

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*



Пшонкина Дарья Михайловна

**Роль биологических маркеров воспаления  
при полипозном риносинусите и бронхиальной астме**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Свистушкин Валерий Михайлович

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

Чичкова Наталья Васильевна

Москва – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современные теории этиопатогенеза ПРС.....	12
1.2 Морфо-функциональные взаимосвязи ПРС и БА.....	12
1.3 Методы диагностики и дифференциальной диагностики различных эндотипов ПРС в настоящее время.....	15
1.4 Традиционные методы консервативного лечения больных ПРС.....	21
1.5 Способы хирургического лечения больных ПРС, влияние различных эндотипов ПРС на ближайшие и отдаленные результаты операции.....	24
1.6 Биологические маркеры воспаления при ПРС и БА.....	25
1.7 Периостин сыворотки крови и возможности его исследования в качестве биологического маркера при ПРС и БА.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Общая характеристика больных. Критерии включения, невключения и исключения. Структура и план исследования.....	36
2.2 Методы исследования. Общеклиническое исследование.....	40
2.3 Лабораторные методы исследования. Определение концентрации периостина сыворотки крови.....	40
2.4 Оториноларингологическое обследование.....	41
2.5 Методика исследования обонятельной функции.....	42
2.6 Исследование вентиляционной функции носа.....	42
2.7 Инструментальные методы исследования. Исследование функции внешнего дыхания.....	43
2.8 Цитологическое исследование мазков отделяемого из полости носа.....	43
2.9 Гистологическое исследование полипозной ткани.....	44
2.10 Оценка качества жизни и контроля БА.....	44
2.11 Методы лечения больных.....	45

2.12 Методы статистической обработки данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1 Клиническая характеристика больных исследуемых групп с учетом данных лабораторно-инструментального обследования.....	48
3.2 Результаты динамического наблюдения больных исследуемых групп в течение года.....	55
3.3 Сравнительная оценка изменений биологических маркеров воспаления у пациентов исследуемых групп в период наблюдения.....	57
3.4 Сравнительная оценка биомаркеров воспаления у пациентов с ранним рецидивом ПРС.....	60
3.5 Прогностическое значение маркера периостина в раннем рецидиве ПРС после хирургического лечения.....	67
3.6 Клинические примеры.....	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	83
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

ПРС является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний носа [14, 20, 25, 43] и всегда представлял большой интерес для врачей разных специальностей, в том числе оториноларингологов. В последние десятилетия во всем мире исследования патогенеза ПРС были особенно интенсивными. Причина возникновения полипоза разнообразна. Существует множество теорий этиопатогенеза ПРС: IgE-зависимой аллергической реакции, эозинофильного воспаления, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, генетическая, грибковая, бактериальная, респираторных вирусных инфекций, наличия патологических условий в пазухах носа, нарушения аэродинамики полости носа, хронического гнойного воспаления. Рассматривается и многофакторная теория возникновения ПРС, однако, точный механизм формирования данного заболевания продолжает оставаться предметом тщательного изучения. [20, 31, 44, 84, 106, 152] В настоящее время общепризнанным является тот факт, что формирование полипов связано с воспалительным процессом в слизистой оболочке. [8, 35, 125]

Алгоритм диагностики ПРС достаточно четко сформирован и не представляет сложностей. Разработанные клинические рекомендации по лечению ПРС [6, 25, 26, 42, 52], определяют основные направления воздействия на хронический воспалительный процесс в ОНП при ПРС. Однако данные многочисленных исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимого лечения, что у части пациентов приводит к рецидивам полипозного процесса в ОНП. Консервативные методы терапии включают в себя использование топических и системных (коротким курсом) ГКС и имеют высокую доказательную базу за счет подавления большинства этапов воспалительной реакции, в том числе эозинофильного воспаления.

Среди хирургических методов лечения широкое распространение получила операция в полости носа и околоносовых пазухах при помощи современных эндоскопических систем и инструментов – функциональная эндоскопическая полисинусотомия (FESS), которая позволяет хирургам проводить наиболее адекватное и в то же время, максимально органосберегающее вмешательство. Несмотря на свою эффективность в первое время после операции, FESS не решает основной задачи – не гарантирует отсутствия рецидива ПРС в отсроченном периоде, поскольку не является патогенетическим методом лечения. Оптимальным является сочетание лекарственной терапии, хирургического лечения и противорецидивного лечения.

Особую клиническую ситуацию представляет сочетание ПРС и БА. Каждая операция ПРС у больных БА является риском возникновения астматического приступа или утяжеления течения БА. Вместе с тем, доказано, что хирургическое лечение ПРС у больных БА проведенное на фоне постоянной противовоспалительной терапии с достижением контроля заболевания с использованием стандартной предоперационной подготовки и послеоперационного ведения улучшает течение БА. [4, 5, 27]

Основной целью ведения данной категории пациентов является достижение контроля ПРС и БА. В связи с этим, становится очевидным необходимость поиска новых биологических маркеров воспаления, которые могут рассматриваться предикторами раннего рецидива полипозного процесса и, таким образом, привести к нестабильному течению БА.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Среди большого числа Th2-цитокинов, ИЛ-13 играет одну из определяющих ролей в патогенезе воспалительной реакции в дыхательных путях при БА. Повышение уровня ИЛ-13, у больных БА и связано с 3 генами: POSTN (периостин), SERPINB2 и хлорид – канал дополнительный белок 1 (chloride-channel accessory protein 1 – CLCA1). Причем уровень периостина коррелирует с толщиной ретикулярной базальной мембраны у больных БА. Периостин

первоначально обозначался термином «остеобласт–специфический фактор–2», данный белок относится к семейству фасцилина и его гомологу фасцилину 1 (FAS1). [167]

Периостин был впервые выделен из клеточной линии остеобластов мыши в 1993 г., в связи с этим история его изучения началась в остеологии. [150, 169, 173] Была показана роль периостина в патогенезе БА, в особенности, в процессе ремоделирования бронхиального дерева. Вместе с тем, выявлено изменение концентрации периостина и при таких заболеваниях, как atopический дерматит, связанный с IgG4 склерозирующий сиалоаденит [86], эозинофильный средний отит [172] и хронический риносинусит [102]. Периостин является секретируемым матриклеточным белком, играющим ключевую роль в амплификации и сохранении хронического воспаления. [173] Основные сывороточные концентрации периостина являются физиологически относительно низкими (~ 50 нг/мл) по сравнению с другими белками внеклеточного матрикса. Jia и соавт. в своем исследовании стероид-резистентной БА, идентифицировали периостин сыворотки крови как перспективный системный биомаркер тканевой эозинофилии. [143] По данным иммуногистохимических исследований, концентрация данного белка была более выражена в базальной мембране ОНП пациентов с аллергическим ринитом, чем в норме. [102] Также, повышенная продукция периостина была обнаружена в базальной мембране и полипозной ткани у пациентов с ПРС, периостин, вероятно, играет важную роль в патогенезе ПРС. [102, 126]

Принимая во внимание его специфичность и чувствительность, данный маркер может быть использован для оценки динамики ПРС.

### **Цель исследования**

Изучить прогностическую значимость исследования биологических маркеров воспаления в качестве предикторов раннего послеоперационного рецидива ПРС у больных ПРС и у пациентов ПРС с сопутствующей БА.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту раннего послеоперационного рецидива ПРС
2. Провести сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных ПРС и у пациентов ПРС с сопутствующей БА.
3. Выявить взаимосвязь между уровнем системного и местного эозинофильного воспаления, концентрацией периостина сыворотки крови и ранним послеоперационным рецидивом ПРС.
4. Построить прогностическую модель оценки риска раннего послеоперационного рецидива ПРС.

### **Научная новизна работы**

Впервые в российской оториноларингологии на большом клиническом материале проведено исследование концентрации периостина сыворотки крови у пациентов с ПРС и сопутствующей БА.

Впервые проведена оценка исследования биологических маркеров воспаления с целью прогноза раннего послеоперационного рецидива ПРС, а именно-определена диагностическая и практическая значимость биомаркера – периостина на течение ПРС у пациентов с БА, роль в возникновении рецидивов полипозного процесса у оперированных пациентов. Впервые созданы прогностические модели оценки риска раннего рецидива ПРС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

- Показано, что повышение количества эозинофилов назальной слизи и крови после хирургического лечения ПРС свидетельствует об активности полипозного процесса.
- Доказано, что повышение уровня периостина в сыворотке крови до операции и в течение периода наблюдения обладает высокой прогностической значимостью в отношении риска развития раннего рецидива ПРС после хирургического лечения, причем существенного отличия в показателях за счет сопутствующей БА не отмечено.

- У больных с ранним рецидивом ПРС повышенное количество эозинофилов назальной слизи и сыворотки крови до операции и сохранение показателей повышенными после хирургического лечения в течение 12 месяцев может происходить на фоне стабильного течения БА.

### **Методология и методы исследования**

Данная работа была проведена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. В работе были использованы клинические и лабораторные методы исследований. В исследовании приняли участие 73 больных, находившихся на стационарном лечении по поводу полипозного риносинусита и бронхиальной астмы в возрасте от 20 до 78 лет мужского и женского пола.

Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Исследование биологических маркеров перспективно для оценки динамики полипозного процесса у больных ПРС и ПРС в сочетании с БА, включая больных после хирургического лечения.
2. Повышение значений биологических маркеров позволяет выявить пациентов с возможным ранним рецидивом ПРС в послеоперационном периоде.
3. Определение концентрации периостина сыворотки крови можно рекомендовать в качестве оптимального догоспитального метода обследования пациентов наряду с традиционными методами.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности представленных результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных, включенных в исследование, а также полнотой современного лабораторного и клинического обследований.



Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико–биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №01-16 от 20.01.2016.

Результаты исследования доложены на конференциях, материалы исследования представлены на конкурс молодых ученых - получен грант конкурса УМНИК «Московский молодежный старт - 2016» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (государственная некоммерческая организация в форме федерального государственного бюджетного учреждения, образованная в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 3 февраля 1994 г. №65.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20.01.2023, протокол № 6.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имен Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета (Акт № 186 от 11.01.2023г.) и практической деятельности УКБ №1 Сеченовского Университета (Акт № 187 от 11.01.2023г.).

### **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, в том числе самостоятельно проводила обследование пациентов,

включая проведение АР, ПАРМ, передней и задней риноскопии, эндоскопического осмотра полости носа и ОНП, ольфактометрии, забора материала для цитологического исследования, анкетирование пациентов, принимала участие во всех операциях и послеоперационном ведении пациентов. Диссертант лично проводила сбор материала, создание базы данных результатов обследования 73 пациентов и статистическую обработку данных. Основные результаты исследования оформлены в виде публикаций и доложены автором на российских конференциях.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе научных статей в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России – 4 статьи; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

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

Диссертация «Роль биологических маркеров воспаления при полипозном риносинусите и бронхиальной астме» соответствует паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология, в области исследования специальности, конкретно – пунктам 1 и 2 паспорта специальности: 1. Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний (воспалительные процессы; травмы; инородные тела; врожденные пороки развития уха, носа и околоносовых пазух, глотки, гортани; фониятрия и сурдология; профессиональные заболевания и новообразования ЛОР-органов; вестибулярные расстройства; реконструктивная и восстановительная хирургия ЛОР-органов; осложнения ЛОР-заболеваний); 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена по общепринятому плану на 115 страницах компьютерного текста. Включает введение, 4 главы основного текста,

обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 178 источников, из них 65 отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 рисунками, 17 таблицами, 2 гистограммами, и 2 приложениями.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Современные теории этиопатогенеза ПРС**

ПРС характеризуется как многофакторное заболевание, так как гетерогенность причин, приводящих к ремоделированию слизистой оболочки полости носа, не позволяет выделить конкретный этиологический фактор. Возникновение ПРС связывают с хроническим воспалением и энтеротоксинами золотистого стафилококка, способного интегрироваться в клетки респираторного эпителия и вызывать иммунный ответ по Th2-типу. [107, 110] Также, одним из триггеров рассматривается вирусная инфекция, вирусы по имеющимся данным, утяжеляют существующий хронический процесс в слизистой оболочке, однако прямого возбудителя ПРС вирусной природы не выделено. [175] Нарушения иммунного ответа, как известно, способствуют персистенции вирусной и бактериальной инфекции в слизистой оболочке полости носа и ОНП. Что касается наследственной этиологии - масштабных исследований о генетической предрасположенности или мутациях, приводящих к ПРС, не проводилось, однако в исследовании Bohman A и соавт. в 2017г. рассматривались гены, которые могут быть вовлечены в патогенез ПРС. Конкретной генетической мутации, запускающей ПРС, не было выделено. [65]

### **1.2 Морфо–функциональные взаимосвязи ПРС и БА**

В течение многих десятилетий активно изучается проблема взаимосвязи верхних и нижних дыхательных путей. Было доказано, что структурно и функционально верхние и нижние отделы дыхательной системы являются единым комплексом, что и определяет частое сочетание заболеваний различных отделов органов дыхания, в частности ПРС и БА. По данным различных авторов,

частота развития ПРС у больных БА колеблется от 4 до 15%, а у 29-70% пациентов с ПРС диагностируется БА. [100]

Показано, что у пациентов БА и ПРС развивается сходный хронический воспалительный процесс с участием эозинофилов, макрофагов и других эффекторных клеток. Отмечено четкое взаимовлияние патологических процессов, развивающихся в ОПП и нижних дыхательных путях, приводящее к формированию бронхиальной гиперреактивности [11], о чем свидетельствует взаимосвязь изменений показателей ФВД с нарастанием распространенности и тяжести аллергического воспаления в полости носа и ОНП. [33, 60, 76, 99]

Было сделано предположение, что «воспалительный ринобронхиальный рефлекс» может быть обусловлен гравитационными механизмами попадания назального содержимого в нижние отделы дыхательных путей, либо возникать за счет системного эффекта цитокинов, способствующих вторичному рекрутированию эозинофилов и других клеток воспаления в бронхиальное дерево. [57, 77] Сочетание ПРС и БА можно также объяснить сходным строением мерцательного эпителия, идентичностью вызывающих болезнь аллергенов и наследованием атопии. [77] Вместе с тем, в последние годы активно изучается роль Th-2 лимфоцитов в формировании воспалительной реакции в полости носа и ОНП при ПРС и БА. Доказано, что при участии цитокинов Th-2 воспаления, в частности ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13 развивается процесс эозинофильного воспаления в верхних и нижних дыхательных путях при ПРС и БА даже в случае отсутствия достоверных атопических реакций. Хроническое воспаление приводит к процессу ремоделирования в ОНП, сходного с процессом ремоделирования бронхиального дерева при БА.

Сочетание ПРС и БА характеризуется клинически более тяжёлым течением БА. Blumstein G. ещё в 1966г. описывал отёк слизистой оболочки полости носа и увеличение полипов перед астматическим приступом. [82] Показано, что ПРС является фактором риска для формирования тяжёлой, плохо контролируемой БА. Таким пациентам чаще необходимы госпитализации в связи

с обострением БА, а лечение обострения БА требует более длительного времени. [61, 135] В большинстве случаев у больных БА в сочетании с ПРС обнаруживается непереносимость аспирина и других НПВС, что позволяет диагностировать у них, так называемую, аспириновую триаду. Имеются данные о том, что формирование непереносимости НПВС у больных аспириновой триадой всегда развивается на фоне хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. [4, 59, 131]

Сочетание «ПРС+БА+непереносимость НПВС», было описано F. Widal в 1922 г., впоследствии названно аспириновой триадой (синдром Widal). [177]

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе предложен и активно используется термин «aspirin-exacerbated respiratory disease - AERD» - заболевание органов дыхания, обостряющееся после приёма аспирина или аспирин индуцированное респираторное заболевание - АИРЗ, что подтверждает патогенетическую взаимосвязь ПРС и БА. Среди пациентов с тяжёлой гормональнозависимой БА, более 40% - пациенты с АИРЗ. [59, 74, 131] Таким образом, среди широкого спектра причин недостаточно контролируемого течения БА важное место занимают коморбидные патологии верхних дыхательных путей, в частности ПРС. [100]

Многочисленные исследования доказывают более агрессивный характер эозинофильного воспаления и увеличение количества эозинофильного катионного протеина в группе ПРС в сочетании с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты. [13, 120]

Заболеваемость ПРС у пациентов с БА выше, чем в популяции – 7-15%. [135] У больных ПРС с сопутствующей БА наблюдается утяжеление обоих заболеваний и выраженности симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей.

### **1.3 Методы диагностики и дифференциальной диагностики различных эндотипов ПРС в настоящее время**

Первоначально постановка диагноза ПРС начинается со стандартной оценки клинических признаков и симптомов, анамнестических данных. Пациентам проводится передняя и задняя риноскопия. Однако наибольшую информацию, особенно в случае начальной стадии ПРС, дает эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки. [64] Исследование прямой и/или угловой оптикой позволяет провести детальную оценку слизистой оболочки полости носа, особенно верхнего носового хода, когда главной или единственной жалобой больного является снижение или отсутствие обоняния.

Большую роль имеют методы лучевой диагностики, в которых «золотой стандарт» - МСКТ с мультипланарной реконструкцией в аксиальной, фронтальной и сагитальной плоскостях, что позволяет определить распространённость полипозного процесса, определить наличие аномалий развития и/или дефектов структур полости носа. МСКТ применима для всех пациентов, у которых впервые диагностирован ПРС, а также всем больным, планирующим хирургическое лечение. [1, 23, 24, 28]

Относительно новым лучевым методом диагностики костных структур является конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), получившая изначально активное развитие в конце 1990-х годов при исследовании зубочелюстной системы. При КЛКТ изображение получается за счет вращения вокруг пациента рамы, к которой прикреплены источник рентгеновского излучения и детектор. [158] Голова пациента во время обследования находится в неподвижном состоянии, а полученные изображения записываются на плоскостной детектор во время одного вращения рамы на 180-360 градусов. При этом получается от 150 до 600 последовательных планарных проекций зоны обследования. Исследование длится около 18-20 секунд. Данные многих исследований свидетельствуют о том, что величина эффективной дозы при

проведении КЛКТ значительно меньше, чем при проведении обычной МСКТ. [111] Таким образом, основными преимуществами КЛКТ являются достаточно высокое качество изображения и при этом уменьшенная, по сравнению с традиционной МСКТ, доза облучения.

Дополнительными методами обследования являются ПАРМ и АР, которые характеризуют степень нарушения носового дыхания. Особое значение уделяется ольфактометрии, поскольку, снижение обоняния на фоне проводимого лечения является одним из самых чётких индикаторов и предвестников раннего рецидива ПРС. [34, 46, 136, 155] Для дифференциальной диагностики в случае сочетания ПРС с аллергическим ринитом может использоваться цитоморфологическое исследование отделяемого из полости носа или мазки-отпечатки со слизистой оболочки. [3, 25, 132]

При проведении хирургического лечения ПРС обязательным исследованием является гистологическая оценка удаленной ткани полипов. Одной из важнейших характеристик ПРС является длительная воспалительная реакция в слизистой оболочке полости носа. [29, 85, 156]

Основываясь на гистологических характеристиках, выделяют 4 морфологических типа полипов околоносовых пазух:

1- Аллергический тип (отёчный, эозинофильный) – 85-90%: характеризуется отёком, гиперплазией бокаловидных клеток, утолщением базальной мембраны, инфильтрацией лейкоцитами с большим содержанием эозинофилов);

2- Фиброзно-воспалительный тип: характеризуется хроническим воспалением и метаплазией поверхностного эпителия; такой тип, как правило, появляется на завершающей стадии длительно текущего воспалительного процесса при активном синтезе коллагена;

3- Железистый тип: характеризуется выраженной гиперплазией серозно-слизистых желёз;

4- Атипический тип: требует дифференциальной диагностики с неоплазией.

[9, 12, 134]

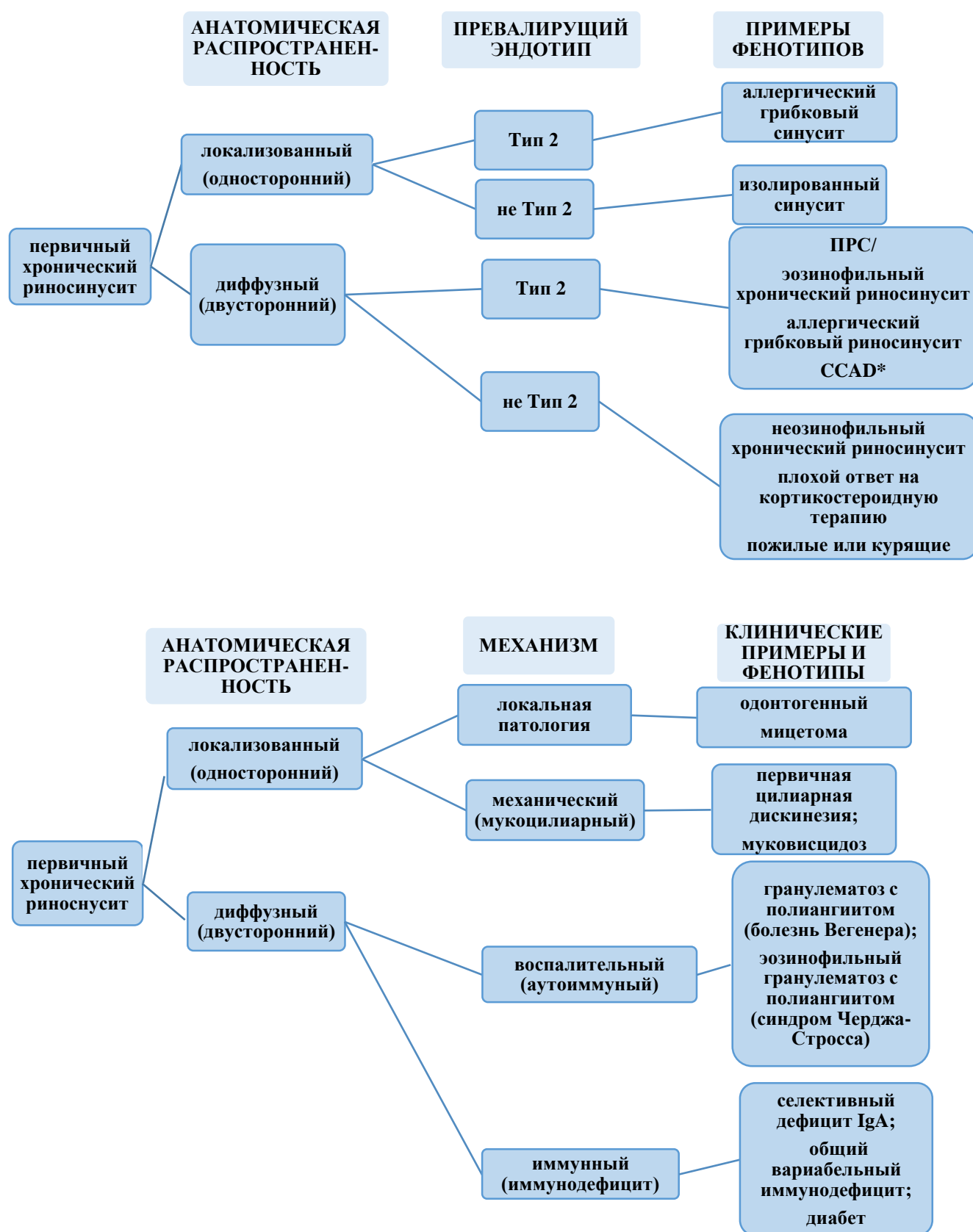


В настоящее время принято выделение фенотипов, эндотипов и генотипов болезней. Фенотипом является совокупность всех признаков и особенностей организма, которые появляются в процессе его индивидуального развития в определённых условиях и являются результатом взаимодействия генотипа с комплексом факторов внутренней и внешней среды. Фенотипы ПРС предполагают варианты его клинического течения.

