй групп достигли 8 баллов по ВАШ, тогда как в третьей группе этот показатель составил 87,5%. Менее 5 баллов по ВАШ отмечалось у всех пациентов первой группы, 81% и 71% второй и третьей групп соответственно.

К концу 52 недели лечения обоняние не появилось у 2 из 65 пациентов (3,3%). Менее 5 баллов по шкале ВАШ отметили 100,0% пациентов первой и второй групп, 91,7% пациентов третьей группы, что показывает, что пациенты с хирургическим анамнезом демонстрируют более медленное восстановление, но в долгосрочной перспективе достигают улучшения.

В рамках проведённого исследования также была оценена выраженность болевого синдрома и ощущения давления в области лица. Анализ показал, что исходные значения данного симптома были сопоставимы между группами ($p=0,164$), однако в третьей группе отмечались более высокие показатели — в

среднем $5,50 \pm 3,30$ балла по шкале ВАШ, тогда как в первой и второй группах данный симптом пациентов беспокоил в меньшей степени - средние значения составили $3,75 \pm 3,13$ и $4,14 \pm 3,41$ балл соответственно.

На фоне терапии наблюдалось уменьшение симптомов во всех группах. Через 1 неделю в первой группе показатель снизился почти в 4 раза, до $0,90 \pm 1,12$, что соответствует практически отсутствию жалоб по данному симптому. Во второй и третьей группах изменения были менее заметными — $2,57 \pm 2,93$ и $3,38 \pm 3,02$ соответственно, что соответствовало низкой степени жалоб. К 16-й неделе во всех группах удалось достичь среднего балла менее единицы, а данные статистически не различались (Рисунок 8).

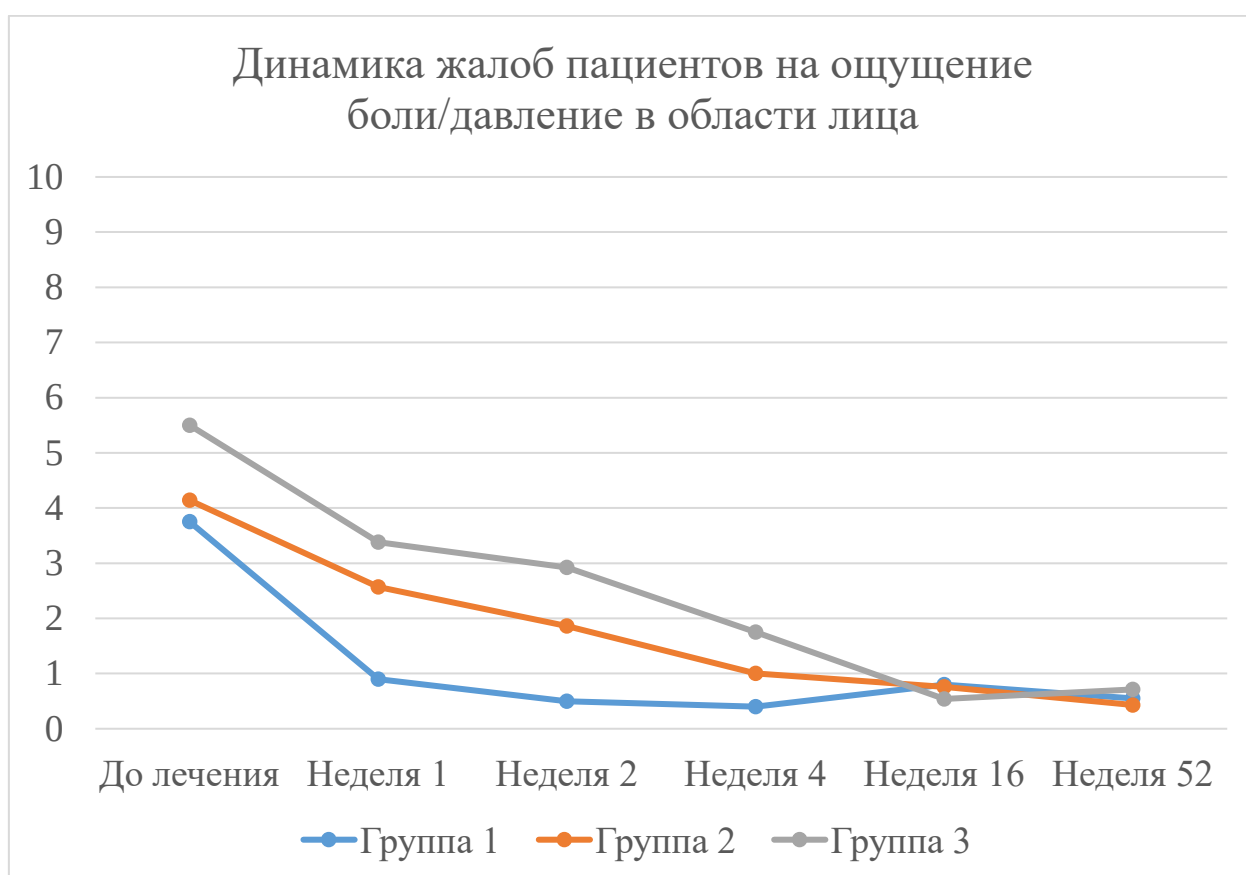


Рисунок 8 – Динамика жалоб на ощущение боли/давление в области лица пациентами всех групп, проходящих лечение препаратом дупилумаб

Также мы оценили жалобы, которые могут быть связаны с полипозным риносинуситом и дополнительно снижать качество жизни пациентов: головная боль, чувство хронической усталости и плохое качество сна/ночные пробуждения.

Выраженность головной боли по шкале ВАШ показала, что пациенты третьей группы, имеющие в анамнезе две и более операции, демонстрировали несколько более высокие показатели симптома ($5,38 \pm 1,47$) по сравнению с пациентами первой ($3,95 \pm 1,81$) и второй ($3,76 \pm 2,07$) групп, однако различия не значимы ($p=0,174$).

На фоне терапии во всех группах наблюдалось снижение выраженности головной боли, наиболее выраженное к 4-й, 16-й и 52-й неделе наблюдения. В первой группе среднее значение снизилось до $1,10 \pm 1,05$, во второй группе – до $1,05 \pm 1,04$, в третьей группе – до $1,08 \pm 1,06$. При сравнении групп между собой статистически значимые различия не были выявлены ни на одном этапе наблюдения ($p > 0,05$ на всех временных точках), что свидетельствует о сопоставимой эффективности терапии дупилумабом вне зависимости от предшествующего хирургического лечения (Рисунок 9).

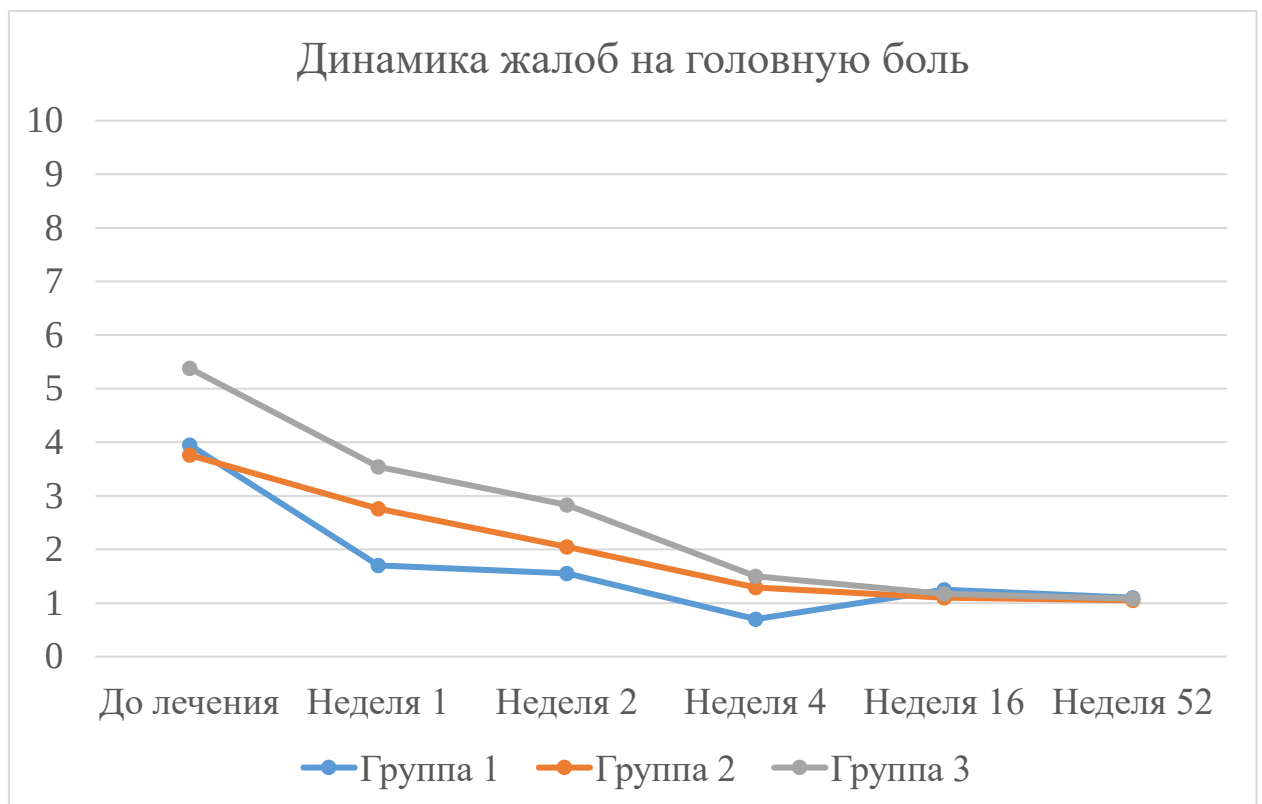


Рисунок 9 – Динамика жалоб на головную боль среди всех групп пациентов, проходящих лечение препаратом дупилумаб

Также, как и головная боль, жалоба на хроническую усталость не была специфическим признаком полипозного риносинусита или бронхиальной астмы, однако была связана с нарушением носового дыхания и значимо оказывала влияние на качество жизни. До начала терапии уровень хронической усталости был умеренно выраженным, в среднем $6,40 \pm 2,72$ балла по шкале ВАШ, без значимых различий между группами. На фоне проводимой терапии во всех группах отмечалось прогрессивное снижение выраженности данного симптома: уже к 1-й и 2-й неделям наблюдалось снижение до $4,55 \pm 3,08$ и $3,63 \pm 3,07$ баллов соответственно, а к 16-й и 52-й неделям средний уровень хронической усталости составил $2,29 \pm 2,32$ и $1,97 \pm 2,25$ балла соответственно (Рисунок 10).

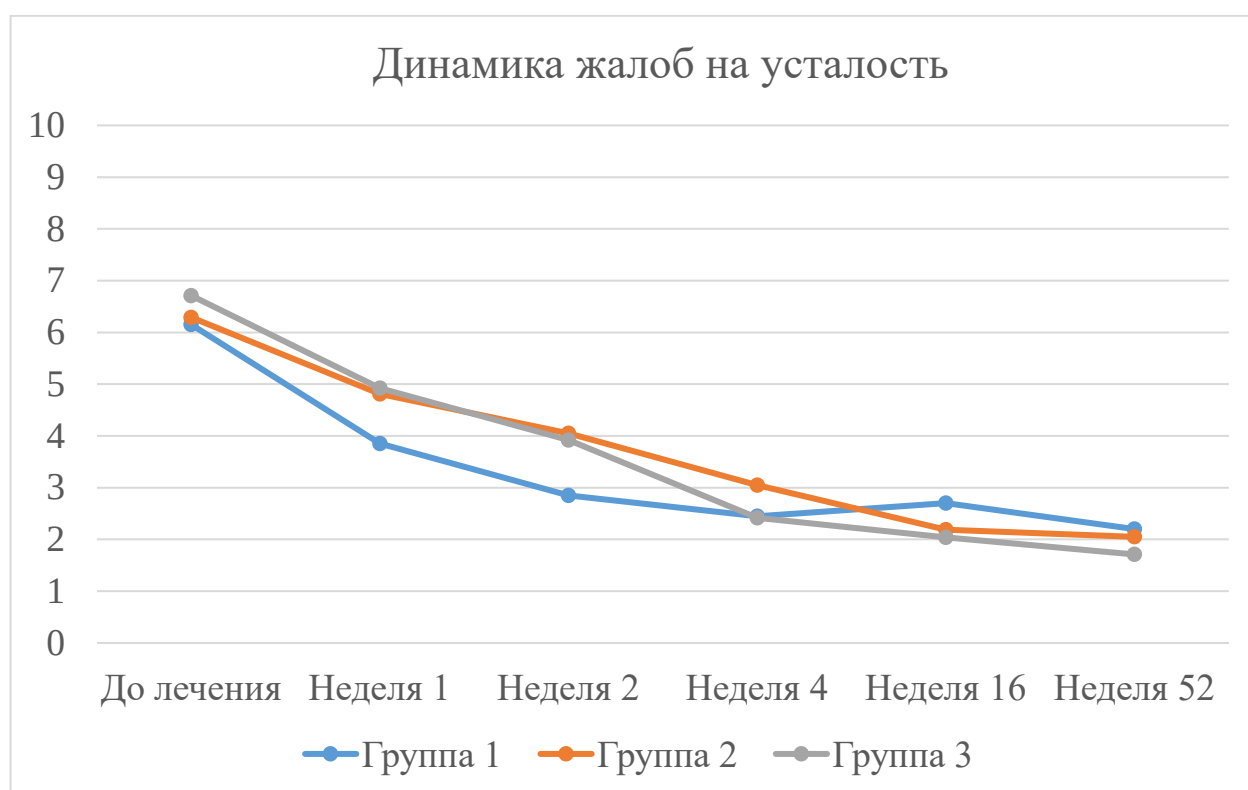


Рисунок 10 – Динамика жалоб на усталость среди всех групп пациентов, проходящих лечение препаратом дупилумаб

Среди всех групп средняя выраженность нарушения сна по данным ВАШ до начала терапии составляла $6,55 \pm 3,14$ балла. На 1-й и 2-й неделях наблюдались статистически значимые различия между группами ($p = 0,015$, $p = 0,028$). На 1-й неделе уровень нарушений сна был наиболее низким в первой группе ($2,50 \pm 2,70$),

в то время как во второй и третьей группах он оставался выше ($4,71 \pm 3,48$ и $4,96 \pm 2,79$). К 2-й неделе различия сохранились: $1,60 \pm 1,98$ в первой группе, $3,76 \pm 3,43$ во второй и $3,75 \pm 2,83$ в третьей.

С 4-й недели и далее различия между группами нивелировались ($p > 0,05$), а уровень нарушений сна оставался на низком уровне к 16-й неделе, снизившись в 3,5 раза ($1,88 \pm 1,96$ балла) от начала лечения и в 4,2 раза ($1,56 \pm 1,82$ балла) к 52-й неделе (Рисунок 11).

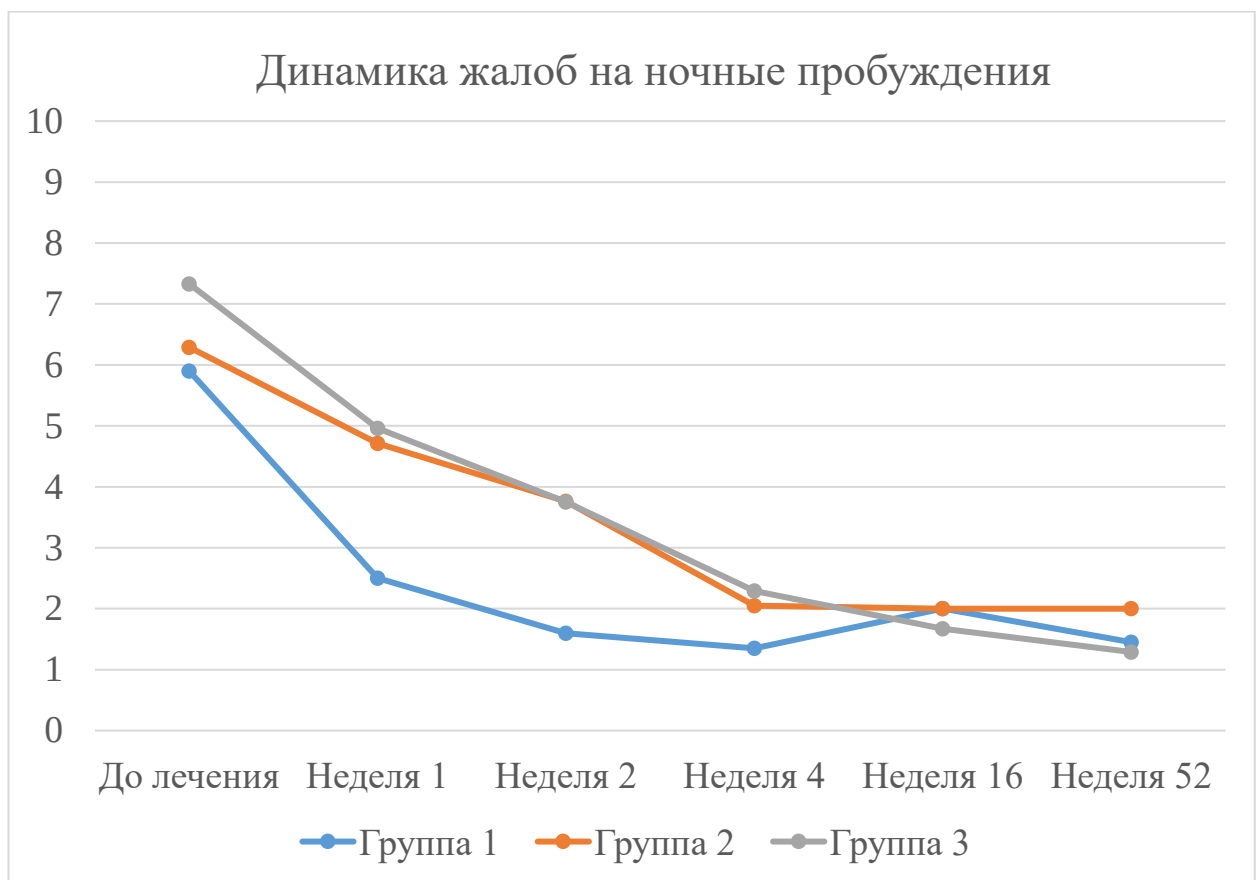


Рисунок 11 – Динамика жалоб на ночные пробуждения среди всех групп пациентов, проходящих лечение препаратом дупилумаб

3.2.2. Динамика качества жизни пациентов на фоне биологической терапии препаратом дупилумаб по данным шкалы SNOT-22

Средние значения показателей по шкале SNOT-22 среди всех пациентов до лечения составили $68,72 \pm 19,65$ баллов. Анализ внутри групп показал, что до

начала терапии показатели шкалы SNOT-22 были сопоставимы во всех группах, свидетельствуя о выраженной симптоматике заболевания. К 16-й и 52-й неделям наблюдалось значительное снижение значений шкалы во всех группах, что указывает на положительную динамику на фоне лечения. Наиболее выраженное уменьшение симптомов отмечалось у пациентов первой группы, где снижение SNOT-22 составило 75,8% к 16-й неделе и 85,6% к 52-й неделе. В остальных группах снижение было немного менее выраженным (в среднем на 5% меньше – 80,4% и 81,3% к 52 неделе), однако данные различия статистически не значимы (Таблица 2).

Таблица 2 – Изменение качества жизни пациентов по шкале SNOT-22 в зависимости от группы пациентов

Неделя	Группа 1 (Среднее значение $\pm$ SD)	Группа 2 (Среднее значение $\pm$ SD)	Группа 3 (Среднее значение $\pm$ SD)
До лечения	68,40 $\pm$ 17,14	64,76 $\pm$ 23,46	72,46 $\pm$ 18,01
Неделя 16	16,55 $\pm$ 6,16	18,57 $\pm$ 6,52	23,17 $\pm$ 12,06
Неделя 52	9,90 $\pm$ 4,19	12,71 $\pm$ 7,43	13,58 $\pm$ 8,00

3.2.3. Динамика состояния полости носа при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб

При эндоскопической оценке полости носа согласно шкале NPS до начала биологической терапии высокая степень обтурации полипозной тканью полости носа была сопоставима во всех трех группах и составляла $6,95 \pm 0,89$ в первой группе, $6,57 \pm 0,93$ во второй группе и $6,83 \pm 0,76$ в третьей группе ($p = 0,56$).

В конце 4 недели лечения отмечалось значительное снижение Nasal Polyp Score в первой группе до $3,50 \pm 1,36$, что соответствовало уменьшению на 49,6%. Во второй и третьей группах показатели оставались выше ($4,52 \pm 1,17$ и $4,29 \pm 1,04$).

соответственно), где регресс составлял 31,2% и 37,2% ($p = 0,03$). Через 16 недель также отмечался наибольший регресс полипов у пациентов первой группы - $2,45 \pm 1,10$, снижение на 64,7%, против $3,76 \pm 1,14$ (снижение на 42,8%) для второй группы и $3,21 \pm 1,64$ (снижение на 53,0%) для третьей группы, $p = 0,002$).

К концу первого года лечения данная тенденция сохранилась и наилучший терапевтический эффект наблюдался у пациентов первой группы ($1,60 \pm 1,14$, уменьшение на 77,0%), тогда как во второй и третьей группах показатели оставались выше ($2,86 \pm 1,01$ и $2,96 \pm 1,57$, уменьшение на 56,5% и 56,7% соответственно, $p = 0,007$) (Рисунок 12 и Рисунок 13).

При анализе локализации остаточной полипозной ткани было показано, что полипы преимущественно сохранялись в передних отделах среднего носового хода, что возможно связано с воздействием интраназальных глюкокортикостероидов, которые пациенты применяли как до начала биологической терапии, так и на протяжении всего курса лечения.

