

*На правах рукописи*



**Статешная Паула Александровна**

**Эндотипы хронического риносинусита у детей:  
оптимизация диагностики**

3.1.3. Оториноларингология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Стагниева Ирина Вениаминовна**

**Официальные оппоненты:**

**Овчинников Андрей Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой

**Полунин Михаил Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оториноларингологии ИХ, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Защита состоится «20» февраля 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.36 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37, стр.1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

**Дикопова Наталья Жоржевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хроническим риносинуситом (ХРС) страдает более 10% населения мира [EPOS 2020, ICAR RS 2021]. Средняя частота встречаемости ХРС у взрослого населения в мире составляет порядка 5-28%, в последние годы имеется тенденция к увеличению данной патологии. Распространенность ХРС у детей в России составляет 1-4% [Малявина У.С., Русецкий Ю.Ю., 2022; Дроздова М.В. и соавт., 2023]. Несмотря на накопленную информацию по диагностике и лечению риносинусита у детей, обобщенных показателей распространенности ХРС среди детского населения очень мало. Диагноз ХРС чаще всего выставляется на четвертом-пятом десятилетии жизни, когда заболевание имеет многочисленные проявления и нередко сопровождается тяжелыми коморбидными заболеваниями. Наиболее частой коморбидной патологией хронического риносинусита является бронхиальная астма. В России распространенность бронхиальной астмы среди детей колеблется от 10,6 до 16,9 % [Солтанова Р.Я., 2023]. Учитывая особенности развития иммунной системы в процессе онтогенеза и тот вклад, который вносит патология лимфоэпителиального кольца глотки в детском возрасте, у детей возможно вовлечение иных механизмов развития хронического воспаления, принципиально отличающихся от взрослых [Поляков Д.П., Юнусов А.С., Карнеева О.В. и др., 2021]. Многие вопросы остаются без ответа, включая механизм инициации ХРС, но, по-видимому, это результат сочетания факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и случайных событий, которые в совокупности способствуют разрушению эпителиального барьера. Верификация эндотипа позволит фиксировать донозологические изменения, предопределяя группу риска, и обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению. Таким образом, выявление маркеров и определение эндотипов у детей повысит эффективность диагностики ХРС на раннем этапе его развития и обеспечит персонализированную тактику ведения.

### Степень разработанности темы исследования

В исследованиях последних лет описаны эндотипы ряда заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых, в том числе некоторые эндотипы ХРС [Tomassen P., 2016; Bachert C. et al., 2018; Stevens W.W. et al. 2019], что определяет особенности клинических проявлений, тяжесть течения, коморбидность. Несмотря на множество предложенных схем, единая концепция эндотипирования ХРС у детей на сегодняшний день отсутствует [Fokkens W.J., et al., 2020]. Использование биологической терапии ХРС широко изучается у взрослых [Bachert C., Sousa

A.R., Lund V.J., et al., 2017; Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., et al., 2019; Pelaia C., 2021]. У детей при ХРС эти исследования единичны и не систематизированы, на сегодняшний день – это перспективное направление для лечения отдельных эндотипов ХРС и коморбидных состояний.

### **Цель и задачи исследования**

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

#### **Задачи:**

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

### **Научная новизна**

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

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

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

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

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

оценке содержания маркеров носового секрета, и для определения субэндотипа ХРС у детей, основанная на оценке содержания маркеров сыворотки крови.

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

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

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

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

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

Исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с 2018 по 2022 г. На первом этапе исследования произведен опрос и анализ амбулаторных карт 357 пациентов. В клинический этап исследования

включено 160 больных, а также 30 здоровых детей. Исследованы иммунологические маркеры воспаления в сыворотке крови и носовом секрете. Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Подгруппы больных с разными эндотипами были сформированы по результатам проведения кластерного анализа.

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

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

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

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

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

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

Высокая достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, продуманном методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования, сравнительном многофакторном анализе показателей, статистической обработке полученных данных с использованием пакетов прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США).

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на XV Конгрессе ринологов 2023 г. Москва, XII Петербургском форуме оториноларингологов России 25-27 апреля 2023 г. Санкт-Петербург, Всероссийском форуме оториноларингологов с

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

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

### **Личный вклад автора**

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

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

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

### **Публикации результатов исследования**

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

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

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

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 155 страницах и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 194 источников, из них 39 отечественных и 155 иностранных. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 39 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

На I этапе исследования произведен опрос и анализ амбулаторных карт 357 пациентов областной консультативной диагностической поликлиники ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в период в 2018-2022 гг. В группу исследования были включены дети в возрасте от 5 до 17 лет, находившиеся на диспансерном наблюдении с диагнозом J32- J32.9 «Хронический синусит». На II этапе клинического исследования в основу работы положены результаты обследования 160 детей с ХРС в возрасте от 5 до 17 лет, находившихся на лечении в клинике кафедры оториноларингологии РостГМУ в период с января 2018 года по февраль 2022 года. В исследуемую группу были включены дети со следующей патологией: хронический этмоидит – 24 больных, хронический максиллярный синусит – 29, полипы носа – 18, хоанальный полип – 12, хронический фронтит – 5, остальные 72 пациента - с диагнозом хронический риносинусит неуточненный или полисинусит с вовлечением в воспалительный процесс нескольких пазух.