Г.З. Пискуновым в России была предложена классификация фенотипов ПРС на основе этиопатогенетических признаков:

1. Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП
2. Полипоз в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП
3. Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки ОНП
4. Полипоз в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты
5. Полипоз при муковисцидозе, синдроме Картагенера [32, 40]

Однако, клинические фенотипы не дают полного представления о всех, лежащих в основе ПРС, клеточных и молекулярных патофизиологических механизмах. Признание гетерогенности ПРС способствовало развитию концепции, согласно которой ПРС состоит из множества групп биологических подтипов, или «эндотипов», определяющихся различными патофизиологическими механизмами, которые могут быть идентифицированы с помощью соответствующих биомаркеров. [97] Так, например, разные субпопуляции Т-лимфоцитов синтезируют разный набор цитокинов, важных для рекрутирования разных эффекторных клеток. Авторами EPOS2020 [100] рассматриваются следующие эндотипы и фенотипы первичного и вторичного хронического риносинусита. (Рисунок 1) (адаптировано из Grayson и соавт.) [87]



\* вариант ПРС, характеризующийся полипозными изменениями верхних отделов перегородки носа средней и/или верхней носовых раковин.

Рисунок 1 – Эндотипы и фенотипы первичного и вторичного хронического риносинусита EPOS2020 [100]

На уровне слизистой оболочки околоносовых пазух адаптивный иммунный ответ обычно делится на Т-клеточный ответ и В-клеточный ответ. Было описано несколько паттернов воспалительного иммунного ответа, но наиболее узнаваемыми являются клетки-Т-хелперы, типа 1(Th-1), Th-2 и Th-17 иммунных ответов. Их иногда называют типом 1, типом 2 и типом 3. В патогенезе хронического риносинусита может происходить нарушение этих иммунных реакций. [87]

Врожденные лимфоидные клетки (ILCs) - это недавно открытый тип лимфоцитов врожденного иммунитета. Они включают три разные группы, классифицированные по природе факторов транскрипции, необходимых для их развития, и по производимым ими цитокинам. В зависимости от их дифференциации и функции ILCs можно разделить на три подгруппы: ILC1, ILC2 и ILC3. [118]

Иммунный ответ 1 типа связан с клетками Th-1, субпопуляцией цитотоксических Т-лимфоцитов 1 и ILC1. ILC1 опосредуют свои эффекты через продукцию цитокинов - интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ , вызывая активацию фагоцитов, вследствие чего наблюдается цитолитический эффект. [73]

Иммунный ответ 2 типа, наблюдаемый при хроническом риносинусите, связан с клетками Th-2, субпопуляцией цитотоксических Т-лимфоцитов 2 и ILC2. Иммунный ответ типа 2 связан с повышенной продукцией интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13, местного иммуноглобулина Е (IgE) и выраженной эозинофилией. Ответ Th-2 типа также часто ассоциирован с сопутствующей БА тяжелой степени. ИЛ- 5 является ключевым активатором и фактором жизнеспособности эозинофилов. ИЛ-4 и ИЛ-13 отвечают за продукцию слизи эпителиальными клетками. Предполагаемый механизм этого воспаления заключается в стимуляции эпителиальных клеток слизистой оболочки полости носа к секреции тимусного стромального лимфопоэтина. Тимусный стромальный лимфопоэтин, ИЛ-25 и ИЛ-33 индуцируют высвобождение ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 из эпителиальных и тучных

клеток слизистой оболочки. Затем эти интерлейкины индуцируют локальный IgE и дегрануляцию тучных клеток, приводя к повреждению слизистой оболочки. В настоящее время разрабатывается лечебная тактика, направленная на ингибирование этих медиаторов воспаления 2 типа, включая дуплимаб (ИЛ-4 и ИЛ-13), меполузимаб (ИЛ-5), бенралузимаб (рецептор ИЛ-5) и омализумаб (IgE). [87]

При иммунном ответе 3 типа отмечается продукция ИЛ-17 и ИЛ-22 клетками ILC3, субпопуляцией цитотоксических Т-лимфоцитов 17 и Th17, которые активируют синтез воспалительных цитокинов, антимикробных пептидов, матриксной металлопротеиназы и нейтрофильного хемоаттрактанта ИЛ-8. [90]

Определение типа воспаления затруднено, когда в полипах одновременно протекают разные типы иммунного ответа, [112] или, когда один эндотип ПРС с течением времени может трансформироваться в другой - начинается с воспаления Th1-типа, затем переключается на Th2-тип, а впоследствии на Th17-тип, или превращается в ПРС смешанного типа. [108] Поэтому разработка новых тестов для выявления клинически доступных чувствительных биологических маркеров, дифференциации отдельных эндотипов и доказательной базы по диагностике и выбору лечения имеет значительные перспективы. [48]

Появление биологической терапии больных ПРС актуализирует необходимость выявления биомаркеров для эндотипирования ПРС, для которых в настоящее время нет единых критериев. [178]

Более точная идентификация эндотипов может позволить индивидуализировать терапию, которая будет направлена на патофизиологические процессы эндотипа пациента, с перспективой для более эффективного лечения и благоприятного исхода. [97]

## 1.4 Традиционные методы консервативного лечения больных ПРС

Современные клинические рекомендации по лечению не обеспечивают выздоровления и предотвращения рецидивирования ПРС. Существующие виды лечения ПРС оказывают лишь временный эффект. [47] Среди консервативных методов лечения гормонотерапия топическими и системными кортикостероидами имеет на сегодняшний день доказанный эффект за счет подавления большинства этапов воспалительной реакции, в том числе эозинофильного воспаления. [17, 36, 55, 89, 93, 119, 164, 176] Системные ГКС оказывают положительный, но вместе с тем непродолжительный эффект. [124]

Также в последние годы был описан новый метод введения ГКС при помощи интраназальных спейсеров - технических систем, решающих задачу доставки лекарственного препарата и продолжительного его удерживания на слизистой оболочке. Были описаны несколько разновидностей внутриносовых имплантов и особенности их применения. Однако, минусом на сегодняшний день являются их высокая стоимость и отсутствие большой базы данных по опыту применения, так как некоторые запрещены на экспорт за пределы стран производителей, кроме того, использование описанной методики сомнительно в случаях ПРС плохо поддающихся кортикостероидной терапии сопровождающихся инфекционным процессом, аспириновой триадой, системным аллергическим процессом. [21, 92, 166]

Современными препаратами консервативного лечения полипозного риносинусита и предотвращения рецидивирования заболевания в послеоперационном периоде являются моноклональные антитела к иммуноглобулину-Е (анти-IgE) и к ИЛ-5 (анти-ИЛ-5). Моноклональные антитела нацелены на молекулярно-иммунологическую составляющую патогенеза ПРС.

Был проведен ряд исследований применения препарата омализумаб - гуманизированных моноклональных антител против IgE, блокирующих его взаимодействие с рецепторами тучных клеток и базофилов. [78, 101] Омализумаб

связывает свободный IgE в области FcεRI сайта молекулы IgE, предотвращая таким образом связывание IgE с FcεRI рецептором на эффекторных клетках и возможно, предотвращает взаимодействие IgE и CD23. После подкожного введения омализумаба уровень свободного IgE в сыворотке снижается на 90% в течение примерно 24 часов по сравнению с исходным. [7] Таким образом, применение омализумаба может иметь показания в случае эозинофильного процесса с повышенным локальным образованием IgE в ткани полипов. [137]

Tuttle K.L. и соавт. в 2018г. опубликовали данные о ретроспективном исследовании эффективности препарата меполизумаб для больных с АИРЗ, в которых было показано, что применение меполизумаба привело к достоверному улучшению контроля астмы по данным опросника АСТ, также была отмечена тенденция к увеличению ОФВ. Результаты проанализировали у 14 пациентов с тяжёлой эозинофильной БА после трёх подкожных инъекций меполизумаба в дозировке 100 мг. с интервалами по 4 недели. Также у пациентов был диагностирован ПРС, в анамнезе заболевания отмечалось в среднем около 3 полипэктомий в течение жизни с медианой времени до рецидива полипозного процесса 3 месяца, несмотря на проводимую терапию ГКС и десенситизацию аспирином. В процессе исследования ни один из пациентов не нуждался в хирургическом лечении ПРС, кроме того, в течение этого периода не было отмечено увеличения дозы или начала приёма системных ГКС, а 5 из 7 больных смогли снизить суточную дозу. [68] Были опубликованы клинические наблюдения, в которых оценивалась эффективность терапии меполизумабом тяжёлой эозинофильной БА и коморбидного тяжёлого ПРС. [153, 163]

В исследованиях Gevaert P. и соавт. 2011г. и Weinstein S.F. и соавт 2016г. применения моноклональных антител к свободному ИЛ-5 крови (препараты: меполизумаб и реслизумаб), отмечалось уменьшение размеров полипов и потребности в проведении хирургического вмешательства. [95, 130, 133]

Известно, что в основе патофизиологического механизма развития ряда заболеваний, таких как БА, атопический дерматит, АР и ПРС лежит Т2-

воспаление. [78, 117] ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами Т2-воспаления и играют ключевую роль в процессе ремоделирования, приводящего к образованию полипов при ПРС. Применение моноклонального антитела дупилумаб, ингибирующего передачу сигнала ИЛ-4 через рецептор первого типа и передачу сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецептор второго типа, показало эффект при эндотипе Th2-эозинофильного ПРС, в том числе у пациентов ПРС, резистентных к инГКС. [160] У пациентов с тяжелым хроническим ПРС препарат улучшал исходы заболевания по основным показателям: заложенность носа, размер полипов, обоняние, снижал частоту повторных хирургических операций, а также способствовал контролю сопутствующей БА. [94] Дупилумаб (Дупиксент) зарегистрирован для лечения тяжелого хронического ПРС в США в июне 2019 г., Европе – в сентябре 2019 г., России – 17 июля 2020 г.

Специфические моноклональные антитела лебрикизумаб и тралокумаб связываются непосредственно с ИЛ-13, ингибируя его функцию. В исследовании Corren J. и соавт. 2011. при лечении лебрикизумабом пациентов с плохо контролируемой БА, наряду с клиническим улучшением регистрировалось снижение уровня сывороточных Th2-хемокинов (CCL13 и CCL17) и, соответственно, уменьшение миграции эозинофилов в слизистую оболочку дыхательных путей, причем, более эффективным этот препарат оказался для пациентов с высоким уровнем периостина сыворотки крови, нежели с низким. [123]

При БА проводятся испытания с антителами к ИЛ-13 тралокинумабом и лебрикизумабом, эффективность которых прямо коррелирует с высоким уровнем периостина в сыворотке крови, что также может найти применение при лечении ПРС. [96, 122, 140]

Таким образом, иммунобиологическая эндотип-ориентированная терапия ПРС и БА сейчас рассматривается в качестве перспективного направления, особенно актуального у пациентов с неконтролируемым тяжёлым течением астмы и частыми рецидивами ПРС. [58]

## **1.5 Способы хирургического лечения больных ПРС, влияние различных эндотипов ПРС на ближайшие и отдаленные результаты операции**

Среди хирургических методов лечения широкое распространение получила FESS, позволяющая ринохирургам проводить наиболее адекватное и в тоже время максимально органосберегающее вмешательство. [22, 45, 56, 70] Основные цели хирургического лечения ПРС: восстановление носового дыхания, по возможности полное удаление полипозной ткани и при этом максимальное сохранение неизменённой слизистой оболочки. [2, 30, 69, 154] Однако, несмотря на свою эффективность, FESS не решает главой задачи – отсутствия рецидивов ПРС в отсроченном периоде, поскольку, данный метод лечения не является патогенетическим. [165] Даже безупречно выполненное хирургическое вмешательство не гарантирует ранних рецидивов ПРС, процент которых достаточно высок - от 17 до 40%. [154] Иногда интенсивность образования ткани полипов настолько выражена, что пациент вынужден более двух раз в год обращаться для проведения хирургического лечения.

Частые операции особенно нежелательны пациентам, у которых ПРС сочетается с астмой, поскольку, каждая операция является риском возникновения астматического приступа или утяжеления течения БА. Но, с другой стороны, ткань полипов раздражает, так называемые «астмагенные зоны» в полости носа, способствуя, тем самым, ухудшению БА. Одним из первых обратил внимание на возникновение приступов удушья во время проведения полипотомии и при операциях в полости носа, а также на ухудшение течения БА после операции у больных с аспириновой триадой - Francis в 1929г.. [105] Вопрос о том, с какого вида лечения ПРС у больных астмой необходимо начинать, остаётся дискуссионным. Чтобы предотвратить развитие бронхоспазма, хирургическое вмешательство при комбинации ПРС с БА, а также при аспириновой триаде проводится на фоне короткого курса системной глюкокортикостероидной терапии. Хирургическое лечение возможно проводить только при достижении



контроля БА. Доказано, что проведённое после правильной медикаментозной подготовки, хирургическое лечение ПРС у больных БА, улучшает течение астмы. [119, 128] Считается, что эндотипы с разным клеточным составом полипозной ткани имеют разную клиническую картину течения ПРС, что важно для определения чувствительности к терапии ГКС и течения заболевания после хирургического лечения. [84] Были рассмотрены вариации типов иммунного ответа - в зависимости от региона проживания, расовой или национальной принадлежности пациентов, что дополнительно осложняет определение эндотипа заболевания. [91]

### **1.6 Биологические маркеры воспаления при ПРС и БА**

Основная цель ведения пациентов ПРС и БА - достижение контроля над заболеваниями. Оба заболевания характеризуются развитием хронического воспаления в дыхательных путях, которое определяет прогрессирование как ПРС, так и БА. В связи с этим, актуальным является изучение специфических биологических маркеров воспаления, что позволит выявить ранние признаки воспалительной реакции в ОНП и нижних дыхательных путях, и, таким образом, предотвратить обострения и ранние рецидивы ПРС после хирургического лечения и нестабильное течение БА. [80, 81, 178]

Наиболее изученными являются биологические маркеры при БА, ориентируясь на которые возможно предсказать активность воспалительной реакции в дыхательных путях, оценить эффективность проводимого лечения, а также, в определённой мере, использовать персонализированный подход к назначению противовоспалительных лекарственных препаратов с учетом эндотипа и фенотипа заболевания.

Перспективным направлением является использование биологических маркеров и для оценки стабильности течения БА. По сравнению с клиническими

маркерами, биологические являются более объективными, в связи с возможностью их количественной оценки. [10, 16, 161]

Основными биологическими маркерами при БА являются: концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилы мокроты, эозинофильный катионный белок сыворотки крови или мокроты, эозинофилы крови, С-реактивный белок, лейкотриен мочи E4. [104, 168]

Было показано, что у пациентов с аспириновой триадой повышение концентрации ИЛ-5 и ИЛ-8 в сыворотке крови расценивается как неблагоприятный прогностический критерий со склонностью к рецидивированию ПРС. [8, 15]

Оксид азота (NO): представляет собой эндогенную регуляторную молекулу, в дыхательных путях NO присутствует в эпителиальных клетках, в частности, его продукция увеличивается при эозинофильном воспалении. [104, 168] У больных БА повышенная концентрация NO в выдыхаемом воздухе коррелирует с увеличением количества эозинофилов мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Следовательно, его измерение является потенциальной неинвазивной процедурой для объективной количественной оценки контроля БА.

Увеличение количества эозинофилов мокроты позволяет дифференцировать эозинофильный и неэозинофильный фенотипы БА. У больных с эозинофильным типом воспаления выявлена обратная корреляция с показателями ОФВ<sub>1</sub>, что позволяет использовать данный биологический маркер с целью определения стабильности течения БА и угрозы развития её обострения. Доказано, что пациенты с эозинофильным типом воспаления более чувствительны к ИГКС, а индивидуальная терапия, подобранная с учётом количества эозинофилов мокроты, существенно уменьшала обострения БА. [41, 168]

По-прежнему сохраняет свою актуальность исследование количества эозинофилов периферической крови, как биомаркёра системного аллергического

ответа. Показано, что у больных с атопической БА количество эозинофилов крови отчётливо коррелирует с падением показателей ОФВ<sub>1</sub>, а также с повышением концентрации NO в выдыхаемом воздухе. Апоптоз и дегрануляция эозинофилов приводят к высвобождению биологически активных веществ, к которым, в частности, относят основные белки эозинофилов. Наиболее значимым из них является эозинофильный катионный белок (ЭКБ). Средний уровень ЭКБ увеличивается во время обострения БА и хорошо коррелирует с количеством эозинофилов мокроты. [66, 98] Однако, согласно рекомендациям Американского торакального общества, уровень ЭКБ в сыворотке крови не может предсказать ответ на терапию глюкокортикостероидами.

Имеются данные о прогнозировании раннего рецидива ПРС в зависимости от маркера усиленной пролиферации клеток. Российские авторы разработали метод прогнозирования рецидивного течения ПРС, взяв за основу морфологическое исследование сыворотки крови, которая была получена из локальных очагов патологии – нижних носовых раковин. [38] Материалом для исследования стала сыворотка крови из кубитальной вены, из нижних носовых раковин, а также биологическая жидкость, полученная непосредственно из ткани полипов, удалённых во время хирургического лечения. Был использован метод краевой дегидратации биологической жидкости и показано, что наибольшее диагностическое значение демонстрируют структуры сыворотки крови из нижних носовых раковин и установлено сходство морфологической картины маркера усиленной пролиферации сыворотки крови из нижней носовой раковины и меклеточного содержимого самой ткани полипов. В сыворотке крови из нижних носовых раковин маркер усиленной пролиферации выявлялся достоверно чаще, чем в сыворотке крови из вены, что говорило о локальной динамике процесса в полости носа и околоносовых пазухах у больных ПРС. Результаты морфологического анализа сыворотки крови показали, что часть оперированных больных ПРС, у которых развился рецидив заболевания, находилась в стадии активной пролиферации полипозной ткани. [18, 37, 63]

Течение ПРС у больных БА имеет ряд особенностей. В 2013г. Перельманом Ю.М. и соавт. был защищен патент на способ прогнозирования развития ПРС у больных БА. Изобретение заключалось в измерении ОФВ1 и проведении пробы изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ). После чего исследовалось падение объема форсированного выдоха ( $\Delta$ ОФВ1) и измерение конечной температуры выдыхаемого воздуха ( $T^{\circ}$ кон.) сразу после ИГХВ. Прогноз осуществлялся с помощью дискриминантного уравнения  $D=2,73 \times \Delta$ ОФВ1(%) +  $0,39 \times T^{\circ}$ кон. ( $^{\circ}$ C), где D - дискриминантная функция с граничным значением, равным -54,02. При D, меньше граничного значения, прогнозировалось развитие ПРС у больных БА, при D равном или большем граничного значения прогнозировалось отсутствие развития ПРС. [39]

В связи с этим, становится очевидным необходимость поиска новых биомаркёров воспаления при БА с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, в частности – ПРС. Результаты исследований последних лет выявили схожие патологические изменения при количественном определении ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и периостина у пациентов с БА и ПРС. [159] Было высказано предположение об использовании данных показателей в качестве биологических маркёров при этих заболеваниях.

### **1.7 Периостин сыворотки крови и возможности его исследования в качестве биологического маркера при ПРС и БА**

Среди большого числа Th2-цитокинов, ИЛ-13 играет одну из определяющих ролей в патогенезе воспалительной реакции в дыхательных путях при БА. Повышение уровня ИЛ-13 у больных БА связано с тремя генами: POSTN (периостин), SERPINB2 и белок-регулятор хлоридного канала (chloride -channel accessory protein 1 – CLCA 1). Считается, что фибробласты являются главными продуцентами периостина, хотя впервые ген, отвечающий за ИЛ-13 зависимую продукцию периостина, был найден в эпителии бронхов. При контакте с ИЛ-13

эпителий бронхов экспрессирует m-RNA, которая служит переносчиком информации, и после этого фибробласты продуцируют периостин. Причём, уровень периостина коррелирует с толщиной ретикулярной базальной мембраны у больных БА. [149]

Периостин первоначально обозначался термином «остеобласт – специфический фактор - 2», данный белок относится к семейству фасцилина и его гомологу – фасцилину 1. [142] Известно, что белки  $\beta$  ig-h3, периостин и фасцилин 1 способствуют адгезии фибробластов, остеобластов, они содержат 4 гомогенных повторяющихся домена. Гомогенный домен (домен FAS1), высоко консервативный в данных белках состоит примерно из 110-140 аминокислот с двумя очень консервативными ветвями - H1 и H2, каждая из которых имеет примерно 10 аминокислот. [167] Хотя, функции этих белков точно не выяснены, известно, что некоторые из них действуют как клеточно-адгезивные молекулы.

Периостин был впервые выделен из клеточной линии остеобластов мыши в 1933г., в связи с этим, история его изучения началась в остеологии. [150, 169, 173] Как оказалось, белок играет важную роль в ремоделировании костной ткани. Экспрессия периостина активируется во время восстановления костной ткани после перелома. Периостин регулирует коллагеновое сшивание и фибрилlogenез путём связывания с BMP – 1 (bonemorphogeneticprotein – 1) или Notch 1 (трансмембранный рецепторный белок человека). Кратковременно экспрессируясь в грануляционной ткани, периостин ускоряет восстановление кожных ран. [88, 114, 144, 147]

Все эти данные свидетельствуют о том, что периостин является именно «ремоделирующей» молекулой. Показана роль периостина в патогенезе БА, в особенности, в процессе ремоделирования бронхиального дерева. Вместе с тем, выявлено изменение концентрации периостина и при таких заболеваниях, как атопический дерматит, связанный с IgG4 склерозирующий сиалоаденит [86], эозинофильный средний отит [172] и хронический риносинусит [102]. Следует

отметить, что фиброз, который ранее считался конечным результатом воспаления, может стать, скорее «платформой» для начала воспалительного процесса. [104]

По мере того, как структура периостина становилась все более понятной, его стали считать белком внеклеточного матрикса. Белки внеклеточного матрикса связываются с рецепторами на поверхности клетки и функционируют в клеточной активации, а не в поддержании структуры ткани. [109, 172] Такие интегрины как  $\alpha V\beta 1,19,20$   $\alpha V\beta 3,20,21$   $\alpha V\beta 5,20, 21$   $\alpha \beta 4,22$  и  $\alpha M\beta 223$ , являются рецепторами периостина. Связывание периостина с этими молекулами активирует клеточные сигнальные пути.