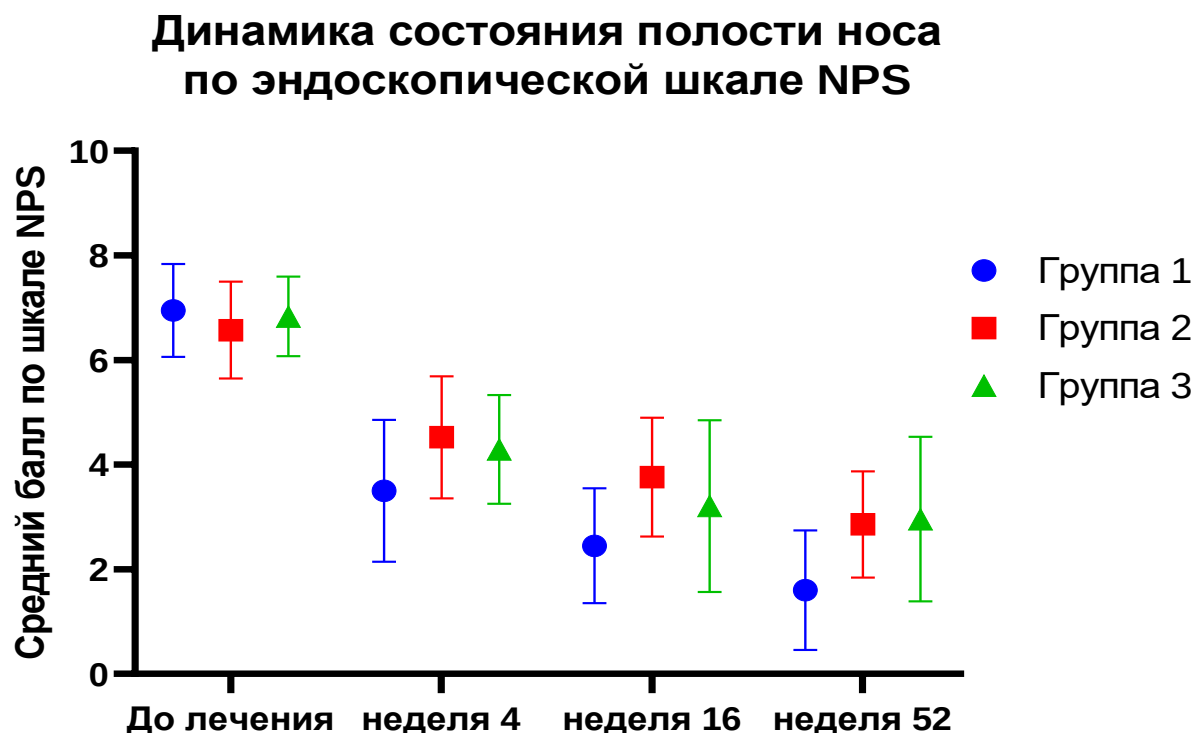


Рисунок 12 – Динамика состояния полости носа согласно эндоскопической шкале Nasal Polyp Score

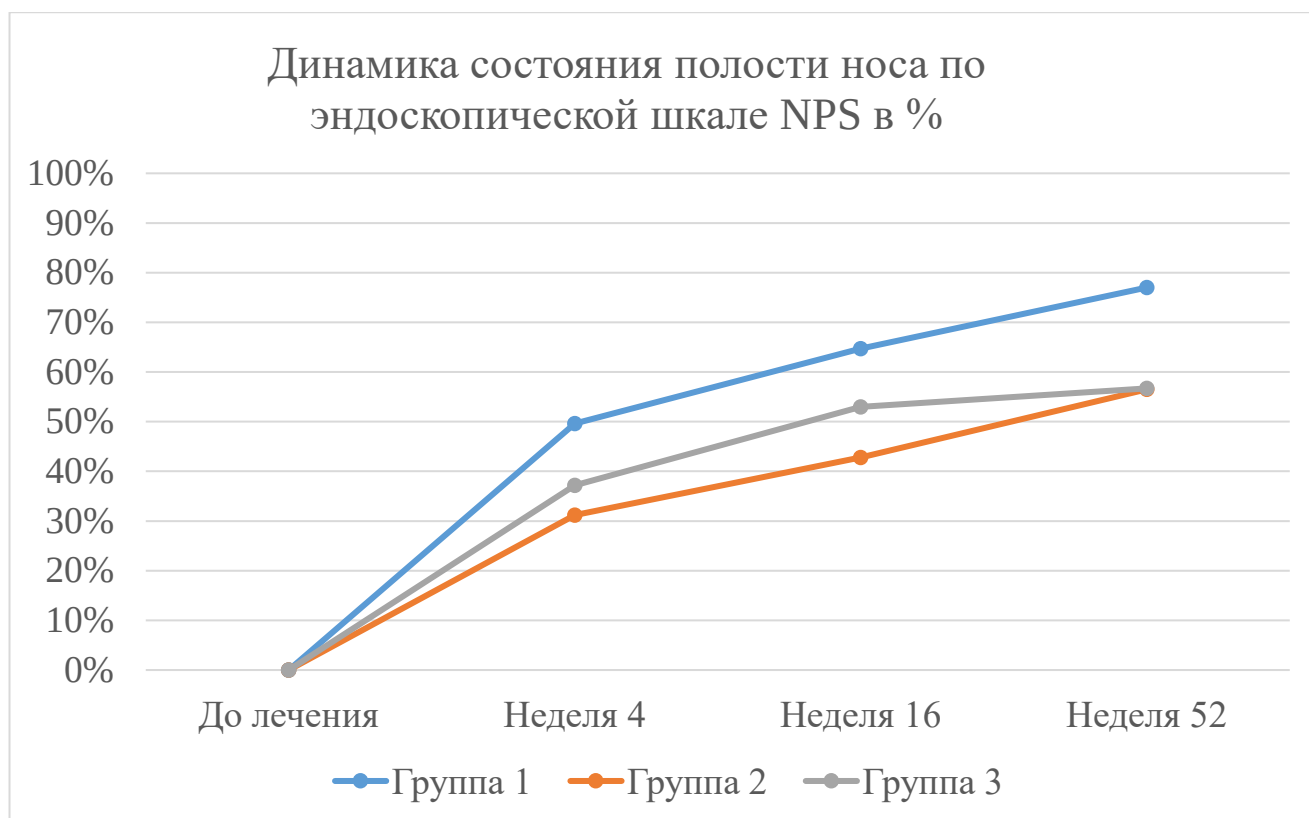


Рисунок 13 – Динамика состояния полости носа согласно эндоскопической шкале Nasal Polyp Score

3.2.4. Динамика состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккея при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб

При оценке состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккея до начала терапии отмечалась тяжелая степень поражения. Пациенты всех групп были сопоставимы по тяжести ($p = 0,64$). Средние значения баллов по шкале Лунд-Маккея составили $21,45 \pm 2,82$ в первой группе, $20,48 \pm 2,75$ во второй группе и $20,63 \pm 2,76$ в третьей группе, что свидетельствовало об обширных патологических изменениях и выраженной обструкции ОНП.

Во всех случаях отмечалось заполнение мягкотканым содержимым клеток решетчатого лабиринта, а наиболее часто поражались верхнечелюстные и лобные пазухи. Реже регистрировалось вовлечение клиновидной пазухи.

В конце 16 недели лечения биологической терапией в первой группе пациентов отмечалось значительное снижение баллов по шкале Лунда-Маккея до $5,85 \pm 2,28$, что соответствовало уменьшению степени поражения околоносовых

пазух на 72,7% по сравнению с исходным уровнем. Во второй и третьей группах динамика была менее выраженной: значения шкалы составили $10,81 \pm 3,75$ и $11,96 \pm 4,01$ соответственно, что отражало регресс поражения на 47,2% и 42,0% ($p = 0,002$). К 52-й неделе наблюдалось дальнейшее, но более замедленное улучшение состояния околоносовых пазух у пациентов первой группы: показатель Лунд-Маккея снизился до $4,80 \pm 2,95$, что в совокупности соответствовало уменьшению поражения на 77,6% от исходных значений. Во второй и третьей группах к этому сроку также отмечалась положительная динамика, однако степень улучшения была ниже и составила 63,0% ($7,57 \pm 2,93$) и 55,2% ($9,25 \pm 3,71$) соответственно (Рисунок 14 и Рисунок 15).

Динамика состояния околоносовых пазух при оценке по шкале Лунд-Маккей

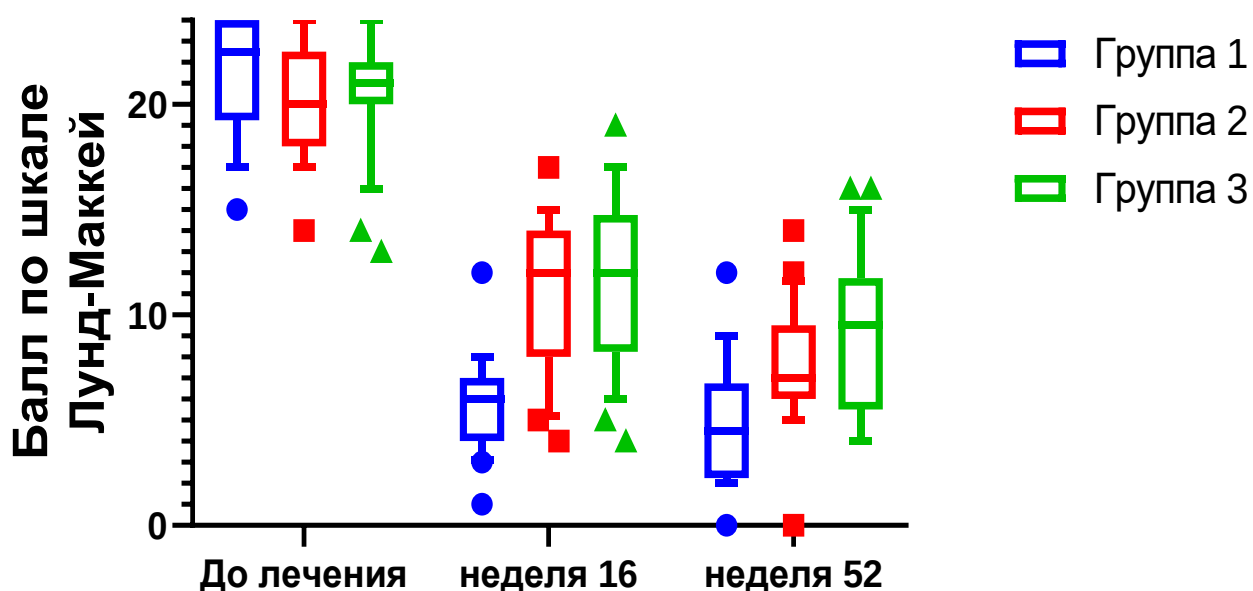


Рисунок 14 – Динамика состояния околоносовых пазух при оценке по шкале Лунд-Маккея

К концу первого года мягкотканое содержимое в большинстве случаев сохранялось в передних и задних клетках решетчатого лабиринта, реже в лобных и клиновидных пазухах.

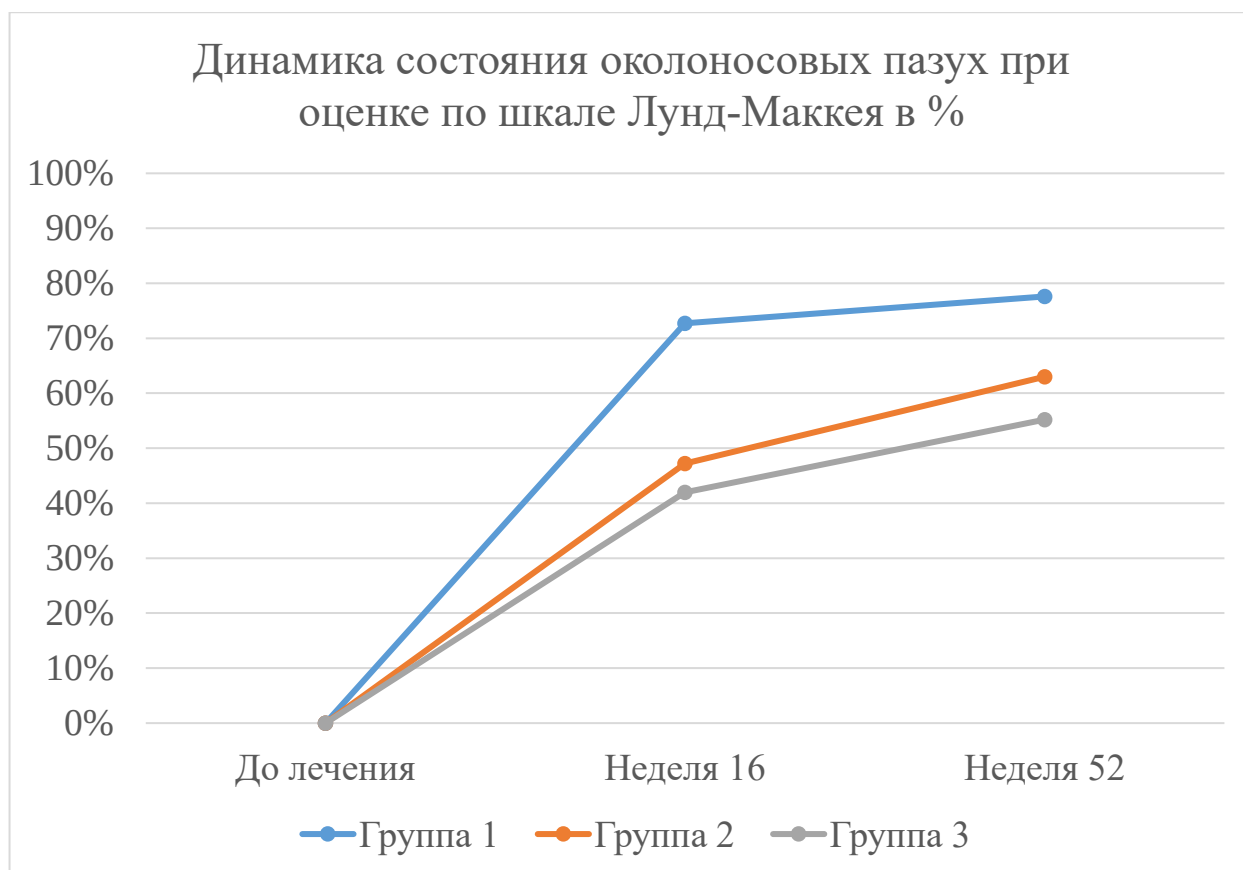


Рисунок 15 – Динамика состояния околоносовых пазух при оценке по шкале Лунда-Маккея

3.3. Оценка гистологических данных у больных разных групп пациентов

В рамках нашего исследования всем 65 пациентам было проведено гистологическое исследование биоптатов полипозной ткани. По результатам анализа был выявлен 21 пациент (32,3%) с отёчным типом полипов, 26 пациентов (40,0%) с эозинофильным типом и 18 пациентов (27,7%) с фиброзным типом (Рисунок 16). Полученные данные свидетельствуют о значительном преобладании эозинофильного типов полипов среди пациентов с полипозным риносинуситом, что соответствует современным представлениям о патогенезе заболевания, связанном с Т2-воспалением и имеет особое клиническое значение, поскольку эозинофильный тип полипа является маркером наиболее тяжёлого, рецидивирующего и резистентного к стандартной терапии полипозного риносинусита.



Рисунок 16 – Соотношение типов полипов среди всех пациентов

Распределение морфологических типов полипов среди пациентов различных групп, показало следующие закономерности. В первой группе, включающей пациентов без предшествующего хирургического лечения, преобладающим типом полипов являлся – отечный тип полипов, который был обнаружен у 13 из 20 пациентов (65,0%). Эозинофильный тип встречался реже — у 4 пациентов (20,0%), а фиброзный тип отмечался лишь в 3 случаях (15,0%). Во второй группе пациентов с одной предшествующей операцией преобладали эозинофильные полипы (12 пациентов, 57,1%), тогда как отёчный и фиброзный типы встречались у 6 (28,6%) и 3 (14,3%) пациентов соответственно. В третьей группе пациентов, перенёсших две и более операции ($n = 24$), преобладал фиброзный тип полипов, который был выявлен у 12 пациентов (50,0%), а эозинофильный тип встречался у 10 пациентов (41,7%). Отёчный тип наблюдался лишь у 2 (8,3%) пациентов (Рисунок 17).

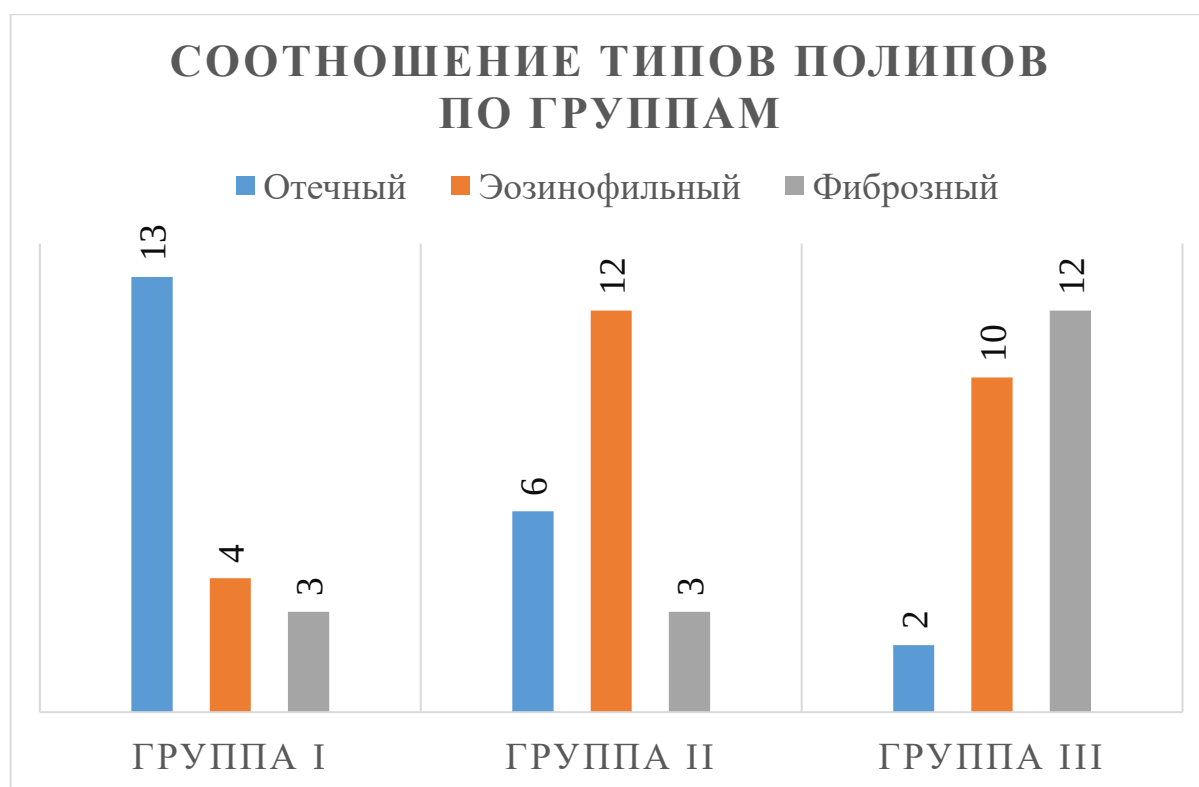


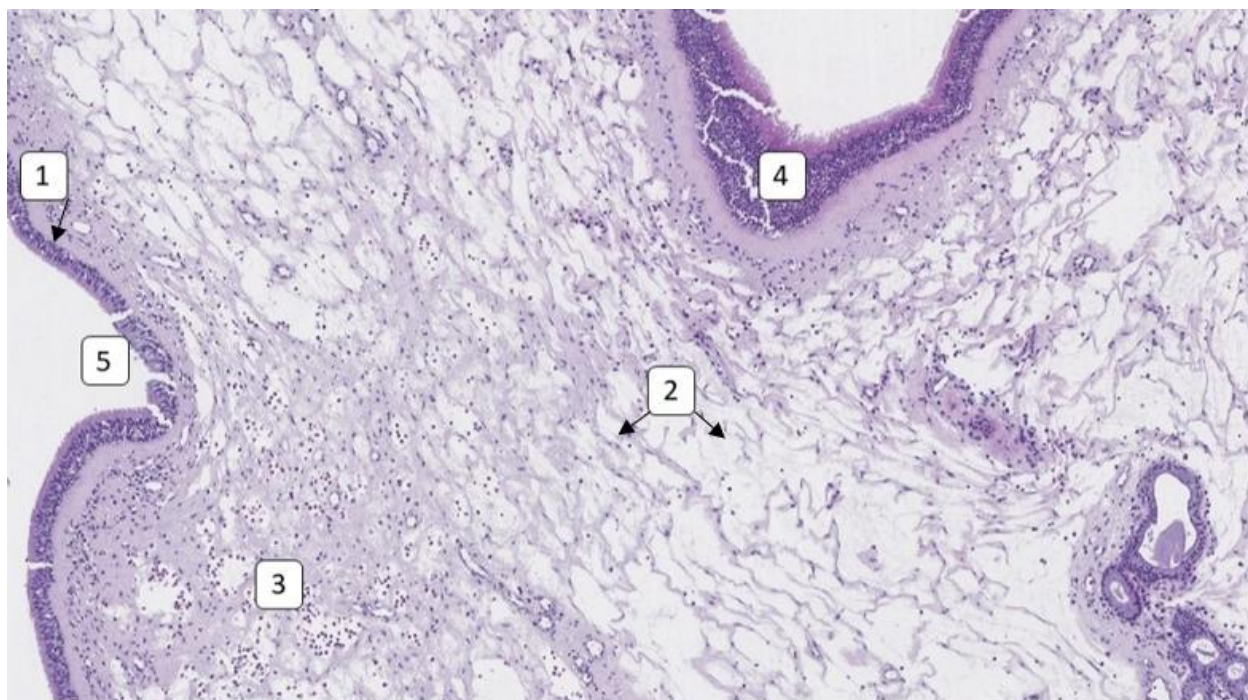
Рисунок 17 – Соотношение типов полипов среди групп пациентов

Полученные результаты демонстрируют тенденцию к увеличению частоты фиброзного типа полипов у пациентов с повторными хирургическими вмешательствами, что может свидетельствовать о прогрессирующих ремоделирующих изменениях слизистой оболочки носа, усиливающихся после хирургического лечения. В то же время у пациентов, не подвергавшихся хирургическому вмешательству, наиболее распространённым был отёчный тип полипов, что может указывать на особенности воспалительного процесса в данной когорте пациентов.

Гистологический анализ полипов у пациентов с отечным, эозинофильным и фиброзным типами показал различия в частоте встречаемости определенных морфологических характеристик, характерных для каждой группы. Однако стоит отметить, что у ряда пациентов с полипозным риносинуситом морфологическое строение полипозной ткани варьировало в зависимости от локализации в полости носа. В таких случаях отмечалась комбинация различных гистологических типов полипов у одного и того же пациента. Для целей анализа тип полипа

классифицировался по наиболее выраженным морфологическим признакам, преобладавшим в большинстве исследованных биоптатов данного пациента.

У пациентов с отечным типом полипов гистологическое строение представлено рыхлой волокнистой тканью с выраженным отеком и небольшим количеством фибробластов. Фиброз полностью отсутствовал у всех пациентов данной группы, а расширенные железы встречались лишь в 2 случаях (9,5%), что является характерной особенностью этого типа полипов. Десквамация эпителия выявлена у 18 пациентов (85,7%), метаплазия – у 14 пациентов (66,7%), васкулярная пролиферация – у 3 пациентов (14,3%), нейтрофильная инфильтрация отсутствовала, однако статистически значимых различий по этим параметрам между группами не обнаружено. Оголение базальной мембраны отмечено в 8 случаях (38,1%), что ниже, чем при фиброзном типе, но не имеет статистически значимого отличия ($p = 0.029$). Массивный некроз полипозной ткани был отмечен в 1 случае (4,8%), нейтрофильная инфильтрация отсутствовала (Рисунок 18).