Критериями включения в группу исследуемых являлись: 1) наличие у ребенка в течение 12 недель и более двух и более симптомов, одним из которых было затруднение носового дыхания и/или выделения из носа, а дополнительным - кашель и/или присутствие лицевой боли или чувства давления; 2) 4 и более эпизодов острого риносинусита в год [EPOS 2020].

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

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

Все пациенты были разделены на пять клинических групп по фенотипам ХРС: 42 ребенка с ХРС без полипов и коморбидной патологии, 40 больных ХРС с полипами, 28 - детей ХРС с

аллергическим ринитом, 16 - с ХРС и бронхиальной астмой, 34 - больные ХРС и гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки (Рисунок 1).

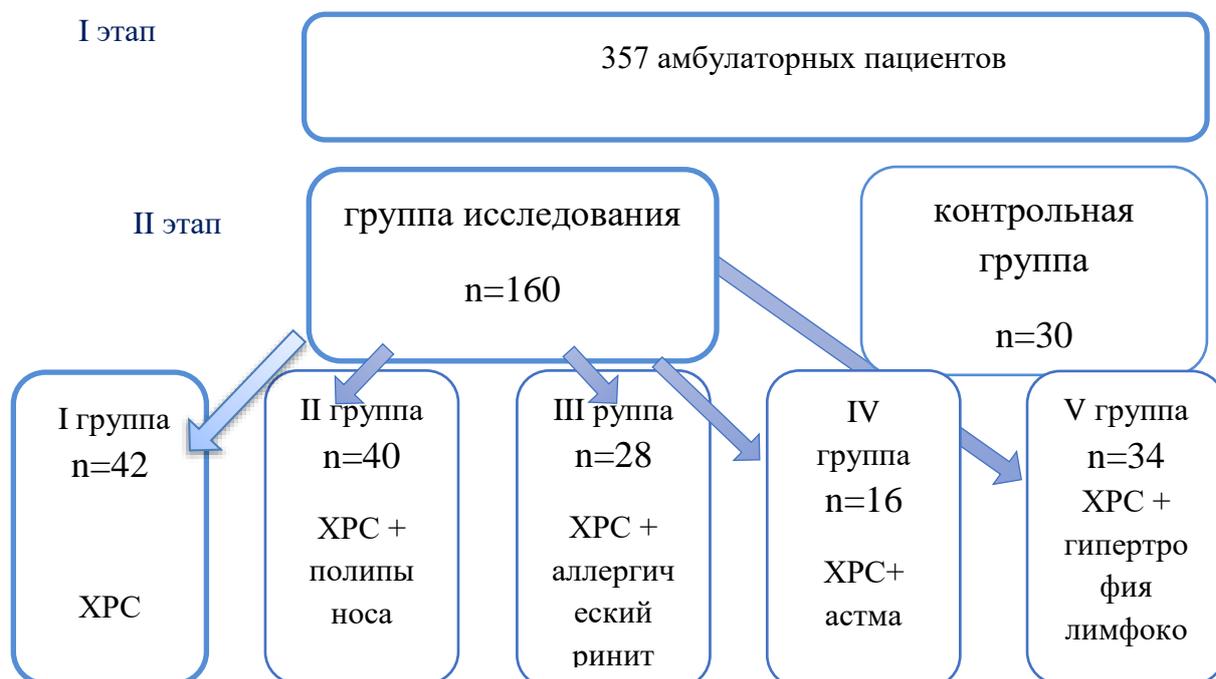


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Методы исследования

Всем больным проведено полное клиническое обследование включающее эндоскопическое исследование полости носа и КТ носа и ОНП. При сборе анамнеза особое внимание уделяли анализу медицинской документации (амбулаторная карта ребенка, выписки из истории болезни при госпитализации по поводу коморбидной патологии), подтверждающей сопутствующий ХРС диагноз. Диагноз аллергический ринит подтверждался данными аллергологического обследования ребенка, включающего результаты прик-тестов с типичными аллергенами. Диагноз бронхиальной астмы подтверждался данными выписки из истории болезни при предшествовавшей госпитализации ребенка по поводу заболевания, включающей результаты исследования функции внешнего дыхания, тестов бронхиальной обструкции и данных эффективности проводимой терапии.

**Лабораторные исследования.** Для определения эндотипов ХРС выбраны двенадцать биологических маркеров воспаления: IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-17 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-22; IL-6, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF- $\beta$ 1, общий IgE. Уровень маркеров определяли в сыворотке крови и в носовом секрете. Носовой секрет собирали с помощью рассасывающейся полиуретановой губки NasoPore (Polyganics, Нидерланды). Губку в виде фрагмента размером 20 × 10 × 5 мм вводили в

пространство между нижней носовой раковиной, перегородкой носа и передней границей средней носовой раковины и извлекали через 10 минут. Удаленные кусочки губки немедленно полностью погружали в 20 мл физиологического раствора комнатной температуры на 10 минут. После удаления губки раствор центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Центрифугат хранили при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , для дальнейшего определения концентраций цитокинов.

Забор венозной крови осуществлялся по стандартной методике. Уровень маркеров определяли методом твердофазного ИФА с применением тест-систем производства АО «Вектор-Бест», ООО «Цитокин» (Россия) и «Cloud-Clone Corp.» (США). Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера проводили согласно инструкции к наборам. Результаты реакции регистрировали на спектрофотометре для планшетов модели 3550 (Bio-Rad, США) при длине волны 450 нм. Концентрацию маркеров в образцах определяли по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации данного цитокина (стандарт), умножая на соответствующее разведение образца.