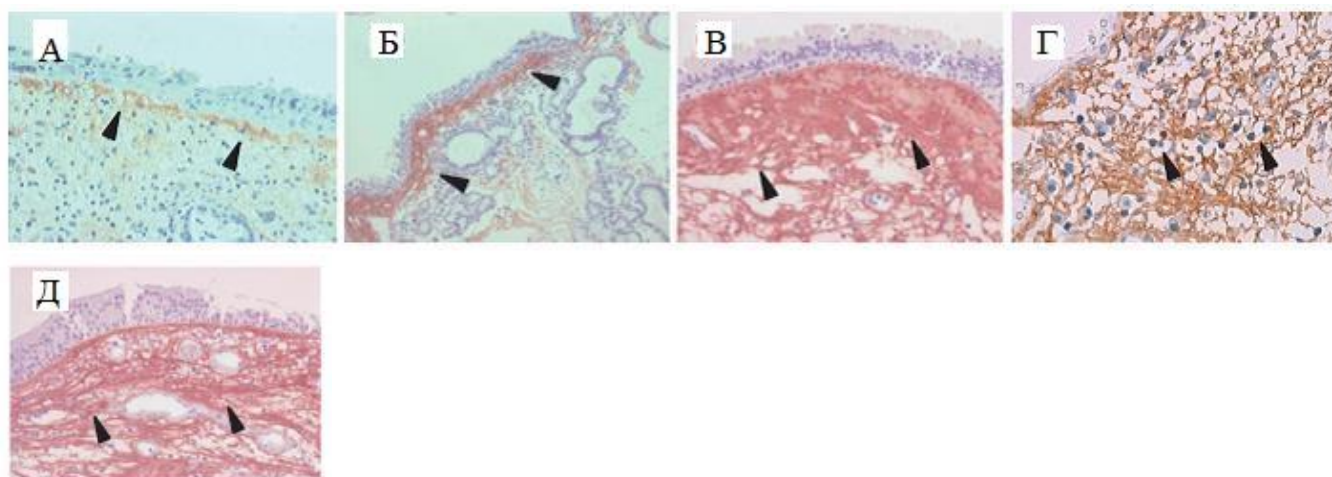
Периостин является секретлируемым матриклеточным белком, играющим ключевую роль в амплификации и сохранении хронического воспаления. [173] Благодаря способности связывать фибронектин, тенасцин-С [115], коллаген I, III и V типов, периостин участвует в процессе субэпителиального фиброза у пациентов с БА. [149] Периостин индуцируется IL-4 и IL-13 в эпителиальных клетках бронхов и в фибробластах легких, и его экспрессия коррелирует с толщиной ретикулярной базальной мембраны. [71, 148, 149, 157] Данный белок способен ускорять инфильтрацию тканей эозинофилами, облегчая их адгезию к белкам внеклеточного матрикса. [141] Периостин сыворотки крови можно рассматривать как системный биологический маркер БА Th2-типа по двум причинам. Прежде всего, потому, что периостин легко мигрирует из воспаленных тканей в системный кровоток. В связи с этим, концентрация периостина в сыворотке крови отражает его локальную продукцию. [129, 145] Кроме того, его основные сывороточные концентрации являются физиологически относительно низкими (~ 50 нг/мл) по сравнению с другими белками внеклеточного матрикса. Jia и соавт. в своем исследовании стероид-резистентной БА, идентифицировали периостин сыворотки крови как перспективный системный биомаркер тканевой эозинофилии. [143]

Показана значимость исследования периостина у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей. Вместе с тем, несмотря на то, что

периостин обнаруживается в тканях и при отсутствии патологии, его концентрация, по данным иммуногистохимических исследований, более выражена в базальной мембране ОНП пациентов с аллергическим ринитом, чем в норме. [102] Гистологически в полипозной ткани отмечается пролиферация и утолщение эпителия слизистой оболочки с фокальной плоскоклеточной метаплазией, железистой гиперплазией, субэпителиальным фиброзом и стромальным отёком, многочисленные кровеносные сосуды. [102, 106, 156]

Повышенная продукция периостина была обнаружена в базальной мембране и полипозной ткани у пациентов с ПРС. [102] Также высокая концентрация периостина определялась в назальном лаваже, сыворотке крови при ПРС. В промывной жидкости при помощи иммуноферментного анализа была обнаружена повышенная концентрация периостина, причем показатели были выше именно у пациентов с ПРС в отличие от здоровых добровольцев и пациентов с аллергическим ринитом. Повышение концентрации сывороточного периостина наблюдалось у больных с ПРС с сопутствующей БА. Вышеперечисленные данные указывают на то, что периостин возможно, играет важную роль в патогенезе ПРС. [102, 126]

По данным Ishida и соавт. усиленная продукция периостина наблюдается в базальной мембране тканей ОНП у пациентов с ПРС и аспириновой БА. [102] В 2012г. Nobuo Ohta, Akihiro Ishida и соавт. предположили участие периостина в формировании полипозной ткани у пациентов с ПРС. Пациенты в зависимости от диагноза были разделены на 4 группы: контроль (пациенты с искривлением носовой перегородки и без патологии ОНП и нижних дыхательных путей), аллергический ринит, ПРС, ПРС + аспириновая БА. Взятие фрагментов слизистой оболочки проводилось во время операции (септопластика или FESS). Содержание периостина в слизистой оболочке определялось методом иммуногистохимии. Было доказано повышенное содержание периостина в слизистой оболочке у пациентов с ПРС и ПРС + аспириновая БА. (Рисунок 2) [102]



А – нормальная слизистая оболочка;

Б – аллергический ринит;

В, Г – ПРС;

Д – ПРС + аспирин

Рисунок 2 – Продукция периостина в базальной мембране тканей ОНП у пациентов с ПРС и аспириновой БА (окрашенный периостин помечен стрелками)

Позднее в 2014 г. этими же авторами проводилось исследование экспрессии и роли периостина при оториноларингологических заболеваниях рассматривалась корреляция сывороточной концентрации периостина. Пациенты с ПРС были разделены на 3 группы: ПРС (без атопии), ПРС+БА, ПРС+БА+АР. Было обнаружено значимое повышение концентрации сывороточного периостина (нг/мл) у пациентов с ПРС+БА ( $148,7 \pm 93,7$ ), а также у пациентов с ПРС+БА+АР ( $123,2 \pm 77,8$ ), в отличие от пациентов с ПРС без атопии ( $84,2 \pm 23,7$ ) (\* $p < 0,05$ ). Кроме того, исследователями была обнаружена корреляция сывороточного периостина с эозинофилами крови и эозинофильным катионным белком (ЭКБ). Пациенты с ПРС (60 человек) были разделены на 2 группы в зависимости от концентрации периостина в сыворотке крови, оптимальной точкой отсечения считалась концентрация 95 нг/мл. Количество эозинофилов крови было значимо повышено в группе с высоким уровнем периостина ( $6,5 \pm 4,7$ ) в отличие от



пациентов группы с низким уровнем периостина ( $3,3 \pm 2,1$ ). Такая же закономерность была получена при рассмотрении концентрации сывороточного ЭКБ: в группе с высокой концентрацией периостина ЭКБ (нг/мл) был значительно выше ( $86,1 \pm 54,3$ ) по сравнению со второй группой ( $52,7 \pm 16,3$ ) (\* $p < 0,05$ ). [83, 103, 162]

В исследовании Kanemitsu проводилось изучение роли периостина у пациентов с ПРС и БА, концентрация периостина в сыворотке крови и назальных смывах измерялась методом ИФА. Лежащий в основе механизм формирования полипов при ПРС до сих пор остается загадкой. Тем не менее, эти данные убедительно подтверждают предположение, что периостин продуцируется локально в тканях околоносовых пазух и способствует образованию полипов. [116] Периостин регулирует метаплазию бокаловидных клеток и выработку слизи в процессе воспаления дыхательных путей. [67, 146]

Приведенные данные позволяют предположить, что периостин играет важную роль в фиброзе слизистой оболочки околоносовых пазух и гиперпродукции слизи у пациентов с ПРС и БА.

Учитывая полученные данные о роли периостина в патогенезе хронического воспаления при ПРС и БА, было высказано предположение о возможности использования его концентрации в качестве биологического маркера при БА. Показано, что у больных эозинофильной БА концентрация периостина сыворотки крови может отражать прогноз ответа на терапию ИГКС. [139] Особое значение данного биомаркера было отмечено при прогнозе ответа на терапию ГИБП.

Так, Corren J. и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что высокая концентрация сывороточного периостина может предсказать реакцию на целевую терапию БА такими биологическими агентами, как моноклональные антитела к ИЛ-13 (лебрикизумаб). Авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения лебрикизумаба у 219 взрослых пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, несмотря на лечение ИГКС.

Было достигнуто снижение обострений БА на 60% в группе пациентов, получавших лебрикизумаб в дозировке 37,5мг, 125мг, 250мг или плацебо, вводимого подкожно, и имевших высокие показатели биологического маркера периостина ( $\geq 50$ нг/мл;  $p = 0,01$  для всех дозировок), в сравнении с 5 % снижением приступов астмы у группы больных, также получавших лебрикизумаб, но с низкими показателями концентрации периостина ( $\leq 50$ нг/мл;  $p = 0,87$  для всех дозировок вместе). Интенсивность утяжеления БА снизилась на 22 %, 77 % и 81 % у пациентов с высокими показателями периостина в группах лебрикизумаба, получавших 37,5мг, 125мг 250мг соответственно. Спустя 12 недель у группы с высокой концентрацией периостина (уровень в сыворотке крови  $\geq 50$ нг/мл) было фиксировано увеличение ОФВ1 на 9,1 % в объединенной группе лебрикизумаба по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ), а в группе с низкой концентрацией периостина увеличение в сравнении с плацебо составило 2,6 % ( $p = 0.26$ ). Полученные данные свидетельствовали о том, что значения ОФВ1 увеличились на 6,8 %, 10,7% и 10,1 % у пациентов с повышенной концентрацией периостина в группах, получавших лебрикизумаб 37,5мг, 125мг и 250 мг соответственно, в сравнении с плацебо. [72, 123]

Hanania N.A и соавт. в аналогичном исследовании обнаружили, что у пациентов с высоким уровнем периостина в сыворотке крови обострения отмечались реже после лечения омализумабом (анти-IgE) по сравнению с группой пациентов с низкой концентрацией периостина в сыворотке крови. [101] Экспрессия периостина наблюдается в эпителиальной ткани бронхов, таким образом, периостин может играть важную роль в ремоделировании слизистой оболочки дыхательных путей при БА.

В исследовании N. Scichilone, C. Crimi и соавт. была доказана роль периостина как перспективного и высокоточного маркера нестабильного течения БА. [113] Исследование включало 15 человек в возрасте  $47.6 \pm 11.0$  с диагнозом БА (без коморбидных патологий), наблюдаемых на протяжении 52 недель каждые 3 месяца. Концентрация сывороточного периостина составила 28-4889 нг/мл, за медиану была взята концентрация 773 нг/мл. В течение периода наблюдения у 5

человек наблюдались 1 и более обострений БА. Исходные показатели периостина были значительно повышены в группе пациентов с обострениями БА: 4047.7 нг/мл (2231.7 - 4889.0 нг/мл), в отличие от пациентов со стабильным течением заболевания: 222.0 нг/мл (28.2 - 1631.4 нг/мл) соответственно. Однако, статистически достоверной корреляции между уровнем периостина и показателями ФВД, данными опросника ACQ и аллергологическим анамнезом получено не было.

Kanemitsu Y. и соавт. в ходе наблюдательного исследования обнаружили, что высокая концентрация периостина в сыворотке ( $\geq 95$  нг / мл) является уникальным биомаркером среди нескольких сывороточных маркеров, показывающим ежегодное снижение ОФВ1 у больных БА (по крайней мере 30 мл/год). [116] Разработанные антитела против собственно периостина, показали свою эффективность на моделях мышей при идиопатическом легочном фиброзе и бронхиальной астме. [142]

Таким образом, периостин представляет собой многофункциональный белок, который экспрессируется различными воспалительными клетками. Периостин был впервые охарактеризован как матриклеточный белок и важный регулятор инфильтрации и активации воспалительных клеток. В исследовании БА и ПРС огромный интерес уделяется участию периостина в патогенезе обоих заболеваний и процессе субэпителиального фиброза. Более детальное изучение данного биологического маркера может помочь выяснить основные молекулярные механизмы ПРС и стать новым подходом в терапии данного заболевания. [174]

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных. Критерии включения, невключения и исключения. Структура и план исследования

В период с 2016г. по 2018г. нами было обследовано 73 больных, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении по поводу ПРС и БА в клинике болезней уха, горла и носа (директор клиники проф., д.м.н. Свистушкин В.М.) и Факультетской терапевтической клинике им.В.Н. Виноградова (директор клиники – чл.-корр. РАН, проф., д.м.н., Фомин В.В) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Всем пациентам (100%) проводили хирургическое лечение ПРС в клинике болезней уха, горла и носа. Исследование было одобрено Локальным Комитетом по Этике от 20.01.2016г.

Пациентов, включенных в исследование, разделили на две группы. В группу I вошли 30 пациентов с диагнозом ПРС, в группу II - 43 пациента с диагнозом: ПРС и БА. В исследование были включены пациенты, имевшие в анамнезе хирургическое лечение ПРС, так и не оперированные ранее. (Рисунок 3)

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Достоверный диагноз ПРС, установленный на основании клинико-лабораторного обследования;
3. Наличие диагноза БА продолжительностью не менее 6 месяцев, подтвержденного результатами клинико-лабораторного обследования;
4. Полученное информированное согласие на участие в исследовании;
5. Неэффективность консервативного лечения ПРС;

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек с развитием печеночной и почечной недостаточности;
2. Иные заболевания бронхолегочной системы, кроме БА, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом;

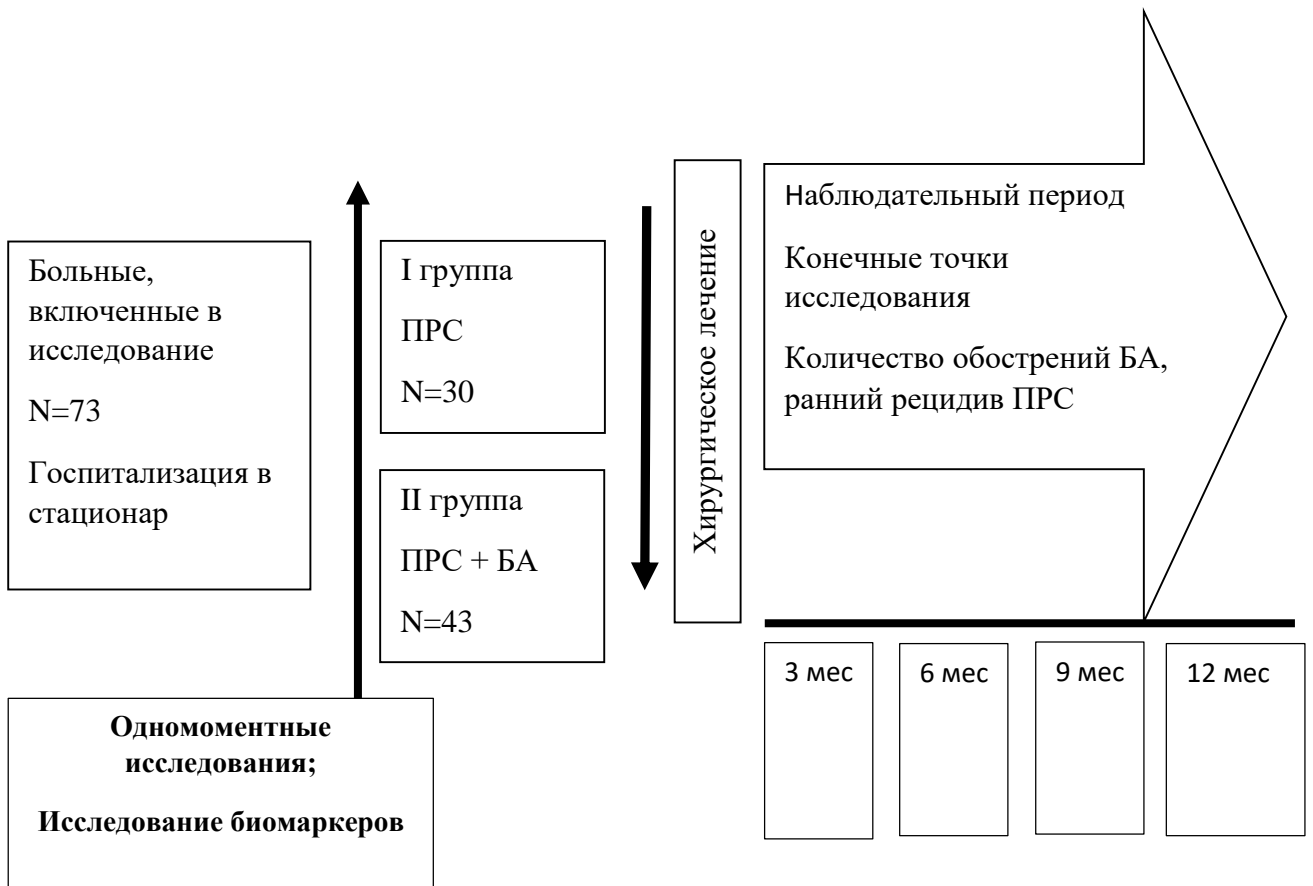
3. Диффузные заболевания соединительной ткани;
4. Наличие в анамнезе или в настоящее время признаков клинически значимого неконтролируемого заболевания любого органа или системы органов (инфекционные заболевания, активный туберкулёз, онкологические заболевания, сахарный диабет декомпенсированная форма и т.д.)
5. Беременность, кормление грудью.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Острые риносинуситы;
2. Другие острые инфекционные заболевания ЛОР-органов и других органов и систем
3. Онкологические заболевания разной локализации
4. Отказ больного от участия в исследовании.
5. Беременность, наступившая в течение срока исследования.

Диагноз БА ставили на основании диагностических критериев, определенных в Глобальной стратегии лечения и профилактики БА и в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА. [5] Диагноз ПРС был подтвержден в ходе клинического обследования: передней и задней риноскопии, эндоскопического осмотра полости носа, а также МСКТ.

Всем пациентам (100%) проводили хирургическое лечение ПРС в клинике болезней уха, горла и носа. Часть пациентов (20 больных) находилась на лечении последовательно в обеих клиниках: первоначально в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова для подготовки к хирургическому лечению по поводу сопутствующей БА, а затем в клинике болезней уха, горла и носа.



*Исследование было одобрено Локальным Комитетом по Этике от 20.01.2016г.*

Рисунок 3 – Структура и дизайн исследования

Исследование разделили на 3 этапа: первый этап – госпитализация пациентов в больницу и клиничко - лабораторное обследование; второй этап – хирургическое лечение пациентов; третий – наблюдение пациентов в течение года после операции. (Рисунок 3)

Для определения степени тяжести и патогенетического варианта БА, а также степени поражения вовлеченных в патологический процесс полости носа околоносовых пазух, на догоспитальном этапе и во время госпитализации пациентов проводили клиничко – лабораторное дообследование: биохимический, общеклинический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма. Кроме того, были использованы стандартные методы исследования: опрос, изучение

анамнеза заболеваний, объективный осмотр, регистрация ЭКГ в 12 – отведениях, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания. Все больные были консультированы пульмонологом.

Наряду со стандартным оториноларингологическим осмотром всем больным выполняли эндоскопическое исследование полости носа, МСКТ или КЛКТ околоносовых пазух. Проводили цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа, переднюю активную риноманометрию и акустическую ринометрию. Всем больным определяли уровень эозинофилов в периферической крови по общепринятой методике и исследование концентрации периостина сыворотки крови.

Лечение по поводу БА назначали соответственно Федеральным и международным рекомендациям по лечению БА. [170] Пациентам с БА хирургическое лечение ПРС проводили после достижения контроля астмы. Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение включали в себя внутривенное введение ГКС, предоперационную терапию и послеоперационное лечение осуществляли в соответствии с рекомендациями по лечению пациентов ПРС и БА. [25]

Динамическое наблюдение больных осуществляли в течение года после проведенного хирургического лечения ПРС. Контрольные обследования проводили каждые 3 месяца.

В течение всего периода наблюдения проводили оценку конечных точек исследования: прогрессирование ПРС с необходимостью госпитализации для хирургического лечения и обострения БА. Обострение БА оценивали в соответствии с современными клиническими рекомендациями. [5] Изменения ОНП и полости носа оценивали по шкале Lund – Mackay. В баллах (0-3) оценивали степень снижения пневматизации всех ОНП и состояние остиомеатального комплекса (0 - интактный; 2 - окклюзированный). [127]

## **2.2 Методы исследования. Общеклиническое исследование**

Для решения поставленных задач исследования применяли общеклинические, специфические иммунологические и функциональные методы исследования.

При сборе анамнеза заболеваний особое внимание уделяли дебюту заболеваний, длительности БА и ПРС, причинам и частоте обострений БА, рецидивов ПРС, проводимой терапии обоих заболеваний, количеству ранее перенесенных операций в полости носа и на ОНП.

Анализ жалоб и анамнеза заболеваний проводили с использованием опросников: SNOT-20 (приложение А) и АСТ (приложение Б). Общеклиническое исследование включало в себя физическое обследование больных, лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический анализ крови с исследованием относительного и абсолютного количества эозинофилов; цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа, ФВД.

В случае если пациенты были госпитализированы в клинику болезней уха, горла и носа для оперативного вмешательства, часть исследований выполняли амбулаторно на догоспитальном этапе.

## **2.3 Лабораторные методы исследования. Определение концентрации периостина сыворотки крови**

Исследование сывороточного периостина проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА, Aviscera Bioscience, Inc.SK00072-08 Periostin/OSF-2 (Human) ELISA Kit (США)) в межклинической иммунологической лаборатории (врач высшей категории – Серова А.Г.) на базе централизованной лабораторно-диагностической службы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. – к.м.н. Гитель Е.П.).



## 2.4 Оториноларингологическое обследование

Всем пациентам проводили оториноларингологическое обследование в клинике болезней уха, горла и носа 1 МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники – профессор Свистушкин В.М.) по общепринятым стандартам. Эндоскопическое исследование полости носа осуществляли по стандартной методике жестким торцевым эндоскопом «KarlStorz», 0° и 30°. Исследование проводили после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором 0,01% адреналина, аппликационной анестезии раствором 2,0% лидокаина, при необходимости проводили туалет полости носа при помощи вакуумного аспиратора.

Стандартное эндоскопическое исследование включало в себя три основных момента. При проведении исследования пациент находился в положении сидя. Эндоскоп держали в правой руке, левой рукой фиксируя голову пациента, что давало возможность избежать неожиданного её поворота и травмы слизистой оболочки полости носа. Сначала эндоскоп проводили по нижнему носовому ходу, доходили до носоглотки, затем, по возможности, исследовали область среднего и верхнего носовых ходов.

Данным методом проводили оценку полости носа и ОНП после хирургического лечения и проводимой в послеоперационном периоде противорецидивной терапии. Результат оценивали как отличный при полном отсутствии полипозной ткани в полости носа и во вскрытых ОНП при стандартном осмотре полости носа торцевым эндоскопом, при наличии мелких полипов результат оценивали как хороший. Если имелись более крупные полипы в области средних и/или верхних носовых ходов, видимые при передней риноскопии, результат лечения оценивали как удовлетворительный. При обтурации полипозной тканью общих носовых ходов результат лечения считали неудовлетворительным. Рецидивом заболевания считали неудовлетворительный результат лечения.

## **2.5 Методика исследования обонятельной функции**

Всем пациентам проводили исследование обоняния методом Сниффин-Стикс теста, состоящего из трех испытаний: определение порога обоняния, дискриминационный тест, идентификационный тест. Максимальное количество баллов, которые пациент мог набрать на каждом этапе – 16, т.е. в общем тесте – 48. Этот показатель определяли как TDI-индекс, или общий индекс обоняния (ОИО). Если ОИО пациента составлял 15 баллов или менее, считалось, что у него функциональная (не посттравматическая или ятрогенная) аносмия. При ОИО от 16 до 29 – ставили диагноз гипосмии. ОИО более 30 – нормосмия. На проведение теста требовалось от 40 до 65 минут.

## **2.6 Исследование вентиляционной функции носа**

Исследования проводили всем больным до операции и в ходе контрольных визитов в клинику. Для объективной оценки функции носового дыхания пациентов использовали метод передней активной риноманометрии (ПАРМ), которая позволяет оценить суммарный объемный поток (СОП), суммарное сопротивление воздушному потоку (СС); и акустической ринометрии (АР), которая позволяет исследовать геометрические соотношения в полости носа и измерить минимальную площадь поперечного сечения (МППС). В ходе работы использовали риноманометр SRE 2000 компании «Rhinometrics», сочетающий в себе возможности ПАРМ и АР. Применяли носовые адаптеры специальной конструкции, которые позволяли производить исследование без расширения преддверия носа и изменения поперечного сечения носового клапана. Рассматривали следующие показатели: СОП и СС в точке фиксированного давления 150 Па, а также МППС между носовой перегородкой и латеральной стенкой полости носа. Референсные значения этих показателей, указанные в нашей работе, были заранее определены у здоровых взрослых добровольцев. [53]

Значение СС соответствовало  $0,99 \pm 0,22$  Па/см<sup>3</sup>/с, СОП —  $662 \pm 153,3$  см<sup>3</sup>/с, а МППС составила  $1,02 \pm 0,21$  см<sup>2</sup>. Для упрощения и оптимизации статистических расчетов использовали только общий показатель для правой и левой половин полости носа. [54, 79, 138]

## **2.7 Инструментальные методы исследования. Исследование функции внешнего дыхания**

Для изучения функции внешнего дыхания всем больным проводили спирографическое обследование с оценкой объемных и скоростных показателей (кривая «поток-объем») по стандартной методике в отделении функциональной диагностики (аппарат Jaeger Erich GmbH VIASYS HEALTHCARE GMBH, Модель: Flow Screen II (Германия)). Обследование проводили натощак в утренние часы. Оценку нарушений вентиляции проводили по следующим спирографическим показателям: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС 25, МОС50, МОС75, ПСВ, а также отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. При выявлении нарушений бронхиальной проходимости, пациентам выполняли бронходилатационный тест – по стандартной методике с применением  $\beta_2$ -адреномиметика (400 мкг сальбутамола) с повторной оценкой скоростных показателей через 15-25 минут. На следующий день пациенту проводили бронходилатационный тест с применением ипратропия бромид - 80 мкг и измерением бронходилатационного ответа через 30-45 мин. Бронходилатационный ответ считался положительным в случае увеличения ОФВ1 не менее чем на 15%.