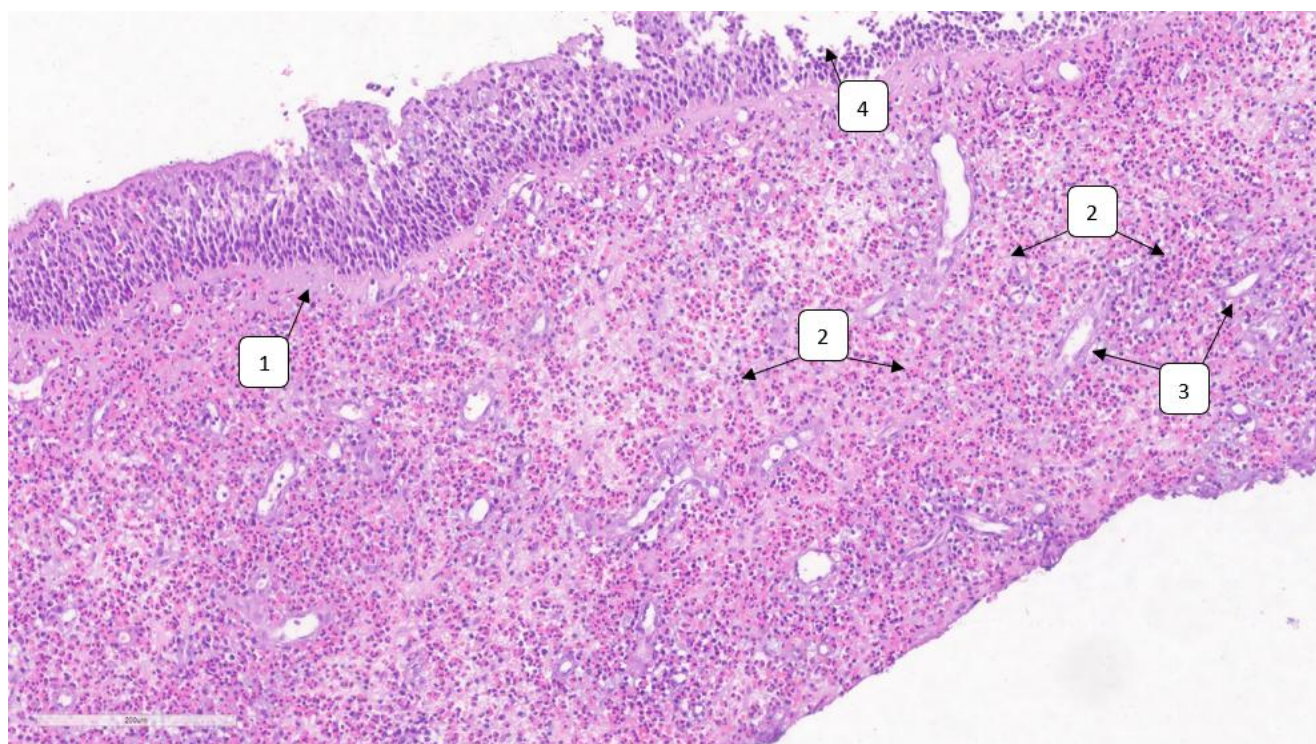


1 – Гиалиноз базальной мембраны; 2 - Выраженный отек стромы; 3 – Воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно эозинофилами и лимфоцитами; 4 - Высокий призматический эпителий; 5 – увеличенное количество бокаловидных клеток.

Окраска гем. и эоз. Масштаб 200 мкм.

Рисунок 18 – Гистологический фрагмент назального полипа отечного типа

У пациентов с эозинофильным типом полипов обнаружена высокая частота десквамации и метаплазии - 25 случаев (96,2%) и 20 случаев (76,9%) соответственно, что подтверждает активные процессы разрушения и ремоделирования эпителия. В 34,6% случаев (9 пациентов) отмечалось высокое содержание кровеносных сосудов. Признаки фиброза регистрировались у 30,8% пациентов, однако очаги были локальными и значительно менее выраженными, чем при фиброзных полипах, без формирования широких соединительнотканых тяжей. Единичная нейтрофильная инфильтрация была выявлена у 5 пациентов (19,2%), а массивный некроз – у 5 (19,2%) пациентов (Рисунок 19).

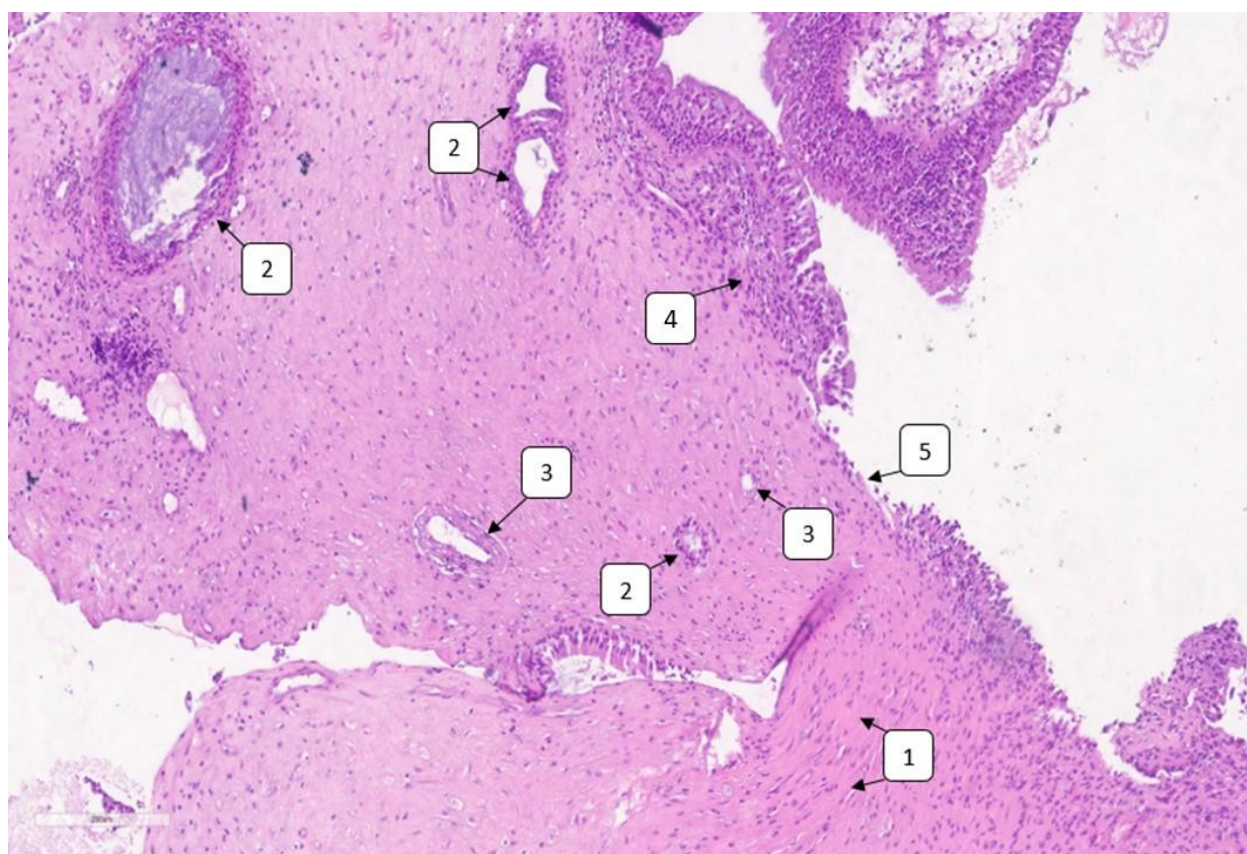


Примечание: 1 – гиалиноз базальной мембраны; 2 – диффузный инфильтрат, представленный преимущественно эозинофилами; 3 – наличие большого числа сосудов мелкого калибра; 4 – участок десквамации эпителия. Окраска гем. и эоз. Масштаб 200 мкм.

Рисунок 19 – Гистологический фрагмент назального полипа эозинофильного типа

Фиброзный тип полипа в 100% случаев характеризовался плотным строением стромы, представленным большим количеством фибробластов и соединительнотканых волокон, формирующие широкие тяжи фиброзных очагов, что отражает процессы выраженного ремоделирования и хронического

воспаления. Также наиболее часто отмечалось значительное количество желез с расширенными концевыми отделами и широкими выводными протоками, заполненными тканевым детритом или однородным секретом (15 пациентов, 83,3%) и оголение базальной мембраны (12 пациентов, 66,7%), что свидетельствует о значительных изменениях в эпителии. Десквамация эпителия наблюдалась у 13 пациентов (72,2%), а метаплазия – у 12 пациентов (66,7%), однако частота этих признаков не различалась по сравнению с другими морфологическими типами полипов. Васкулярная пролиферация, в отличие от эозинофильных полипов, отмечалась лишь у 5 пациентов (27,8%), а нейтрофильная инфильтрация — у 3 (16,7%), при этом массивные некротические изменения в данной группе не наблюдались (Рисунок 20).



Примечание: 1 – компактно расположенные соединительнотканые волокна; 2 – наличие большого числа желез, часть из которых заполнена гомогенными массами; 3 – сосуды различного калибра; 4 – субэпителиально расположенный воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками; 5 – участки десквамации эпителия. Окраска гем. и эоз. Масштаб 200 мкм.

Рисунок 20 – Гистологический фрагмент полипа назального полипа фиброзного типа

3.4. Оценка эозинофилии в полипах и крови

При оценке среднего содержания эозинофилов в полипозной ткани при увеличении 400х у всех пациентов наблюдались эозинофилы в количестве более 10 в 5 полях зрения, что указывает на выраженную эозинофильную инфильтрацию. Тем не менее, проведение более детального количественного анализа с использованием микроскопии при увеличении $\times 40$ и последующим перерасчётом на 1300 клеток инфильтрата полипозной ткани позволило выявить значительные различия в степени эозинофильной инфильтрации в зависимости от морфологического типа полипа.

У всех пациентов отмечалось высокое содержание эозинофилов. Однако наибольший уровень эозинофилов при гистологическом исследовании был отмечен у пациентов с эозинофильным типом полипов: среднее содержание эозинофилов в этой группе составило 725,7 клеток (55,9%), что указывает на выраженную эозинофильную инфильтрацию, характеризующуюся высокой активностью воспалительного процесса. Преобладание эозинофилов коррелирует с выраженными процессами ремоделирования эпителия и васкулярной пролиферации, что ассоциируется с более тяжёлым, рецидивирующим и плохо контролируемым течением заболевания. В группе пациентов с фиброзными полипами содержание эозинофилов было ниже по сравнению с эозинофильными, но все же сохранялось на достаточно высоком уровне. Средний показатель в этой группе составил 530,6 клеток (40,8%). В отличие от эозинофильных полипов, где наблюдается массивная инфильтрация с разрыхлением ткани, фиброзные полипы характеризуются значительным развитием соединительнотканых структур, что может объяснять несколько меньшее содержание эозинофилов. Наименьшее количество эозинофилов было зафиксировано у пациентов с отёчными полипами, где средний уровень составил 326 клеток (25,2%), что может свидетельствовать о менее выраженном участии эозинофилов в патогенезе данного типа полипов (Рисунок 21).

Количество эозинофилов в полипозной ткани в зависимости от типа полипа

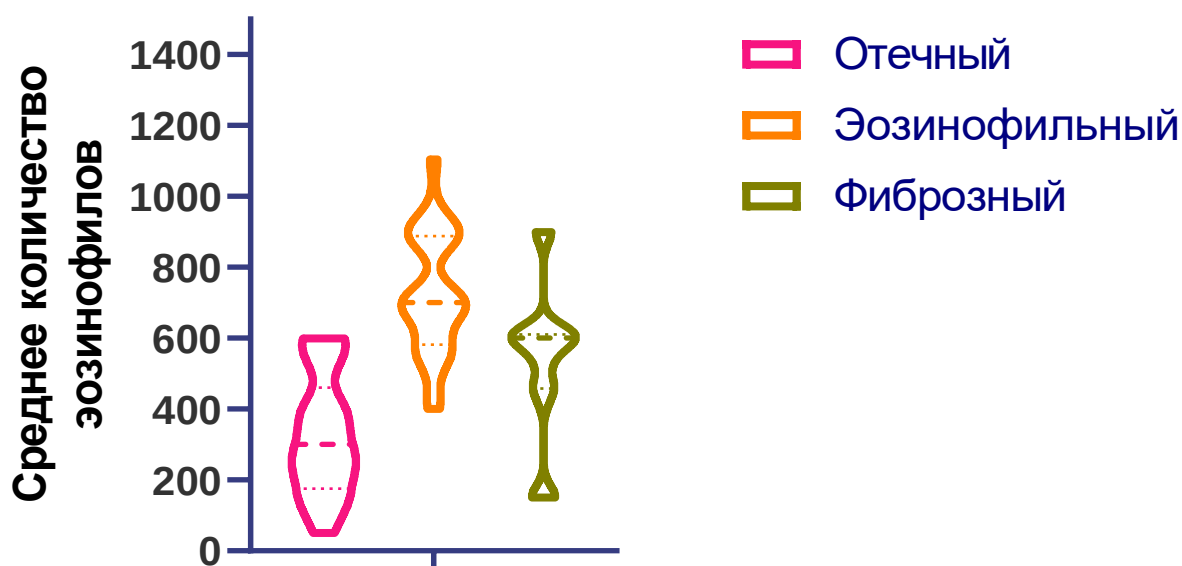


Рисунок 21 – Среднее количество эозинофилов в полипозной ткани в зависимости от типа полипа

Анализ содержания эозинофилов в крови среди пациентов, разделенных по числу проведенных хирургических вмешательств и типу полипозной ткани, продемонстрировал определенные различия в среднем уровне данного показателя. В зависимости от принадлежности к одной из трех групп, различающихся по количеству перенесенных операций, средняя концентрация эозинофилов в крови составила 7,68% в первой группе, 7,91% во второй группе и 8,38% в третьей группе. В абсолютных значениях уровень эозинофилов составил $0,514 \times 10^9/\text{л}$, $0,535 \times 10^9/\text{л}$ и $0,613 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Различия между группами не достигли статистической значимости, что указывает на отсутствие явного влияния хирургического анамнеза на уровень эозинофилов в крови, однако наблюдается тенденция к увеличению эозинофилов в крови при увеличении количества операций и длительности течения полипозного риносинусита.

При стратификации пациентов в зависимости от гистологического типа полипозной ткани среднее содержание эозинофилов в крови также варьировало: у

пациентов с отечным типом полипов уровень составил $0,539 \times 10^9/\text{л}$ (7,75%), с эозинофильным типом – $0,620 \times 10^9/\text{л}$ (9,05%), с фиброзным типом – $0,489 \times 10^9/\text{л}$ (6,82%), однако корреляция между содержанием эозинофилов в полипах и крови в абсолютных и процентных значениях ($r=0,137-0,156$) слабо положительная, что свидетельствует о незначительной зависимости между уровнями эозинофилов в крови и в полипозной ткани.

3.5. Результаты лечения полипозного риносинусита биологической терапией в зависимости от типа полипа

Учитывая различные типы полипов, встречающихся в группах пациентов, дополнительно нами были проанализированы результаты лечения биологической терапией в зависимости от встречаемого типа полипа.

В ходе исследования динамики симптомов у пациентов с различными типами полипов, получавших терапию дупилумабом, отмечено значительное улучшение состояния по всем симптомам, оцениваемых с помощью шкалы ВАШ. Наибольшее снижение симптоматики наблюдалось в первые 16 недель терапии, после чего темпы улучшения замедлялись, но сохранялась положительная динамика вплоть до 52 недели.

Такие жалобы как нарушение носового дыхания, слизистое отделяемое из полости носа и ощущение стекания слизи по задней стенке глотки демонстрировали выраженное снижение уже к 4 неделе лечения, с последующим плавным уменьшением к 16 и 52 неделям. Наибольшая динамика отмечена в группе пациентов с отечным типом полипов, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$), за исключением выделений из носа на 2 неделе ($p=0,046$). В среднем, нарушение носового дыхания уменьшилось на 85%, слизистое отделяемое из полости носа – на 80%, а ощущение стекания слизи по задней стенке глотки – на 78% к 52 неделе.

Обоняние улучшалось медленнее, начиная с 4 недели терапии, достигнув максимального восстановления к 52 неделе. Значимых различий в скорости

восстановления обоняния между группами пациентов с разными типами полипов не выявлено. В среднем, обоняние улучшилось на 82% к 52 неделе.

Давление в области лица и головная боль наименее беспокоили пациентов, однако также статистически значимо уменьшались на 1, 2 и 4 неделях ($p < 0,05$), в среднем первое на 87%, а головная боль на 71% к 52 неделе лечения.

Общая усталость и качество сна также демонстрировали положительную динамику, отражая снижение системного воспаления и улучшение общего самочувствия пациентов. Среднее снижение усталости составило 68%, а улучшение качества сна на 75%.

При оценке эндоскопических изменений в полости носа по данным NPS улучшение также наблюдалось при всех типах полипов без статистически значимых различий на всех временных точках ($p > 0,05$). Среднее значение NPS снизилось с $6,78 \pm 0,86$ до лечения до $3,15 \pm 1,42$ на 16 неделе и $2,51 \pm 1,40$ на 52 неделе терапии, что отражает выраженное уменьшение объёма полипозной ткани на фоне лечения дупилумабом (Рисунок 22).

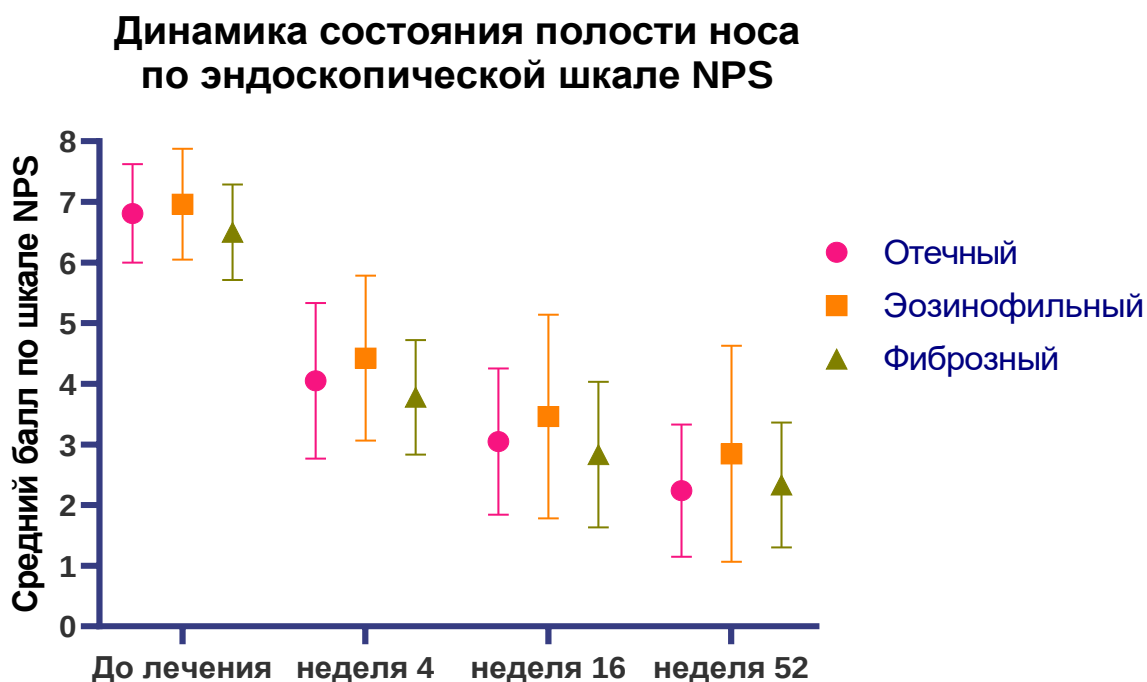


Рисунок 22 – Динамика состояния полости носа при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб согласно эндоскопической шкале Nasal Polyp Score в зависимости от типа полипа

При оценке состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккей, у пациентов с отечным типом полипов средний показатель до лечения составил $21,10 \pm 3,13$ балла, к 16 неделе снизился до $7,48 \pm 3,57$ балла (улучшение на 64,56%), а к 52 неделе – до $5,81 \pm 3,25$ (улучшение на 72,46%) балла. Эозинофильный тип полипа показал меньший результат, однако также значимый - с $20,96 \pm 2,62$ до $10,46 \pm 4,34$ баллов через 16 недель и до $7,31 \pm 3,70$ через 52 недели. Относительное улучшение состояния околоносовых пазух в данной группе составило 50,09% и 65,14% соответственно. В группе пациентов с фиброзным типом полипов Лунд-Маккей до лечения составил $20,33 \pm 2,61$, через 16 недель – $11,22 \pm 4,25$, и через 52 недели – $9,17 \pm 3,50$, что соответствует снижению показателей на 44,81% к 16 неделе и на 54,92% к 52 неделе. Таким образом, наибольшая динамика улучшения состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккей наблюдалась у пациентов с отечным типом полипов, в то время как наименьшая эффективность терапии отмечена у пациентов с фиброзным типом полипов (Рисунок 23).

Динамика показателей шкалы Лунд-Маккей в зависимости от типа полипа

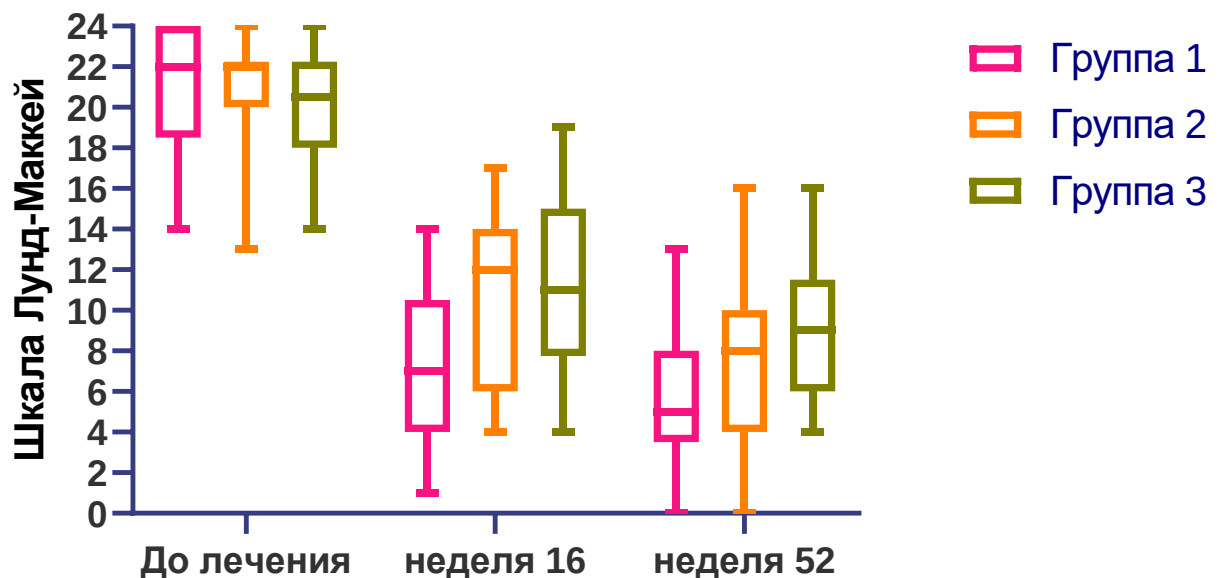


Рисунок 23 – Динамика состояния околоносовых пазух согласно шкале Лунд-Маккея при лечении биологической терапией препаратом дупилумаб в зависимости от типа полипа

3.6. Анализ корреляции между различными факторами и клинической эффективностью биологической терапии препаратом дупилумаб

В ходе исследования была проведена оценка факторов, влияющих на эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой. Основной целью анализа являлось выявление значимых предикторов успешности лечения, включая наличие хирургического вмешательства в анамнезе, длительность заболевания, время, прошедшее с момента последней операции, наличие аспириновой триады, а также уровень эозинофилов в полипозной ткани. В качестве критериев оценки эффективности терапии использовались два основных показателя: баллы по шкале Nasal Polyp Score и по шкале Лунд-Маккей. Для выявления связей между потенциальными предикторами и этими показателями были применены методы корреляционного анализа и многофакторного линейного регрессионного анализа.