### **Статистический анализ полученных результатов**

Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении средних трех и более групп использовали дисперсионный анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с учётом поправки Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера в зависимости от численности групп. Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Подгруппы больных с разными эндотипами были сформированы по результатам проведения кластерного анализа. С помощью пошагового дискриминантного анализа был построен калькулятор с целью получения математических выражений для пяти функций, соответствующих пяти эндотипам. Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной-Лямбда и значению F-статистики. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США).

### **Результаты исследований и их обсуждение**

#### **Оценка диагностической значимости симптомов ХРС у детей**

Для оценки критериев диагностики ХРС было выполнено обследование 357 пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении с диагнозом J32- J32.9 «Хронический синусит». При сборе анамнеза и жалоб выявляли частоту встречаемости основных симптомов ХРС, на основании которых был выставлен диагноз (Рисунок 2).

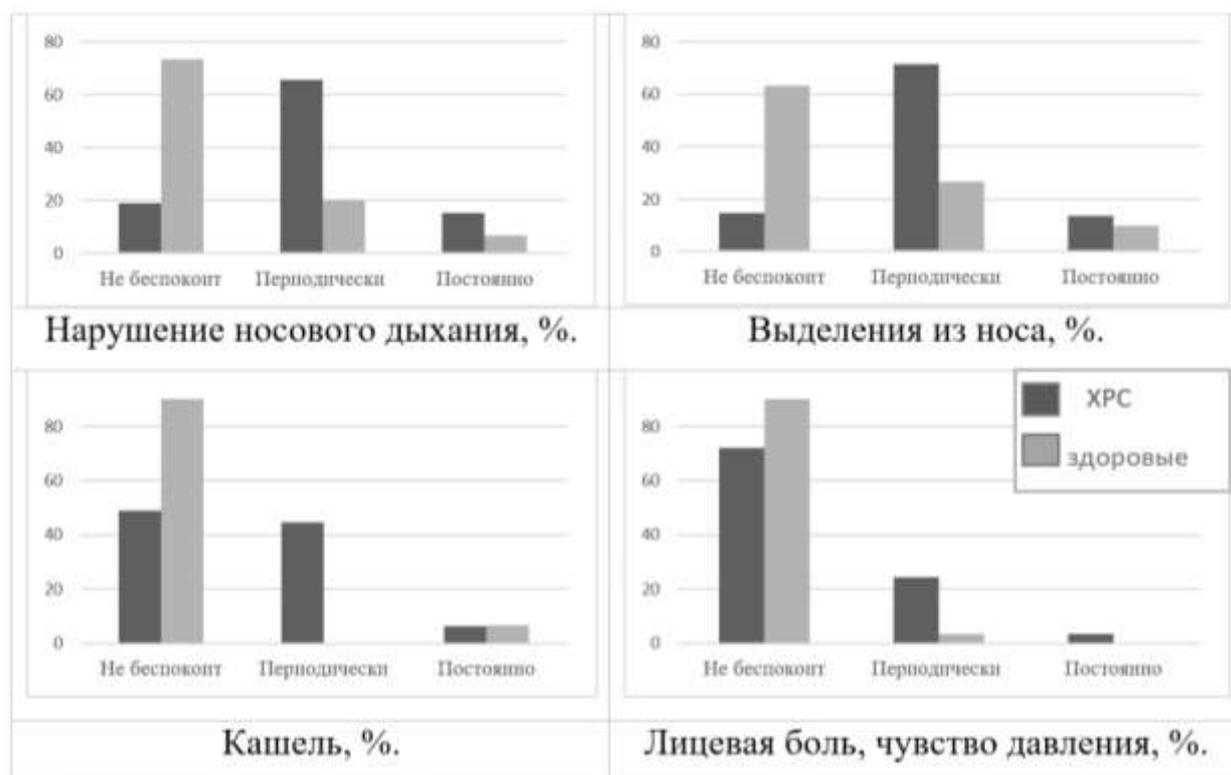


Рисунок 2 – Симптомы ХРС в исследуемой группе и контрольной, %

Анализ чувствительности и специфичности субъективных симптомов ХРС представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Чувствительность и специфичность субъективных симптомов ХРС

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

При анализе заключений КТ-исследования у детей с ХРС выявлено, что у 116 (32,5%) пациентов с диагнозом ХРС патологических изменений на КТ не обнаружено, утолщение слизистой оболочки, как косвенный симптом, описан у 121 (33,9%) ребенка. Таким образом у 66,4% детей на КТ нет достоверных признаков ХРС. Только у 42 (11,8%) пациентов на КТ описаны полипы в полости носа и/или проекции околоносовых пазух.