Процент прироста рассчитывали по формуле:

$$\Delta\text{ОФВ}_1(\%) = (\text{ОФВ}_1\text{дилат (мл)} - \text{ОФВ}_1\text{исх (мл)}) / \text{ОФВ}_1\text{исх (мл)} \times 100\% [62]$$

## **2.8 Цитологическое исследование мазков отделяемого из полости носа**

Всем пациентам проводили цитологическое исследование мазков отделяемого из полости носа до и через каждые 3 месяца после операции.

Методика получения материала для исследования: образец слизи брали стерильным ватным тампоном со слизистой оболочки полости носа. Полученный материал наносили тонким, равномерным слоем на центральную часть предметного стекла. Биоматериал на стеклах находился на воздухе до полного высыхания. Затем стекла маркировали и отправляли на исследование в лабораторию.

В лаборатории препараты окрашивали по Романовскому – Гимзе и микроскопировали: проводили описание общей цитологической картины, количество нейтрофильных лейкоцитов и эозинофилов (врач клинической лабораторной диагностики Опаленова В.А).

Особое внимание уделяли количеству эозинофилов, как показателю выраженности аллергического процесса.

## **2.9 Гистологическое исследование полипозной ткани**

После хирургического лечения проводили исследование ткани удаленных полипов у всех пациентов. При микроскопии проводили оценку строения полипозной ткани. Исследование осуществляли в централизованном патологоанатомическом отделении 1 МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. – к.м.н. Парамонова Н.Б.)

## **2.10 Оценка качества жизни и контроля БА**

Для оценки качества жизни, все пациенты, включенные в исследование (73 пациента), заполняли опросник SNOT-20. Учитывая, что 43 пациента из всех включенных в исследование, имели сопутствующую патологию – БА, оценку контроля астмы также проводили по опроснику АСТ. Результаты фиксировали до и через каждые 3 месяца после операции.

SNOT – 20 - sino – nasal outcome test [151]; данный опросник представляет субъективный метод исследования оценки качества жизни пациентов с

риносинуситом, состоящий из 20 пунктов. Ответ на каждый из критериев качества жизни можно выбрать из 5 предложенных вариантов. Каждый пункт оценивается от 0 до 5, после чего подсчитывается сумма. Критерии распределяются следующим образом: назальные симптомы — заложенность носа, чихание, выделения из носа, потеря обоняния; риногенные симптомы — стекание секрета по задней стенке глотки, сухость во рту, кашель, заложенность в ушах, боль в ушах, болезненность лица в точках проекции ОНП; общие симптомы — раздражительность, трудности при засыпании, нарушение сна, усталость, снижение работоспособности, снижение концентрации внимания и т.п.. Более высокий балл свидетельствует о большей субъективной выраженности симптомов синусита и снижении качества жизни пациента.

Тест по контролю над астмой (stma Control Test - АСТ, Nathan RA et al, 2004) [75] (Приложение Б) - созданный специально для выявления пациентов с плохо контролируемой БА. Шкала АСТ включает в себя 5 пунктов, которые пациент заполняет самостоятельно. Каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (таким образом, общее значение шкалы – 5–25 баллов). Тест прост в использовании и легко может быть заполнен. Пороговые значения для хорошего и плохого контроля БА составляют  $\geq 20$  и  $\leq 15$  соответственно.

## 2.11 Методы лечения больных

Объём хирургического лечения ПРС определяли, исходя из распространённости полипозного процесса, в соответствии с результатами МСКТ или КЛКТ ОНП. Хирургическое лечение проводили в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. У всех пациентов операцию выполнили в объёме двусторонней эндоскопической полисинусотомии: гайморэктомиотомии с ревизией лобных и сфеноэктоидальных карманов, при необходимости, пациентам выполняли сфенотомию. Некоторым больным, по показаниям, и в связи с необходимостью обеспечения возможности эндоскопического доступа выполняли

коррекцию внутриносовых структур: коррекцию перегородки носа, нижних и/или средних носовых раковин. Операции выполняли с использованием жестких эндоскопов «Karl Storz» (торцевого, 0°, 30°, 70°), стандартного набора микроинструментов для риносинусохирургии и микродебридера. Образцы удалённой полипозной ткани из полости носа и ОНП направляли на патогистологическое исследование.

Пациентов с сопутствующей БА заранее готовили к хирургическому лечению и оперировали при полном контроле БА. Пациенты с сопутствующей БА получали базисную противовоспалительную терапию по поводу БА в соответствии с тяжестью течения заболевания и до операции были консультированы пульмонологом для решения вопроса о возможности проведения хирургического лечения. При необходимости, пациентам осуществляли коррекцию проводимого лечения. Кроме того, проводили системную глюкокортикостероидную терапию за 3 дня до хирургического вмешательства и в течение 3 дней после операции по одной из схем: преднизолон, внутрь из расчета 0,5–1 мг/кг в сутки; дексаметазон внутривенно капельно 8–12 мг на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида 2 раза в сутки).

В послеоперационном периоде пациенты получали симптоматическую терапию по показаниям.

Тампоны из общих носовых ходов удаляли в первые сутки после операции, из средних носовых ходов – на вторые сутки. Всем пациентам ежедневно проводили анемизацию слизистой оболочки полости носа, туалет полости носа при помощи вакуумного аспиратора.

Лекарственную терапию БА у пациентов II группы проводили с учетом тяжести заболевания согласно Федеральным рекомендациям по лечению БА. 14 пациентов из группы II заранее госпитализировали в Факультетскую терапевтическую клинику им. В.Н. Виноградова для подготовки к планируемой операции. После выписки из стационара всем пациентам назначали противорецидивную терапию инГКС.

## 2.12 Методы статистической обработки данных

Дизайн и обработку результатов исследования проводили в соответствии с принципами доказательной медицины.

Математическая обработка включала следующие методы: расчет первичных статистических показателей, выявление отличий между группами по статистическим признакам, установление взаимосвязи между переменными с помощью параметрического и непараметрического корреляционного анализа, методы многомерной статистики (дискриминантный и кластерный анализ).

Для количественных показателей первичная статистическая обработка включала в себя расчет среднего арифметического ( $M$ ), погрешности среднеарифметического значения ( $m$ ), среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ).

Для оценки различий средних двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий средних трех и более групп использовали критерий Краскела – Уоллиса. При сравнении частот качественных признаков – использовали значение хи – квадрат ( $\chi^2$ ). Пороговый уровень статистической значимости принимали при значении критерия  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку полученных в ходе исследования результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS версии 22.0 (IBM corporation) и описательной статистики в R (свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом в рамках проекта GNU GPL).

Показатели представили в виде  $Me [Q1; Q3]$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение,  $Me$  – медиана,  $Q1$  – первый квартиль (25%),  $Q3$  – третий квартиль (75%).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клиническая характеристика больных исследуемых групп с учётом данных лабораторно – инструментального обследования

В исследование были включены 73 пациента, находившихся на лечении в Клинике болезней уха, горла и носа и Факультетской терапевтической клинике им. В.Н.Виноградова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова с 2016 г. по 2018 г. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты с ПРС, во вторую были включены пациенты ПРС с сопутствующей БА. (Рисунок 4)



Рисунок 4 – Распределение пациентов по группам

Распределение больных по возрасту было следующим: средний возраст женщин составил  $48,27 \pm 15,14$  (минимальный 20 лет, максимальный-75 лет), средний возраст мужчин  $43,82 \pm 14,23$  (минимальный 22 года, максимальный 78



лет). Хирургическое лечение ПРС ранее было проведено 37 больным (50,68%), из них 12 больным I группы и 25 пациентам II группы (Таблица 1)

Таблица 1 – Общая характеристика больных (N=73)

	I группа N=30	II группа N=43	p-I-II
Пол			
Количество мужчин	18 (60%)	18 (41.86%)	0,661
Количество женщин	12 (40%)	25 (58.14%)	0,654
Возраст			
Средний возраст мужчин	40.24±12.74	47.41±15.11	0,688
Средний возраст женщин	36±9.2	54.42±13.79	0,725
Хирургическое лечение ПРС до госпитализации			
Полипотомия	8	17	0,823
FESS	4	8	0,087

*Примечание: сравнение показателей в группах: pI-II – между пациентами I и II группы; U-критерий Манна-Уитни*

Таким образом, существенного отличия групп по полу и возрасту не было.

**Группа I** больных включала в себя 30 пациентов ПРС, у которых диагноз подтвердили при оториноларингологическом обследовании. Диагноз ПРС установили на основании характерной клинической картины заболевания виде жалоб на затруднение или полное отсутствие носового дыхания, выделений слизистого характера из полости носа, сниженное или полное отсутствие обоняния. Также всем больным выполняли переднюю и заднюю риноскопию, эндоскопический осмотр полости носа, проведенный по стандартной методике.

Всем пациентам (100%) выполняли МСКТ (или КЛКТ) полости носа и ОНП, для оценки распространенности полипозного процесса. В ходе обследования также исключали сопутствующий гнойный процесс в полости носа и ОНП.

Искривление перегородки носа выявили у 10 больных **группы I**. При изучении МСКТ пациентов оценивали выраженность полипозного процесса в ОНП. Тотальный полипозный процесс с полной обтурацией всех групп ОНП отмечался в 80% (18 больных) случаев. В остальных 40% (12 больных) случаев патологический процесс был наиболее выражен в клетках решетчатого лабиринта и верхнечелюстных пазухах.

Анализ анамнестических данных **группы I** показал, что 75% больных (22 человека) эпизодически использовали ИнГКС. Аносмия беспокоила 6 пациентов (20%).

В ходе дооперационного обследования больным помимо рентгенологического исследования органов грудной клетки также выполняли исследование ФВД для исключения нарушений бронхиальной проходимости. Все больные были консультированы пульмонологом, проведенное пульмонологическое обследование исключило диагноз БА.

В исследование были включены 43 пациента **группы II** с ПРС и сопутствующей БА.

**20** пациентов **II группы** госпитализировали в Факультетскую терапевтическую клинику для коррекции терапии перед предстоящим хирургическим лечением ПРС и обеспечения контроля над заболеванием. [170] Анализ анамнестических данных выявил, что пациенты II группы в 58,14% (25 человек) случаев уже были оперированы ранее по поводу ПРС, остальные 41,86% (18 человек) были госпитализированы для хирургического лечения ПРС впервые.

У большинства пациентов (26 больных - 60,47%) была диагностирована аллергическая БА. Непереносимость НПВС была выявлена у 39,53% больных (17 пациентов). По степени тяжести БА распределение пациентов было следующим:

легкая персистирующая БА - 16 больных (37,2%); среднетяжелая БА – 23 больных (53,49%); тяжелая БА – 4 больных (9,3%).

Всем больным **II группы** помимо общепринятого обследования в рамках МЭС проводили спирографическое исследование с оценкой основных показателей и постбронходилатационным тестом. (Таблица 2)

Для изучения бронхиальной проходимости оценивали показатели максимальной объемной скорости экспираторного потока.

Таблица 2 – Результаты исследования ФВД у больных II группы

Показатели ФВД до операции	ОФВ1	МОС25	МОС50	МОС75
	81.22±18.09	68.45±27.80	52.4±21.34	50.11±20.89

Всем пациентам II группы проводили оценку уровня контроля БА с использованием АСТ-теста

В ходе оценки жалоб по опроснику SNOT-20 на дооперационном этапе было отмечено, что пациентов обеих групп, в основном, беспокоило обильное слизистое отделяемое из полости носа, необходимость высморкаться и ощущение стекания слизи по задней стенке глотки. Аносмия отмечалась у 34 пациентов (79%). (Таблица 3)

Таблица 3 – Оценка жалоб больных до хирургического лечения (по данным SNOT-20)

Наиболее частые жалобы	Степень выраженности		Количество Больных	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Необходимость высморкаться	4	5	27	35

## Продолжение Таблицы 3

Слизистые выделения из носа	4	4	24	30
Ощущение стекания слизи по задней стенке глотки	4	5	20	34
Головные и лицевые боли	3	4	15	14
Постоянное чувство усталости	3	3	17	20

Исследование вентиляционной функции носа показало, что исходные показатели параметров АР и ПАРМ у пациентов обеих групп статистически достоверно не отличались друг от друга, но при этом были значительно хуже референсных значений. (Таблица 4)

Таблица 4 – Средние значения показателей носового дыхания у пациентов до операции

Группа Показатель	Нормальные показатели (а)	Группа I N=30 (b)	Группа II N=43 (c)	$p_{a-b}^1$	$p_{a-c}^1$	$p_{b-c}^1$
СС (суммарное сопротивление)	0,99±0,22 Па/см <sup>3</sup> /с	2,32±0,13 Па/см <sup>3</sup> /с	2,45±0,16 Па/см <sup>3</sup> /с	p<0,05	p<0,05	p>0,05
СОП (суммарный объемный поток)	662±153,3 см <sup>3</sup> /с	232,7±7,26 см <sup>3</sup> /с	195,4 ±10,54 см <sup>3</sup> /с	p<0,05	p<0,05	p>0,05
МППС (минимальная площадь поперечного сечения)	1,02±0,21 см <sup>2</sup>	0,61±0,16 см <sup>2</sup>	0,58±0,04 см <sup>2</sup>	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Примечания:  $1$  сравнение показателей в группах:  $p_{a-b}$  – между пациентами группы I и показателями в норме;  $p_{a-c}$  – между пациентами группы II и показателями в норме;  $p_{b-c}$  – между пациентами группы I и II

Хирургическое вмешательство пациентам II группы проводили после достижения контроля заболевания. В обеих группах использовали схему общепринятой предоперационной подготовки системными ГКС (за 3 дня до хирургического вмешательства и в течение 3 дней после операции по одной их схем: преднизолон, внутрь из расчета 0,5–1 мг/кг в сутки; дексаметазон внутривенно капельно 8–12 мг на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида 2 раза в сутки). [25]

В качестве противорецидивной терапии применяли инГКС. Сроки начала терапии подбирали индивидуально, в среднем на 7-10 сутки после проведенной операции. Препаратом выбора пациентам рекомендовали спрей мометазон – по 100 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки, длительность курса лечения 3–4 месяца, далее по 100 мкг 1 раз в сутки до 2-3 месяцев. [25]

Всем пациентам выполняли хирургическое лечение в полости носа и ОНП в объеме двусторонней эндоскопической полисинусотомии с коррекцией внутриносовых структур (при необходимости). Большинство пациентов выполнили двустороннюю эндоскопическую полисинусотомию (FESS), и 18 пациентам потребовалось также выполнение септопластики. (Таблица 5)

Таблица 5 – Выполненное хирургическое лечение

Количество пациентов	Группа I			Группа II		
	N=30	Без рецидива N=25	Рецидив ПРС N=5	N=43	Без рецидива N=32	Рецидив ПРС N=11
Объем операции						
FESS (полипотомия, гайморитомия, этмоидотомия), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	4	1	3	18	13	5

Продолжение Таблицы 5

FESS (полипотомия, гайморо-этмоидотомия с ревизией лобного и сфеноэтмоидального карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	9	8	1	10	7	3
FESS (полипотомия, гайморо-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин	7	6	1	7	5	2
FESS (полипотомия, гайморо-этмоидотомия), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин с коррекцией внутриносовых структур (септопластика)	4	4	0	5	4	1
FESS (полипотомия, гайморо-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин с коррекцией внутриносовых структур (септопластика)	6	6	0	3	3	0

По полученным данным, рецидив ПРС отмечался реже у пациентов с большим объемом оперативного вмешательства, что может косвенно подтверждать предположение об усиленной продукции периостина локально в базальной мембране тканей ОНП. [116, 146]

### 3.2 Результаты динамического наблюдения больных исследуемых групп в течение года

Результат лечения через 1 год прослежен у 100% пациентов. В период наблюдения оценивали следующие конечные точки: рецидивы ПРС и обострения БА. В течение 1 года контрольные обследования проводили через каждые 3 месяца. Каждый контрольный визит включал в себя: опрос, заполнение опросников, цитологическое исследование отделяемого из полости носа, общеклинический анализ крови, проведение ПАРМ и АР, расширенного обонятельного теста, эндоскопического осмотра полости носа и ОНП. Спустя 12 месяцев после хирургического лечения пациентам с БА проводилось исследование ФВД.

Всем пациентам провели оценку динамики клинически значимых симптомов ПРС по результатам заполнения опросников SNOT.

В группе II за период наблюдения было отмечено клиническое улучшение БА статистически подтвержденное показателями ФВД, а также результатами заполняемых опросников, в сравнении с результатами при госпитализации (Таблицы 6, 7; Гистограмма 1), обострений БА не отмечалось.

Таблица 6 – Динамика показателей ФВД пациентов II группы в период наблюдения

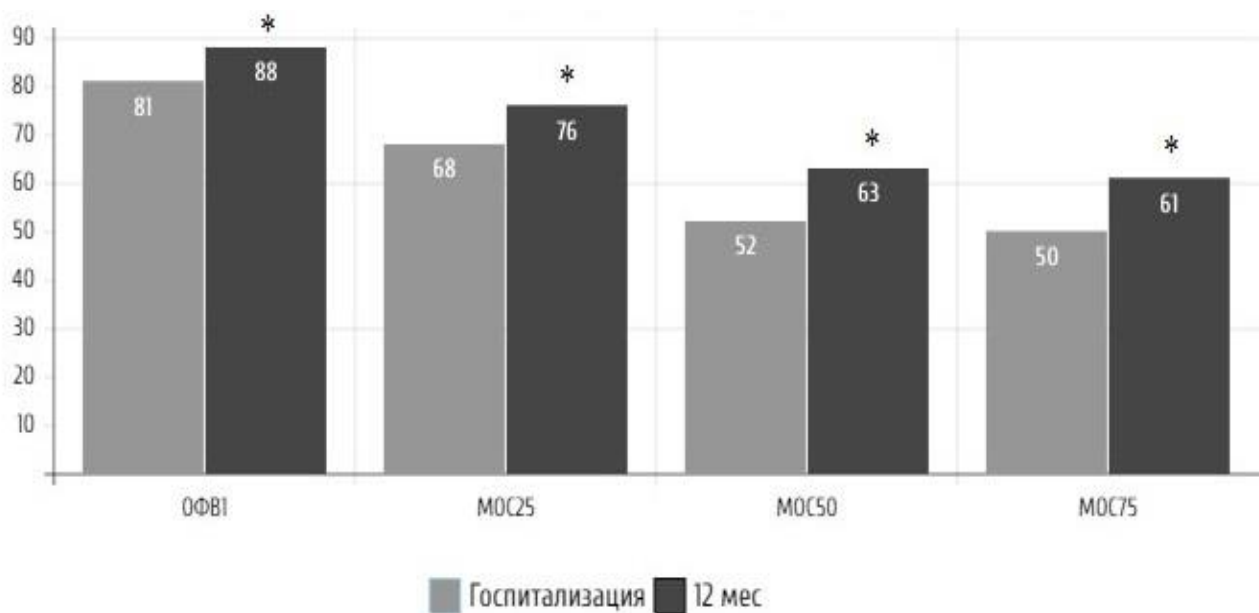
Показатель	Госпитализация	12 мес	Достоверность различия Р
ОФВ <sub>1</sub>	81,22±18,09	87.81±27.76	0,035*

Продолжение Таблицы 6

МОС <sub>25</sub>	68,45±27,80	75.56±25.4	0,041*
МОС <sub>50</sub>	52.4±21.34	63.27±19.12	0,049*
МОС <sub>75</sub>	50.11±20.89	61.54±20.0	0,032*

Примечание – *p* - сравнение показателей в группах (*U*-критерий Манна-Уитни)

\* *p* < 0,05



\* *p* < 0,05

Гистограмма 1 – Динамика показателей ФВД пациентов II группы в период наблюдения

Таблица 7 – Результаты опросника контроля БА в динамике

	До операции	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
АСТ	20,51±3,76	22,2±1,749	23±1,685	22,9±1,447	23,82±2,72



В послеоперационном периоде через 12 месяцев были получены достоверные различия результатов ПАРМ и АР в обеих группах, данные указывали на сохранение хорошей дыхательной функции (Таблица 8).