Корреляционный анализ продемонстрировал, что наличие предшествующего хирургического вмешательства оказывает значимое влияние на эффективность терапии. Наличие операций в анамнезе имело умеренную отрицательную корреляцию с уменьшением полипозной ткани ($r=-0,54$, $p<0,001$), а также с улучшением состояния околоносовых пазух ($r=-0,46$, $p<0,001$), что свидетельствует о сниженной эффективности лечения у пациентов с предшествующими операциями. Длительность полипоза также оказалась значимым предиктором, демонстрируя слабую, но статистически значимую отрицательную корреляцию с уменьшением полипов ($r=-0,28$, $p<0,05$) и более выраженную связь с улучшением состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккей ($r=-0,46$, $p<0,001$). Время, прошедшее с момента последнего хирургического вмешательства, также показало умеренную отрицательную корреляцию с уменьшением полипов ($r=-0,35$, $p<0,001$) и слабую отрицательную корреляцию с баллом по шкале Лунд-Маккей ($r=-0,28$, $p=0,024$), что может свидетельствовать о прогрессирующим ремоделировании у пациентов, перенесших хирургическое лечение в отдаленном прошлом.

Наличие аспириновой триады не продемонстрировало значимой корреляции с динамикой полипозного процесса ($r=-0,09$, $p=0,48$) и состоянием околоносовых пазух ($r = 0,14$, $p = 0,28$), что свидетельствует об отсутствии влияния этого фактора на успешность терапии. Анализ влияния количества эозинофилов в полипозной ткани также не выявил значимых ассоциаций: процентное содержание и абсолютное число эозинофилов не имело статистически значимой связи с уменьшением полипов ($r = -0,11$, $p = 0,37$) и улучшением состояния ОНП по шкале Лунд-Маккей ($r = -0,11$, $p = 0,38$). Эти результаты подтверждают, что выраженность эозинофильного воспаления в ткани полипов не является определяющим фактором эффективности дупилумаба в отношении уменьшения полипозного процесса и улучшения состояния околоносовых пазух.

Многофакторный линейный регрессионный анализ позволил количественно оценить вклад каждого из изучаемых факторов в эффективность лечения, что дало возможность выделить ключевые предикторы успешности терапии. Наличие операции в анамнезе имело наиболее выраженное влияние на уменьшение полипозной ткани ($B=-3,91$, $p<0,001$), а также на околоносовые пазухи ($B=-2,97$, $p=0,003$), что подтверждает выводы корреляционного анализа о негативном влиянии хирургического вмешательства на эффективность терапии дупилумабом. Время, прошедшее с момента последней операции, также показало отрицательное влияние на уменьшение полипов ($B=-0,28$, $p=0,012$), однако его влияние на состояние пазух было менее выраженным и не достигало статистической значимости ($p=0,07$). Длительность заболевания оказалась значимым фактором как для уменьшения полипов ($B = -0,18$, $p = 0,045$), так и для улучшения состояния ОНП ($B=-0,35$, $p=0,002$), что свидетельствует о меньшем ответе на биологическую терапию у пациентов с длительно существующим полипозом.

Наличие аспириновой триады и уровня эозинофилов в ткани полипов не выявил статистически значимого вклада этих факторов в динамику полипозного процесса как в полости носа, так и в ОНП.

Полученные результаты демонстрируют, что наибольшее влияние на эффективность лечения дупилумабом оказывают предшествующие хирургические

вмешательства и длительность заболевания. Наличие операций в анамнезе ассоциируется с меньшей динамикой уменьшения полипозной ткани и восстановлению околоносовых пазух, причем этот эффект усиливается при увеличении времени, прошедшего с последнего хирургического вмешательства. Пациенты с длительным анамнезом полипозного риносинусита также показывают менее выраженный ответ на терапию. В отличие от этих факторов, аспиринотриада и уровень эозинофилов в ткани полипов не оказывают значимого влияния на успешность лечения. Эти результаты позволяют сделать вывод о необходимости учитывать наличие предшествующих операций и длительность заболевания при прогнозировании ответа на терапию дупилумабом, а также о возможной целесообразности комбинированных подходов у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами.

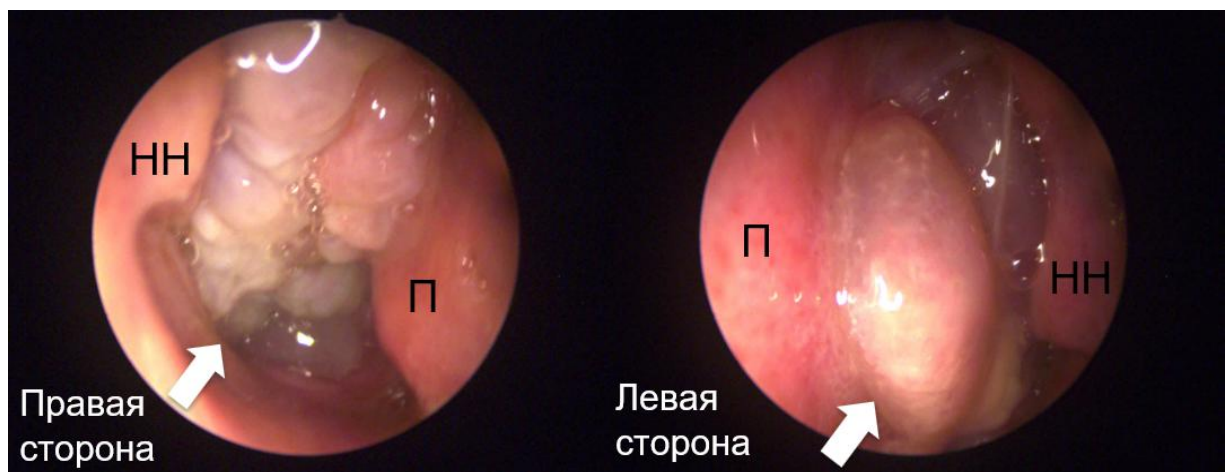
3.7. Клинические примеры

Клинический случай №1. Пациент Р., 39 лет, в октябре 2022 года обратился в клинику болезней уха, горла и носа с жалобами на отсутствие носового дыхания, отсутствие обоняния и постоянное слизистое отделяемое из полости носа. Из анамнеза известно, что данные симптомы постепенно нарастали на протяжении пяти лет. Хирургических вмешательств на структурах полости носа пациенту не проводилось. В анамнезе среднетяжелая бронхиальная астма и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов. Длительно применяет интраназальные глюкокортикостероиды без значимого эффекта. Последний курс системных глюкокортикостероидов (преднизолон) был проведён в феврале 2022 года, что сопровождалось лишь временным облегчением симптомов.

При осмотре выраженность нарушения носового дыхания по визуально-аналоговой шкале пациент Р. оценил на 10 баллов. Нарушение обоняния и выраженность слизистого отделяемого из полости носа также были максимально выражены и оценены пациентом на 10 баллов каждое. Ощущение стекания слизистого секрета по задней стенке глотки беспокоило пациента в меньшей

степени, но оставалось значимым и составило 7 из 10 баллов по ВАШ. Чувство давления в проекции околоносовых пазух и хроническая усталость практически не отмечались, их интенсивность оценена на 2 балла соответственно. Нарушения сна выражены слабо — 3 балла, а случаи головной боли пациента не беспокоили (0 баллов). Общий балл по опроснику SNOT-22 до начала лечения составил 62 балла, что свидетельствует о тяжелом течении заболевания с выраженным снижением качества жизни.

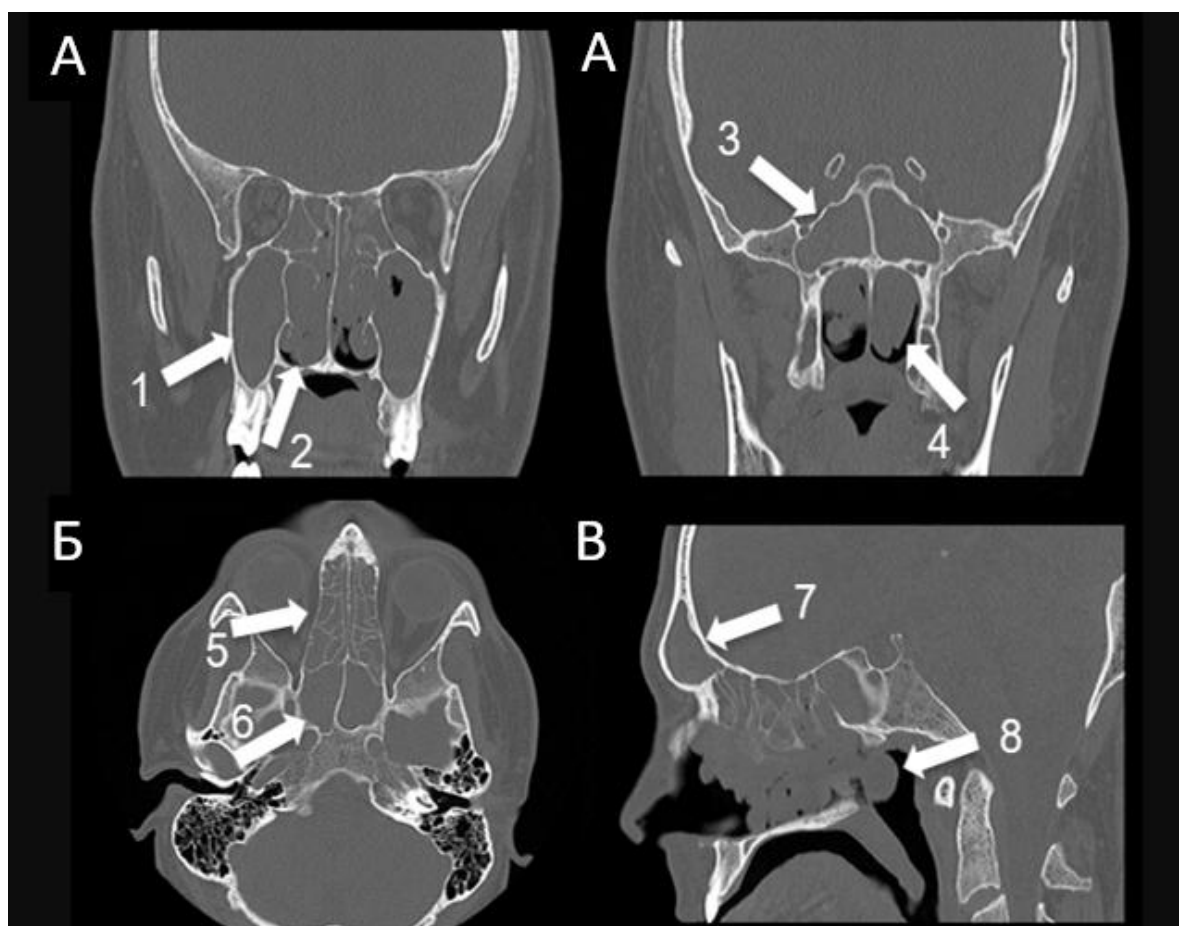
При эндоскопическом осмотре оценка по шкале NPS соответствовала максимальному уровню — 8 баллов, что отражало распространённый полипозный процесс с полной обтурацией полипозной тканью всех носовых ходов до дна полости носа и полное отсутствие носового дыхания (Рисунок 24).



Примечание: НН — нижняя носовая раковина; П — носовая перегородка.

Рисунок 24 – Эндоскопическая картина полости носа пациента К. до лечения биологической терапии. Стрелками указана распространённость полипов в полости носа (до дна полости носа)

По результатам компьютерной томографии околоносовых пазух от 14.10.2022 выявлено тотальное заполнение всех околоносовых пазух, что свидетельствует о генерализованном и тяжёлом характере патологического процесса. Отдельно стоит отметить на сагиттальном срезе обширную распространённость полипозной ткани в полости носа с выходом полипов в область носоглотки (Рисунок 25).



Примечание: А — коронарный срез: 1 — правая верхнечелюстная пазуха, 2 — полностью заблокированный общий носовой ход, 3 — клиновидная пазуха, 4 — полипы, распространяющиеся по всему носовому ходу вплоть до носоглотки; Б — аксиальный срез: 5 — решетчатая пазуха, 6 — клиновидная пазуха; В — сагиттальный срез: 7 — лобная пазуха, 8 — полипы выходящие из полости носа в носоглотку.

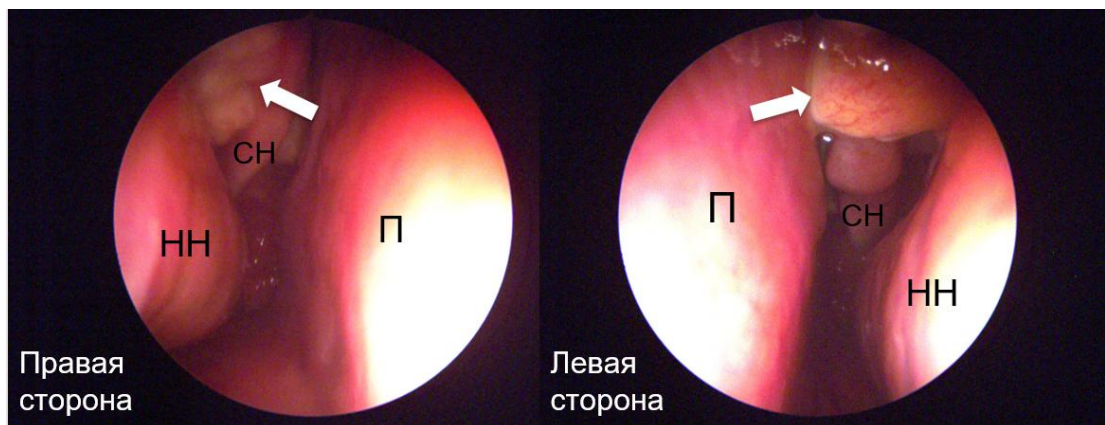
Рисунок 25 – Компьютерная томография околоносовых пазух пациента Р. totally заполненных мягкотканым содержимым до начала лечения препаратом дупилумаб

До назначения биологической терапии пациенту была проведена биопсия полипозной ткани из правой полости носа. Гистологическое исследование удалённых образцов выявило преимущественно полипы отёчного типа строения: строма была представлена рыхлой волокнистой тканью с выраженным отёком, небольшим количеством фибробластов. Железы были растянуты, их эпителиальная выстилка уплощена, просветы заполнены гомогенным секретом. Воспалительный инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами (61,5%) и плазматическими клетками (23%), эозинофилы составляли 15,5%, инфильтрат наиболее выражен вблизи эпителиальной выстилки. Покровный эпителий респираторного типа демонстрировал признаки десквамации, в ряде участков

отмечалась метаплазия в многослойный плоский эпителий. Базальная мембрана утолщена и гиалинизирована.

После начала терапии дупилумабом отмечено быстрое положительное изменение выраженности симптомов ПРС: уже через одну неделю лечения выраженность заложенности носа по ВАШ снизилась вдвое — с 10 до 5 баллов. Через четыре недели заложенность носа составляла 1 балл, а к 16-й и 52-й неделе полностью отсутствовала (0 баллов). Слизистые выделения уменьшились с 10 баллов до 0 уже к 4-й неделе, однако к 16-й и 52-й неделе составляли 2 балла. Нарушение обоняния по ВАШ снизилось с 10 баллов до 5 через 4 недели, и полностью восстановилось к 16-й и 52-й неделям (0 баллов). Нарушения сна и хронической усталости пациента через 1 месяц лечения не беспокоили. Показатель по опроснику SNOT-22 снизился с 62 до 25 баллов через 16 недель и до 7 баллов к 52-й неделе терапии.

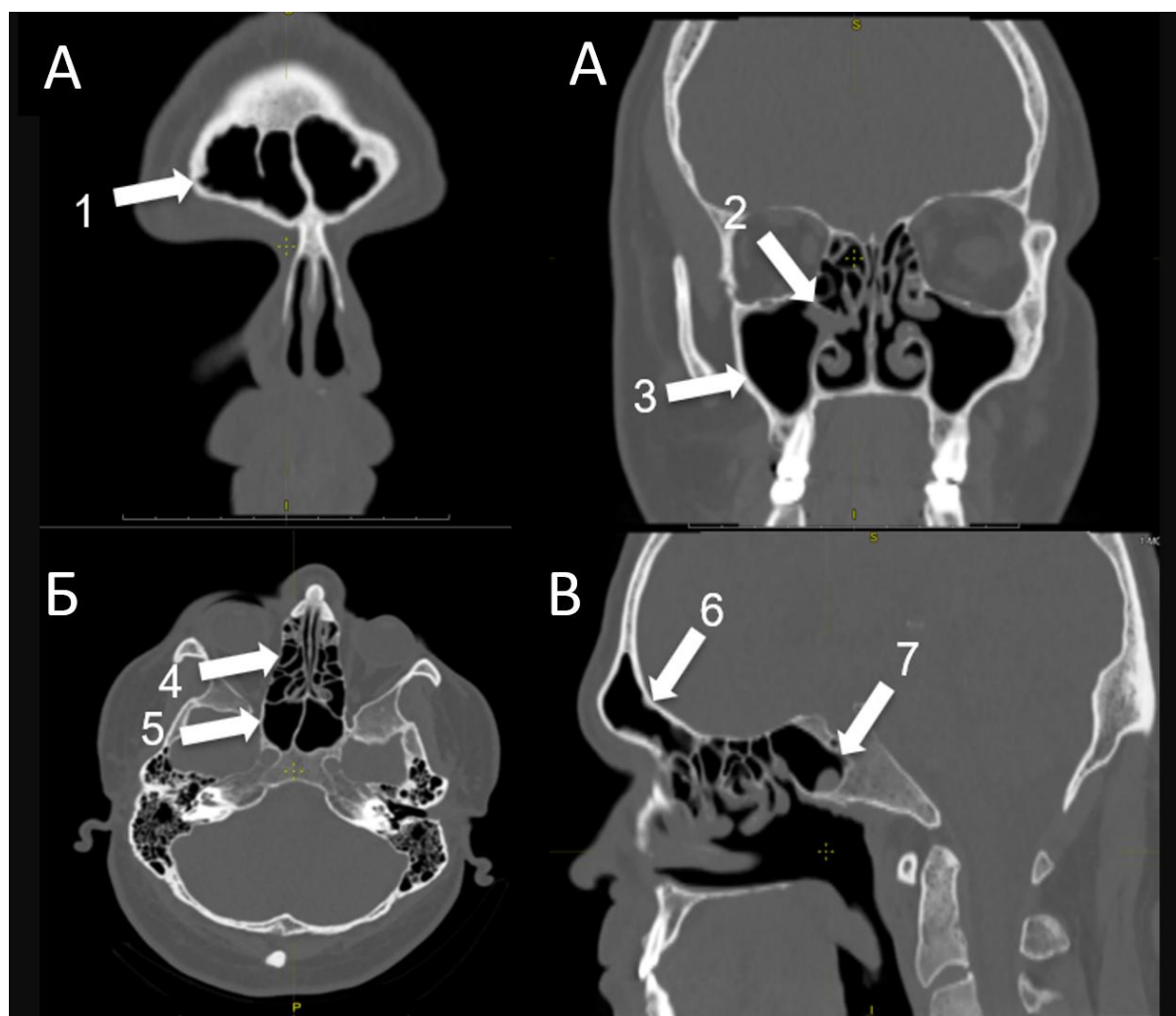
Эндоскопическая картина по шкале NPS отражала существенную динамику: к четвёртой неделе лечения объём полипозной ткани уменьшился до средних носовых ходов (4 балла по NPS), к 16-й неделе и к 52-й неделе сохранялись лишь единичные полипы в области среднего носового хода (2 балла по NPS), локализующиеся преимущественно у передней трети средней носовой раковины (Рисунок 26).



Примечание: Стрелками отмечены единичные полипы в области среднего носового хода. СН — средняя носовая раковина; НН — нижняя носовая раковина; П — носовая перегородка.

Рисунок 26 – Эндоскопическая картина полости носа пациента К. после года биологической терапии

Компьютерная томография околоносовых пазух после 16 недель терапии продемонстрировала значительное восстановление пневматизации околоносовых пазух, что отразилось в снижении балла по шкале Лунд–Маккея до 4. Такая же КТ-картина сохранялась и к 52-й неделе наблюдения. Небольшое утолщение слизистой оболочки было отмечено в правой клиновидной пазухе и в области соустьев верхнечелюстных пазух (Рисунок 27).



Примечание: А — коронарный срез: 1 — лобная пазуха, 2 — небольшое количество полипозной ткани, блокирующая соустье правой верхнечелюстной пазухи, 3 — левая верхнечелюстная пазуха; Б — аксиальный срез: 4 — клетки решетчатой пазухи, 5 — клиновидная пазуха; В — сагиттальный срез: 6 — лобная пазуха, 7 — клиновидная пазуха с пристеночным утолщением слизистой оболочки.

Рисунок 27 – Компьютерная томография околоносовых пазух пациента Р. через 52 недели терапии

Таким образом, у пациента с триадой Самтера и выраженным полипозным процессом, на фоне биологической терапии дупилумабом достигнуто полное

восстановление носового дыхания и обоняния, редукция полипозной ткани по эндоскопическим и лучевым данным, а также существенное улучшение показателей качества жизни.

Клинический случай №2

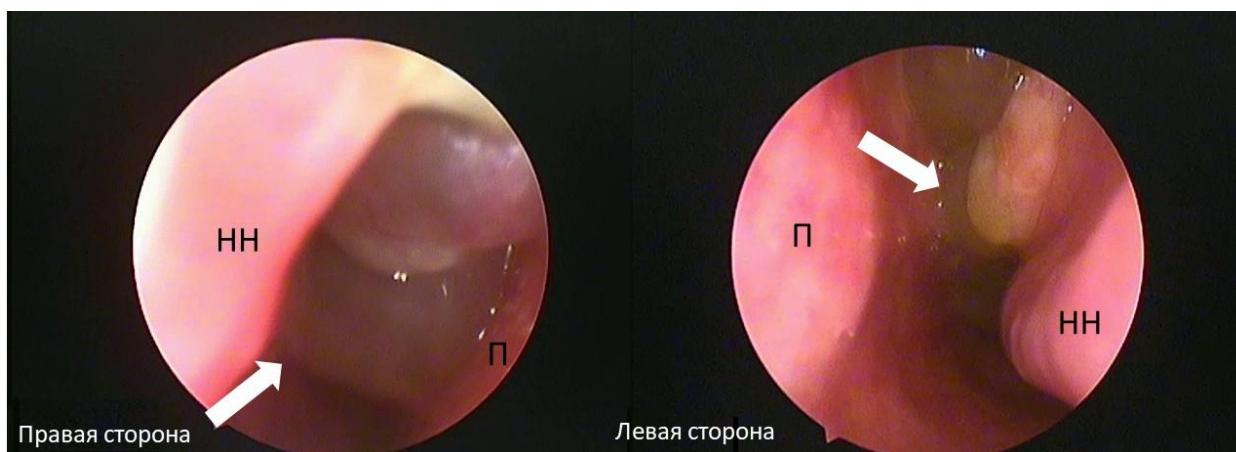
Пациент К., 60 лет, обратился в клинику болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в декабре 2022 г. с жалобами на затруднение носового дыхания с двух сторон, постоянное слизистое отделяемое из полости носа и ощущение стекания слизистого отделяемого по задней стенке глотки, отсутствие обоняния.