Анализ наличия коморбидной патологии у больных с ХРС по данным медицинской документации выявил, что у 51,8% детей ХРС – это единственная патология. Наиболее часто встречается гипертрофия глоточной миндалины – у 92 пациентов (25,8%). Диагноз

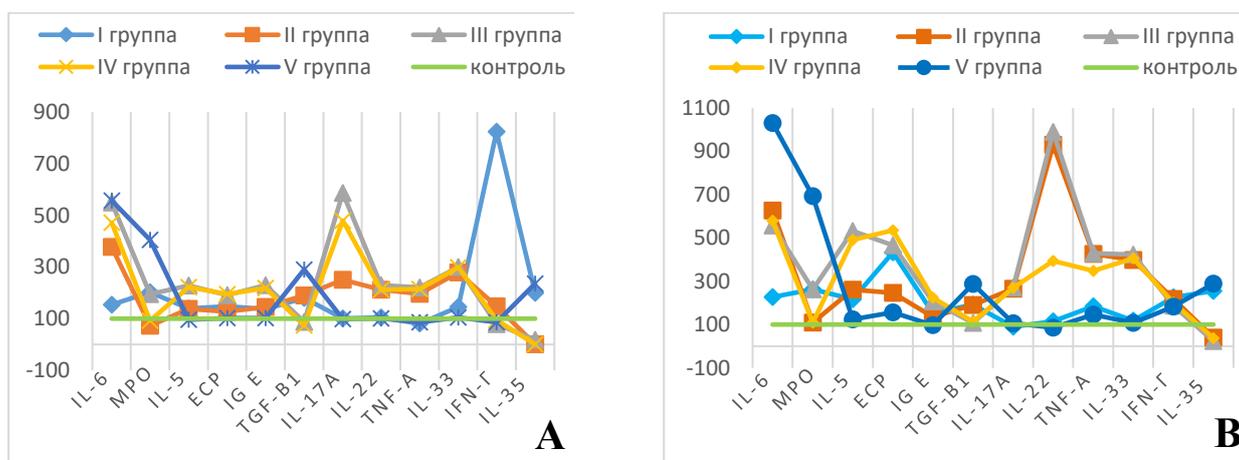
аллергический ринит, подтверждённый данными аллергологического обследования ребенка, включающего результаты прик-тестов с типичными аллергенами, выявлен у 45 (12,6%) детей с ХРС. Диагноз бронхиальной астмы, подтверждённый данными выписки из истории болезни при предшествовавшей госпитализации ребенка по поводу заболевания, имели 35 детей с ХРС, что составило 9,8%.

При анализе качества жизни пациентов с ХРС по опроснику SNOT 22 (Sinonasal Outcome Test 22) выявлено, что 210 пациентов (58,8%) симптомы ХРС практически не беспокоят (0-29 баллов). Умеренно беспокоят – 29,4%, это 105 детей (30-69 баллов). Только у 11,8% детей (42 пациента) ХРС значительно снижает качество жизни (70-110 баллов).

Проведя анализ симптомов и данных дополнительного обследования детей с ХРС, выявлено, что у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их чувствительность низкая. В настоящее время нет достаточно информативных тестов для ранней диагностики ХРС у детей.

### Определение эндотипов ХРС у детей

Определение маркеров воспаления в носовом секрете и в сыворотке крови было проведено у пациентов всех пяти групп (n=160) и в контрольной группе (n=30) (Рисунок 3).



\*значения показателей контрольной группы приняты за 100%.

Рисунок 3 – Уровень маркеров в носовом секрете (А) и в сыворотке крови (В) в сравнении с контрольной группой\*, %

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

периоды. Методом кластерного анализа среди больных выделяли кластеры, сходные по структуре изученных 12 показателей. В итоге 160 больных ХРС были разделены на пять кластеров по показателям сыворотки крови и три кластера по показателям носового секрета (Рисунок 4).

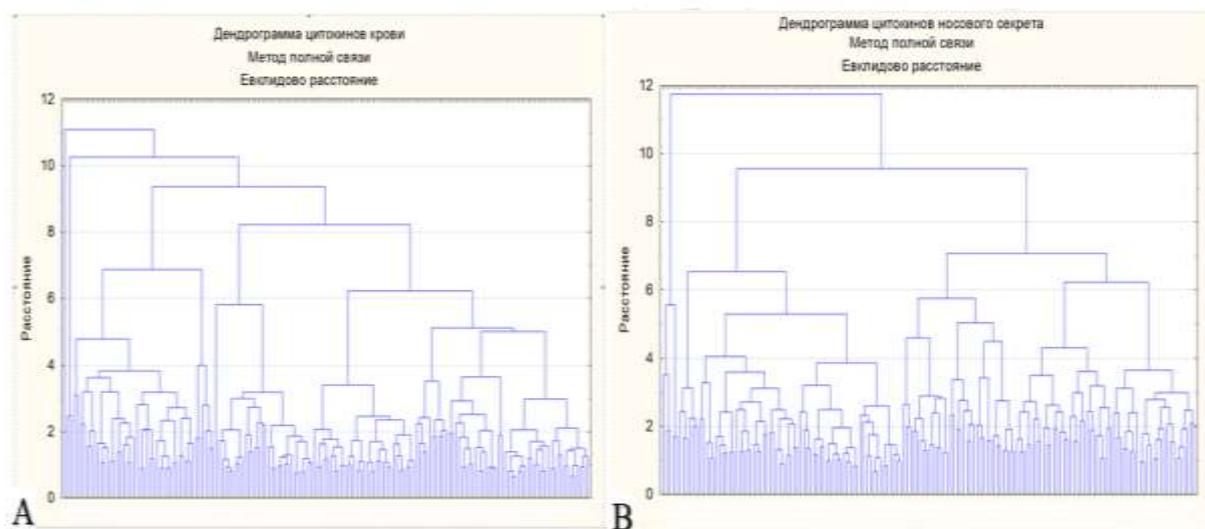


Рисунок 4 – Дендрограмма при кластеризации показателей сыворотки крови (А) и носового секрета (В)