Таблица 8 – Средние значения показателей носового дыхания у пациентов через 12 месяцев после операции

Показатель	Группа I До операции	Группа I После операции	P <sub>a-b</sub> <sup>1</sup>	Группа II До операции	Группа II После операции	P <sub>c-d</sub> <sup>1</sup>
	a	b		c	d	
СС (суммарное сопротивление)	2,32±0,13 Па/см <sup>3</sup> /с	0,91±0,14 Па/см <sup>3</sup> /с	0,031*	2,45±0,16 Па/см <sup>3</sup> /с	0,88±0,11 Па/см <sup>3</sup> /с	0,022*
СОП (суммарный объемный поток)	232,7±7,26 см <sup>3</sup> /с	565,7 ± 4,63 см <sup>3</sup> /с	0,022*	195,4± 10,54 см <sup>3</sup> /с	514,32±6,76 см <sup>3</sup> /с	0,019*
МППС (минимальная площадь поперечного сечения)	0,61±0,16 см <sup>2</sup>	0,91±0,14 см <sup>2</sup>	0,027*	0,58±0,04 см <sup>2</sup>	0,79±0,16 см <sup>2</sup>	0,024*

*Примечания:*

*1 сравнение показателей в группах: p a-b – между пациентами группы I до и после операции; p c-d – между пациентами II группы до и после операции; U- критерий Манна-Уитни*

*\* p < 0,05*

### **3.3 Сравнительная оценка изменений биологических маркеров воспаления у пациентов исследуемых групп в период наблюдения**

Оценка эозинофилии крови и количества эозинофилов назального секрета до проведения хирургического лечения выявила повышение эозинофилов крови и назального секрета у всех пациентов, однако, более высокие результаты наблюдались во второй группе больных с ПРС и сопутствующей БА. Кроме того, в послеоперационном периоде наблюдалось снижение этих показателей до нормальных цифр. (Таблица 9) Данный результат можно объяснить способностью

инГКС, несмотря на низкую степень абсорбции, оказывать влияние на системный иммунитет, снижая уровень эозинофилии, за счет уменьшения местных воспалительных явлений и снижения «нагрузки» медиаторами воспаления периферической крови. Как известно продуцируемые Th2-лимфоцитами ИЛ-3 и ИЛ-5 стимулируют продукцию эозинофилов в костном мозге и их выход в периферическую кровь, ИЛ-5 стимулирует миграцию эозинофилов, их хоуминг и дегрануляцию. ГКС блокируют образование провоспалительных цитокинов, уменьшают синтез лейкотриенов, снижая активность фосфолипазы, и соответственно, ранний и поздний воспалительный ответы. [19, 121]

Таблица 9 – Результаты исследования количества эозинофилов крови и назального секрета у обследуемых пациентов в период наблюдения, Ме [Q1; Q3]

	Группа I (N=30)	Группа II (N=43)	p
Эозинофилы назального секрета (ед. в п/зр)			
До операции	9,0 [10,0;15,0]	12,00 [8,0;17,0]	0,004*
Через 3 месяца	7,0 [8,0;12,0]	12,5 [8,5;16,5]	<0,001*
Через 6 месяцев	8,5 [7,0;13,0]	11,5 [3,5;15,0]	<0,001*
Через 9 месяцев	9,0 [3,0;10,0]	11,0 [7,0;14,0]	<0,001*
Через 12 месяцев	4,5 [2,0;6,0]	5,0 [3,5;6,5]	<0,002*
Эозинофилы крови (0,04-0,40 10 <sup>9</sup> /л)			
До операции	0,31 [0,22;0,47]	0,42 [0,28;0,71]	0,003*
Через 12 месяцев	0,19 [0,11;0,35]	0,22 [0,14;0,3]	0,002*

*Примечание: сравнение показателей в группах: pI-II – между пациентами I и II группы; U-критерий Манна-Уитни*

*\* – результат является статистически значимым.*

Исследование концентрации периостина сыворотки крови было проведено 22 пациентам группы I и 24 пациентам группы II. Взятие образцов крови осуществляли до начала исследования и через 12 месяцев. Также было выполнено исследование периостина сыворотки крови 10 здоровым добровольцам. Полученные данные использовали в качестве результатов контрольной группы. У всех пациентов, кроме группы здоровых добровольцев, выявлена повышенная концентрация сывороточного периостина до начала лечения и в течение всего периода наблюдения. (Таблица 10)

Таблица 10 – Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных исследуемых групп, Ме [Q1; Q3]

	ПРС (N=22) I группа	ПРС+БА(N=24) II группа	$p_{I-II}$	Контроль (N=10)	$p_{I-II-k}$
	Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]			
Периостин, нг/мл до операции	34,34 [18,22; 79,82]	36,05 [1,78;140,05]	0,611	13±8.5	0,023*
Периостин, нг/мл через 12 месяцев	40,0 [9,93;150,0]	30,0 [13,63;110,2]	0,937		

*Примечания:*

*1 сравнение показателей в группах:  $p_{I-II}$  – между пациентами I и II группы; U-критерий Манна-Уитни*

*2  $p_{I-II-k}$  сравнение показателей в группах – критерий Краскела-Уоллиса*

*\*  $p < 0,05$*

### 3.4 Сравнительная оценка биомаркеров воспаления у пациентов с ранним рецидивом ПРС

У 16 пациентов (22% общего числа больных), диагностирован ранний рецидив полипозного процесса – интенсивный рост полипов менее чем через год после хирургического лечения – среди них 5 (16,6% группы) пациентов **группы I** и 11 (25,6% группы) пациентов **группы II**. (Таблица 11)

Таблица 11 – Сроки выявленного рецидива ПРС у больных обеих групп в течение наблюдательного периода

Пациенты	Группа I N=5	Группа II N=11
Сроки рецидива		
3 месяца	2	3
6 месяцев	2	3
9 месяцев	1	4
12 месяцев	-	1

У пациентов с ранним рецидивом ПРС из группы I отмечалось повышенное количество эозинофилов в назальной слизи, как до операции, так и в течение всего периода наблюдения, несмотря на проводимую противорецидивную терапию инГКС. У пациентов из группы II с ранним рецидивом полипозного процесса отмечалось повышенное количество эозинофилов в назальной слизи и в сыворотке крови до операции и сохранялось в течение всего наблюдательного периода. Кроме того, у пациентов этой группы была обнаружена тенденция к повышению количества эозинофилов после операции, что подтверждает активную роль эознофилов в патогенезе ПРС и БА, а также взаимосвязи обоих заболеваний. (Таблица 12)

Таблица 12 – Результаты исследования количества эозинофилов крови и назального секрета у обследуемых пациентов с рецидивом ПРС в период наблюдения, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

	Группа I ПРС Рецидив ПРС (N=5)	Группа II ПРС+БА Рецидив ПРС (N=11)	p
Эозинофилы назального секрета (ед. в п/зр)			
До операции	10,0 [9,0;15,0]	17,0 [9,0;17,0]	0,004*
Через 3 месяца	11,0 [8,00;13,00]	14,0 [10,0;17,0]	< 0,001*
Через 6 месяцев	10,0 [5,0;12,0]	13,0 [10,0;16,0]	0,002*
Через 9 месяцев	9,0 [3,0;10,0]	14,0 [11,0;15,0]	< 0,001*
Через 12 месяцев	12,0 [3,0;15,0]	15,0 [13,0;18,0]	< 0,001*
Эозинофилы крови (0,04-0,40 10 <sup>9</sup> /л)			
До операции	0,24 [0,17;0,5]	0,53 [0,36;0,77]	0,006*
Через 12 месяцев	0,3 [0,16;0,49]	0,44 [0,38;0,55]	0,005*

*Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)  
\* p < 0,05*

Морфологическое исследование удаленной во время оперативного вмешательства полипозной ткани выявило преобладание эозинофильного типа полипов. У пациентов, имевших в анамнезе неоднократные операции, наиболее часто определяли фиброзный тип полипозной ткани. Однако, при оценке данных гистологического исследования у пациентов с ранним рецидивом ПРС, практически во всех случаях (81,25%) тип полипозной ткани был эозинофильным, что дополнительно подтверждает активную роль эозинофилов в нестабильном течении ПРС. (Таблица 13)

У 13 пациентов с рецидивом ПРС по результатам ольфактомерии была выявлена anosmia (81,25%), из них 4 пациента из группы I, у которых anosmia

была выявлена до начала лечения и 9 пациентов из группы II у 6 из которых анозмия была выявлена через 6 месяцев и у 3 пациентов через 9 месяцев после проведенного хирургического лечения.

Таблица 13 – Виды удаленной полипозной ткани по результатам гистологического исследования

	I группа (N=30)	II группа (N=43)	Пациенты с рецидивом ПРС (N=16)
Фиброзный тип	15	14	3
Эозинофильный тип	15	29	13

У пациентов с ПРС и ПРС с сопутствующей БА с выявленным ранним рецидивом ПРС отмечалось достоверное повышение концентрации периостина в течение периода наблюдения. (Таблица 14 и 15; Гистограмма 2) Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязь высокой концентрации периостина сыворотки крови с ранним рецидивом ПРС.

Таблица 14 – Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных I группы без рецидива и группы с ранним рецидивом ПРС

Периостин, нг/мл	Без рецидива ПРС (N=17)	Ранний рецидив ПРС (N=5)	p
До операции Me [Q1; Q3]	23,56 [4,18;47,56]	135,0 [100,68;138,3]	0,002*
Через 12 месяцев Me [Q1; Q3]	13,63 [2,48;34,33]	150,0 [110,2;165,0]	0,004*

*Примечание – p – сравнение показателей в группах (U – критерий Манна – Уитни) \* p < 0,05*

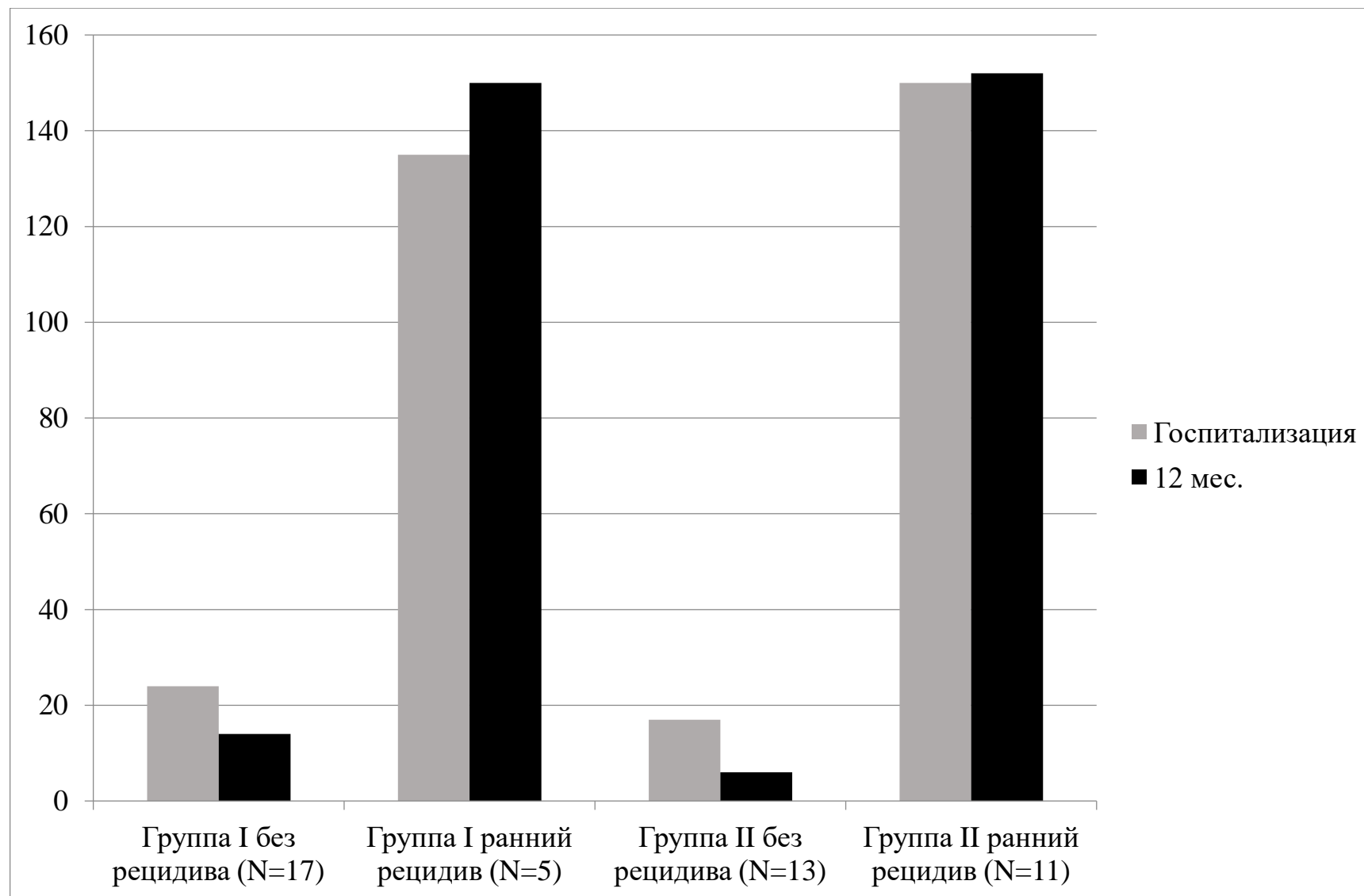
Более выраженная достоверная разница отмечалась при сравнении концентрации периостина сыворотки крови пациентов с ранним рецидивом ПРС у пациентов из группы II.

Таблица 15 – Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных **II** группы без рецидива и группы с ранним рецидивом ПРС

Периостин, нг/мл	Без рецидива ПРС (N=13)	Ранний рецидив ПРС (N=11)	p
До операции Me [Q1; Q3]	16,6 [5,3;36,4]	149,9 [123,3;213,85]	<0,0001*
Через 12 месяцев Me [Q1; Q3]	5,6 [1,0;28,0]	152,0 [121,25;195,22]	<0,0001*

*Примечание – p - сравнение показателей в группах (U-критерий Манна-Уитни)*

*\* p < 0,05*



Гистограмма 2 – Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных I и II группы без рецидива с ранним рецидивом ПРС



Исследование носового дыхания в динамике через 6 месяцев выявило существенную разницу в сравнении с референсными значениями, что дополнительно свидетельствовало об активности полипозного процесса. (Таблица 16)

Таблица 16 – Средние значения показателей носового дыхания у больных с ранним рецидивом ПРС

	СС (суммарное сопротивление)	СОП (суммарный объемный поток)	МППС (минимальная площадь поперечного сечения)
Нормальные показатели	0,99±0,22 Па/см <sup>3</sup> /с	662±153,3 см <sup>3</sup> /с	1,02±0,21 см <sup>2</sup>
Пациенты с ранним рецидивом обеих групп N=16	1,53±0,17 Па/см <sup>3</sup> /с	430,4±4,18 см <sup>3</sup> /с	0,95±0,14 см <sup>2</sup>

Оценку качества жизни у пациентов с ранним рецидивом ПРС также проводили по опроснику SNOT-20, в ходе анализа полученных данных было отмечено значительное ухудшение качества жизни и расширение диапазона жалоб, несмотря на проводимое лечение. (Таблица 17)

Таблица 17 – Суммарная оценка жалоб больных с рецидивом ПРС и степени их выраженности в ходе контрольных визитов (по данным SNOT-20).

Перечень жалоб	Степень выраженности (баллы 0-5)		Количество больных	
	Группа I (N=5)	Группа II (N=11)	Группа I (N=5)	Группа II (N=11)
Необходимость высморкаться	4	4	5	11
Слизистые выделения из носа	5	5	5	11
Ощущение стекания слизи по задней стенке глотки	4	4	5	10
Головные и лицевые боли	2	3	1	4
Постоянное чувство усталости	3	3	3	9
Трудности с засыпанием	4	3	3	8
Снижение работоспособности	4	4	4	10
Раздражительность/беспокойство	5	3	2	4
Пониженное настроение	3	4	3	8

Таким образом, нами было показано, что у пациентов с повышенным количеством эозинофилов назальной слизи и крови до операции, а также высокой и нарастающей концентрацией сывороточного периостина, в течение года отмечен рецидив полипозного процесса. Указанные биомаркеры могут служить предикторами раннего послеоперационного рецидива полипозного процесса в ОНП.

### 3.5 Прогностическое значение маркера периостина в раннем рецидиве ПРС после хирургического лечения

При сравнении концентрации периостина сыворотки крови не отмечалось достоверной разницы в показателях между пациентами группы I и группы II без рецидива и между пациентами группы I и группы II с ранним рецидивом ПРС (Таблица 14 и Таблица 15), что можно объяснить отсутствием влияния сопутствующей БА у пациентов группы II на концентрацию периостина сыворотки крови в нашем исследовании, так как обострений БА за период наблюдения у пациентов этой группы не отмечалось.

Для поиска пороговых значений уровня периостина при развитии рецидива ПРС у пациентов **I и II группы** был проведён ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития рецидива ПРС и уровня периостина составила  $0,791 \pm 0,061$  с 95% ДИ: 0,672–0,910. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение уровня периостина в точке cut-off составило 59 нг/мл. При уровне периостина, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск развития рецидива ПРС. Чувствительность и специфичность метода составили 87,5% и 79,1% соответственно. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать ранний рецидив ПРС в 87,5% наблюдений в логистической регрессионной модели. Шансы развития рецидива ПРС были статистически значимо ниже в группе пациентов с уровнем периостина  $< 59$  нг/мл в сравнении с пациентами с уровнем периостина  $\geq 59$  нг/мл (ОШ = 26,4, 95% ДИ: 5,060–138,215,  $p < 0,001$ ). Взаимосвязь уровня периостина и развития рецидива ПРС представлена на Рисунке 5.

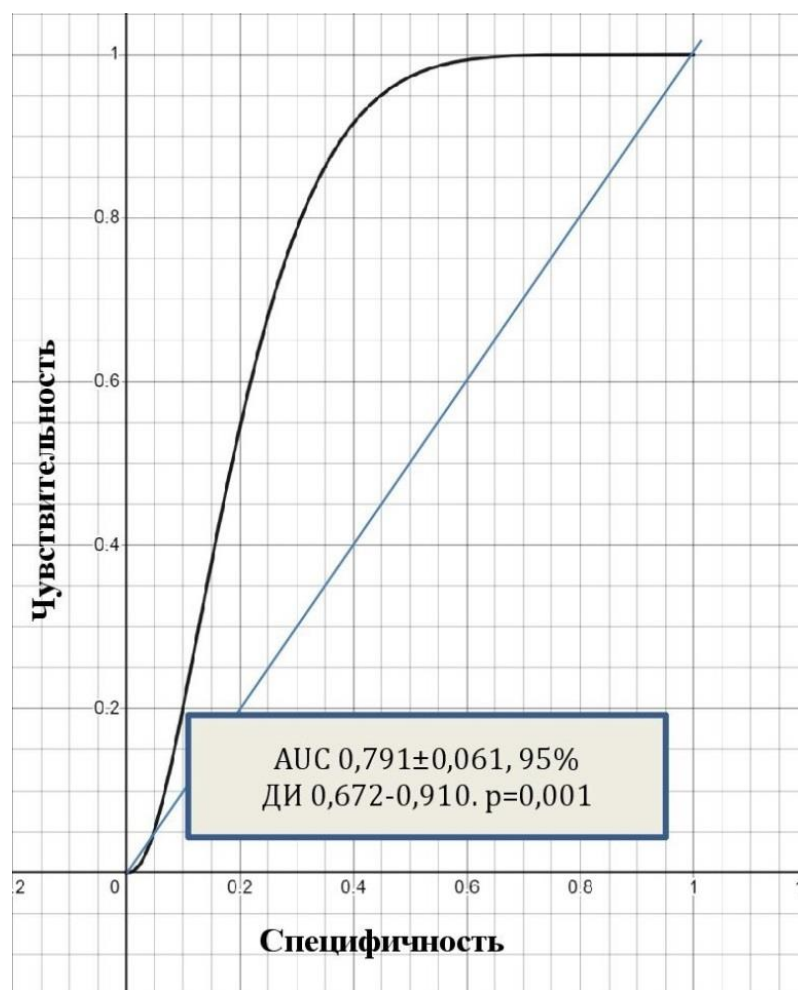


Рисунок 5 – Взаимосвязь уровня периостина и развития рецидива ПРС у пациентов обеих групп

Таким образом, имея данные о концентрации сывороточного периостина у больных на до- и в послеоперационном периоде, полученная нами прогностическая модель может быть использована для оценки шансов развития раннего рецидива ПРС, как у больных с ПРС, так и больных в ПРС в сочетании с БА.

### 3.6 Клинические примеры

**Клинический пример из истории болезни №1.** Больной В. 52 лет обратился в клинику в феврале 2016г. с жалобами на затруднение носового дыхания, заложенность носа, обильные слизистые выделения из полости носа, отсутствие обоняния.

По данным анамнеза: Вышеописанные жалобы беспокоят длительно. С 2008г. впервые диагностирован полипозный риносинусит, по поводу которого проводились неоднократные петлевые полипотомии и в 2008г. – полисинусотомия в объеме гайморэктомии. В 2010г. у пациента диагностирована бронхиальная астма аллергическая среднетяжелого персистирующего течения (получает Симбикорт (формотерол/будесонид) 160/4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день). С 2011г. пациент отметил полное отсутствие обоняния.

Объективно при передней риноскопии и эндоскопическом осмотре: В полости носа слизистое отделяемое, обильное, прозрачное. Перегородка носа значимо не искривлена. В общих носовых ходах полипозная ткань. Нижние носовые раковины в обозримых передних отделах увеличены, после анемизации сокращаются достаточно (Рисунок 6).

На МСКТ околоносовых пазух от 01.02.2016г. – тотальное снижение пневматизации всех околоносовых пазух, с выходом патологического содержимого в полость носа с обтурацией носовых ходов (Рисунок 7).

Показатели ФВД: ОФВ1 61%; МОС 25 57%; МОС 50 38%; МОС 75 37%

В клиническом анализе крови: эозинофилия  $0,58 \cdot 10^9/\text{л}$

Концентрация периостина сыворотки крови: 137,52 нг/мл

В цитограмме мазка-отпечатка со слизистой оболочки полости носа – эозинофилы до 15 в поле зрения.

При проведении ПАРМ: СОП составил  $193 \text{ см}^3/\text{сек}$

По данным ольфактометрии общий индекс обоняния =0

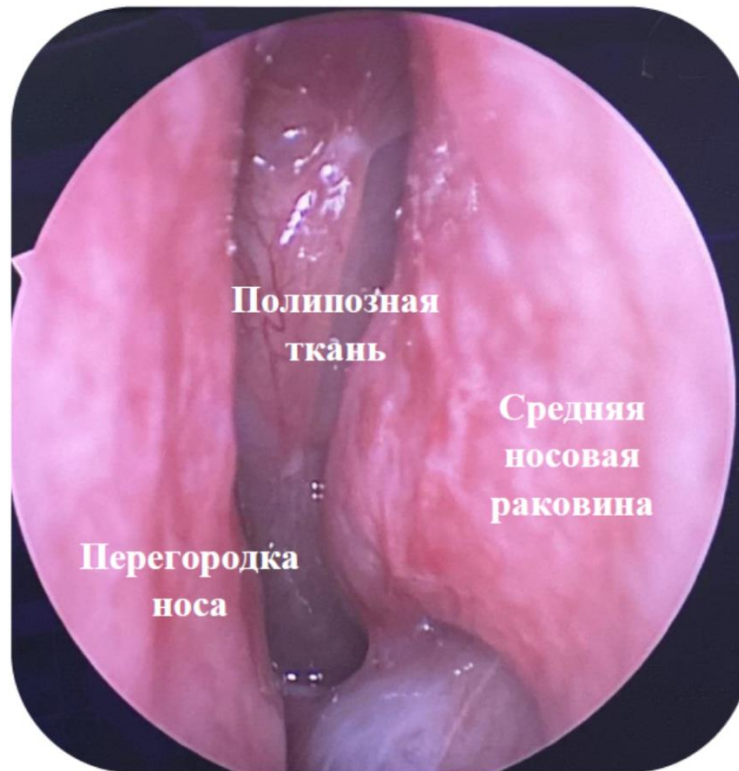


Рисунок 6 – Эндоскопическая картина полости носа до хирургического лечения (Клинический пример №1)



— — Область, представленная на фотографии эндоскопической картины полости носа

Рисунок 7 – МСКТ пациента до хирургического лечения (Клинический пример №1)

Пациенту выполнена операция в условиях эндотрахеального наркоза 20.02.2017г. в объеме FESS (полипотомия полости носа, гайморо-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин.

В заключении гистологического исследования образцов полипозной ткани, взятых в ходе операции: полипозная ткань с выраженной эозинофильной инфильтрацией.

В послеоперационном периоде назначена противорецидивная терапия инГКС (Мометазона фураат) 100 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки – 3 месяца, через 3 месяца снижение дозировки инГКС до 50 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки ещё на 3 месяца.

В ходе второго планового визита (6 месяц после хирургического лечения) пациент предъявлял жалобы на усиление выделений из полости носа слизистого характера, в цитогамме мазка – отпечатка со слизистой оболочки полости носа – эозинофилы до 15 в поле зрения; ПАРМ: СОП — 420 см<sup>3</sup>/сек, при эндоскопическом осмотре полости носа – полипозные изменения слизистой оболочки в области средних носовых ходов, в связи с чем, терапия инГКС (Мометазона фураат) продолжена в дозировке 100 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки. Спустя еще 3 месяца у пациента отмечен рост полипозной ткани в области средних и частично нижних носовых ходов, что было расценено как ранний рецидив полипозного риносинусита (Рисунок 8).