В анамнезе: на протяжении 33 лет страдает полипозным риносинуситом. За этот период пациент прошел 10 хирургических операций по поводу рецидивирующего ПРС с временным положительным эффектом. Последнее хирургическое вмешательство 8 лет назад. Также более 20 лет страдает среднетяжелой бронхиальной астмой. Аллергоанамнез не отягощен.

При осмотре: выраженность нарушения носового дыхания по визуально-аналоговой шкале пациент оценил на 10 баллов, нарушение обоняния и выраженность слизистого отделяемого из полости носа также оценил на 10 баллов, ощущение стекания слизистого отделяемого по задней стенке глотки беспокоили меньше – 7 из 10 баллов по ВАШ. Чувство давления в проекции околоносовых пазух и хроническая усталость практически не отмечались, их интенсивность составила 1 балл. Нарушения сна пациент оценил на 2 балла, а эпизоды головной боли — на 4 балла, что свидетельствует о наличии умеренного болевого синдрома.

Совокупная оценка по опроснику SNOT-22 до начала лечения составила 54 балла, что указывает на тяжёлое течение заболевания и значительное снижение качества жизни.

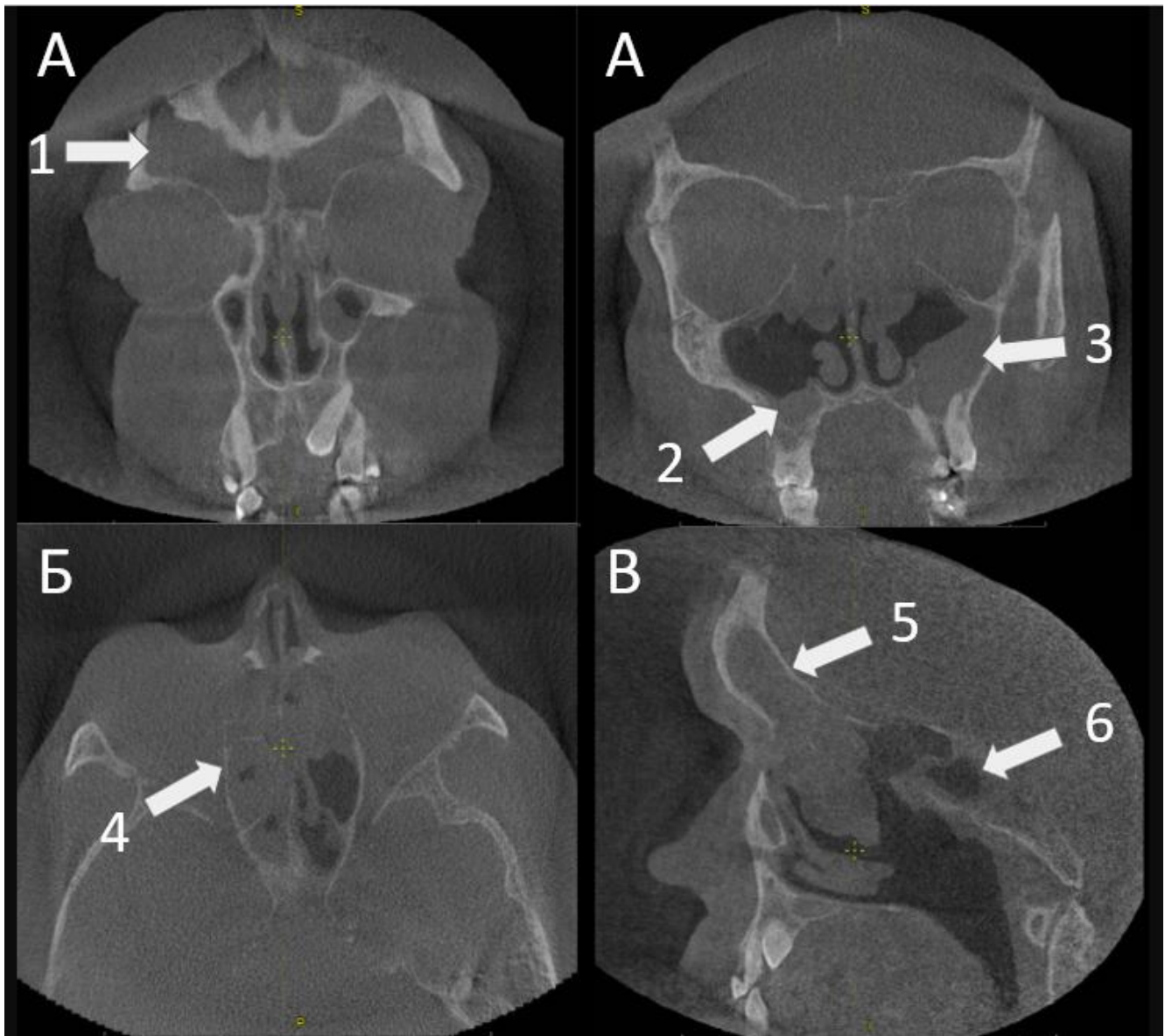
При эндоскопическом исследовании полипы в полости носа достигали средней трети нижней носовой раковины. Суммарный балл по шкале Nasal Polyp Score составил 6 (по 3 балла из 4 возможных для каждой стороны), что подтверждает выраженную распространённость полипозного процесса (Рисунок 28).



Примечание: НН — нижняя носовая раковина; П — носовая перегородка. Стрелками указана распространённость полипов в полости носа (средней трети нижних носовых раковин)

Рисунок 28 – Эндоскопическая картина полости носа пациента К. до лечения биологической терапии

Также была проведена компьютерная томография околоносовых пазух, результаты которой свидетельствуют о выраженных морфологических изменениях, характерных для длительного течения ПРС и многочисленных хирургических вмешательств в анамнезе. Отмечалось субтотальное заполнение мягкотканым содержимым обеих верхнечелюстных пазух, дополнительно отмечались дефекты медиальных стенок в среднем и верхнем отделах (справа до 15 мм, слева до 8 мм, послеоперационные изменения после неоднократных двусторонних гайморотомий). В передних стенках верхнечелюстных синусов также отмечаются дефекты: справа до 7,5х8,7 мм, слева – до 13,5х10 мм (состояние после операция на верхнечелюстных пазухах по Колдуэлл-Люку). Определяется тотальное заполнение передних клеток решетчатого лабиринта, субтотальное – задних. Часть клеток решетчатой кости не визуализируется (состояние после синусотомии). Лобные пазухи тотально заполнены мягкотканым содержимым. Клиновидная пазуха субтотально заполнена мягкотканым содержимым. В передней ее стенке также отмечаются дефекты в связи с предшествующими операциями (Рисунок 29).



Примечание: А — коронарные срезы: 1 — правая лобная пазуха (тотальное затемнение), 2 — правая верхнечелюстная пазуха (частичное затемнение, утолщение слизистой оболочки), 3 — левая верхнечелюстная пазуха (субтотальное заполнение). Б — аксиальный срез: 4 — решётчатый лабиринт (отсутствие пневматизации). В — сагиттальный срез: 5 — лобная пазуха (отсутствие пневматизации), 6 — клиновидная пазуха (частичное затемнение, утолщение слизистой).

Рисунок 29 – Компьютерная томография пациента К. с фиброзным типом полипов и множественными предшествующими хирургическими операциями до лечения биологической терапией

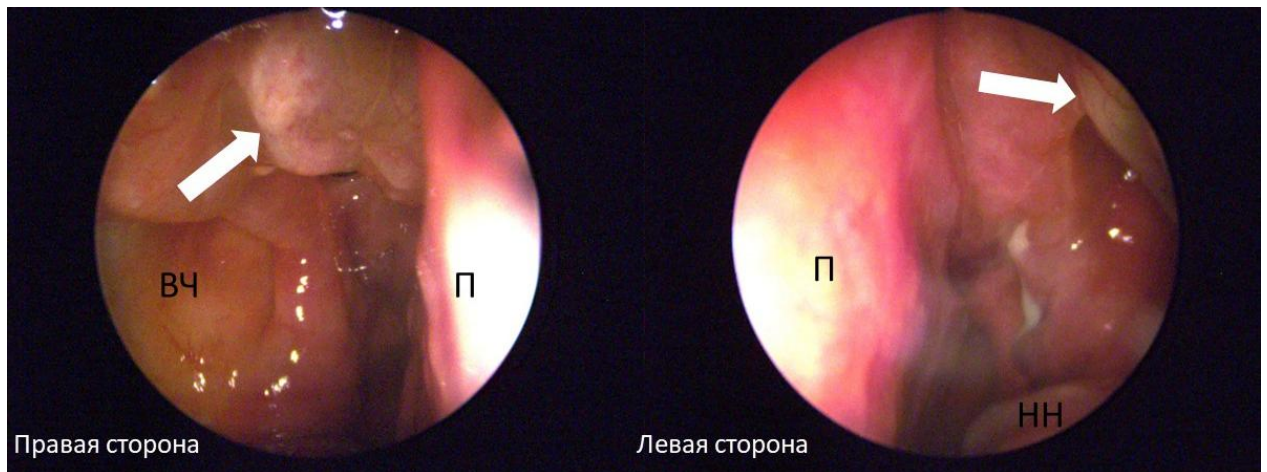
Пациенту была проведена биопсия полипозной ткани с последующим патоморфологическим исследованием.

Гистологическое исследование биоптатов полипозной ткани преддверия полости носа показало наличие отечной фиброзной ткани, частично полиповидной формы, местами покрытая эпителием респираторного типа с участками

выраженной десквамации, а также очагами метаплазии в многослойный плоский эпителий. Базальная мембрана утолщена и гиалинизирована. В подслизистом слое определялся диффузный воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, преимущественно периваскулярно и субэпителиально. При подсчёте клеточного состава среди 1300 клеток преобладали эозинофилы (46,15%), лимфоциты составляли 34,62%, плазматические клетки — 19,23%. Имелись очаговые склеротические изменения, а также слизистые железы с признаками кистозной трансформации и заполнением тканевым детритом. Был сделан вывод о фиброзном типе строения полипа у данного пациента.

При лечении биологической терапией препаратом дупилумаб в течение года отмечалось существенное снижение выраженности большинства клинических симптомов по шкале ВАШ. Так, степень нарушения носового дыхания снизилась с максимальных 10 баллов до 1 балла уже к 16-й неделе терапии, что свидетельствует о быстром восстановлении проходимости носовых ходов; выраженность слизистого отделяемого уменьшилась с 10 до 2–3 баллов; ощущение стекания слизи по задней стенке глотки — с 7 до 1 балла. Нарушение обоняния оставалось максимально выраженным на протяжении всего периода наблюдения (10 баллов). Ощущение боли и давления в области лица, а также головная боль и хроническая усталость купировались полностью к 4-й неделе, однако к 52-й неделе боли в лице и признаки усталости частично вернулись (4 и 3 балла соответственно). Нарушение сна также отмечалось преимущественно в начале терапии и к концу года достигло 3 баллов.

По опроснику SNOT-22 к 16-й и 52-й неделям отмечалось значительное улучшение качества жизни пациента — суммарный балл снизился до 27 и 16 соответственно. По результатам эндоскопического осмотра отмечена выраженная положительная динамика: от 6 баллов до терапии до 2 баллов через 52 недели лечения (Рисунок 30).



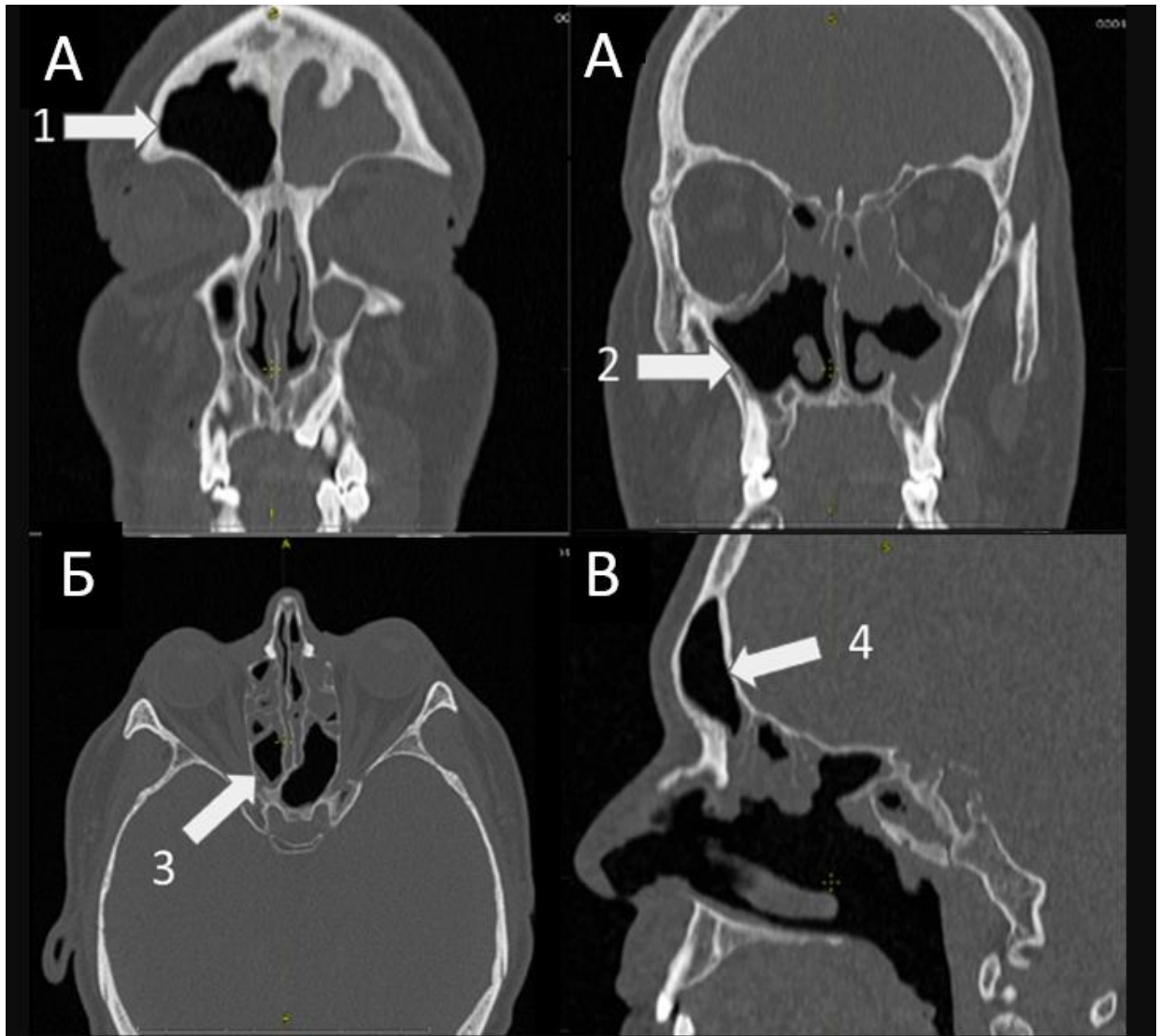
Примечание: Стрелками отмечены остаточные полипы в области верхнего носового хода. ВЧ — вход в верхнечелюстную пазуху; НН — нижняя носовая раковина; П — носовая перегородка.

Рисунок 30 – Эндоскопическая картина полости носа пациента К. после года биологической терапии

По результатам контрольной компьютерной томографии после 52 недель терапии дупилумабом отмечена положительная динамика состояния околоносовых пазух, однако степень изменений была ограниченной.

Мягкотканное содержимое в правой лобной пазухи значительно уменьшилось с наличием небольшого количества пристеночного утолщения в области фронто-этмоидального соустья, однако слева пневматизация пазухи отсутствовала. Также определяется частичное восстановление пневматизации решётчатого лабиринта и клиновидной пазухи при наличии отдельных участков мягкотканного содержимого. В верхнечелюстной пазухе справа отмечено значительное уменьшение мягкотканного содержимого и характеризуется наличием небольшого количества пристеночного утолщения слизистой оболочки. Слева – без значимых улучшений.

Динамика по шкале Лунда-Маккей была менее выраженной по сравнению с клиническими и эндоскопическими показателями: за период наблюдения (52 недели) показатель снизился лишь с 18 до 15 баллов. Такая ограниченная структурная регрессия обусловлена наличием стойких послеоперационных дефектов и фиброзных изменений, а также длительным течением полипозного риносинусита (Рисунок 31).



Примечание: А — коронарные срезы: 1 — лобная пазуха пневматизирована с наличием пристеночно утолщенной слизистой оболочки в области фронто-этмоидального соустья, отсутствие пневматизации слева, 2 — правая верхнечелюстная пазуха (небольшое утолщение слизистой оболочки, левая — без значимых изменений). Б — аксиальный срез: 3 — решётчатый лабиринт (частичное восстановление пневматизации, остаточные участки утолщения слизистой оболочки). В — сагиттальный срез: 4 — лобная пазуха (полная пневматизация).

Рисунок 31 – Компьютерная томография пациента К. с фиброзным типом полипов и множественными предшествующими хирургическими операциями через 52 недели лечения биологической терапией

Данный случай демонстрирует эффективность биологической терапии в отношении большинства симптомов хронического полипозного риносинусита даже у пациентов с длительным анамнезом и выраженными морфологическими изменениями слизистой оболочки, однако подчёркивает стойкость нарушения обоняния и ограниченную регрессию полипозной ткани в околоносовых пазухах у данной категории больных.

3.8. Алгоритм ведения больных полипозным риносинуситом с использованием биологической терапии

На основе данных нашего исследования и данных международных исследований нами был разработан алгоритм ведения пациентов с ПРС и сопутствующей БА.

Согласно разработанному алгоритму на первом этапе лечения проводится анализ эффективности интраназальной глюкокортикостероидной терапии. В случае наблюдаемого пациентом и врачом положительной динамики, рекомендуется продолжить текущее лечение. При отсутствии значимого эффекта (выраженная назальная обструкция проводится дополнительная стратификация пациентов на основе клинических, эндоскопических и лабораторных критериев тяжести заболевания. Решение о хирургическом лечении или биологической терапии основывается на количестве критериев, указывающих на выраженное T2 воспаление и тяжесть течения полипозного риносинусита.

Производится оценка следующих критериев:

- При помощи передней риноскопии или эндоскопического исследования полости носа оценивается степень обструкции носовых ходов полипозной тканью (по данным NPS ≥ 5) и при помощи компьютерной томографии околоносовых пазух степень поражения ОНП (Лунд-Маккей ≥ 12).
- Признаки T2 воспаления: эозинофилы в крови более $0,4 \times 10^9/\text{л}$ или IgE более 100 МЕ или эозинофилы в тканях ≥ 10 в 5 полях зрения при увеличении $\times 400$
- По данным опросника SNOT-22 ≥ 40 баллов
- Выраженное нарушение обоняния, отмечаемое пациентом или при помощи дополнительных методов обследования
- Наличие показаний к назначению системной глюкокортикостероидной терапии

Если у пациента менее 3 вышеперечисленных критериев тяжести заболевания, рассматривается возможность хирургического лечения. В случаях,

когда присутствуют ≥ 3 критериев, оценивается тяжесть бронхиальной астмы и необходимость использования ингаляционных ГКС.

При легкой степени бронхиальной астмы, не требующей ингаляционной терапии, хирургическое лечение стоит рассмотреть в качестве основной тактики.

При сопутствующей БА среднетяжелой и тяжелой степени (особенно неконтролируемой) рекомендуется назначение биологической терапии.

При средней степени БА необходимо провести анализ предшествующего хирургического лечения. В случае его отсутствия рекомендуется рассмотреть назначение биологической терапии, поскольку таких пациентов данное лечение оказывает наибольший эффект уже с первого укола.

Наличие хирургического лечения требует дополнительного анализа времени возникновения рецидива, наступившего с момента последней операции и удовлетворяющем 3 из 5 критериев, указанных в Шаге 2. В случае, если рецидив ПРС произошел в течение ≤ 3 лет после последней операции, целесообразно рассмотреть назначение биологической терапии. В случае более позднего рецидива (>3 лет) при стабильном течении бронхиальной астмы предпочтение отдается повторному хирургическому лечению. При наличии признаков ухудшения БА — приоритетным вариантом остаётся биологическая терапия.

Данный временной интервал был выбран на основании анализа данных National CRS Surgery Audit, который показал, что, если симптомы ПРС возвращаются в течение трёх лет после предыдущей операции, риск рецидива ПРС и необходимости повторной эндоскопической операции на околоносовых пазухах в ближайшие 5 лет значительно выше, чем при более длительном интервале ремиссии [102], а также на основании пост hoc анализа исследований SINUS-24 и SINUS-52 Hopkins C. и соавт. (2023) где было показано, что у пациентов с более коротким промежутком после последней эндоскопической операции на околоносовых пазухах (менее 3 лет) дупилумаб оказывал наибольшую эффективность в уменьшении размеров полипов и улучшение КТ-оценки пазух по сравнению с пациентами, у которых после операции прошло ≥ 5 лет [82]. Таким образом, короткий интервал между операцией и рецидивом рассматривается как

маркер агрессивного течения заболевания с выраженным T2-воспалением, и как предиктор лучшего ответа на биологическое лечение (Рисунок 32).