С помощью дисперсионного анализа по итогам сравнения средних кластеров найдено статистически значимое различие всех показателей. По показателям сыворотки крови наиболее выраженное различие установлено для IFN- $\gamma$ , IL-35, IL-33, MPO; по показателям носового секрета - для IL-35, IL-17 $\alpha$ , ECP, IL-33, IgE. (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между кластерами

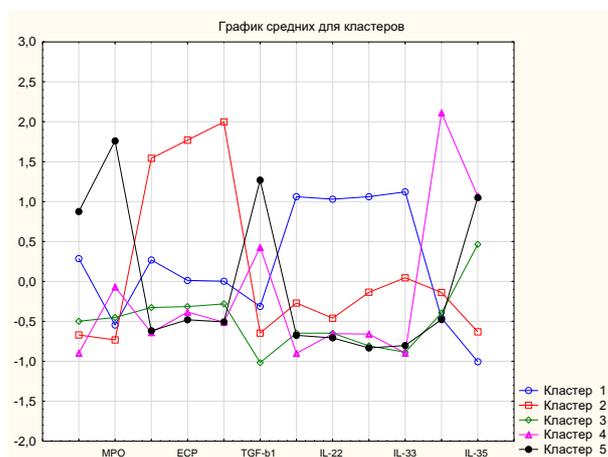
Показатели	Различия средних между 5-ю кластерами		Различия средних между 3-мя кластерами	
	F	p	F	p
IL-6 (pg/ml)	26,6395	0,000000	10,991 5	0,00000 0
MPO (pg/ml)	<b>213,2378</b>	<b>0,000000</b>	50,981 4	0,00000 0
IL-5 (pg/ml)	32,7464	0,000000	67,658 9	0,00000 0
ECP (мкг/л)	30,4610	0,000000	<b>89,413</b> <b>1</b>	<b>0,00000</b> <b>0</b>

Продолжение Таблицы 2

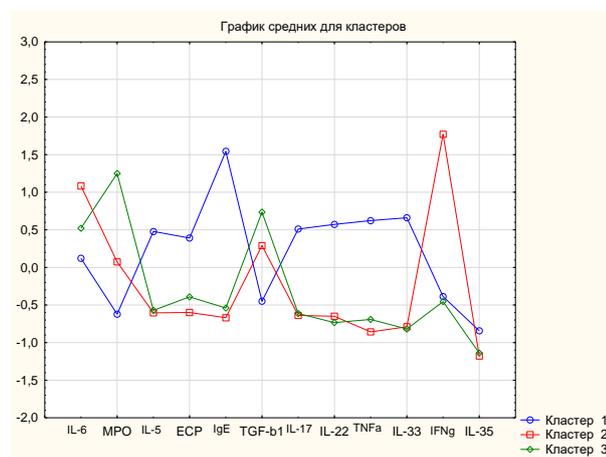
IgE (МЕ/мл)	48,9868	0,000000	<b>77,0075</b>	<b>0,000000</b>
TGF- $\beta$ 1 (pg/ml)	56,1100	0,000000	30,3905	0,000000
IL-17 $\alpha$ (pg/ml)	101,8214	0,000000	<b>159,9055</b>	<b>0,000000</b>
IL-22 (pg/ml)	76,2002	0,000000	57,4233	0,000000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	109,8591	0,000000	65,2628	0,000000
IL-33 (pg/ml)	<b>231,0150</b>	<b>0,000000</b>	<b>72,9986</b>	<b>0,000000</b>
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	<b>285,6326</b>	<b>0,000000</b>	9,4055	0,000001
IL-35 (pg/ml)	<b>276,7122</b>	<b>0,000000</b>	<b>499,8918</b>	<b>0,000000</b>

Примечание: F - статистика, p – доверительная вероятность различия

Средние стандартизированные значения для показателей внутри каждого кластера, представленные на Рисунке 5, имели выраженное различие между кластерами.



А



В

Рисунок 5 – Средние стандартизированные значения для маркеров в кластерах по показателям сыворотки крови (А) и носового секрета (В)

Средние значения показателей в кластерах и контрольной группе представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Средние значения уровня маркеров в сыворотке крови и носовом секрете больных для каждого эндотипа