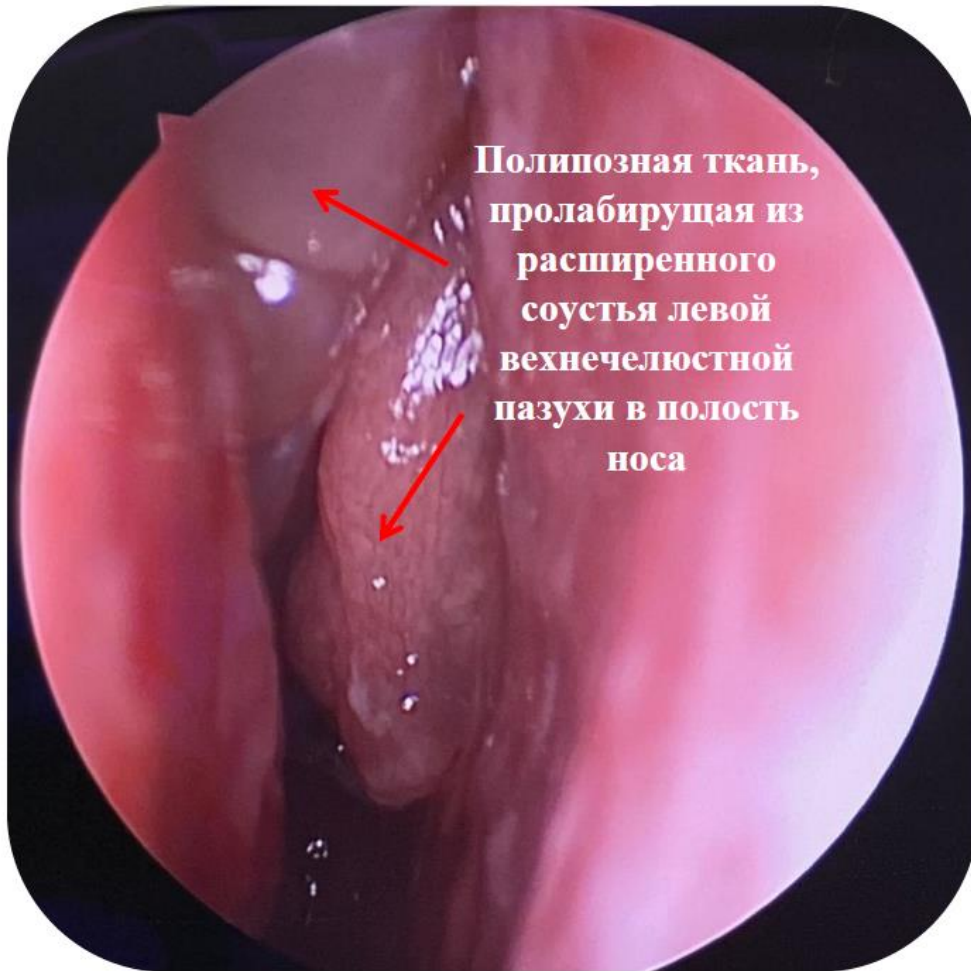


Рисунок 8 – Эндоскопическая картина полости носа после хирургического лечения; 3 контрольный визит (Клинический пример №1)

Концентрация периостина сыворотки крови: 125,2 нг/мл.

В клиническом анализе крови: эозинофилы  $0,43 \cdot 10^9/\text{л}$

Оперирован повторно в марте 2017г., в объеме FESS (полипотомия, гайморо-этмоидотомия с ревизией лобного кармана и расширенного в ходе предыдущего вмешательства сфеноидального соустья).

Приведенный пример демонстрирует, что у пациентов с повышенным количеством эозинофилов периферической крови, назальной слизи и высокой концентрацией периостина сыворотки крови на дооперационном этапе и в течение наблюдательного высок риск раннего рецидива ПРС.

**Клинический пример из истории болезни №2.** Больной А. 57 лет обратился в клинику в ноябре 2016г. с жалобами на заложенность носа,



практически полное отсутствие носового дыхания через левую половину полости носа, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки, обильные слизистые выделения из полости носа, отсутствие обоняния.

По данным анамнеза: вышеуказанные жалобы беспокоили пациента в течение длительного времени, с октября 2015г., жалобы прогрессировали, в апреле 2016г. амбулаторно оториноларингологом диагностирован полипозный синусит. Хирургического лечения не проводилось. Также пациент в течение длительного времени страдает бронхиальной астмой, назначенная терапия - серетид мультидиск (сальметерол/флутиказон) 50/250 мкг 1 вдох утром с 2006г., с удовлетворительным эффектом.

Заключение пульмонолога: Бронхиальная астма, смешанного генеза (аллергическая, аспириновая), средней степени тяжести, контролируемая. В период с 10.11.16г. по 17.11.16г. больной находился на стационарном лечении в отделении ФТК Первого МГМУ им. И.М Сеченова, где проводилась предоперационная подготовка, после чего пациент был госпитализирован для хирургического лечения в оториноларингологическое отделение.

Объективно при передней риноскопии и эндоскопическом осмотре: В полости носа обильное количество слизистого отделяемого. Перегородка носа в обозримой части не искривлена. Полость носа с обеих слева обтурирована полипозной тканью, справа полипозная ткань в средних отделах полости носа. Нижние носовые раковины увеличены (Рисунок 9).

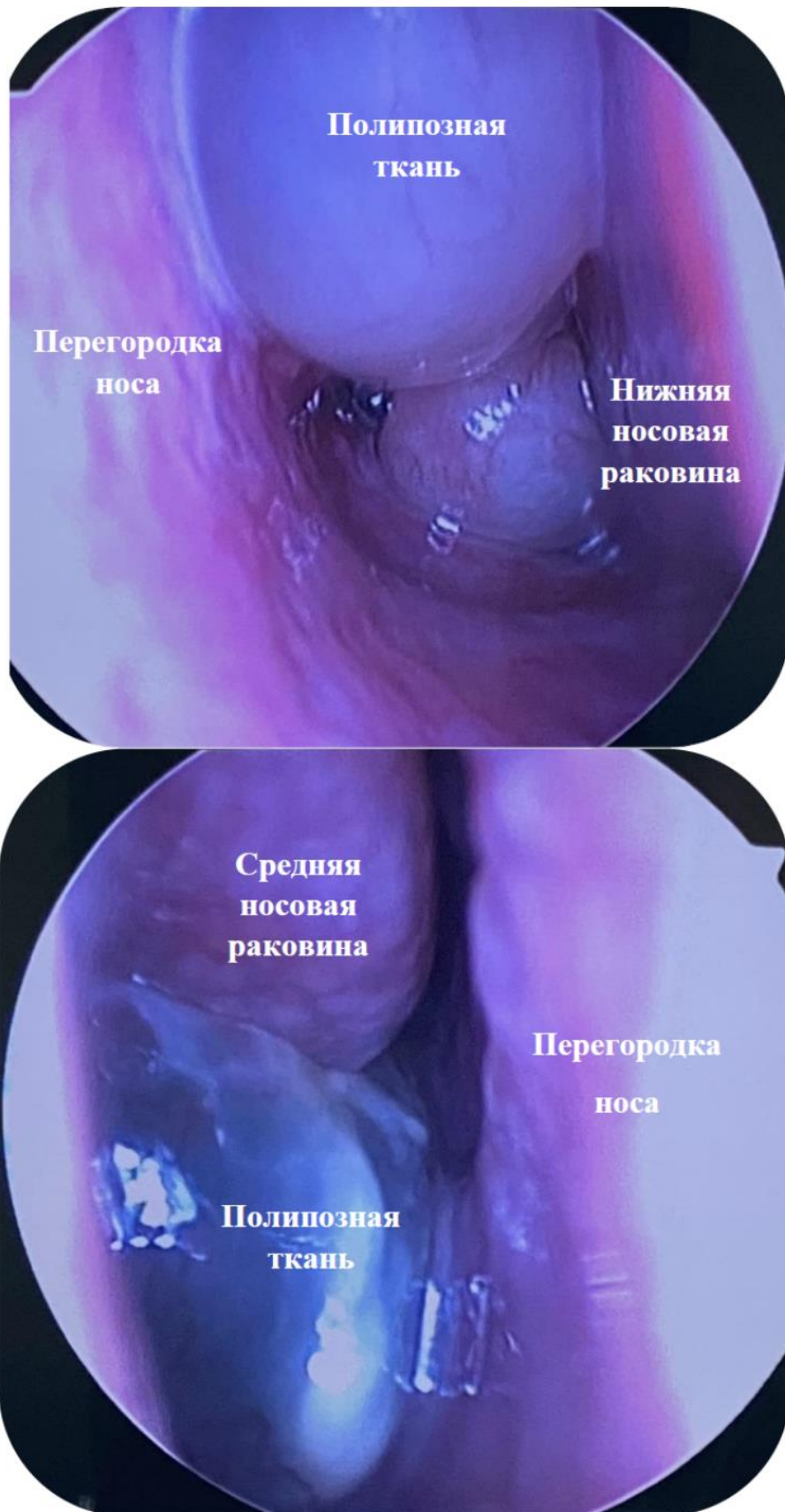


Рисунок 9 – Эндоскопическая картина полости носа до хирургического лечения (Клинический пример №2)

Показатели ФВД: ОФВ1 83.2% МОС 25 78.25%; МОС 50 59.5%; МОС 75 48.42%

В клиническом анализе крови: эозинофилы  $0,45 \cdot 10^9/\text{л}$

Концентрация периостина сыворотки крови: 26,5 нг/мл

В цитограмме мазка – отпечатка со слизистой оболочки полости носа – эозинофилы до 6 в поле зрения.

При проведении ПАРМ: СОП составил  $180 \text{ см}^3/\text{сек}$

По данным ольфактометрии общий индекс обоняния = 0

МСКТ пазух носа от 06.04.2016г до начала лечения: субтотальное снижение пневматизации всех околоносовых пазух, носовых ходов (Рисунок 10).



Рисунок 10 – МСКТ пациента до хирургического лечения (Клинический пример №2)

Пациенту выполнена операция в объеме двусторонней эндоскопической полисинусотомии в условиях эндотрахеального наркоза в объеме FESS

(полипотомия, гайморо-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин.

В заключении гистологического исследования образцов полипозной ткани, взятых в ходе операции: гиперпластический полип с отеком и хронической воспалительной инфильтрацией.

В послеоперационном периоде назначена противорецидивная терапия инГКС (Мометазона фураат) 100 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки – 3 месяца, через 3 месяца снижение дозировки инГКС до 50 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки еще на 3 месяца.

В течение периода наблюдения пациент получал назначенную пульмонологом терапию бронхиальной астмы: сингуляр 10мг 1 раз в день; серетид 50+250 мкг по 1 вдоху 2 раза в день.

При эндоскопических осмотрах полости носа через 3,6,9 и 12 месяцев (с контрольным МСКТ пазух носа через 12 месяцев) активного роста полипозной ткани с формированием полипов выявлено не было (Рисунок 11).



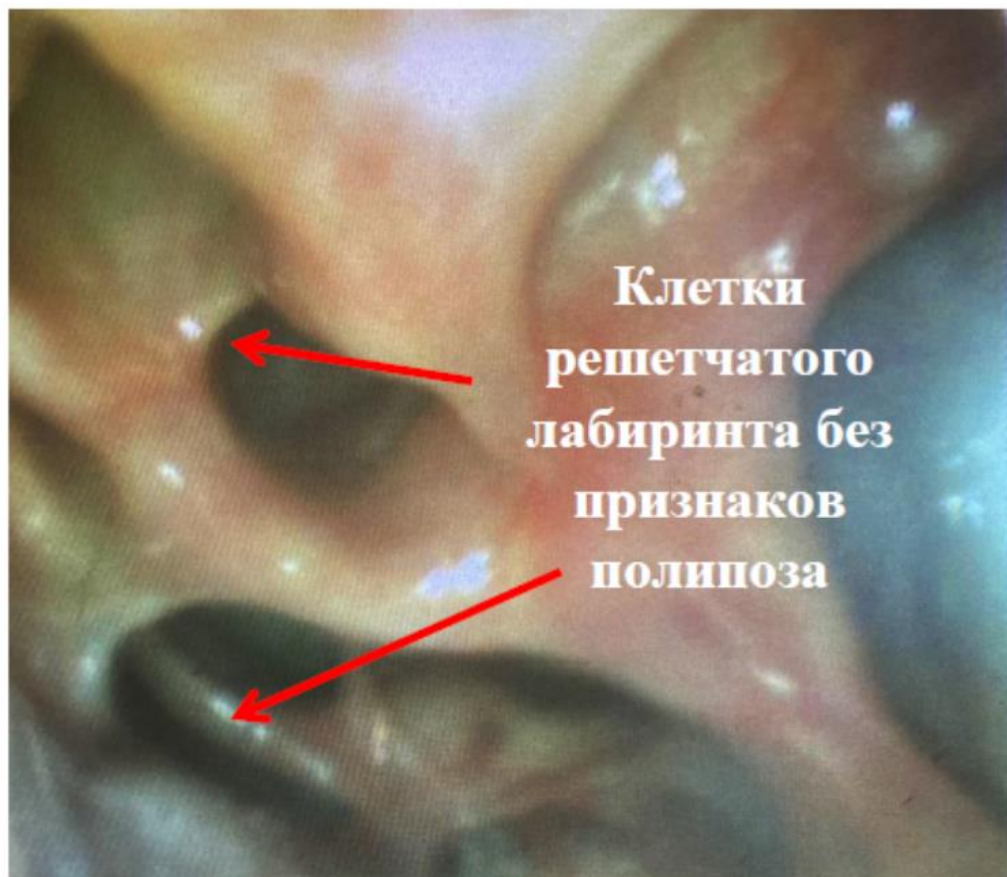


Рисунок 11 – Эндоскопическая картина полости носа и МСКТ после хирургического лечения; 4 контрольный визит (Клинический пример №2)

По данным осмотра в ходе 4 планового визита (12 месяцев после хирургического лечения):

Общий индекс обоняния =0

ФВД через 1 год: ОФВ1 86.11%; МОС 25 76.3%; МОС 50 66.7%; МОС 75 48.6%.

При проведении ПАРМ: СОП — 620 см<sup>3</sup>/сек

Концентрация периостина сыворотки крови: 17,8 нг/мл.

В цитогамме мазка – отпечатка со слизистой оболочки полости носа – эозинофилы до 3 в поле зрения.

В клиническом анализе крови: эозинофилы 0,22 10<sup>9</sup>/л

Приведенный пример демонстрирует, что у пациентов с повышенным количеством эозинофилов периферической крови, назальной слизи и не превышающей физиологическую концентрацией периостина сыворотки крови на дооперационном этапе, однако, с нормализацией эозинофилов полости носа, сыворотки крови и не нарастающей концентрацией сывороточного периостина в послеоперационном периоде, можно прогнозировать низкий риск раннего рецидива ПРС.

**Клинический пример из истории болезни №3.** Больной С. 22 лет обратился в клинику в апреле 2016г. с жалобами на затруднение носового дыхания, заложенность носа, обильные слизистые выделения из полости носа, ощущение стекания слизи по задней стенке глотки, отсутствие обоняния.

По данным анамнеза: Вышеописанные жалобы беспокоят длительно. В 2013г. впервые оперирован по поводу полипозного риносинусита (выполнялась полисинусотомия, септопластика), с начала 2015г. стал отмечать прогрессирующее затруднение носового дыхания, тогда же была диагностирована бронхиальная астма смешанного генеза (инфекционно-аллергическая), среднетяжелой степени, контролируемая; постоянно получаемая терапия – Симбикорт (формотерол/будесонид) 160/4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день и Сингуляр (монтелукаст) 10 мг.

Объективно при передней риноскопии: В полости носа обильное слизистое отделяемое, обильное, прозрачное. Перегородка носа значительно не искривлена. В общих носовых ходах полипозная ткань. Нижние носовые раковины увеличены.

На МСКТ околоносовых пазух от 04.03.2016г. – тотальное снижение пневматизации всех околоносовых пазух, с выходом патологического содержимого в полость носа с обтурацией носовых ходов (Рисунок 12).

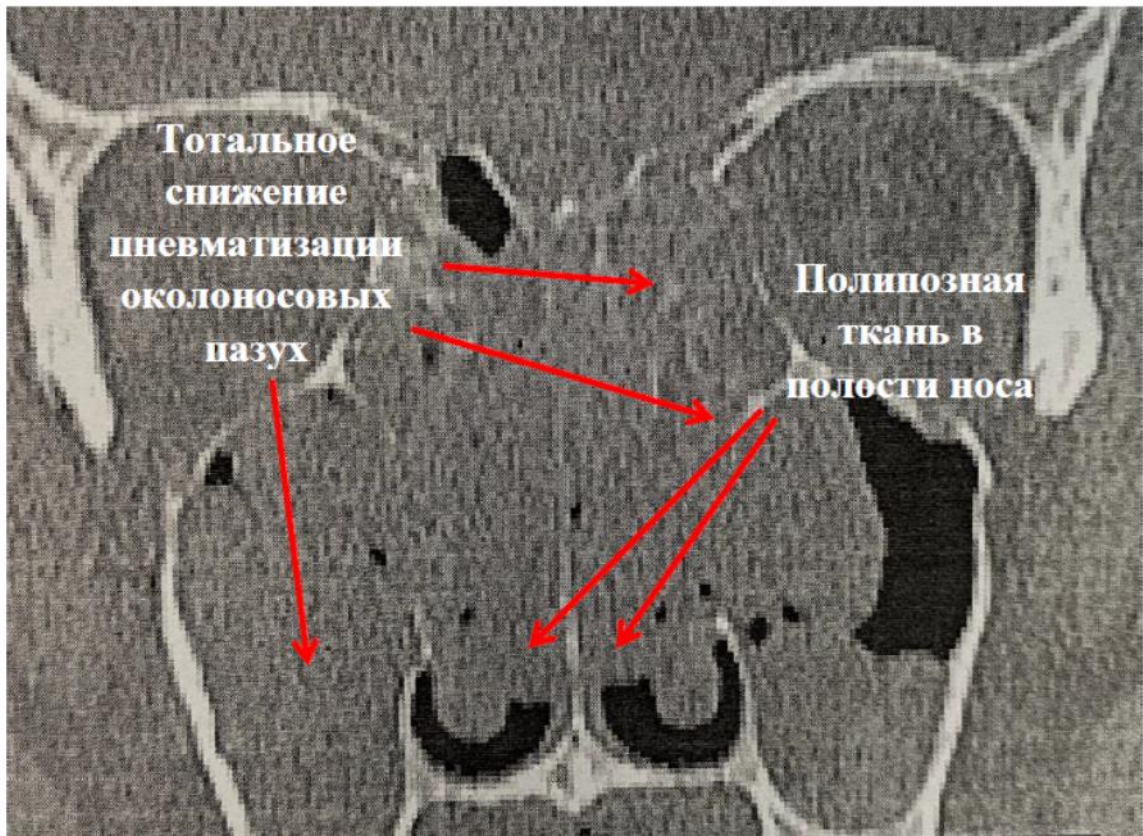


Рисунок 12 – МСКТ пациента до хирургического лечения (Клинический пример №3)

Показатели ФВД: ОФВ1 108.1%; МОС 25 81.2%; МОС 50 75.9%; МОС 75 84.7%

В общеклиническом анализе крови: эозинофилы  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$

Концентрация периостина сыворотки крови: 340,72 нг/мл

В цитограмме мазка – отпечатка со слизистой оболочки полости носа – эозинофилы до 15 – 17 в поле зрения.

При проведении ПАРМ: СОП составил  $185 \text{ см}^3/\text{сек}$

По данным ольфактометрии общий индекс обоняния = 0

Пациенту выполнена операция в условиях эндотрахеального наркоза 04.04.2016г. в объеме FESS (полипотомия полости носа, гайморо-этмоидо-сфенотомия с ревизией лобных карманов), подслизистая вазотомия нижних носовых раковин.

В заключении гистологического исследования образцов полипозной ткани, взятых в ходе операции: полипозная ткань с выраженной эозинофильной инфильтрацией.

В послеоперационном периоде назначена противорецидивная терапия инГКС (Мометазона фураат) 100 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки – 3 месяца, через 3 месяца снижение дозировки инГКС до 50 мкг в каждую половину полости носа 2 раза в сутки еще на 3 месяца.

В ходе четвертого планового визита (12 месяц после хирургического лечения) пациент предъявлял жалобы на усиление выделений из полости носа слизистого характера, в цитограмме мазка – отпечатка со слизистой оболочки полости носа – эозинофилы до 4-5 в поле зрения; ПАРМ: СОП —390 см<sup>3</sup>/сек, при эндоскопическом осмотре полости носа – полипозные изменения слизистой оболочки в области средних носовых ходов, полипозная ткань в задних отделах полости носа слева на уровне нижней носовой раковины, что было расценено как ранний рецидив полипозного риносинусита (Рисунок 13); на МСКТ околоносовых пазух от 01.03.2017г. утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух, субтотальное снижение пневматизации в области решётчатого лабиринта, патологическое содержимое в полости носа слева (Рисунок 14).



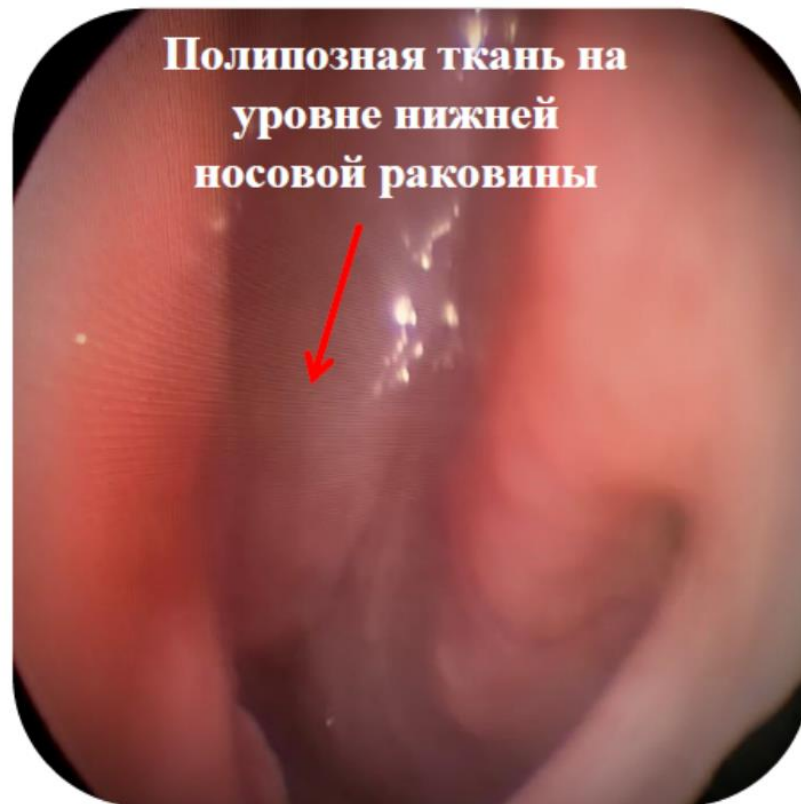


Рисунок 13 – Эндоскопическая картина полости носа после хирургического лечения; 4 контрольный визит (Клинический пример №3)



Рисунок 14 – МСКТ пациента после хирургического лечения; 4 контрольный визит (Клинический пример №3)

Концентрация периостина сыворотки крови: 184,6 нг/мл.

В клиническом анализе крови: эозинофилы  $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$

Оперирован повторно в марте 2017г., в объеме FESS (полипотомия, этмоидотомия с ревизией лобного кармана и расширенных в ходе предыдущего вмешательства сфеноидального соустья и соустьев верхнечелюстных пазух).

Приведенный пример подтверждает высокую специфичность периостина сыворотки крови, когда при высоких значениях эозинофилов полости носа, сыворотки крови, сывороточного периостина до операции, с нормализацией эозинофилии в послеоперационном периоде, но сохранением высокой концентрации периостина сыворотки крови, у пациента можно прогнозировать риск раннего рецидива ПРС.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что ранний рецидив ПРС является ключевым фактором в течении заболевания, поскольку негативно влияет на состояние здоровья пациентов, в том числе инициируя обострения БА у пациентов с сопутствующей патологией. [25]

В настоящее время, одним из наиболее перспективных способов консервативного лечения ПРС становится иммунобиологическая терапия препаратами моноклональных антител. Как известно, в основе патофизиологии как ПРС, так и БА, лежит T2 воспаление.

Основываясь на данных опубликованных исследований, одним из подходов в выявлении категории пациентов с ранним рецидивом ПРС (и, соответственно, плохим контролем БА) может стать оценка совокупности биологических маркёров в предоперационном периоде и в динамике амбулаторно после хирургического лечения ПРС.

Периостин сыворотки крови рассматривается как системный биологический маркер Th2-типа. [50, 145] Опубликованные исследования показали роль периостина как перспективного и высокоточного маркера нестабильного течения БА [49, 113] и продемонстрировали, что высокая концентрация сывороточного периостина может предсказать реакцию на целевую терапию БА такими биологическими агентами, как моноклональные антитела к ИЛ-13. [123]

Кроме того, наблюдалась усиленная продукция периостина в слизистой оболочке ОНП у пациентов с ПРС и аспириновой БА. [102] Что касается сывороточной концентрации периостина – было обнаружено значимое повышение концентрации сывороточного периостина (нг/мл) у пациентов с ПРС+БА ( $148,7 \pm 93,7$ ), в отличие от пациентов с ПРС без атопии ( $84,2 \pm 23,7$ ), кроме того, повышенная концентрация периостина сыворотки крови коррелировала с эозинофилами крови и концентрацией ЭКБ. [103]

Было продемонстрировано, что повышение количества эозинофилов периферической крови является важным биологическим маркёром, свидетельствующим о нестабильности течения ПРС и БА. [51, 168]

Целью настоящего исследования было изучение прогностической значимости исследования биологических маркеров воспаления в качестве предикторов раннего послеоперационного рецидива ПРС у больных БА. Для решения поставленной цели исследования было выделено две группы пациентов: группа пациентов с ПРС и ПРС в сочетании с БА.