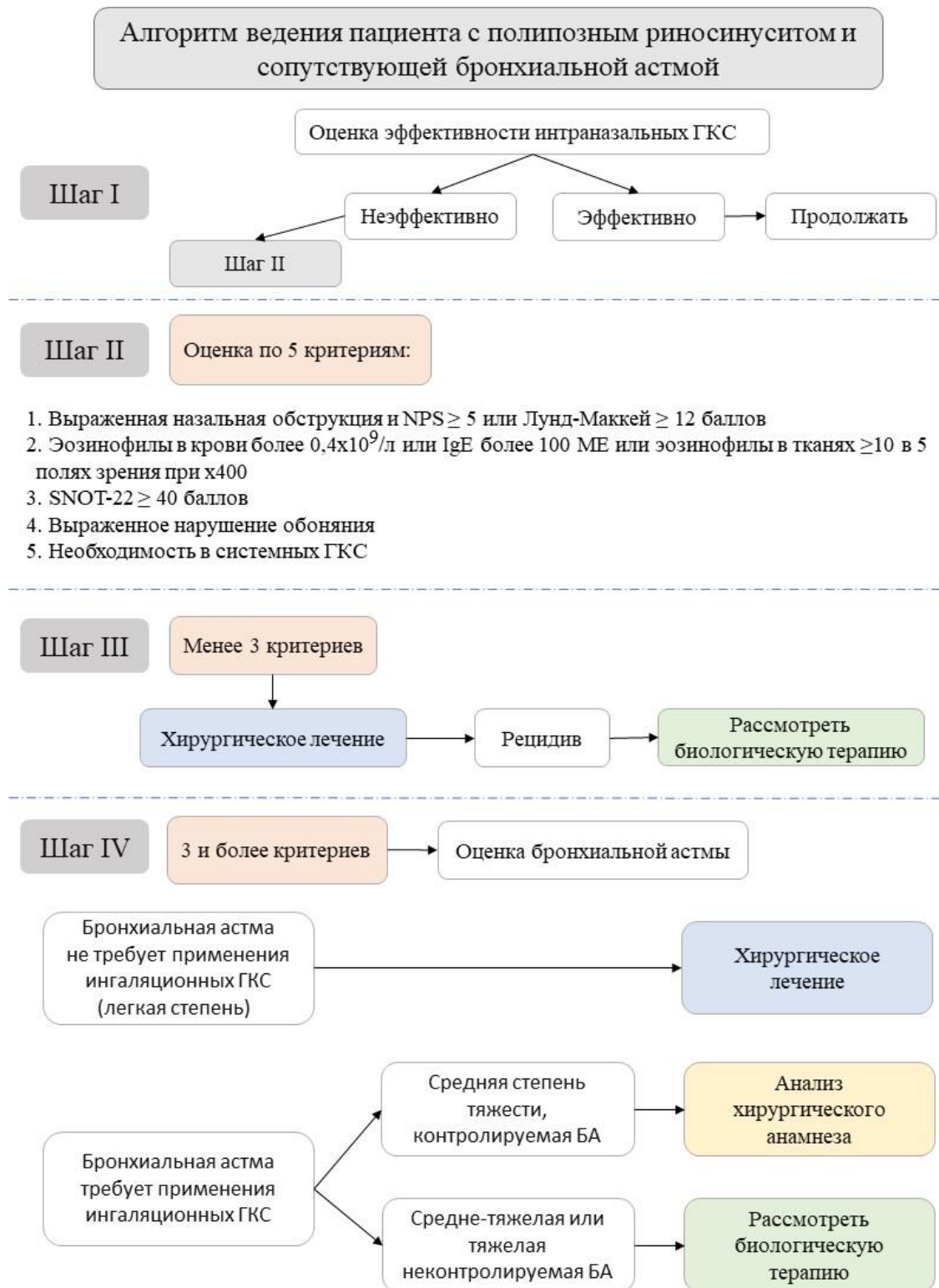


Рисунок 32 – Алгоритм ведения пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой (Шаги I-IV)

Результаты нашего исследования показали связь данных особенностей с патоморфологическими изменениями слизистой оболочки, возникающие после хирургического лечения. У пациентов с однократным оперативным лечением отмечалось наличие небольших очагов фиброзной ткани и происходило увеличение количества эозинофилов в полипозной ткани полости носа, что по данным различных исследований является фактором тяжелого течения ПРС [114, 134, 152]. При многократных рецидивах и последующих операциях фиксировались явления выраженного фиброзного ремоделирования слизистой оболочки и снижение количества эозинофилов, что потенциально снижает эффективность биологической терапии, нацеленной на медиаторы T2-воспаления.

Дополнительной причиной для стратификации пациентов по срокам рецидива является высокая стоимость биологической терапии (в среднем в 10 раз выше по сравнению с однократной эндоскопической операцией на околоносовых пазухах [62]), что требует всестороннего учёта клинико-патофизиологических факторов с целью выделения пациентов, у которых ожидается как выраженный клинический, так и экономически обоснованный эффект от терапии.

Таким образом, при рецидиве ПРС в течение ≤ 3 лет после операции, целесообразно рассмотреть назначение биологической терапии, поскольку короткий интервал между операцией и рецидивом свидетельствует о высокой активности заболевания и демонстрирует наибольшую чувствительность к терапии дупилумабом. Напротив, при более длительном интервале от последнего вмешательства (> 3 лет) и стабильном течении БА - может указывать на менее агрессивное течение болезни или на недостаточную эффективность/объем предшествующего хирургического вмешательства. В таких случаях повторное хирургическое лечение остаётся оправданным вариантом, поскольку позволяет устранить анатомические причины рецидива симптомов (например, неполная санация или рестеноз естественных соустьев); восстановить вентиляцию и дренаж околоносовых пазух; улучшить доступ для последующей местной терапии (интраназальные ГКС) (Рисунок 33).

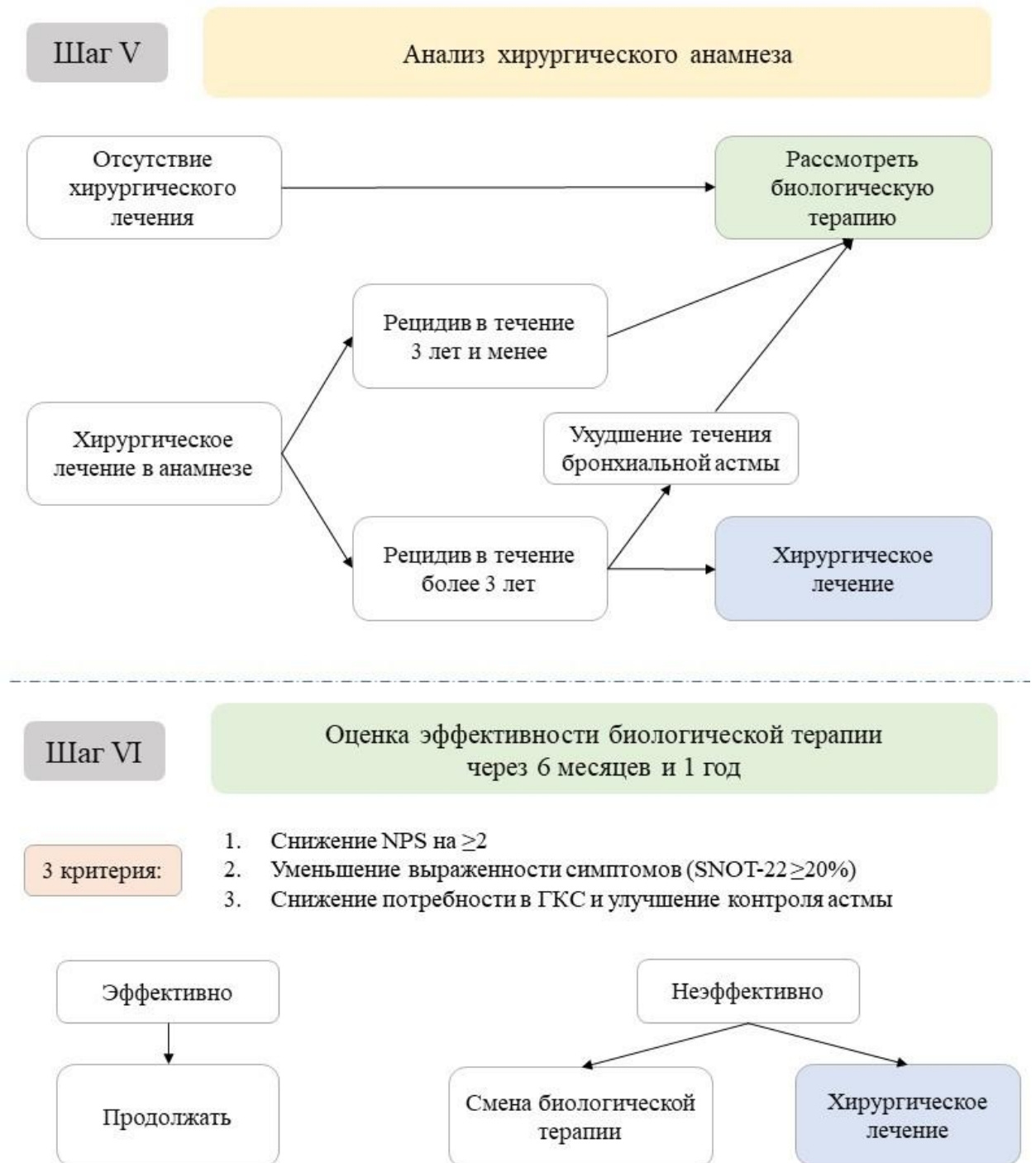


Рисунок 33 – Алгоритм ведения пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой (Шаги V-VI)

Следует также учитывать, что у пациентов с длительными ремиссиями хирургическая тактика может быть более экономически целесообразной в долгосрочной перспективе, по сравнению с биологической терапией и менее обременительной для пациента и здравоохранения, поскольку не будет

необходимости в приеме препаратов биологической терапии пациентом каждые 2 недели.

Однако при рецидиве ПРС спустя ≥ 3 лет после операции не исключается возможность биологической терапии в будущем. Выбор в пользу биологической терапии является приоритетным при наличии факторов, указывающих на выраженное Т2-воспаление, ухудшение течения бронхиальной астмы или невозможность выполнения хирургического лечения.

Через 6 месяцев и к концу 1 года лечения необходимо провести оценку эффективности биологической терапии. Критериями положительного ответа на терапию являются уменьшение размеров полипов полости носа, снижение выраженности клинических симптомов и уменьшение потребности в системных глюкокортикостероидах.

Эффективность лечения оценивается по следующим параметрам:

- Снижение баллов по шкале Nasal Polyp Score (NPS) на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует об уменьшении полипозной ткани в полости носа.
- Уменьшение выраженности симптомов согласно опроснику SNOT-22 на $\geq 20\%$, что отражает субъективное улучшение состояния пациента.
- Снижение потребности в системных глюкокортикостероидах или полная отмена их применения, что подтверждает противовоспалительное действие терапии и ее достаточную эффективность для контроля заболевания.

При подтвержденной эффективности необходимо продолжить назначенную биологическую терапию. При отсутствии улучшения или незначительном эффекте рассматривается возможность смены биологической терапии или проведение хирургического лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании была проведена оценка эффективности биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой в зависимости от их предшествующего лечения. Полученные результаты показали, что терапия дупилумабом приводит к значимому снижению выраженности симптомов, уменьшению полипозной ткани и улучшению состояния околоносовых пазух у всех пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой. Данные общей эффективности дупилумаба в нашем исследовании согласуются с результатами рандомизированных исследований LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52 [79].

Однако в нашем исследовании сравнительный анализ исследуемых групп показал, что пациенты без предшествующих операций отмечали более выраженное и быстрое улучшение в течение первых недель терапии, особенно по таким жалобам как нарушение носового дыхания, слизистое отделяемое из полости носа и ощущение стекания слизи по задней стенке глотки. У пациентов без хирургического вмешательства наблюдалось двукратное снижение заложенности носа (с 9,4 до 4,6 баллов по ВАШ) уже на первой неделе, тогда как у пациентов с предшествующими операциями улучшение было менее выраженным – с 9,2 до 6,5 баллов для групп с одной операцией и несколькими операциями. К 16-й и 52-й неделям различия между группами нивелировались, однако в группе пациентов с хирургическим анамнезом регресс симптомов происходил медленнее и оставался менее выраженным.

Сходные результаты представлены и в исследовании Ottaviano и соавт. (2022) где у пациентов без оперативного анамнеза в первые месяцы (Т1-Т3) также наблюдалось более выраженное снижение заложенности носа по сравнению с группой после хирургических вмешательств ($p=0,01$). Аналогично нашим данным, в данном исследовании к последующим точкам наблюдения (Т9–Т12) выявленные различия между группами во многом нивелировались [76], подтверждая, что

хирургическое лечение ПРС в анамнезе прежде всего влияет на скорость первоначального ответа на терапию, но не препятствует значительному регрессу симптомов на более отдалённых сроках [13].

Анализ динамики таких жалоб как нарушение сна, частая головная боль и чувство давления в области лица показал наибольшие значения до лечения у пациентов третьей группы, наименьшие - у пациентов без операции. Однако в ходе лечения значимые отличия в течение первого года лечения наблюдались только у последнего. Давление в области лица через 1-2 недели не отмечалось пациентами первой группы, в отличие от второй и третьей группы, где такие результаты были получены только через 16 недель. Хроническая усталость была наименее специфическим симптомом с отсутствием значимых отличий между группами.

Также отмечалась высокая эффективность дупилумаба в восстановлении обоняния. До начала терапии полная потеря обоняния была зарегистрирована у 63 из 65 пациентов, однако уже к 2-й неделе отмечалось существенное улучшение, что подтверждается снижением среднего балла по шкале ВАШ. Динамика восстановления обонятельной функции была схожей у большинства пациентов вне зависимости от хирургического анамнеза. Исключение составили лишь два пациента третьей группы, у которых обоняние не восстановилось в течение всего года лечения.

В то же время прослеживалась закономерность более медленного достижения ключевых пороговых показателей (8 и 5 баллов по шкале ВАШ) у больных с предшествующими хирургическими вмешательствами. Так, медианное время восстановления до 8 баллов у пациентов первой группы составило всего 7 дней, тогда как во второй и третьей группах достигало 17 и 27 дней соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе сроков достижения 5 баллов по шкале ВАШ. Наиболее выраженные различия фиксировались в ранние сроки (14-й и 30-й дни терапии), когда в группе без хирургического анамнеза доля пациентов, достигших 8 баллов, была максимально высокой, а показатель менее 5 баллов регистрировался более чем у половины больных. В группах с множеством

хирургических вмешательств эти показатели оставались статистически ниже, что указывает на более длительный период восстановления обоняния.

Вместе с тем к концу первого года лечения 100% пациентов первой и второй групп достигли 8 баллов, а в третьей группе этот показатель приблизился к 90%, и у большинства больных обоняние стабильно сохранялось на благоприятном уровне к концу наблюдения. Таким образом, несмотря на более медленное раннее восстановление обонятельной функции у оперированных пациентов, к 52-й неделе терапии показатели обоняния во всех группах демонстрировали сопоставимые уровни улучшения. Полученные данные подтверждают, что дупилумаб обеспечивает значимое и долговременное восстановление обоняния, а наличие хирургического анамнеза влияет в первую очередь на скорость, но не на конечные результаты терапии.

Стоит отметить, что одновременно с нашим исследованием, в многоцентровом наблюдательном исследовании IV фазы DUPIREAL было также показано, что пациенты без оперативного вмешательства в анамнезе отмечают восстановление обоняния быстрее, чем пациенты, прошедшие ранее хирургическое лечение. Однако, авторы данного исследования отметили более быстрое снижение NPS и SNOT-22 среди пациентов, ранее перенёсших операцию, но данная разница была невелика и мало носила клинически значимый характер. Отдельно стоит отметить, что на 648 пациентов без операции в анамнезе наблюдалось лишь 8,6% исследуемых, что снижает репрезентативность данных этой группы [69].

В нашем исследовании при анализе динамики изменения качества жизни пациентов по данным SNOT-22 статистически значимых различий между группами к концу первого года лечения также не отмечалось. Разница между первой группой и второй и третьей составила в среднем 4-5% (85,6% против 80,4% и 81,3% соответственно). Среди всех групп через 16 недель качества жизни в среднем улучшилось на 49 баллов с $68,72 \pm 19,65$ баллов до $19,65 \pm 9,21$ балла и на 57 баллов через 52 недели до $12,17 \pm 6,92$.

Результаты различных исследований, изучающих эффективность дупилумаба в лечении ПРС доказали высокую эффективность данного препарата в

улучшении показателей SNOT-22 в течение первого года наблюдений. В исследовании Mocellin и соавт. (2023) значительное улучшение наблюдалось уже через 15 дней после начала терапии, а через 6 месяцев снижение показателя SNOT-22 составило -33,10 пункта ($p<0,001$) [148]. Аналогичные результаты получены в работе Napolitano и соавт. (2021), где на 16-й неделе терапии показатель SNOT-22 снизился с $35,9 \pm 19,11$ до $12,85 \pm 6,31$, а через 24 недели составил $10,71 \pm 7,29$ ($p<0,01$), что также подтверждает стойкую клиническую пользу терапии дупилумабом [67]. В исследовании Kilty и Lasso (2024) средний показатель SNOT-22 через 1 год терапии снизился с $61,1 \pm 22,91$ до $16,75 \pm 13,86$, что свидетельствует о выраженной и устойчивой положительной динамике симптомов в течение первого года лечения [118]. Данные результаты демонстрируют, что дупилумаб обеспечивает клинически значимое и долговременное улучшение состояния пациентов с ПРС, особенно в отношении таких симптомов, как нарушение носового дыхания, снижение обоняния и общее качество жизни [11].

Отдельно отметим исследование Galetti и соавт. (2023), где через 6 месяцев средний показатель SNOT-22 снизился на 37 пунктов, а через 12 месяцев на 50 пунктов ($p<0,001$), что демонстрирует стабильное и прогрессирующее улучшение в течение года терапии. В данном исследовании также проводилось сравнение эффективности терапии между оперированными ранее пациентами и пациентами без предшествующего хирургического лечения. После 6 и 12 месяцев лечения дупилумабом обе группы достигли сопоставимого снижения SNOT-22 ($p<0,001$), что свидетельствовало об одинаково выраженном клиническом улучшении независимо от наличия или отсутствия в анамнезе эндоскопического вмешательства, что также согласуется с нашим исследованием [75].

В то же время, в работе Galletti и соавт. (2023) детальный анализ динамики состояния полости носа по шкале Nasal Polyp Score не выявил существенных различий между группами пациентов, что контрастирует с нашими результатами, где именно по NPS прослеживалась несколько более лучшие результаты у пациентов без предшествующего оперативного вмешательства, не зависящие от типа полипа [75].

В начале лечения все группы пациентов имели сопоставимо высокие значения NPS (6,57–6,95 балла), что подтверждало выраженную полипозную обструкцию. Тем не менее, уже к четвёртой неделе лечения дупилумабом, NPS достоверно снижался: наиболее существенно — у пациентов без оперативного вмешательства (3,5 балла; $p < 0,05$), тогда как в группах с одним или несколькими операциями показатели оставались выше (4,5 и 4,3 баллов по NPS, соответственно). Более того, статистически значимые межгрупповые различия сохранялись не только на ранних сроках, но и на 16-й и 52-й неделях терапии. Уменьшение NPS составило 77% (3,2 балла по NPS) в первой группе и 56% (во второй и третьей) ($p < 0,001$), что отличало объективные данные эндоскопического исследования от динамики субъективных жалоб, где различия между подгруппами нивелировались раньше.

Аналогичная тенденция была выявлена при анализе состояния околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккей, где к 16-й и 52-й неделям пациенты без предшествующих операций продемонстрировали наиболее выраженное улучшение, достигая 78% против 63% и 55% в других группах.

В исследовании Hopkins и соавт. (2021) отмечается, что пациенты с более частыми операциями нередко имеют более агрессивное течение заболевания и было показано, что наиболее выраженный эффект биологической терапии по данным NPS и Лунд-Маккей отмечается у пациентов, у которых последнее хирургическое лечение проводилось менее чем за 3 года до начала терапии дупилумабом, чем те, у кого операция была >5 лет назад [82].

Сравнительный анализ показал, что у пациентов второй и третьей группы средняя длительность полипозного риносинусита была статистически больше по сравнению с группой без хирургического анамнеза. У лиц, перенесших одну операцию, длительность заболевания в среднем превышала 10 лет, а период после последнего вмешательства составлял порядка 8–10 лет, тогда как в подгруппе с несколькими операциями заболевание продолжалось более 15 лет, а сроки от последней операции в среднем составляли 4,5 года.

В анализе данных SINUS-24 и SINUS-52, проведенном Hopkins C. и соавт. (2021), также показано, что пациенты, перенёсшие несколько операций, отличались более коротким периодом ремиссии после последнего вмешательства и удлинённым анамнезом заболевания по сравнению с теми, у кого в истории была лишь одна операция. При этом при оценке эффективности дупилумаба по NPS и шкале Лунд-Маккея наиболее выраженный эффект отмечался у пациентов с интервалом менее трёх лет после последнего оперативного лечения, а само количество перенесённых операций не имело статистически значимой корреляции с клиническими исходами [82].

Эти данные указывают на хронический, рецидивирующий характер воспалительного процесса и более частую потребность в оперативной коррекции у больных с длительным анамнезом, что согласуется с литературными данными о том, что при тяжёлой T2-воспалительной форме ПРС часто наблюдаются частые рецидивы и неоднократные хирургические вмешательства [46, 47, 86].

Разница в длительности заболевания и кратности хирургических вмешательств отражалась не только на клинических показателях, но и на морфологических особенностях полипозной ткани. Результаты проведенного исследования демонстрируют эффект трансформации полипозного риносинусита под влиянием хирургического вмешательства и длительности полипозного процесса. У пациентов без операций преобладали отёчные полипы, у пациентов после одного хирургического вмешательства чаще встречались эозинофильные полипы, а у пациентов с двумя и более операциями в анамнезе были выявлены преимущественно эозинофильные и фиброзные полипы.

Отёчные полипы, в большинстве случаев, встречающиеся у пациентов без наличия хирургического лечения в анамнезе, характеризовались исключительно рыхлой волокнистой тканью с выраженным отеком стромы и наименьшим количеством эозинофилов, в среднем занимающих около 25% среди всех остальных клеток, что указывает на относительно «раннюю» стадию воспаления и ремоделирования слизистой оболочки полости носа.

Эозинофильные полипы преобладали у пациентов с одной операцией в анамнезе, а также у части пациентов, перенесших 2-3 хирургического вмешательства. Полученные данные позволяют предположить, что хирургическое удаление полипов, длительное течение заболевания и последующий рецидив полипозного риносинусита при сопутствующей бронхиальной астме сопровождаются более выраженным вовлечением эозинофильного звена воспаления (среднее содержание эозинофилов — 56%), а также более активными процессами ремоделирования тканей, что проявляется выраженной десквамацией и метаплазией эпителия, усиленной васкуляризацией и наличием очаговых зон фиброза.

Фиброзные полипы наиболее часто встречались при длительном течении полипозного риносинусита и большом количестве оперативных вмешательств. Данному типу назальных полипов было свойственно более плотное строение стромы с широкими тяжами фиброзной ткани и большое количество расширенных желез. Корреляционный анализ выявил положительную зависимость между наличием фиброзной ткани и железистых структур в полипозной ткани и менее выраженной клинической динамикой по шкале Лунд-Маккея.

Стоит отметить, что при отечных полипах визуализировались только одиночные фибробласты, при однократном вмешательстве — небольшие зоны фиброза, а при фиброзных — выраженные, что позволяет предполагать, что даже единичная операция может усиливать эозинофилию в тканях и активировать фибробласты с дальнейшим увеличением ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и увеличением фиброзных тканей.

На тканевом уровне каждое хирургическое вмешательство напрямую влияет на гистологическую картину полости носа поскольку за счет удаления пораженной ткани запускается каскад заживления ран, включая активацию врождённого иммунитета, высвобождение факторов роста (TGF- β , PDGF и др.) и привлечение клеток воспаления для реконструкции слизистой [43, 108, 113, 170]. Сразу после оперативного вмешательства в области слизистой возникает раневая реакция: формируется грануляционная ткань с обилием новообразованных капилляров и

фибробластов, что является физиологической частью заживления с выделением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулируя рост новых сосудов [163]. В то же время сама полипозная ткань изначально характеризуется изменениями сосудистого русла: в строме полипов обнаруживают расширенные тонкостенные капилляры и венулы, свидетельствующие о хронической сосудистой гиперплазии и повышенной проницаемости сосудов, с дальнейшей утратой перицитов в микрососудах, что ведёт к нарушению сосудистого барьера и формированию отека [88, 127].