Маркер	Эндотипы по маркерам сыворотки крови						Эндотипы по маркерам носового секрета			
	1.1	1.2	1.3	2	3	контроль	1	2	3	контроль
IL-6 pg/ml	3,86±0,24	1,22±0,39	1,70±0,45	0,59±0,06	5,49±0,58	0,5218±0,06	0,73±0,08	<b>↑6,75±0,53*</b>	3,75±0,59	1,5466±0,16
MPO pg/ml	158,13±12,10	118,83±16,16	177,91±17,99	257,92±8,63	<b>↑641,8±15,7*</b>	90,691±12,34	212,59±14,84	385,13±17,19	<b>↑677,2±31,5*</b>	182,50±14,09
IL-5 pg/ml	14,94±1,31	<b>↑29,08±2,71*</b>	8,32±1,89	4,82±0,67	5,07±0,42	4,1125±0,51	22,61±1,37	9,40±1,23	9,80±0,88	10,8990±1,25
ECP mkg/l	8,52±0,70	<b>↑25,27±4,31*</b>	5,38±0,72	4,74±0,61	3,82±0,37	2,4403±0,40	16,13±1,22	6,24±0,68	8,31±0,76	8,4407±0,88
Ig E ME/ml	191,23±13,21	<b>↑466,8±40,7*</b>	152,0±18,90	120,3±4,64	120,80±3,86	123,9267±6,08	<b>↑342,6±19,9*</b>	144,63±11,78	166,72±8,93	166,031±11,1
TGF-β1 pg/ml	29,43±1,58	24,62±2,65	19,29±1,76	<b>↑40,11±0,74*</b>	<b>↑52,23±0,6*</b>	17,9447±1,84	46,23±3,13	33,18±3,37	<b>↑89,38±6,33*</b>	35,0320±3,36
IL-17α pg/ml	<b>↑8,65±0,24*</b>	4,23±0,56	2,98±0,35	2,14±0,24	2,89±0,28	2,7350±0,37	<b>↑29,96±2,32*</b>	7,19±0,83	7,69±0,69	7,6170±0,76
IL-22 pg/ml	<b>↑109,87±6,7*</b>	23,07±6,44	12,16±1,36	11,76±1,08	8,68±1,00	10,1003±1,32	<b>↑70,83±2,08*</b>	37,49±4,41	35,21±3,45	33,7833±3,75
TNF-α pg/ml	<b>↑45,05±0,88*</b>	25,39±2,64	14,36±1,75	16,81±1,95	13,94±1,49	9,3393±1,75	<b>↑109,14±3,9*</b>	40,75±5,18	48,41±4,27	54,0727±5,08
IL-33 pg/ml	<b>↑13,58±0,24*</b>	7,65±1,00	2,51±0,31	2,45±0,25	2,97±0,30	2,7573±0,32	<b>↑22,86±0,85*</b>	8,62±0,83	8,34±0,77	7,7123±0,92
IFN-γ pg/ml	52,41±3,60	151,47±37,99	72,26±16,42	<b>↑848,3±42,6*</b>	46,61±5,24	24,9217±2,87	123,93±11,04	<b>↑1211,4±10,*</b>	89,92±8,70	108,19±10,84
IL-35 pg/ml	<b>↓0,51±0,05*</b>	5,28±0,48	<b>↓3,18±1,70*</b>	11,89±1,78	<b>↑24,67±0,47*</b>	8,4227±1,32	<b>↓1,33±0,52*</b>	<b>↑37,8±3,62*</b>	<b>↑43,38±0,74*</b>	18,1327±1,91

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

По показателям носового секрета выделено три кластера (эндотипа). Эндотип 1 характеризуется достоверным повышением ECP, Ig E, IL-17 $\alpha$ , IL-22, IL-33 и снижением уровня IL-35, что соответствует 2-му типу воспаления, т.е. это **Th-2-эндотип**. Для Эндотипа 2 характерно повышение уровня IL-6, IFN- $\gamma$  и IL-35 - это **Th-1-эндотип**. Эндотип 3 характеризуют маркеры ремоделирования тканей TGF- $\beta$ 1, MPO, а также высокие концентрации IL-35.

По показателям сыворотки крови выделено пять кластеров. Ранжирование кластеров позволило выявить 8 диагностически значимых маркеров (Рисунок 6).