Пациенты обеих групп находились на стационарном лечении и были прооперированы по поводу ПРС. Наиболее рациональной была принята и использована в работе оценка эозинофилов крови и назального секрета до операции и каждые 3 месяца в течение года послеоперационного периода, оценка периостина сыворотки крови - до операции и через год. У пациентов с сопутствующей БА проводилось исследование ФВД.

В качестве дополнительной оценки полипозного процесса во время каждого контрольного визита проводились АР и ПАРМ, расширенный обонятельный тест, эндоскопический осмотр ПН и ОНП и заполнение опросника SNOT-20. По истечении года динамического наблюдения была проведена оценка рассматриваемых показателей отдельно с пациентами, у которых был диагностирован ранний рецидив ПРС.

С целью поиска статистически значимых связей уровня эозинофилов с другими клиническими – функциональными параметрами, был проведён корреляционный анализ с использованием дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса и непараметрического критерия Манна – Уитни.

Оценка количества эозинофилов крови и назального секрета выявила повышение эозинофилов крови и назального секрета у всех пациентов до операции, причём, у большей части пациентов обеих групп в послеоперационном периоде наблюдалась нормализация показателей, однако у пациентов с ранним рецидивом ПРС отмечалась стойкая тенденция повышения показателей: эозинофилы назального секрета  $p < 0,001$ ; эозинофилы крови (у больных с ранним

рецидивом из группы II)  $p=0,005$ . Полученные данные коррелировали со средними значениями показателей носового дыхания. Результаты морфологического исследования показали, что у пациентов, имевших в анамнезе неоднократные операции ПРС, чаще наблюдался фиброзный тип полипозной ткани, а у пациентов с ранним рецидивом ПРС тип полипозной ткани был эозинофильным.

Также была выявлена сильная корреляция между показателями сывороточного периостина, так, например, у пациентов с ранним рецидивом концентрация периостина была исходно значительно выше, чем у остальных пациентов, и в послеоперационном периоде показатели были более высокими, чем до операции  $p=0,004$ . Нами была рассмотрена прогностическая модель оценки раннего рецидива ПРС в зависимости от концентрации периостина сыворотки крови. Шансы развития рецидива ПРС были статистически значимо ниже в группе пациентов с уровнем периостина  $<59$  нг/мл в сравнении с пациентами с уровнем периостина  $\geq 59$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в результате проведённого нами исследования было подтверждено, что пациенты с повышенными значениями эозинофилов крови и назального секрета, а также периостина сыворотки крови характеризуются более тяжёлым течением заболевания – для них характерны более выраженная симптоматика, худшие функциональные показатели и ранний рецидив ПРС в послеоперационном периоде, даже при проведении FESS, а не щадящей полипотомии. Следует отметить также, что у больных с сопутствующей БА выявлены более значимые изменения указанных показателей, что, несомненно, подтверждает влияние коморбидной патологии на течение ПРС. Полученные результаты свидетельствуют, что оценка рассмотренных биологических маркёров в совокупности и в динамике может быть использована в качестве предиктора раннего рецидива ПРС

## ВЫВОДЫ

1. Ранний послеоперационный рецидив полипозного процесса у больных ПРС и ПРС в сочетании с БА выявлен у 16 человек из 73 (22%), среди них 5 пациентов с диагнозом ПРС (16,6%) и 11 пациентов с ПРС в сочетании с БА (25,6%).

2. Сравнение концентрации периостина сыворотки крови у больных ПРС и у пациентов с ПРС и сопутствующей БА не выявил достоверной разности показателей в до- и послеоперационном периодах ( $p=0,023^*$ ), однако, в сравнении с группой здоровых добровольцев у больных исследуемых групп отмечалась повышенная концентрация сывороточного периостина до начала лечения и в течение всего периода наблюдения.

3. У больных с ранним послеоперационным рецидивом ПРС отмечается совокупность высокой и нарастающей концентрации сывороточного периостина через 12 месяцев после операции, а также повышенное количество эозинофилов назальной слизи через 12 месяцев после операции, особенно выраженное у пациентов с ПРС в сочетании с БА, и эозинофилия сыворотки крови, как до операции, так на протяжении 12 месяцев послеоперационного периода у пациентов с ПРС в сочетании с БА, несмотря на проводимую противорецидивную терапию ИнГКС.

4. Разработанная прогностическая модель для оценки шансов развития раннего рецидива ПРС показала наличие чувствительности и специфичности метода в 87,5% и 79,1% соответственно

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, планирующим хирургическое лечение ПРС, целесообразно на догоспитальном этапе исследование количества эозинофилов назальной слизи, эозинофилов сыворотки крови и концентрации периостина сыворотки крови.

2. Целесообразно рассмотрение представленных биологических маркеров в совокупности, так как эозинофилы назальной слизи и/или сыворотки крови не отражают в полной мере тенденцию к раннему рецидиву ПРС, именно периостин сыворотки крови в данных случаях показывает высокую специфичность.

3. При повышенных показателях биологических маркеров (эозинофилы сыворотки крови, эозинофилы назальной слизи, периостин сыворотки крови) требуется регулярный контроль за состоянием пациента (осмотры не реже одного раза в три месяца). При сохранении и/или нарастании значений биологических маркеров следует информировать пациента о высокой возможности раннего рецидива полипозного процесса в послеоперационном периоде.

4. У больных ПРС перед проведением хирургического лечения целесообразно использовать предложенную прогностическую формулу для оценки риска раннего рецидива ПРС.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АР – акустическая риноманометрия

АИРЗ – аспирин индуцированное респираторное заболевание

БА – бронхиальная астма

ГИБП – генно – инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ЖЕЛ – жизненная ёмкость легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИГХВ – изокапническая гипервентиляция холодным воздухом

ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КЛКТ – конусно – лучевая компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МППС – минимальная площадь поперечного сечения

МОС25 – максимальная объёмная скорость экспираторного потока на уровне 25%

ФЖЕЛ

МОС50 – максимальная объёмная скорость экспираторного потока на уровне 50%

ФЖЕЛ

МОС75 – максимальная объёмная скорость экспираторного потока на уровне 75%

ФЖЕЛ

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭС – медико – экономический стандарт

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОИО – общий индекс обоняния

ОНП – околоносовые пазухи

ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за одну секунду

ОШ – отношение шансов



ПАРМ – передняя активная риноманометрия

ПРС – полипозный риносинусит

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СОП – суммарный объёмный поток

СС – суммарное сопротивление

США – Соединённые Штаты Америки

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФТК – факультетская терапевтическая клиника

ЭКБ – эозинофильный катионный белок

ЭКГ – электрокардиография

АСQ – опросник по контролю над астмой, Asthma Control Questionnaire

АСТ – тест по контролю над астмой, Asthma Control Test

АЕРD – аспирин индуцированное респираторное заболевание, aspirin – exacerbated respiratory disease

AUC – площадь под кривой, Area Under Curve

ВМР – 1 – костный морфогенетический белок 1, Bone morphogenetic protein 1

ССL – хемокины подсемейства СС, СС chemokine ligand

ССAD – изолированное вовлечение в полипозный процесс центральных структур полости носа (в российской специализированной литературе аналог понятия «ССAD» отсутствует), central compartment atopic disease

CD – кластер дифференцировки, cluster of differentiation

CLCA1 – белок – регулятор хлоридного канала1, chloride – channel accessory protein1

ЕРОS – европейская позиция по проблеме риносинусита и назальных полипов, European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

FAS1 – Fasciclin 1, фасциклин

FESS – функциональная эндоскопическая хирургия пазух, functional endoscopic sinus surgery

FcεRI – высокоафинный Fc – рецептор иммуноглобулина E, receptor I For The Fc Region Of Immunoglobulin E

IFN – интерферон, interferon

Ig – иммуноглобулин, immunoglobulin

ILCs – врожденные лимфоидные клетки, innate lymphoid cells

mRNA – матричная рибонуклеиновая кислота, messenger ribonucleic acid

NO – оксид азота, nitric oxide

Notch 1 – трансмембранный рецепторный белок человека, Notch homolog 1, translocation-associated

POSTN – периостин, periostin

ROC – рабочая характеристика приёмника, Receiver – operating characteristic

SERPIN – ингибитор сериновых протеиназ, serine protease inhibitor

SNOT – опросник Sino – Nasal Outcome Test

TDI – порог, распознавание, идентификация; Threshold, discrimination, identification

TNF – фактор некроза опухоли, tumor necrosis factor

Th – Т-хелпер, T-helper

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амонов, Ш. Э. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке результатов хирургического лечения больных с хроническим риносинуситом/ Ш.Э. Амонов, А. А. Абдукаюмов – Текст: непосредственный// Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3(12). – С. 9-14.
2. Арипова, М. Л. Оптимизация хирургического метода лечения и послеоперационное ведение больных с хроническим полипозным риносинуситом/ М. Л. Арипова, Т. Р. Халимова – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2015. – № 1(74). – С. 11-14.
3. Безрукова, Е. В. Выявление зависимости между морфологическими изменениями в полипозной ткани и концентрацией некоторых цитокинов в носовом секрете/Е. В. Безрукова, Н. М. Хмельницкая – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2013. – № 5(66). – С.14-18.
4. Бондарева, Г. П. Астматическая триада. Клинико-иммунологическая характеристика. Пути формирования. Терапевтические подходы: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бондарева Галина Петровна. – Москва, 2009. – 48 с. – Текст: непосредственный.
5. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] – Текст: непосредственный// Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 393-447.
6. Варвянская, А. В. Исследование эффективности длительного курса лечения низкими дозами кларитромицина при полипозном риносинусите: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Варвянская Анастасия Владимировна. – Москва, 2011. – 25 с. – Текст: непосредственный.
7. Влияние омализумаба на течение аллергического ринита и полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой / Ю. Б. Сучкова, З.

М. Гасанова, Г. Л. Осипова, Н. А. Дайхес – Текст: непосредственный// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – № 2. – С. 16-20.

8. Вохидов, У. Н. Особенности VEGF при иммуногистохимическом исследовании различных форм хронического полипозного риносинусита / У. Н. Вохидов – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2015. – № 3(76). – С. 23-26.

9. Галигберов, А. А. Некоторые морфологические особенности полипозных и полипозно-кистозных изменений слизистой оболочки носа и околоносовых пазух / А. А. Галигберов – Текст: непосредственный// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – № 28. – С. 50-53.

10. Гаспарян, А. А. Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Гаспарян Армине Арутюновна. – Москва, 2021. – 174с. – Текст: непосредственный.

11. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза/ И. А. Деев, И. В. Петрова, Е. Г. Кармалита [и др.] – Текст: непосредственный//Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – Т. 1, № 4. – С.65-73.

12. Голованов, И. И. Гистологические особенности полипов носа / И. И. Голованов, А. П. Миренков – Текст: непосредственный // Синергия Наук. – 2019. – № 32. – С. 1132-1136.

13. Данилов, Р.С. Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Данилов Руслан Станиславович – Москва, 2022. – 109с. – Текст: непосредственный.

14. Делендик, Р. И. Сравнительное изучение клинико – анамнестических данных у пациентов с полипозным риносинуситом, ассоциированным с

бронхиальной астмой / Р. И. Делендик, В. Л. Чекан – Текст: непосредственный// Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. – № 4. – С. 443-450.

15. Еременко, Ю. Е. Определение риска рецидивирования хронического полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой / Ю. Е. Еременко, А. Н. Котович – Текст: непосредственный// Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 272-279.

16. Еременко, Ю. Е. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов, страдающих хроническими полипозными риносинуситами / Ю. Е. Еременко, Е. В. Шестакова – Текст: непосредственный// Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 2(15). – С. 63-68.

17. Задаева, Л. Ф. Лечение полипозного риносинусита и профилактика рецидива заболевания с применением препарата Дипроспан: специальность 14.00.04: «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Задаева Лилия Фаргатовна. – Москва, 2010. – 108 с. – Текст: непосредственный.

18. Значение новой диагностической технологии в прогнозировании рецидива полипозного риносинусита / С. Н. Шатохина, Н. М. Захарова, В. М. Свистушкин [и др.] – Текст: непосредственный// Медицинский вестник МВД. – 2012. – № 1(56). – С. 42-45.

19. Зурочка, А. В. Изменение количества Т – регуляторных клеток у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом на фоне лечения назальными топическими глюкокортикостероидами / А. В. Зурочка, В. А. Зурочка, М. В. Семенов – Текст: непосредственный// Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 233-238.

20. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNF $\alpha$  в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу/ А. С. Левченко, О. Ю. Мезенцева, О. Ю. Бушуева [и др.] – Текст: непосредственный// Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 10-19.

21. Каляпин, Д. Д. Использование внутриносовых спейсеров и имплантов для лечения хронического полипозного риносинусита / Д. Д. Каляпин – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. –2018. –№ 1(92). – С. 59-64.
22. Каляпин, Д. Д. Разнообразие подходов при лечении хронического полипозного риносинусита / Д. Д. Каляпин – Текст: непосредственный// РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 3-2. – С. 67-70.
23. Карпищенко, С. А. Клинико-лучевая характеристика разных клинических форм хронического полипозного риносинусита / С. А. Карпищенко, А. А. Зубарева, М. А. Шавгулидзе – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2013. – № 5(66). – С. 43-52.
24. Карпищенко, С. Трехмерная компьютерная томография в дифференцировке хронического полипозного риносинусита / С. Карпищенко, А. Зубарева, М. Шавгулидзе – Текст: непосредственный// Врач. – 2013. – № 2. – С. 44-48.
25. Клинические рекомендации: Полипозный риносинусит / В. И. Егоров, С. В. Рязанцев, О. В. Карнеева [и др.]; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. – Москва: Без издательства, 2016. – 21 с.
26. Клинические рекомендации: Полипозные риносинуситы / С. В. Рязанцев, А. С. Лопатин, Г. З. Пискунов, О. В. Карнеева. – Москва; Санкт-Петербург: Без издательства, 2014. – 20 с.
27. Колбанова, И. Г. Эффективность комплексного лечения полипозного и полипозно-гнойного риносинуситов у больных бронхиальной астмой: специальность 14.00.04: «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Колбанова Инна Григорьевна. – Москва, 2006. –183 с. – Текст: непосредственный.
28. Компьютерная томография в диагностике полипозных риносинуситов/ М. А. Рябова, А. А. Зубарева, М. А. Шавгулидзе, Н. А. Шумилова – Текст: непосредственный// Лучевая диагностика и терапия. – 2014. – № 4(5). – С. 80-83.

29. Коркмиазов, М. Ю. Ремоделирование слизистой оболочки полости носа от длительности применения топических стероидсодержащих препаратов при полипозном риносинусите / М. Ю. Коркмиазов, А. С. Белошангин – Текст: непосредственный// Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2014. – № 4(27). – С. 17-19.

30. Кошель, И. В. Интраоперационная кровоточивость у пациентов с хроническим аспириноссоциированным полипозным риносинуситом / И. В. Кошель – Текст: непосредственный// Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 160-169.

31. Лаптиева, М. А. Структурная дифференциация больных, страдающих хроническим полипозным риносинуситом / М. А. Лаптиева, Е. В. Клищенко – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2013. – № 1(62). – С. 134-137.

32. Мартынова, И. В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: специальность 14.01.08 «Педиатрия», 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Мартынова Ирина Валерьевна. – Москва, 2012. – 112с. – Текст: непосредственный.

33. Машкова, Т. А. Клинико-лабораторная оценка назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом / Т. А. Машкова, А. Б. Мальцев – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. –2015. –№ 6(79). – С.43-46.

34. Мезенцева, О. Ю. Оценка обоняния у больных разного оториноларингологического профиля / О. Ю. Мезенцева – Текст: непосредственный// Региональный вестник. – 2019. – № 11(26). – С. 5-6.

35. Мельник, А.М. Патофизиологические основы диагностики и лечения полипозных риносинуситов: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: / Мельник Александр Михайлович; [Место защиты: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская

академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации], 2019. – Текст: непосредственный.

36. Место топических кортикостероидов в терапии аллергического ринита / С. В. Рязанцев, С. А. Артюшкин, М. А. Будковая, Е. С. Артемьева – Текст: непосредственный// Медицинский совет. – 2018. – № 8. – С. 72-76.

37. Оценка эффективности лечения больных полипозным риносинуситом и прогноз его течения / А. В. Широкая, В. М. Свистушкин, С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин – Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2013. – № 2(63). – С. 96-104.

38. Патент № 2479844 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. способ определения тактики превентивной терапии глюкокортикостероидами у больных полипозным риносинуситом: № 2012123610/15: заявл. 07.06.2012: опубл. 20.04.2013 / С. Н. Шатохина, В. М. Свистушкин, А. В. Широкая, Н. М. Захарова; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). – Текст: непосредственный.

39. Патент № 2546541 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/49, G01N 33/52. способ прогнозирования развития полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой: № 2014117364/15 : заявл. 29.04.2014: опубл. 10.04.2015 / В. П. Самсонов, Э. В. Захарова, В. П. Колосов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – Текст: непосредственный.

40. Пискунов, Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов – Текст: непосредственный// Российская ринология. – 2019 – Т.27, №4. – С.224-231.

41. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания / С. В. Рязанцев, М. А. Будковая, Е.



С. Артемьева, Н. Н. Хамгушкеева – Текст: непосредственный// Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 13-18.

42. Полипозный риносинусит. Современный взгляд на лечение. Диалог хирурга и терапевта / И. Г. Колбанова, С. И. Овчаренко, А. Ю. Овчинников [и др.] – Текст: непосредственный // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 26-31.

43. Ракунова, Е.Б. Клиническое обоснование выбора метода хирургического лечения пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Ракунова Екатерина Борисовна. – Москва, 2020. – 202с. – Текст: непосредственный.

44. Роль микробной флоры в развитии хронических полипозных риносинуситов / Ю. Е. Еременко, Л. Э. Макарина-Кибак, Д. А. Затолока, М. С. Зотикова – Текст: непосредственный// Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 1(10). – С. 53-61.

45. Рябова, М. А. Выбор метода хирургического лечения полипозного риносинусита у больных с бронхиальной астмой / М. А. Рябова, Н. А. Шумилова – Текст: непосредственный// Доктор.Ру. – 2014. – № 9-10(97-98). – С. 76-80.

46. Савватеева, Д. М. Клинические особенности периферических обонятельных расстройств: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Савватеева Дарья Михайловна. – Москва, 2011. – 83 с. – Текст: непосредственный.

47. Савлевич, Е. Л. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита / Е. Л. Савлевич, В. А. Черенкова, А. Ю. Молодницкая – Текст: непосредственный// Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 73-78.

48. Савлевич, Е.Л. Клинико-иммунологическая характеристика воспаления и обоснование диагностических и лечебных подходов при полипозном риносинусите: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология»: диссертация на соискание

ученой степени доктора медицинских наук/ Савлевич Елена Леонидовна; Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства — М., 2021. — 301 с. — Текст: непосредственный.

49. Свистушкин, В. М. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В. М. Свистушкин, Н. В. Чичкова, Д. М. Пшонкина – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 113-119.

50. 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 – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3-3. – С. 232-239.

51. Свистушкин, В. М. Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения / В. М. Свистушкин, Н. В. Чичкова, Д. М. Пшонкина – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 11. – С. 34-37.

52. Смирнова, А. П. Полипозный риносинусит: этиология, клиника, диагностика, современные методы лечения, профилактика / А. П. Смирнова, А. А. Никитина – Текст: непосредственный // СТУДЕНТ года 2022: Сборник статей Международного учебно-исследовательского конкурса, Петрозаводск, 16 мая 2022 года. Том Часть 2. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2022. – С. 74-81.

53. Соболев, В. П. Дифференциальная диагностика и хирургическое лечение анатомических и функциональных нарушений вестибулярного отдела полости носа и клапана носа: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соболев Василий Петрович. – Москва, 2013. – 25 с. – Текст: непосредственный.

54. Соболев, В. П. Эпидемиологические аспекты патологии носового клапана / В. П. Соболев, О. А. Спиранская, Э. А. Махамбетова – Текст: непосредственный// РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 4. – С. 254-256.

55. Сравнительный анализ продуктивности местной и системной кортикостероидной терапии у пациентов с полипозным риносинуситом / А. Х. Назанян, И. К. Морсикян, М. Н. Погосян, А. К. Шукурян – Текст: непосредственный// Экспериментальная и клиническая оториноларингология. – 2020. – № 2(3). – С. 12-14.

56. Управляемая гипотония в эндоскопической риносинусохирургии в амбулаторных условиях / И. М. Алибеков, Д. Г. Гуз, А. Г. Худин, В. А. Москалев–Текст: непосредственный// Российская оториноларингология. – 2013. – № 4(65). – С. 3-5.

57. Черняк, Б. А. Бронхиальная астма: диагностика и лечение / Б.А.Черняк, И.И. Воржева – Текст: непосредственный// Методические рекомендации для врачей Иркутск: изд-во Иркутского гос. института усовершенствования врачей, 2002. - 56 с.

58. Черняк, Б. А. Эффективность и безопасность меполизумаба при тяжелой эозинофильной астме: обзор литературы / Б. А. Черняк, И. И. Воржева – Текст: непосредственный // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 11. – С. 10-20.

59. Чичкова, Н. В. Ацетилсалициловая кислота и патология дыхательных путей / Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко – Текст: непосредственный// РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 4. – С. 274-279.

60. Чичкова, Н. В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе / Н. В. Чичкова – Текст: непосредственный// Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2015. – Т. 23. – № 18. – С. 1132-1136.

61. Чичкова, Н. В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных / Н. В. Чичкова – Текст: непосредственный// Астма и аллергия. - 2015. - №1. - С. 19-22.

62. Чичкова, Н. В. Бронхиальная астма у пациентов с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух: клиническое течение, принципы диагностики и лечения: специальность 14.01.00 «Клиническая медицина»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Чичкова Наталья Васильевна. – Москва, 2012. – 277 с. – Текст: непосредственный.

63. Шатохина, С. Н. Структуры неклочечных тканей организма и их значение в оториноларингологии / С. Н. Шатохина, В. И. Самбулов – Текст: непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 7. – С. 857-865.

64. Эндоскопическая оценка полости носа у больных с хроническим полипозным риносинуситом / Ш. Х. Бакиева, У. Н. Вохидов, О. Н. Шерназаров, Д. М. Султонов – Текст: непосредственный// Авиценна. – 2018. – № 19. – С. 4-7.

65. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis / A. Bohman, J. Juodakis, M. Oscarsson [et al.] – Text : unmediated // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – № 12. – P. 1-17.

66. A pilot study of symptom profiles from a polyp vs an eosinophilic-based classification of chronic rhinosinusitis / C. F. Thompson, C. P. E. Price, J. H. Huang [et al.] – Text : unmediated // International Forum of Allergy and Rhinology. – 2016. – Vol. 6. – № 5. – P. 500-507.

67. A protective role for periostin and TGF- $\beta$  in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness / E. D. Gordon, S. S. Sidhu, Z. E. Wang [et al.] – Text : unmediated // Clinical and Experimental Allergy. – 2012. – Vol. 42. – № 1. – P.144-155.

68. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease / K. L. Tuttle, K. M. Buchheit, T. M. Laidlaw, K. N. Cahill – Text: unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 1045-1047.

69. AlBader, A. Does endoscopic sinus surgery improve olfaction in nasal polyposis?/ A. AlBader, CG Levine, RR Casiano. – Text: unmediated // Laryngoscope. 2017 Oct; 127(10):2203-2204.