В процессе заживления происходит реорганизация капиллярной сети с появлением молодых сосудов, которые со временем либо регрессируют, либо созревают, восстанавливая нормальный сосудистый рисунок. Однако при продолжающемся воспалении (например, при астме или аллергической реактивности) патологический ангиогенез может сохраняться, способствуя васкуляризации и рецидиву полипозной ткани [82, 92, 99]. В рецидивных полипах нередко отмечается усиленная экспрессия факторов ангиогенеза, что поддерживает рост новой сосудистой сети и способствует их дальнейшему развитию, что мы обнаруживаем у пациентов второй и третьей группы с эозинофильными (в большей степени) и фиброзным типом полипов. Как в нашем исследовании, так и по данным мировой литературы повторные операции при ПРС ассоциированы с повышением эозинофилов в ткани полипов и более рефрактерным течением болезни – у таких пациентов отмечается быстрый рецидив роста полипов, связанный с продолжающейся активностью иммунной системы [167], а также по данным Руо и Kim (2021) именно увеличение эозинофилов коррелирует с увеличением стромального фиброза [134].

Также в формировании фиброзной ткани и ремоделировании полипозной ткани может играть высокая персистенция внеклеточного белка – периостина [128, 129]. Как показано в работе Ninomiya T. и соавт. экспрессия периостина в назальных полипах возрастает у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциируясь с воспалением Т2-типа и коррелируя с уровнем эозинофилов в крови и эозинофильной инфильтрацией ткани [130]. Другие исследования

свидетельствуют, что чем выше концентрация периостина, тем тяжелее протекает полипозный риносинусит [94, 105, 160]. Так, в работе Свистушкина В.М. и соавт. (2021) установлено, что высокая сывороточная концентрация периостина в сочетании с эозинофилией в крови и назальном секрете сопряжена с повышенным риском раннего рецидива полипозного риносинусита [23]. Кроме того, в исследовании Suzuki I. и соавт. указывается, что, хотя дупилумаб даёт выраженный положительный эффект, избыточное содержание периостина в остаточных полипах может уменьшать эффективность терапии, что согласуется с полученными нами результатами [138].

Одновременно с этим, исследования показывают, что у тяжёлых эозинофильных форм нередко добавляется нейтрофильный компонент, что коррелирует с неблагоприятными исходами оперативного вмешательства и переходу к смешанному типу воспаления [134, 167, 170, 172]. Стоит отметить, что и в нашем исследовании данный феномен также отмечался. Единичные нейтрофилы были обнаружены у 4 пациентов второй группы и 3 пациентов третьей группы, однако эозинофильный компонент был более выраженный [5].

Многофакторный линейный регрессионный анализ и корреляционный анализ показали, что наибольшее влияние на эффективность биологической терапии дупилумабом оказывают предшествующие хирургические вмешательства и длительность заболевания. Наличие операций в анамнезе имело выраженное отрицательное влияние на уменьшение полипозной ткани в полости носа по данным NPS ($B=-3,91$, $p<0,001$) и в околоносовых пазух по шкале Лунд-Маккей ($B=-2,97$, $p=0,003$), подтверждая данные корреляционного анализа ($r=-0,54$ и $r=-0,46$ соответственно, $p<0,001$). Дополнительно было показано, что чем больше времени прошло с последнего хирургического вмешательства, тем менее выраженным был эффект терапии, ($B=-0,28$, $p=0,012$; $r=-0,35$, $p<0,001$), что может свидетельствовать о прогрессирующем ремоделировании слизистой оболочки. Длительность заболевания также оказывала статистически значимое отрицательное влияние как на регресс полипов ($B=-0,18$, $p=0,045$; $r=-0,28$, $p<0,05$), так и на восстановление околоносовых пазух ($B=-0,35$, $p=0,002$; $r=-0,46$, $p<0,001$),

что подтверждает гипотезу о снижении терапевтического ответа при длительном течении заболевания. В отличие от этих факторов, наличие аспириновой триады и уровень эозинофилов в периферической крови не продемонстрировали значимой связи с динамикой лечения полипозного риносинусита ($p > 0,05$), что согласуется с мировыми исследованиями последних лет [68, 161].

При этом у большинства пациентов наблюдалось временное повышение уровня эозинофилов в крови. Данное явление носило преходящий характер и не сопровождалось клиническими проявлениями, что объясняется механизмом действия дупилумаба, ингибирующего эотаксин-3 и тем самым препятствующего миграции эозинофилов из кровотока в ткань полипа [145]. При этом лишь у двух пациентов показатели эозинофилов превышали порог гиперэозинофилии ($1,5 \times 10^9/\text{л}$); у обоих в течение трёх месяцев этот показатель спонтанно вернулся к нормальным значениям. Во многих исследованиях подчёркивается, что такая транзиторная эозинофилия, как правило, носит преходящий характер: показатели возвращаются к исходным значениям в течение нескольких месяцев даже без изменения схемы терапии [31, 103, 117]. Только в редких случаях требуется более пристальное наблюдение или совместная консультация с ревматологом или пульмонологом (при подозрении на системное вовлечение) [73, 144].

Полученные данные свидетельствуют о том, что хирургический анамнез и длительность заболевания являются ключевыми предикторами эффективности дупилумаба, что подчеркивает необходимость учитывать эти факторы при выборе тактики лечения и прогнозировании ответа на терапию.

Учитывая вышеприведенные данные, нами был разработан алгоритм лечения ПРС и ведения пациентов, страдающих полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой (Рис. 24.).

В первую очередь при диагностике ПРС и обследования бронхиальной астмы учитывается рефрактерность к лечению интраназальными глюкокортикостероидами.

В случае неэффективности данного лечения необходимо оценить тяжесть ПРС и признаки Т2 воспаления. К первому относятся выраженная назальная

обструкция, что включает в себя наличие пациентом жалобы на выраженное нарушение носового дыхания или полное его отсутствие, а при эндоскопическом исследовании полости носа - NPS более 5 баллов или при проведении компьютерной томографии - выраженное поражение околоносовых пазух (по шкале Лунд-Маккей более 12 баллов). Также учитывается выраженное снижение качества жизни (по данным SNOT-22 более 40 баллов), нарушение обоняния и необходимость в применении системных ГКС. Также важно учитывать признаки Т2 воспаления, к которым относятся: эозинофилия крови (абсолютное содержание эозинофилов более $0,4 \times 10^9/\text{л}$, но не более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ или IgE более 100 МЕ или наличие более 10 эозинофилов в 5 полях зрения при увеличении 400. Рекомендуемое ограничение в $1,5 \times 10^9/\text{л}$ эозинофилов в крови до начала лечения связаны с тем, что на фоне терапии дупилумабом в большинстве случаев наблюдается дальнейшее повышение эозинофилов в крови. Несмотря на то, что по данным различных исследований эффективность биологической терапии не зависит от исходного уровня эозинофилов [70, 71, 74 158], высокая эозинофилия при исходном высоком уровне в некоторых случаях может привести к эозинофильной пневмонии [66, 74], во избежание которой возможно стоит рассмотреть другой вид биологической терапии.

По данным российских клинических рекомендаций по полипозному риносинуситу 2024 года, консенсусов EPOS-2020 и EUFORIA [6, 90, 91] и исследований ведения пациентов с полипозным риносинуситом до назначения биологической терапии предлагается проведение одной [132] или двух операций [89].

В нашем алгоритме мы более детализировано рассмотрели выбор лечения ПРС для пациентов с двумя Т2 заболеваниями (полипозный риносинусит и бронхиальная астма). В случае наличия менее 3 вышеописанных критериев или легкой степени бронхиальной астмы и при наличии показаний к оперативному лечению стоит отнести предпочтение к хирургическому лечению ПРС. При наличии 3 и более критериев необходимо оценить течение бронхиальной астмы. В случае среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА рекомендуется

использовать биологическую терапию. В случае средней степени тяжести необходима оценка хирургического анамнеза. В нашем исследовании было показано, что при наличии всех вышеперечисленных критериев у пациентов с отсутствием хирургического лечения в анамнезе биологическая терапия была наиболее эффективна, в отличие от наличия однократного или многократного хирургического лечения в анамнезе. Также стоит отметить, что пациенты с наличием всех предшествующих шагов алгоритма имеют высокий риск рецидива, поэтому при отсутствии хирургического лечения в анамнезе во избежание ухудшения течения ПРС и лечения сопутствующей бронхиальной астмы стоит отдать предпочтение биологической терапии препаратом дупилумаб.

При наличии хирургического вмешательства в анамнезе важным фактором при выборе последующей тактики лечения является временной интервал до возникновения рецидива заболевания. Согласно результатам ряда исследований, включая работы Hopkins и соавт. (2021) [82], DUPIREAL [69] и SINUS-52 [79], а также данных нашего исследования, наибольшая эффективность биологической терапии (в частности, дупилумаба) наблюдалась у пациентов, у которых рецидив ПРС возник в течение ≤ 3 лет после предыдущего хирургического вмешательства. Такой короткий интервал указывает на агрессивное течение заболевания, ассоциированное с выраженным воспалением 2 типа, высоким риском повторного рецидива после повторной хирургии и меньшей выраженностью фиброзного ремоделирования полипозной ткани.

Напротив, при более длительной ремиссии (>3 лет) целесообразно проводить комплексную оценку состояния пациента, включая анализ динамики течения бронхиальной астмы. В случае её ухудшения при наличии признаков активного T2-воспаления приоритетной остаётся биологическая терапия. При стабильном течении БА и отсутствии выраженных признаков системного воспаления обосновано проведение повторного хирургического лечения. В то же время, при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству и отсутствии ограничений к применению биологической терапии, последний вариант может быть использован в качестве альтернативной тактики.

В процессе терапии во всех случаях необходима оценка эффективности биологической терапии в течение первого 6-месячного периода лечения и в конце 1 года лечения. Врачом ведущего данного пациента необходимо эндоскопически оценить динамику уменьшения полипозной ткани в полости носа, а также рекомендуется пациенту проведение КТ ОНП для оценки динамики состояния околоносовых пазух. В случаях вышеперечисленных критериев, а также уменьшении выраженности симптомов по данным опросника SNOT-22 более чем на 20% от первоначального, снижения потребности в ГКС и улучшения контроля бронхиальной астмы рекомендуется продолжить биологическую терапию. При недостаточной эффективности - смена биологической терапии или проведение хирургического лечения.

Вопрос выбора метода хирургического вмешательства также имеет значение для клинического исхода. В настоящее время стандартом является эндоскопическая функциональная операция на околоносовых пазухах, позволяющая удалить полипозные ткани и восстановить дренаж пазух при минимальном повреждении здоровой слизистой. По сравнению с традиционными открытыми методами (например, операция Колдуэлл-Люка для верхнечелюстного синуса), эндоскопическая хирургия приводит к меньшей травматизации тканей и более физиологичному заживлению. Так, было показано, что функциональные результаты и субъективное улучшение после FESS превосходят результаты после радикальных операций старого типа [84].

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой. Назначение терапии сопровождалось достоверным снижением выраженности клинических симптомов, восстановлением обоняния и уменьшением степени полипозного поражения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Наибольшая положительная динамика наблюдалась в первые 16 недель лечения, преимущественно у пациентов без предшествующих хирургических вмешательств. В дальнейшем различия в анализе субъективных жалоб между группами

нивелировались, однако по данным эндоскопического исследования и компьютерной томографии наличие предыдущих операций ассоциировалось с меньшей выраженностью эффекта вплоть до 52 недели лечения.

Гистологический анализ выявил различия в морфологической структуре полипов, связанные с количеством предшествующих вмешательств: у ранее не оперированных пациентов преобладали отёчные полипы, в то время как в группах с повторными операциями чаще встречались эозинофильные и фиброзные типы, что связано с ремоделированием слизистой оболочки и хроническим воспалением. Количество операций, длительность заболевания и тип полипа оказались значимыми предикторами эффективности терапии, что подтверждено результатами корреляционного и регрессионного анализа.

Полученные данные позволили разработать алгоритм стратифицированного подхода к назначению дупилумаба, с целью индивидуализации терапии и повышения вероятности достижения стойкого контроля заболевания у пациентов с ПРС и сопутствующей бронхиальной астмой.

ВЫВОДЫ

1. На основании оценки клинических шкал показано, что биологическая терапия препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой способствует достоверному снижению выраженности клинических симптомов у пациентов всех групп. В начале лечения наиболее быстрое купирование жалоб отмечено у пациентов без хирургических вмешательств в анамнезе, в дальнейшем выраженность жалоб у пациентов исследуемых групп нивелировалась.

2. По данным эндоскопического осмотра полости носа и компьютерной томографии околоносовых пазух отмечено выраженное снижение степени заполненности полости носа и околоносовых пазух у всех исследуемых групп пациентов. Наибольшая положительная динамика наблюдалась у пациентов без предшествующих операций, данная картина сохранялась на протяжении всего периода лечения по обоим методам исследования (среднее улучшение на 77% у пациентов 1 группы против 55-56% у пациентов 2 и 3 групп, $p < 0,05$). Количество предшествующих хирургических вмешательств отрицательно коррелировало с уменьшением полипозной ткани в полости носа ($r = -0,54$, $p < 0,001$) и улучшением состояния околоносовых пазух ($r = -0,46$, $p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии хирургического анамнеза на степень ремоделирования слизистой оболочки.

3. Гистологическое исследование подтвердило зависимость морфологической структуры полипозной ткани от количества предшествующих хирургических вмешательств. У пациентов без операций преобладали отёчные полипы, тогда как в группах с повторными вмешательствами отмечено увеличение доли эозинофильных и фиброзных типов. Показана обратная зависимость между выраженностью фиброзных изменений полипа и степенью снижения индекса Лунда-Маккея, что позволяет рассматривать гистологическую характеристику полипов как прогностический критерий эффективности терапии.

4. По итогам 52-недельного наблюдения продемонстрирована высокая клиническая эффективность терапии дупилумабом у всех групп пациентов:

зарегистрировано достоверное снижение показателей по шкале SNOT-22, уменьшение объёма полипозной ткани и восстановление обоняния у 96,7% пациентов. При этом наибольшая степень улучшения зафиксирована у ранее не оперированных больных (улучшение на 78% по шкале Лунд-Маккей), тогда как при наличии повторных вмешательств терапевтический эффект был менее выражен (улучшение на 63% по шкале Лунд-Маккей для второй и на 55% для третьей групп).

5. На основе полученных результатов предложен алгоритм ведения пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой, предполагающий стратификацию тактики лечения с учётом клинических, гистологических и анамнестических характеристик. Пациенты без хирургических вмешательств, с ранними рецидивами после первой операции и тяжелым течением бронхиальной астмы в первую очередь рассматриваются как приоритетная группа для инициации биологической терапии, но и у пациентов после неоднократных хирургических вмешательств в анамнезе, дупилумаб может быть рекомендован как эффективное средство достижения устойчивого контроля заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неоперированным пациентам с тяжелым полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой средней или тяжелой степенью тяжести рекомендуется начать лечение с биологической терапии препаратом дупилумаб.
2. Пациентам, перенесшим однократное хирургическое вмешательство, рекомендуется назначить биологическую терапию дупилумабом при рецидиве заболевания сроком до 3 лет после операции и/или при ухудшении течения бронхиальной астмы, что позволяет достичь лучшего контроля симптомов ПРС.
3. При рецидиве полипозного процесса спустя 3 года после операции рекомендуется хирургическое лечение. Биологическая терапия может быть рассмотрена как альтернатива при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству или при нестабильном течении бронхиальной астмы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия

ВАШ — визуально-аналоговая шкала

БА — бронхиальная астма

ВКМ — внеклеточный матрикс

ГКС — глюкокортикостероиды

ЛМК — шкала Лунда-Маккея (Lund-Mackay Score)

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НН — нижняя носовая раковина

ОФВ1 — объём форсированного выдоха за первую секунду

ОНП — околоносовые пазухи

П — перегородка носа

ПРС — полипозный риносинусит

СГКС — системные глюкокортикостероиды

СН — средняя носовая раковина

США — Соединённые Штаты Америки

УБМ — умеренное базофильное метаплазированное воспаление

ЭХРС — эозинофильный хронический риносинусит

АСТ — Тест контроля астмы (Asthma Control Test)

АСQ-5 — Опросник контроля астмы-5 (Asthma Control Questionnaire-5)

СCL11 — Хемоаттрактант эозинофилов (eotaxin-1)

СCL13 — Хемоаттрактант эозинофилов (eotaxin-3)

EDS-FLU — Электронная система доставки флутиказона (Electronic Delivery System of Fluticasone)

EPOS-2020 — Европейская позиция по проблеме риносинусита и назальных полипов, European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

ERK1/2 — Киназы, регулируемые внеклеточным сигналом 1/2 (Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2)

EQ-5D — шкала оценки качества жизни (EuroQol 5 Dimensions)

EUFOREA — Европейский форум по исследованиям и образованию в аллергологии и патологии дыхательных путей (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases)

FeNO — фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе

FESS — эндоскопическая операция на околоносовых пазухах (Functional Endoscopic Sinus Surgery)

FcεRI — Высокоаффинный рецептор IgE (High-Affinity IgE Receptor)

GATA3 — Транскрипционный фактор Th2-клеток (GATA3 Transcription Factor)

GINA — Глобальная инициатива по астме (Global Initiative for Asthma)

IFN-γ — интерферон гамма

IgE — иммуноглобулин класса E

IL — Интерлейкин

IL-5RA — альфа-субъединица рецептора интерлейкина-5

ILC1 — врождённые лимфоидные клетки 1 типа

JESREC — Японское эпидемиологическое исследование рефрактерного эозинофильного хронического риносинусита (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis)

MAPK — Митоген-активируемая протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase)

MMP-1 — Матриксные металлопротеиназы 1 (Matrix Metalloproteinases 1)

MMP-13 — Матриксные металлопротеиназы 13 (Matrix Metalloproteinases 13)

MUC5AC — Муцин 5AC (Mucin 5AC)

NPS — Шкала оценка полипов носовой полости (Nasal Polyp Score)

PAI-1 — Ингибитор активатора плазминогена 1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)

SNOT-22 — Sinonasal Outcome Test-22

SSIT — Тест идентификации запахов «Sniffin' Sticks» (Sniffin' Sticks Identification Test)

STAT6 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6

TGF-β — трансформирующий фактор роста бета

Th1 — Т-хелперы 1 типа

TSLP — тимусный стромальный лимфопоэтин

UPSIT-40 — Тест идентификации запахов Пенсильванского университета
(University of Pennsylvania Smell Identification Test)

VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста

WNT/ β -катенин — Сигнальный путь WNT/ β -катенин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безшапочный, С.Б. Морфогенез стромы назальных полипов / С.Б. Безшапочный, Ю.А. Гасюк, В.А. Балинский // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 3. – С. 9–11.
2. Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой / Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачева [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – № 5. – С. 600–610.
3. Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой / А.М. Коркмазов, М.А. Ленгина, М.Ю. Коркмазов, Н.В. Корнова // Медицинский совет. – 2024. – № 9. – С. 38–46.
4. Карпова, Е.П. Эпидемиология и вероятные причины полипозного риносинусита у детей / Е.П. Карпова, М.П. Емельянова, Д.А. Тулупов // Российская ринология. – 2016. – Т. 24. – № 2. – С. 61.
5. Клинико-морфологические параллели в лечении пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой методом биологической терапии / Д.А. Сивохин, В.М. Свистушкин, С.Т. Аврамова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – Т. 19. – № 7. – С. 191–198.
6. Клинические рекомендации. Полипозный риносинусит / Г.З. Пискунов, Н.А. Арефева, С.А. Карпищенко [и др.]; Российское общество ринологов. – Москва: Без издательства, 2022. – 57 с.
7. Крысанов, И.С. Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба / И.С. Крысанов, В.С. Крысанова, В.Ю. Ермакова // Фармаэкономика. – 2021. – № 3. – С. 16–30.
8. Моисеева, Ю.П. Биологическая терапия – новые возможности лечения Т2-индуцированного полипозного риносинусита / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – С. 44–47.

9. Морфологические изменения нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 5. – С. 330–336.
10. Осипенко, Е.В. Алгоритм хирургического лечения пациента с тяжелой формой тотального полипозного полисинусита / Е.В. Осипенко (Болознева), С.А. Карпищенко, В.Е. Павлов // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – № 3. – С. 43–47.
11. Оценка качества жизни пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой при лечении биологической терапией / Д.А. Сивохин, В.М. Свистушкин, Е.С. Щенникова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2025. – № 2 (24). – С. 57–64.
12. Оценка распространенности хронического риносинусита / А. Кривопалов, М.Н. Владимирович, А.С. Анатольевич [и др.] // Российская оториноларингология. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 91–98.
13. Оценка эффективности биологической терапии дупилумабом у оперированных и неоперированных пациентов с тяжелым полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой / Д.А. Сивохин, В.М. Свистушкин, Е.С. Щенникова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2025. – № 1 (24). – С. 30–37.
14. Павлуш, Д.Г. Морфологическая характеристика разных типов полипозного риносинусита / Д.Г. Павлуш, И.В. Дюйзен // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 98. – Т. 18. – № 1. – С. 76–82.
15. Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом / И.В. Демко, Е.А. Собко, Н.А. Шестакова, А.Ю. Крапошина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 18. – С. 100–106.
16. Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других Т2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях / М.А. Будковая, С.В. Рязанцев, В.В. Дворянчиков [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 18. – С. 16–20.

17. Пискунов, Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов // Российская ринология. – 2019. – Т. 27. – № 4. – С. 224.
18. Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы / Д.А. Сивохин, Е.С. Щенникова, В.В. Роюк, Н.П. Княжеская // Медицинский совет. – 2023. – № 7. – С. 203–208.
19. Рязанцев, С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита / С.В. Рязанцев // Российская оториноларингология. – 2017. – Т. 2. – № 87. – С. 162–169.
20. Рязанцев, С.В. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита / С.В. Рязанцев, М.А. Будковая // Российская ринология. – 2017. – Т. 25. – № 1. – С. 54.
21. Савлевич, Е.Л. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом / Е.Л. Савлевич, О.М. Курбачева // Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 35–40.
22. Свистушкин, В.М. Периостин – новый биологический маркер эозинофильного воспаления у больных полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой / В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 232–239.
23. Свистушкин, В.М. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина // Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 113–119.
24. Свистушкин, В.М. Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина // Consilium Medicum. – 2019. – №11. – С. 34–37.
25. Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита / А.Ю. Овчинников, М.А. Эдже, И.Р. Исраелян, М.Н. Потемкин // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т.20. – № 16. – С. 20–27.
26. Современный взгляд на проблему терапии рецидивирующего полипозного риносинусита: сравнительное исследование эффективности применения различных препаратов моноклональных антител / А.И. Крюков, А.В.

Гуров, Д.С. Фомина [и др.] // Медицинский совет. – 2025. – Т. 18. – № 23. – С. 80–86.

27. Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования / Н.М. Захарова, И.П. Шабалова, В.И. Егоров [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т. 5. – № 7. – С. 479–485.

28. Тяжелое течение полипозного риносинусита, ассоциированного с неаллергической бронхиальной астмой / Ш.И. Петрович, К.О. Михайловна, Д.М. Есенгельдыевна [и др.] // Иммунология. – 2023. – Т. 44. – № 6. – С. 731–753.

29. Ультроструктурный и иммуногистохимический анализ полипозной ткани при хроническом полипозном риносинусите / А.Н. Горшков, Е.А. Варюшина, Е.В. Безрукова [и др.] // Цитология. – 2022. – Т. 64. – № 5. – С. 495–510.

30. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита / Е.Л. Савлевич, О.М. Курбачева, В.И. Егоров [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 6. – С. 42.

31. Эозинофилия крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом, получающих лечение дупилумабом / А.Ю. Петухова, А.С. Громов, Р.В. Соловьев [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 3. – С. 303–308.