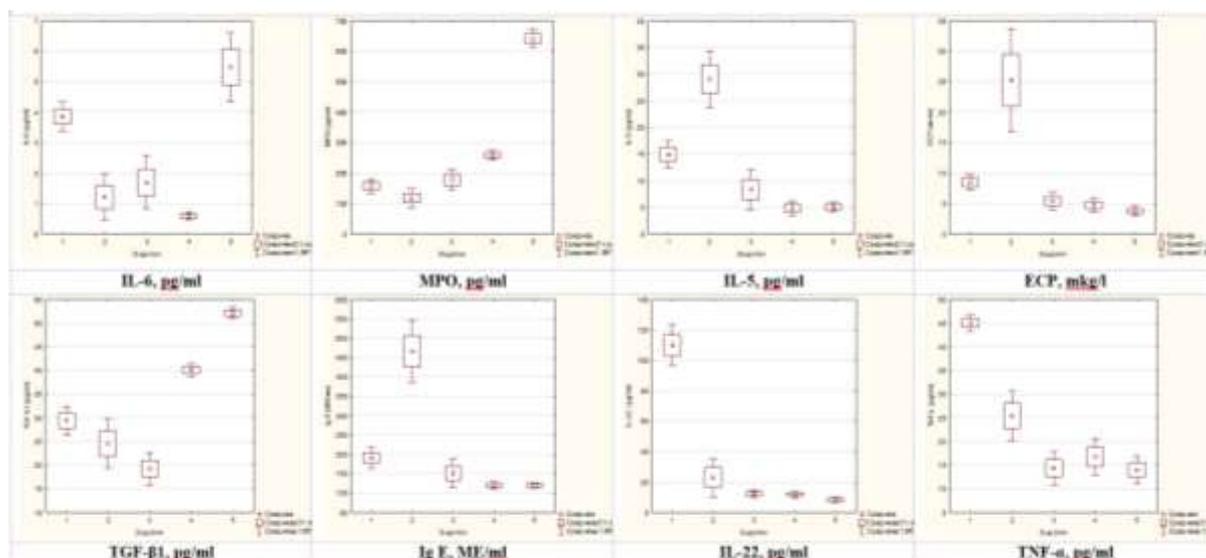


Рисунок 6 – Уровень маркеров в пяти кластерах по показателям сыворотки крови

При анализе показателей в пяти кластерах по данным сыворотки крови было отмечено, что в первых трех кластерах достаточно четко определяется Th-2 иммунный ответ, связанный с экспрессией IL-5, IL-17, IL-33, играющих значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Паттерн изменений маркеров соответствовал различным проявлениям Th-2 иммунного ответа (Рисунок 7А). Это позволило сделать вывод о том, что данные кластеры являются **субэндотипами Th-2-эндотипа**. **Эндотип 1.1** характеризуется достоверным повышением IL-17 $\alpha$ , IL-22, TNF- $\alpha$ . IL-33 и снижением уровня IL-35. Для **Эндотипа 1.2** характерно повышение уровня общего IgE, IL-5 и ECP. **Эндотип 1.3** отличается от остальных достоверным снижением IL-35. Четвертый кластер характеризуется повышением уровня TGF- $\beta$ 1и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, что соответствует изменениям, обнаруженным в показателях Th-1-эндотипа по данным носового секрета (Рисунок 7В). Пятый кластер отличается от остальных повышением уровня MPO, TGF- $\beta$ 1 и IL35, что почти полностью соответствует паттерну изменений маркеров носового секрета в **3 эндотипе** (Рисунок 7С).