70. Análisis y resultados de la cirugía endoscópica nasosinusal en rinosinusitis crónica con pólipos / M. S. Cabrera-Ramírez, M. S. Domínguez-Sosa, S. A. Borkoski-Barreiro [et al.] – Text : unmediated // *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. – 2017. – Vol. 68. – № 2. – P. 80-85.

71. Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma / N. Yuyama, D. E. Davies, M. Akaiwa [et al.] – Text: unmediated // *Cytokine*. – 2002. – Vol. 19, No. 6. – P. 287-296.

72. Analytical validation of a highly sensitive microparticle-based immunoassay for the quantitation of IL-13 in human serum using the Erenna® immunoassay system / K. St. Ledger, S. J. Agee, M. T. Kasaian [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Immunological Methods*. – 2009. – Vol. 350. – № 1-2. – P. 161-170.

73. Annunziato, F. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity/ F Annunziato, C Romagnani, S Romagnani. – Text: unmediated // *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar; 135 (3):626-35.

74. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD / M. Taniguchi, C. Mitsui, H. Hayashi [et al.] – Text: unmediated // *Allergology International*. – 2019. – Vol. 68. – № 3. – P. 289-295.

75. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists / M. Schatz, C. A. Sorkness, J. T. Li [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 117. – № 3. – P. 549-556.

76. Asthma in ear, nose, and throat primary care patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Frendø, K. Håkansson, I. Rix [et al.] – Text: unmediated // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2016. – Vol. 30, No. 3. – P. e67-e71.

77. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities / J. A. Castillo Vizuete, J. Sastre, A. Del Cuvillo Bernal [et al.] – Text: unmediated // *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. . – 2019. – Vol. 55, No. 3. – P. 146-155.

78. Bachert, C. Chronic rhinosinusitis and asthma: Novel understanding of the role of IgE “above atopy” / C. Bachert, N. Zhang – Text: unmediated // *Journal of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 272. – № 2. – P. 133-143.
79. Bachmann, W. Studies on the structure and function of the anterior section of the nose by means of luminal impressions / W. Bachmann, U. Legler – Text: unmediated // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1972. – Vol. 73. – № 2-6. – P. 433-442.
80. Biomarkers and severe asthma: a critical appraisal / A. Chiappori, L. De Ferrari, Ch. Folli [et al.] – Text: unmediated // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2015. – Vol. 13, No. 1. – P. 1-11.
81. Biomarkers in the evaluation and management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / Y. Yao, S. Xie, C. Yang [et al.] – Text: unmediated // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2017. – Vol. 274, No. 10. – P. 3559-3566.
82. Blumstein, G.I. Nasal Polyps/ G.I. Blumstein – Text: unmediated // *Archives of Otolaryngology* – 1966. - Vol., 83 (3). - P. 266-269.
83. Braithwaite, I. The Clinical Relevance of Periostin in Asthma / I. Braithwaite, R. Semprini, R. Beasley – Text: unmediated // *Barcelona Respiratory Network*. – 2018. – Vol. 4. – № 4. – P. 5-6.
84. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / H. Lou, Y. Meng, Y. Piao [et al.] – Text: unmediated // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54. – № 2. – P. 150-159.
85. Cheng, Y. S. Influence of P-Glycoprotein Function on Chronic Rhinosinusitis/Nasal Polyps Pathophysiology / Y. S. Cheng, B. S. Bleier – Text: unmediated // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2016. – Vol. 79. – P. 38-47.
86. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis / N. Ohta, K. Kurakami, A. Ishida [et al.] – Text: unmediated // *Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122. – № 3. – P. 572-577.
87. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis beyond Polyps vs No Polyps: A Review /J. W. Grayson, C. Hopkins, E. Mori [et al.] – Text: unmediated// *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 146. – № 9. – P. 831-838.

88. Delayed re-epithelialization in periostin-deficient mice during cutaneous wound healing / T. Nishiyama, I. Kii, T. G. Kashima [et al.] – Text: unmediated // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – № 4.

89. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis / L. Y. Chong, K. Head, C. Hopkins [et al.] – Text: unmediated // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Vol. 2016. – № 4.

90. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators / T. Van Zele, S. Claeys, P. Gevaert [et al.] – Text: unmediated // Allergy. – 2006. – Vol. 61, No. 11. – P. 1280-1289.

91. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania / X. Wang, N. Zhang, M. Bo [et al.] – Text: unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – Vol. 138. – № 5. – P. 1344-1353.

92. Drug-eluting nasal implants: Formulation, characterization, clinical applications and challenges / A. Parikh, U. Anand, M. C. Ugwu [et al.] – Text: unmediated // Pharmaceutics. – 2014. – Vol. 6. – № 2. – P. 249-267.

93. Effect of fluticasone in severe polyposis / V. J. Lund, J. Flood, A. P. Sykes, D. H. Richards – Text: unmediated // Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. – 1998. – Vol. 124. – № 5. – P. 513-518.

94. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial / C. Bachert, L. Mannent, R. M. Naclerio [et al.] – Text: unmediated // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2016. – Vol. 315. – № 5. – P. 469-479.

95. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / S. F. Weinstein, R. K. Katial, P. Bardin [et al.] – Text: unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 589-596.e3.

96. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial / C. E.

Brightling, P. Chaney, R. Leigh [et al.] – Text: unmediated // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 3. – № 9. – P. 692-701.

97. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / C. A. Akdis, C. Bachert, C. Cingi [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131, No. 6. – P. 1479-1490.

98. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review / G. C. H. Koh, L. P. C. Shek, D. Y. T. Goh [et al.] – Text: unmediated // *Respiratory Medicine*. – 2007. – Vol. 101. – № 4. – P. 696-705.

99. Eosinophilic chronic rhinosinusitis / S. Fujieda, Y. Imoto, Y. Kato [et al.] – Text: unmediated // *Allergol Int.*. 2019. – Vol. 68, No. 4. – P. 403-412.

100. Epos 2020 / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins [et al.] – Text: unmediated // *Official Journal of the European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS*. – 2020. – Vol. Suppl 29. – P. 1-464.

101. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study / N. A. Hanania, S. Wenzel, K. Roseñ [et al.] – Text: unmediated // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 187, No. 8. – P. 804-811.

102. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis / A. Ishida, N. Ohta, Y. Suzuki [et al.] – Text: unmediated // *Allergology International*. – 2012. – Vol. 61. – № 4. – P. 589-595.

103. Expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases / N. Ohta, A. Ishida, K. Kurakami [et al.] – Text: unmediated // *Allergology International*. – 2014. – Vol. 63. – № 2. – P. 171-180.

104. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma / A. H. Wagener, S. B. De Nijs, R. Lutter [et al.] – Text: unmediated // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70. – № 2. – P. 115-120.

105. Francis, C. Prognosis of operations for removal of nasal polyps in asthma/ Francis C. – Text: unmediated // *Practitioner*. – 1929. – T. 123. – C.272-278.



106. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma / K. M. Stankovic, H. Goldsztein, D. D. Reh [et al.] – Text: unmediated // *Laryngoscope*. – 2008. – Vol. 118. – № 5. – P. 881-889.

107. Group 2 innate lymphoid cells are increased in nasal polyps in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis / I. Tojima, H. Kouzaki, S. Shimizu [et al.] – Text: unmediated // *Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 170. – P. 1-8.

108. Gurrola, J. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. Vol. 140 / J. Gurrola, L. Borish. – Text: unmediated // *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, 2017. p. – 1499-1508.

109. Hamilton, D. W. Functional role of periostin in development and wound repair: implications for connective tissue disease / D. W. Hamilton – Text: unmediated// *Journal of Cell Communication and Signaling*. – 2008. – Vol. 2, No. 1. – P. 9-17.

110. Han, J. K. Subclassification of chronic rhinosinusitis / J. K. Han – Text: unmediated // *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – № SUPPL. 2. – P. 15-27.

111. Head and neck effective dose and quantitative assessment of image quality: A study to compare cone beam CT and multislice spiral CT / C. Nardi, L. Calistri, C. Cordopatri [et al.] – Text: unmediated // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2017. – Vol. 46, No. 7. – P. 20170030.

112. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois / B. K. Tan, A. I. Klingler, J. A. Poposki [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139. – № 2. – P. 699-703.e7.

113. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics / N. Scichilone, C. Crimi, A. Benfante [et al.] – Text: unmediated // *Asthma Research and Practice*. – 2016. – Vol. 2. – № 1. – P. 1-5.

114. Immunolocalization of periostin-like factor and periostin during embryogenesis / S. Zhu, M. F. Barbe, N. Amin [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 2008. – Vol. 56. – № 4. – P. 329-345.

115. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture / I. Kii, T. Nishiyama, A. Kudo [et al.]

– Text: unmediated // Journal of Biological Chemistry. – 2010. – Vol. 285, No. 3. – P. 2028-2039.

116. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids / Y. Kanemitsu, H. Matsumoto, K. Izuhara [et al.] – Text: unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 132. – № 2. – P. 305-312.e3.

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

118. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On / E. Vivier, D. Artis, M. Colonna [et al.] – Text: unmediated // Cell. – 2018. – Vol. 174. – № 5. – P. 1054-1066.

119. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis / L. Y. Chong, K. Head, C. Hopkins [et al.] – Text: unmediated // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Vol. 2016. – № 4.

120. Kowalski, M. L. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: Are they different? / M. L. Kowalski – Text: unmediated // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – № SUPPL. 2. – P. 84-87.

121. Kowalski, M. L. Oral and Nasal Steroids for Nasal Polyps / M. L. Kowalski – Text: unmediated // Current Allergy and Asthma Reports. – 2011. – Vol. 11, No. 3. – P. 187-188.

122. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: Pooled data from two randomised placebo-controlled studies / N. A. Hanania, M. Noonan, J. Corren [et al.] – Text: unmediated // Thorax. – 2015. – Vol. 70. – № 8. – P. 748-756.

123. Lebrikizumab treatment in adults with asthma/J. Corren, R.F. Lemanske, N.A. Hanania [et al.] – Text: unmediated // New England journal of medicine. – 2011. – Vol. 365(12). – P. 1088–1098.

124. Liber amicorum (Книга друзей): Сборник статей. – Москва: Издатель Альберт Хисамов, 2017. – 240 с.

125. London, Jr. N. R. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / N. R. London Jr., D. D. Reh – Text: unmediated // *Advances in Otorhino-Laryngology*. – 2016. – Vol. 79. – P. 1-12.

126. Longitudinal variation of serum periostin levels in adults with stable asthma / R. Semprini, R. Caswell-Smith, J. Fingleton [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139. – № 5. – P. 1687-1688.e9.

127. Lund, V. J. Staging for rhinosinusitis / V. J. Lund, D. W. Kennedy – Text: unmediated // *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. – 1997. – Vol. 117. – P. S35-S40.

128. Martinez-Devesa, P. WITHDRAWN: Oral steroids for nasal polyps / P. Martinez-Devesa, S. Patiar – Text: unmediated // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – Vol. 4. – № 4. – P. CD005232.

129. Matsumoto, H. Serum periostin: A novel biomarker for asthma management/ H. Matsumoto – Text: unmediated // *Allergology International*. – 2014. – Vol. 63. – № 2. – P. 153-160.

130. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T. Cattaert [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 128. – № 5. – P. 989-995.e8.

131. Mitchell, J. E. Aspirin and salicylate in respiratory disease / J. E. Mitchell, I. Skypala – Text: unmediated // *Rhinology*. – 2013. – Vol. 51. – № 3. – P. 195-205.

132. NASAL cytology: Practical aspects and clinical relevance / M. Gelardi, L. Iannuzzi, N. Quaranta [et al.] – Text: unmediated // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2016. – Vol. 46. – № 6. – P. 785-792.

133. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps / P. Gevaert, D. Lang-Loidolt, A. Lackner [et al.] – Text: unmediated// *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118. – № 5. – P. 1133-1141.

134. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues / G. Brescia, C. Zanotti, D. Parrino [et al.] – Text : unmediated // *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 441- 444.

135. Nasobronchial interaction / C. Cingi, N. B. Muluk, B. Cobanoglu [et al.] – Text: unmediated // *World Journal of Clinical Cases*. – 2015. – Vol. 3. – № 6. – P. 499.

136. Olfactory loss and allergic rhinitis / A. J. Apter, A. E. Mott, W. S. Cain [et al.] – Text: unmediated // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1992. – Vol. 90. – № 4 PART 1. – P. 670-680.

137. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131. – № 1. – P. 1-8.

138. Paccoi, P. Septal cartilage graft for nasal valve incompetence associated with deviated septum / P. Paccoi, V. Di Peco – Text: unmediated // *American Journal of Rhinology*. – 2007. – Vol. 21. – № 5. – P. 622-625.

139. Parulekar, A. D. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma / A. D. Parulekar, M. A. Atik, N. A. Hanania – Text: unmediated // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 60-65.

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

141. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses / C. Blanchard, M. K. Mingler, M. McBride [et al.] – Text: unmediated // *Mucosal Immunology*. – 2008. – Vol. 1. – № 4. – P. 289-296.

142. Periostin in allergic inflammation / K. Izuhara, K. Arima, S. Ohta [et al.] – Text: unmediated // *Allergology International*. – 2014. – Vol. 63. – № 2. – P. 143-151.

143. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients / G. Jia, R. W. Erickson, D. F. Choy [et al.] – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130. – № 3.

144. Periostin modulates myofibroblast differentiation during full-thickness cutaneous wound repair / C. G. Elliott, J. Wang, X. Guo [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Cell Science*. – 2012. – Vol. 125. – № 1. – P. 121-132.

145. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines / M. Masuoka, H. Shiraishi, S. Suzuki [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, No. 7. – P. 2590-2600.

146. Periostin Regulates Goblet Cell Metaplasia in a Model of Allergic Airway Inflammation / S. Sehra, W. Yao, E. T. Nguyen [et al.] – Text: unmediated // *The Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 186. – № 8. – P. 4959-4966.

147. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts / K. Ontsuka, Y. Kotobuki, H. Shiraishi [et al.] – Text: unmediated // *Experimental Dermatology*. – 2012. – Vol. 21. – № 5. – P. 331-336.

148. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis / M. Uchida, H. Shiraishi, S. Ohta [et al.] – Text: unmediated // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2012. – Vol. 46. – № 5. – P. 677-686.

149. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals / G. Takayama, K. Arima, T. Kanaji [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118. – № 1. – P. 98-104.

150. Periostin-like-factor in osteogenesis / S. Zhu, M. F. Barbe, C. Liu [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Cellular Physiology*. – 2009. – Vol. 218. – № 3. – P. 584-592.

151. Piccirillo, J. F. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) / J. F. Piccirillo, M. G. Merritt, M. L. Richards – Text: unmediated // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2002. – Vol. 126. – № 1. – P. 41-47.

152. Ponikau, J. U. Immunologic response to fungus is not universally associated with chronic rhinosinusitis / J. U. Ponikau, D. A. Sherris, E. B. Kern – Text:

unmediated // Otolaryngology - Head and Neck Surgery. – 2010. – Vol. 143. – № 5. – P. 607-610.

153. Recovery of smell sense loss by mepolizumab in a patient allergic to *Dermatophagoides* and affected by chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Cavaliere, C. Incorvaia, F. Frati [et al.] – Text: unmediated // Clinical and Molecular Allergy. – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 1-4. – DOI 10.1186/s12948-019-0106-2.

154. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors / C. A. Loftus, Z. M. Soler, S. Koochakzadeh [et al.] – Text: unmediated // International Forum of Allergy and Rhinology. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 199-207.

155. Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer messungen des bulbus olfactorius in der MRT / H. C. Bauknecht, C. Jach, F. Fleiner [et al.] – Text: unmediated// RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. –2010. –Vol. 182. – № 2.–P.163-168.

156. Role of platelet-derived growth factor in airway remodeling in rhinositis / H. Kouzaki, S. Seno, J. Fukui [et al.] – Text: unmediated // American Journal of Rhinology and Allergy. – 2009. – Vol. 23. – № 3. – P. 273-280.

157. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma / S. S. Sidhu, S. Yuan, A. L. Innes [et al.] – Text: unmediated // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107. – № 32. – P. 14170-14175.

158. Scarfe, W. C. What is Cone-Beam CT and How Does it Work? / W. C. Scarfe, A. G. Farman – Text: unmediated // Dental Clinics of North America. – 2008. – Vol. 52. – № 4. – P. 707-730.

159. Schleimer, R. P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis / R. P. Schleimer – Text: unmediated // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2017. – Vol. 12. – № November 2016. – P. 331-357.

160. Schneider, J. S. Subcutaneous dupilumab and mometasone furoate nasal spray for chronic rhinosinusitis with polyps / J. S. Schneider – Text: unmediated // *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 142. – № 7. – P. 698-699.

161. Semprini, B. R. Periostin – a biomarker in adults with asthma / B. R. Semprini. – Text: unmediated // – 2019. Victoria University of Wellington.

162. Serum periostin levels in adults of Chinese descent: an observational study / E. Tan, R. Varughese, R. Semprini [et al.] – Text: unmediated // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 14, No. 1. – P. 1-9.

163. Severe eosinophilic allergic asthma responsive to mepolizumab after failure of 2 consecutive biologics / M. Sánchez-Jareño, P. Barranco, D. Romero [et al.] – Text: unmediated // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 79-81.

164. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis / K. Head, L. Y. Chong, C. Hopkins [et al.] – Text: unmediated // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2016. – № 4.

165. Stammberger, H. Functional endoscopic sinus surgery / H. Stammberger, W. Posawetz – Text: unmediated // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 1990. – Vol. 247, No. 2. – P. 63-76.

166. Steroid-eluting sinus implant for in-office treatment of recurrent polyposis: A pharmacokinetic study / R. Ow, E. Groppo, D. Clutter, A. K. Gawlicka – Text: unmediated // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2014. – Vol. 4. – № 10. – P. 816-822.

167. Structural and phylogenetic analyses of RGD-CAP/ $\beta$ ig-h3, a fasciclin-like adhesion protein expressed in chick chondrocytes / T. Kawamoto, M. Noshiro, M. Shen [et al.] – Text: unmediated // *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*. – 1998. – Vol. 1395. – № 3. – P. 288-292.

168. Tartibi, H. M. Clinical and biological markers of asthma control / H. M. Tartibi, S. L. Bahna – Text: unmediated // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10. – № 11. – P. 1453-1461.

169. The divergent expression of periostin mRNA in the periodontal ligament during experimental tooth movement / Ja. Wilde, M. Yokozeki, K. Terai [et al.] – Text: unmediated // Cell and Tissue Research. – 2003. – Vol. 312, No. 3. – P. 345-351.

170. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later / L. P. Boulet, H. K. Reddel, E. Bateman [et al.] – Text: unmediated // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54. – № 2. – P. 1-9.

171. The many facets of the matricellular protein periostin during cardiac development, remodeling, and pathophysiology / R. A. Norris, R. Moreno-Rodriguez, S. Hoffman, R. R. Markwald – Text: unmediated // Journal of Cell Communication and Signaling. – 2009. – Vol. 3, No. 3. – P. 275-286.

172. The role of periostin in eosinophilic otitis media / H. Nishizawa, A. Matsubara, T. Nakagawa [et al.] – Text: unmediated // Acta Oto-Laryngologica. – 2012. – Vol. 132. – № 8. – P. 838-844.

173. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease / S. J. Conway, K. Izuhara, Ya. Kudo [et al.] – Text: unmediated // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2014. – Vol. 71, No. 7. – P. 1279-1288.

174. Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed? / A. Agarwal, D. Spath, D. A. Sherris [et al.] – Text: unmediated // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. – 2020. – Vol. 59, No. 2. – P. 141-149.

175. TLR3- and Th2 Cytokine-Dependent Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Human Airway Epithelial Cells / A. Kato, S. Favoreto, P. C. Avila, R. P. Schleimer – Text: unmediated // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 179. – № 2. – P. 1080-1087.

176. Topical steroids for nasal polyps /L. Kalish, D. Cope, K. Snidvongs [et al.] – Text: unmediated // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Vol. 2016, No. 4. – P. CD006549.

177. Widal, F. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)-1922 (with a note on aspirin desensitization)/ F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. – Text: unmediated // The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma.–1987.–Vol.24 5.–P. 297-300.



178. Workman, A. D. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / A. D. Workman, M. A. Kohanski, N. A. Cohen – Text: unmediated // Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 679-692.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

**McCOOL & BHUTA**  
Ear Nose and Throat Specialists

205.414.1368 | ENTBirmingham.com

### Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20)

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

1. Consider how severe the problem is when you experience it and how frequently it happens Please rate each item below on how "bad" it is by circling the number that corresponds with how you feel. Please mark the most important items affecting your health (maximum of 5 items).
2. Add the numbers together and this is your SNOT-20 score.

	No Problem	Very Mild Problem	Mild or Slight Problem	Moderate Problem	Severe Problem	Problem As Bad As It Can Be
1. Need to blow nose	0	1	2	3	4	5
2. Sneezing	0	1	2	3	4	5
3. Runny nose	0	1	2	3	4	5
4. Cough	0	1	2	3	4	5
5. Post-nasal discharge	0	1	2	3	4	5
6. Thick nasal discharge	0	1	2	3	4	5
7. Ear fullness	0	1	2	3	4	5
8. Dizziness	0	1	2	3	4	5
9. Ear pain	0	1	2	3	4	5
10. Facial pain / pressure	0	1	2	3	4	5
11. Difficulty falling asleep	0	1	2	3	4	5
12. Wake up at night	0	1	2	3	4	5
13. Lack of sleep	0	1	2	3	4	5
14. Wake up tired	0	1	2	3	4	5
15. Fatigue	0	1	2	3	4	5
16. Reduced productivity	0	1	2	3	4	5
17. Reduced concentration	0	1	2	3	4	5
18. Frustrated / restless / irritable	0	1	2	3	4	5
19. Sad	0	1	2	3	4	5
20. Embarrassed	0	1	2	3	4	5

Snot-20 Score: \_\_\_\_\_

Score	Evaluation	Recommended Next Step
0 to 14	No problem to mild problem	No actions necessary or symptoms can be treated with OTC medication.
15 and Above	Moderate to Severe Problem	Call us 414-1368 to schedule an appointment with one of our physicians to determine a treatment.

\*The SNOT score evaluation is to be used as a guide and not a physician's diagnosis. Treatment to be determined by doctor upon appointment.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

# ТЕСТ по контролю над астмой (АСТ™)



## Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

- 1 В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и запишите ее в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет Вам и Вашему врачу подробно обсудить, как Вы справляетесь с астмой.

Этот тест поможет людям, страдающим астмой (пациентам от 12 лет и старше), оценить, насколько им удастся контролировать свое заболевание.

В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте ПЯТЬ вопросов.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие Вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с Вашим врачом.

Проверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

Вопрос 1

Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время	1	Очень часто	2	Иногда	3	Редко	4	Никогда	5	БАЛЛЫ
-----------	---	-------------	---	--------	---	-------	---	---------	---	-------

Вопрос 2

Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаше, чем раз в день	1	Раз в день	2	От 3 до 6 раз в неделю	3	Один или два раза в неделю	4	Ни разу	5	
----------------------	---	------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

Вопрос 3

Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

4 ночи в неделю или чаще	1	2-3 ночи в неделю	2	Раз в неделю	3	Один или два раза	4	Ни разу	5	
--------------------------	---	-------------------	---	--------------	---	-------------------	---	---------	---	--

Вопрос 4

Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вектолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмоленг) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небуль)?

3 раза в день или чаще	1	1 или 2 раза в день	2	2 или 3 раза в неделю	3	Один раз в неделю или реже	4	Ни разу	5	
------------------------	---	---------------------	---	-----------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

Вопрос 5

Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?

Совершенно не удалось контролировать	1	Плохо удалось контролировать	2	В некоторой степени удалось контролировать	3	Хорошо удалось контролировать	4	Полностью удалось контролировать	5	
--------------------------------------	---	------------------------------	---	--	---	-------------------------------	---	----------------------------------	---	--

2 Сложите баллы и запишите полученный результат.

3 Проверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

ИТОГО