32. A classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on structured histopathology / G. Brescia, L. Alessandrini, L. Giacomelli, [et al.] // Histopathology. – 2020. – Vol. 76. – № 2. – P. 296–307.

33. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / A. Miglani, Z.M. Soler, T.L. Smith, [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 116.

34. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis / J.N. Palmer, J.C. Messina, R. Bilech, [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2019. – Vol. 40. – № 1. – P. 48–56.

35. A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent nasal polyps / R. C. Kern, J. P. Stolovitzky, S. L. Silvers, [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2018. – Vol. 8. – № 4. – P. 471–481.
36. A real-world pharmacovigilance study of mepolizumab in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database / F. Zou, C. Zhu, S. Lou, [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1320458.
37. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men / W.W. Stevens, A.T. Peters, L. Suh, [et al.] // Immunity, Inflammation and Disease. – 2015. – Vol. 3. – № 1. – P. 14–22.
38. Age-Related Increase of Collagen/Fibrin Deposition and High PAI-1 Production in Human Nasal Polyps / A. Jo, T.G. Choi, J.Y. Han, [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 845324.
39. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset / H.K. Won, Y.C. Kim, M.G. Kang, [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2018. – Vol. 120. – № 4. – P. 389–394.
40. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis / W.W. Stevens, A.T. Peters, B.K. Tan, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2019. – Vol. 7. – № 8. – P. 2812–2820.e3.
41. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: How Similar Are They in Pathogenesis and Treatment Responses? / A. Matucci, S. Bormioli, F. Nencini, [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 7. – P. 3340.
42. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe / D. Jarvis, R. Newson, J. Lotvall, [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – № 1. – P. 91–98.
43. Balsalobre, L. Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF- β 1 as compared with healthy nasal mucosa / L. Balsalobre, R. Pezato, C. Perez-Novo // Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery. – 2013. – Vol. 42. – № 1. – P. 29.

44. Beule, A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden / A. Beule // *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. – 2015. – Vol. 14. – P. 1-31.
45. Bidirectional association between asthma and chronic rhinosinusitis: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort / Ryu G., Min C., Park B., [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 9589.
46. Biologic Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis: Overview of Systematic Reviews and Updated Systematic Review / A.A. Mirza, H.M. Abdulazeem, A.A. Al-Sayed, [et al.] // *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. – 2023. – Vol. 75 Suppl 1. – P. 650–660.
47. Biological Treatment for Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Preliminary Real-World Results from a Tertiary Medical Center / R. Book, S. Eligal, Y. Tal, R. Eliashar // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 11. – P. 3671.
48. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Bachert, N. Zhang, C. Cavaliere, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145. – № 3. – P. 725–739.
49. Carr, T.F. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma / T.F. Carr, A.A. Zeki, M. Kraft // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 197. – № 1. – P. 22–37.
50. Cavagnero, K.J. Essential immune functions of fibroblasts in innate host defense / K.J. Cavagnero, R.L. Gallo // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1058862.
51. CCL13 and human diseases / L. Li, F. Dai, L. Wang, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1176639.
52. Chronic Rhinosinusitis and the Coagulation System / D.Y. Kim, S.H. Cho, T. Takabayashi, R.P. Schleimer // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2015. – Vol. 7. – № 5. – P. 421–430.

53. Chronic rhinosinusitis pathogenesis / W.W. Stevens, R.J. Lee, R.P. Schleimer, N.A. Cohen // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 136. – № 6. – P. 1442–1453.
54. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic rhinitis as different multimorbid treatable traits in asthma / J. Castillo, V. Plaza, G. Rodrigo, [et al.] // *The journal of allergy and clinical immunology. Global*. – 2023. – Vol. 4. – № 2. – P. 100134.
55. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma / T.M. Laidlaw, J. Mullol, K.M. Woessner, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 1133–1141.
56. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery / Y. Matsuwaki, T. Ookushi, D. Asaka, [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2008. – Vol. 146 Suppl 1. – P. 77–81.
57. Common fibrin deposition and tissue plasminogen activator downregulation in nasal polyps with distinct inflammatory endotypes / C.-L. Chen, Y. Yao, L. Pan, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – № 3. – P. 677–681.
58. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life / T.R. Tay, N. Radhakrishna, F. Hore-Lacy, [et al.] // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – № 8. – P. 1384–1390.
59. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyps / L. Bilodeau, M.E. Boulay, P. Prince, [et al.] // *Rhinology*. – 2010. – Vol. 48. – № 4. – P. 420–425.
60. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis / S. Cai, S. Xu, H. Lou, L. Zhang // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1876–1886.e7.
61. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits / J. Mullol, A. Obando, L. Pujols, I. Alobid // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 29. – № 4. – P. 657–668.

62. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps / G.A. Scangas, A.W. Wu, J.Y. Ting, [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2021. – Vol. 131. – № 1. – P. E26–E33.
63. Cytokines in Chronic Rhinosinusitis. Role in Eosinophilia and Aspirin-exacerbated Respiratory Disease / W.W. Stevens, C.J. Ocampo, S. Berdnikovs, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 192. – № 6. – P. 682–694.
64. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study / Rudmik L., Soler Z.M., Hopkins C., [et al.] // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54. – № 2. – P. 117–128.
65. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis / C. Damask, M. Chen, C.T.J. Holweg, [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2022. – Vol. 36. – № 1. – P. 135–141.
66. Dupilumab and the potential risk of eosinophilic pneumonia: case report, literature review, and FAERS database analysis / X. Zhou, G. Yang, X. Zeng, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1277734
67. Dupilumab effectiveness for the treatment of patients with concomitant atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / M. Napolitano, M. Maffei, C. Patruno, [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2021. – Vol. 34. – P. e15120
68. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status / S. Fujieda, S. Matsune, S. Takeno, [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – № 1. – P. 186–196.
69. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study (DUPIREAL) / E. De Corso, E. Pasquini, M. Trimarchi, [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78. – № 10. – P. 2669–2683.
70. Dupilumab-induced eosinophilia in patients with diffuse type 2 chronic rhinosinusitis / F.S. Ryser, A. Yalamanoglu, A. Valaperti, [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78. – № 10. – P. 2712–2723.

71. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management / M. Caminati, B. Olivieri, A. Dama, [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2022. – № 7 (16). – P. 713–721.
72. Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science / M.R. McCann, M.P. Kosloski, C. Xu, [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2024. – Vol. 17. – № 8. – P. e13899.
73. Dupilumab's Impact on Blood Parameters in Nasal Polyposis: 18-Month Follow-Up in Real Life / A. Loperfido, A. Ciofalo, C. Cavaliere, [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 4027701
74. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis / M.E. Wechsler, A.D. Klion, P. Paggiaro, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. – 2022. – Vol. 10. – № 10. – P. 2695–2709.
75. Effectiveness and Safety Profile of Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Real-Life Data in Tertiary Care / C. Galletti, M.A. Barbieri, F. Ciodaro, [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – № 4. – P. 630.
76. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Uncontrolled Severe CRSwNP: A “Real-Life” Observational Study in Naïve and Post-Surgical Patients / G. Ottaviano, T. Saccardo, G. Roccuzzo, [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. 1526.
77. Effectiveness of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for the treatment of type-2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a preliminary report / P. Orlando, G. Licci, D. Kuitche, [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2024. – Vol. 281. – № 3. – P. 1317–1324.
78. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial / C. Bachert, J.K. Han, M.Y. Desrosiers, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 149. – № 4. – P. 1309–1317.e12.
79. 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. – № 10209. – P. 1638–1650.

80. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials / P. Gevaert, T.A. Omachi, J. Corren, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – № 3. – P. 595–605.

81. Efficacy of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network meta-analysis / H. Wang, X. Xu, Z. Lu, [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2024. – Vol. 282. – № 2. – P. 559-569.

82. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Hopkins, M. Wagenmann, C. Bachert, [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 1087–1101.

83. Efficacy of Short-Term Systemic Corticosteroid Therapy in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review / Y. Zhang, C. Wang, Y. Huang, [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2019. – Vol. 33. – P. 567–576.

84. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up / M.A. Penttilä, M.E. Rautiainen, J.S. Pukander, P.H. Karma // *Rhinology*. – 1994. – Vol. 32. – № 4. – P. 161–165.

85. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without NSAID – intolerance / U.S. Steiner, S. Bischoff, A. Valaperti, [et al.] // *Rhinology Journal*. – 2020. – Vol. 58. – № 6. – P. 544-549.

86. Endotyping Difficult-to-Treat Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Structured Histopathology / Y. Cui, K. Wang, J. Shi, Y. Sun // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2023. – Vol. 184. – № 10. – P. 1036–1046.

87. Eosinophilic inflammation: An Appealing Target for Pharmacologic Treatments in Severe Asthma / A. Vatrella, A. Maglio, C. Pelaia, [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 9. – P. 2181.

88. Eosinophils Correlate with Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / M. Wang, Y. Sun, C. Li, [et al.] // *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties*. – 2022. – Vol. 84. – № 1. – P. 70–80.
89. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023 / W.J. Fokkens, A.S. Viskens, V. Backer, [et al.] // *Rhinology*. – 2023. – Vol. 61. – № 3. – P. 194–202.
90. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management / C. Bachert, J.K. Han, M. Wagenmann, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 147. – № 1. – P. 29–36.
91. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins, [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58. – № 29. – P. 1-464.
92. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia / S.C. Payne, S.B. Early, P. Huyett, [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2011. – Vol. 121. – № 10. – P. 2262–2267.
93. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression / T. Takabayashi, A. Kato, A.T. Peters, [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 187. – № 1. – P. 49–57.
94. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma / Y. Wei, R. Ma, J. Zhang, [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 6585–6597.
95. Factors Affecting the Control of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Comparison in Patients With or Without NERD / M.J. Lilja, A. Koskinen, P. Virkkula, [et al.] // *Allergy & Rhinology (Providence, R.I.)*. – 2021. – Vol. 12. – P. 21526567211003844.

96. Fehrenbach, H. Airway remodeling in asthma: what really matters / H. Fehrenbach, C. Wagner, M. Wegmann // *Cell and Tissue Research*. – 2017. – Vol. 367. – № 3. – P. 551–569.
97. Group 2 innate lymphoid cells are increased in nasal polyps in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis / I. Tojima, H. Kouzaki, S. Shimizu, [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 170. – P. 1–8.
98. Harb, H. Mechanisms of Dupilumab / H. Harb, T.A. Chatila // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2020. – Vol. 50. – № 1. – P. 5–14.
99. Histopathological and hematological changes in recurrent nasal polyposis / G. Brescia, L. Alessandrini, C. Zanotti, [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2019. – Vol. 9. – № 7. – P. 813–820.
100. Histopathological characteristics of surgical tissue from primary vs recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyposis patients / N.J. Donnell, M.J. Marino, M.A. Zarka, D. Lal // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. 5–10.
101. Histopathological classification of refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps / G. Mortuaire, X. Leroy, I. Gengler, [et al.] // *Histology and Histopathology*. – 2015. – Vol. 30. – № 12. – P. 1447–1454.
102. Hopkins, C. Does time from previous surgery predict subsequent treatment failure in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps? / C. Hopkins, V. Lund // *Rhinology*. – 2021. – Vol. 59. – № 3. – P. 277–283.
103. Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / P. Kemp, R. Lans, J. Otten, [et al.] // *Rhinology*. – 2023. – Vol. 62. – № 2. – P. 1757–1769.
104. Identification of Clinically Relevant Chronic Rhinosinusitis Endotypes using Cluster Analysis of Mucus Cytokines / J.H. Turner, R.K. Chandra, P. Li, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141. – № 5. – P. 1895–1897.e7.
105. IL-13 and IL-13-induced periostin levels are specifically decreased in patients following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis / R. Harmon, A.L.

Schneider, J. Bai, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2024. – Vol. 153. – № 5. – P. 1292–1305.

106. IL-17A mediates pyroptosis via the ERK pathway and contributes to steroid resistance in CRSwNP / Y. Li, L.H. Chang, W.Q. Huang, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. – Vol. 150. – № 2. – P. 337–351.

107. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology / J. Borowczyk, M. Shutova, N.C. Brembilla, W.H. Boehncke // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2021. – Vol. 148. – № 1. – P. 40–52.

108. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis / H.W. Shin, D.K. Kim, M.H. Park, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 135. – № 6. – P. 1476–1485.e7.

109. IL-25-induced activation of nasal fibroblast and its association with the remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / S.K. Park, Y.D. Jin, Y.K. Park, [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – № 8. – P. e0181806.

110. Immunological profiling of key inflammatory drivers of nasal polyp formation and growth in chronic rhinosinusitis / T. Biggs, S. Hayes, P. Harries, [et al.] // Rhinology. – 2019. – Vol. 5. – № 57. – P. 336–342.

111. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / A.T. Peters, J.K. Han, P. Hellings, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 2461–2471.e5.

112. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations / L.C. Denlinger, B.R. Phillips, S. Ramratnam, [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195. – № 3. – P. 302–313.

113. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele, [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – Vol. 137. – № 5. – P. 1449–1456.e4.

114. 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.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2017. – Vol. 7. – № 7. – P. 679–689.

115. Interleukin-17A promotes MUC5AC expression and goblet cell hyperplasia in nasal polyps via the Act1-mediated pathway / W. Xia, J. Bai, X. Wu, [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – № 6. – P. e98915.

116. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis / R.R. Orlandi, T.T. Kingdom, P.H. Hwang, [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2016. – Vol. 6 Suppl 1. – P. S22–S209.

117. Kariyawasam, H.H. Dupilumab: Clinical Efficacy of Blocking IL-4/IL-13 Signalling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / H.H. Kariyawasam, L.K. James, S.B. Gane // Drug Design, Development and Therapy. – 2020. – Vol. 14. – P. 1757–1769.

118. Kilty, S. Canadian Real-World Study Long-Term Clinical Results Using Dupilumab for Chronic Rhinosinusitis With Polyps / S. Kilty, A. Lasso // Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. – 2024. – Vol. 53. – P. 19160216241278659

119. Kim, D.H. Comparative Effectiveness of Dupilumab Versus Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Polyps: Systematic Review and a Meta-Analysis / D.H. Kim, G. Stybayeva, S.H. Hwang // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2024. – Vol. 38. – № 6. – P. 428–436.

120. Latella, G. Controversial Contribution of Th17/IL-17 Toward the Immune Response in Intestinal Fibrosis / G. Latella, A. Viscido // Digestive Diseases and Sciences. – 2020. – Vol. 65. – № 5. – P. 1299–1306.

121. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma / L. Zhang, Y. Zhang, Y. Gao, [et al.] // Rhinology. – 2020. – Vol. 58. – № 2. – P. 126-135.

122. Long-Term Perspectives on Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evaluating Recurrence Rates after Functional Endoscopic Sinus Surgery in the Biologics Era—A 5-Year Follow-Up Study / C. Cavaliere, S. Masieri, E. Begvarfaj, [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2024. – Vol. 14. – P. 297

123. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J.K. Han, C. Bachert, W.

Fokkens, [et al.] // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 1141–1153.

124. Multidisciplinary consensus on a stepwise treatment algorithm for management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J.K. Han, J.V. Bosso, S.H. Cho, [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. 1407–1416.

125. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study / T. Tokunaga, M. Sakashita, T. Haruna, [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – № 8. – P. 995–1003.

126. Pathogenesis of nasal polyposis / K.E. Hulse, W.W. Stevens, B.K. Tan, R.P. Schleimer // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2015. – Vol. 45. – № 2. – P. 328–346.

127. Pericyte loss leads to microvessel remodeling and nasal polyp formation / N. Cui, X. Zhu, C. Zhao, [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2023. – Vol. 143. – № 10. – P. 876–886.

128. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis / A.Z. Maxfield, L.D. Landegger, C. Brook, [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 158. – P. 181–186.

129. Periostin as a marker of mucosal remodelling in chronic rhinosinusitis / J. Ebenezer, J. Christensen, B.G. Oliver, [et al.] // *Rhinology*. – 2017. – Vol. 55. – № 3. – P. 234–241.

130. Periostin as a novel biomarker for postoperative recurrence of chronic rhinosinitis with nasal polyps / T. Ninomiya, E. Noguchi, T. Haruna, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 11450.

131. Polyps' Extension and Recurrence in Different Endotypes of Chronic Rhinosinusitis: A Series of 449 Consecutive Patients / L. Calvanese, C. Fabbri, G. Brescia, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. 1125.

132. Postoperative care in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a precision medicine approach / I. Alobid, M. Armengot-Carceller, U. Pinilla [et al.] // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2024. – Vol. 24. – № 12. – P. 657–665.

133. Prevalence of Nasal Polyps and its Risk Factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2011 / J. We, W. Lee, K. Tan, [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 24–28.
134. Pyo J.S. Relationship between histologic changes and inflammatory markers in chronic rhinosinusitis / J.S. Pyo, S.J. Kim // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2021. – Vol. 14. – № 4. – P. 501–507.
135. Rajvanshi N. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update / N. Rajvanshi, P. Kumar, J.P. Goyal // *Indian Pediatrics*. – 2024. – Vol. 61. – № 8. – P. 781–786.
136. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis / T. Saitoh, T. Kusunoli, T. Yao, [et al.] // *Rhinology*. – 2009. – Vol. 47. – № 3. – P. 275–279.
137. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis / H.P. Barham, J.L. Osborn, K. Snidvongs, [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2015. – Vol. 5. – № 7. – P. 565–572.
138. Residual nasal polyp tissue following dupilumab therapy is associated with periostin-associated fibrosis / I. Suzaki, Y. Maruyama, S. Kamimura, [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2024. – Vol. 281. – № 4. – P. 1807–1817.
139. Risk factors for recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery: A retrospective study / Y.A. Fageeh, M.A. Basurrah, K.T. Hakami, [et al.] // *Saudi Medical Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 12. – P. 1254–1259.
140. Risk Factors for Recurrence of Nasal Polyps after Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Allergic Chronic Rhino Sinusitis / W.S. Mohamed, M.T. El Ghonemy, S.F. Saber, K.O. Azooz // *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. – 2023. – Vol. 75. – № 4. – P. 3379–3385.
141. Role of Fibroblasts in Chronic Inflammatory Signalling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps – A Systematic Review / J. Palacios-García, C. Porras-González, R. Moreno-Luna, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 9. – P. 3280.

142. Role of Nasal Fibroblasts in Airway Remodeling of Chronic Rhinosinusitis: The Modulating Functions Reexamined / J.M. Shin, H.W. Yang, J.H. Park, T.H. Kim // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 4017.
143. Role of yes-associated protein in interleukin-13 induced nasal remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. Yuan, R. Zheng, J. Liu, [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 2. – P. 600–604.
144. Safety of dupilumab in T2 airways conditions: focus on eosinophilia across trials and real-life evidence / M. Caminati, C. Micheletto, F. Norelli, [et al.] // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2022. – Vol. 16. – № 7. – P. 713–721.
145. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis / R.P. Schleimer // *Annual Review of Pathology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 331–357.
146. Sedaghat, A.R. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors / A.R. Sedaghat, E.C. Kuan, G.K. Scadding // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. 1395–1403.
147. Sejima, T. The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease / T. Sejima, G. Holtappels, C. Bachert // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2011. – Vol. 25. – № 1. – P. 1–6.
148. Severe chronic rhinosinusitis treated with dupilumab, a real-life analysis of early effectiveness / D. Mocellin, A. Ioppi, G. Gaglio, [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – Vol. 27. – № 15. – P. 7324–7336.
149. Sino-nasal outcome test-22: Cross-cultural adaptation and validation in Russian speaking patients / N. Eisenbach, S. Matot, A. Nemet, [et al.] // *Clinical Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 45. – № 3. – P. 350–356.
150. Sinonasal Biomarkers Defining Type 2-High and Type 2-Low Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / E. de Corso, S. Baroni, S. Settimi, [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1251.
151. Stevens, W.W. Group 2 innate lymphoid cells in nasal polyposis / W.W. Stevens, A. Kato // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2021. – Vol. 126. – № 2. – P. 110–117.

152. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice / K. Snidvongs, M. Lam, R. Sacks, [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2012. – Vol. 2. – № 5. – P. 376–385.

153. Studies on activation and regulation of the coagulation cascade in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / P.P. Cao, B.F. Wang, J.E. Norton, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 150. – № 2. – P. 467–476.e1.

154. Sugimoto, M.A. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? / M.A. Sugimoto, L.P. Sousa, V. Pinho, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 160.

155. Survey on Use of Local and Systemic Corticosteroids in the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Identification of Unmet Clinical Needs / E. De Corso, C. Pipolo, E. Cantone, [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 6. – P. 897.

156. Systematic literature review of humanistic and economic burdens of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / S. Chen, A. Zhou, B. Emmanuel, [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2020. – Vol. 36. – № 11. – P. 1913–1926.

157. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / S. Chen, A. Zhou, B. Emmanuel, [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2020. – Vol. 36. – № 11. – P. 1897–1911.

158. Temporal trends of blood eosinophilia in severe uncontrolled CRSwNP treated with dupilumab: a real-life study / E. De Corso, C. Montuori, S. Baroni, [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2024. – Vol. 281. – № 5. – P. 2429–2440.

159. The burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and its relation to asthma in Finland / S. Toppila-Salmi, J. Hällfors, J. Aakko, [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. e12200.

160. The diagnostic importance of periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis with nasal polyp / G.O. Yilmaz, E.A. Cetinkaya, H. Eyigor, [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2022. – Vol. 279. – № 12. – P. 5707–5714.

161. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study / S. Vlamincx, T. Vauterin, P.W. Hellings, [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2014. – Vol. 28. – № 3. – P. 260–264.

162. The interleukin-4/interleukin-13 pathway in type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Bachert, A. Hicks, S. Gane, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1356298.

163. The interplay of inflammation and remodeling in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: current understanding and future directions / X. Gong, Z. Han, H. Fan, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1238673.

164. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / W.W. Stevens, E. Jerschow, A.P. Baptist, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 147. – № 3. – P. 827–844.

165. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / L. Calus, N. Van Bruaene, C. Bosteels, [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2019. – Vol. 9. – P. 30.

166. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype / T. Delemarre, G. Holtappels, N. De Ruyck, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – № 2. – P. 337–343.

167. Wang, F. Alteration of Histopathology in Recurrent Nasal Polyps / F. Wang, Y. Yang, H. Chen // *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties*. – 2022. – Vol. 84. – № 3. – P. 255–261.

168. Wangberg, H. Choice of biologics in asthma endotypes / H. Wangberg, K. Woessner // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 79–85.

169. WNT/RYK signaling restricts goblet cell differentiation during lung development and repair / H.T. Kim, W. Yin, Y. Nakamichi, [et al.] // *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – Vol. 116. – № 51. – P. 25697–25706.

170. Wu, D. Altered Th17/Treg Ratio in Nasal Polyps With Distinct Cytokine Profile: Association With Patterns of Inflammation and Mucosal Remodeling / D. Wu, J. Wang, M. Zhang // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – № 10. – P. e2998.

171. Yang, S.K. Interpretation of clinical efficacy of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps via understanding the local and systemic pathomechanisms / S.K. Yang, S.H. Cho, D.W. Kim // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 465–478.

172. Yu, H. Neutrophils Play an Important Role in the Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / H. Yu, D.K. Kim // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 11. – P. 2911.