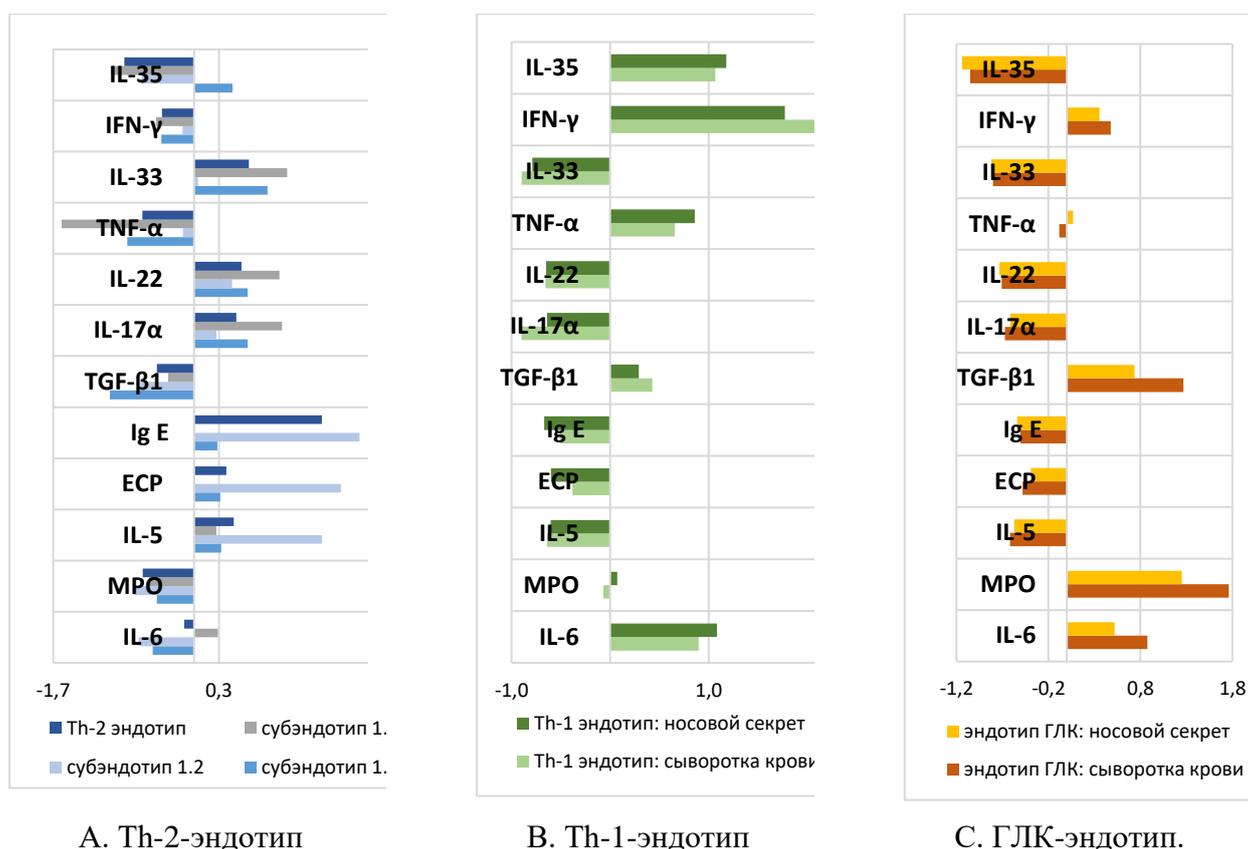


Рисунок 7 – Паттерн изменения маркеров в носовом секрете и сыворотке крови

Группы пациентов были сформированы по клиническим проявлениям и наличию сопутствующей патологии, т.е. по фенотипам ХРС. Эндотипы и субэндотипы сформировались по данным паттернов воспаления. Исходя из гипотезы о том, что характер эндотипа определяет фенотип, было проведено сопряжение между фенотипами и эндотипами/субэндотипами (Таблица 4). Анализ сопряжения подтвердил, что фенотип ХРС с полипами (II группа) и сопутствующими заболеваниями – аллергический ринит (III группа) и бронхиальная астма (IV группа) - имеет один эндотип по маркерам носового секрета (Th-2-эндотип), но разные субэндотипы (1.1, 1.2 и 1.3) по маркерам сыворотки крови. У больных II группы с фенотипом ХРС с полипами в 75% случаев был определен 1.1 субэндотип, и по 12,5% пришлось на 1.2 и 1.3 субэндотипы. В III группе больных с фенотипом ХРС с аллергическим ринитом 1.2 субэндотип составил 82,1%, а 1.3 субэндотип – 14,29%, только у 1 больного (3,5%) определен 1.1 субэндотип. IV группа больных с фенотипом ХРС и сопутствующей бронхиальной астмой самая малочисленная – всего 16 пациентов - стала наиболее разнородной по набору субэндотипов: у 8 пациентов (50%) определился 1.3 субэндотип, у 5 пациентов (31,25%) – 1.2 субэндотип, и у 3 пациентов (18,75%) – 1.1 субэндотип (Рисунок 8). Субэндотипы 1.2 и 1.3 были выявлены практически во всех фенотипических группах, что связано, по-видимому, с еще не манифестировавшими симптомами сопутствующих заболеваний.

Таблица 4 – Двухходовая таблица сопряжения между фенотипами и эндотипами

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

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

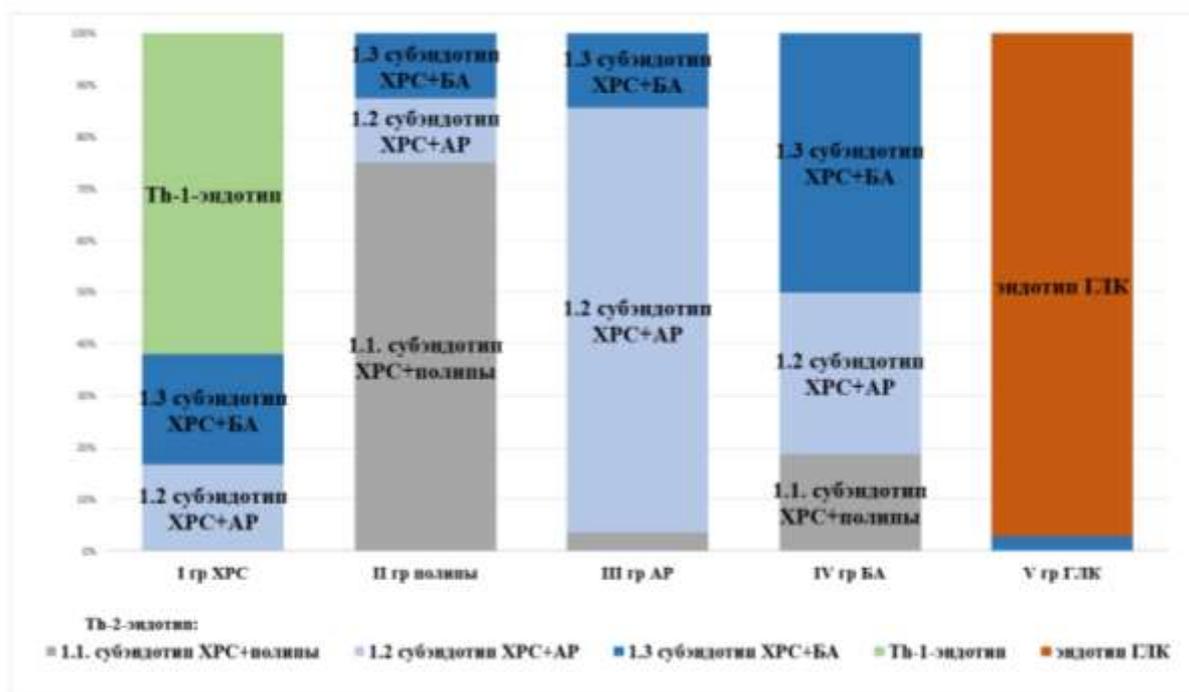


Рисунок 8 – Распределение эндотипов и субэндотипов в группах больных

В отличие от 2-го пути, Th-1-ответ менее прогнозируем. В ответ на определенные сигналы, предшественники Th-1-лимфоцитов - Th-0 клетки могут генерировать характеристики других

подтипов - процесс, известный как «пластичность» [Krabbendam L. et al., 2018], под влиянием цитокинов и хемокинов антиген-представляющих или эпителиальных клеток. Однако большинство исследователей связывают данный фенотип с персистенцией вирусной инфекции или другими факторами, вызывающими повреждение клеток эпителиального барьера (например, рефлюкс-синдром, анатомические причины, др.) [Breiteneder H. et al., 2020]. В некоторых случаях, диагноз ХРС может быть маской других заболеваний.

Фенотип ХРС на фоне гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки стал наиболее ярким проявлением собственного эндотипа и по маркерам носового секрета, и по маркерам сыворотки крови. В V группе больных с этим фенотипом процент соответствия с эндотипом составил 97,06%. Только у 1 больного (2,94%) был отмечен 1.3 субэндотип Th-2-эндотипа. Недавние обзоры литературы подтвердили гипотезу о роли аденоидов в формировании ХРС [Kim С.М., Harley E.Н., 2018; Belcher R., Virgin F., 2019]. Несмотря на это, никакие исследования не показали корреляции между размером аденоидов и выраженностью симптомов ХРС. Эти данные позволяют предположить, что аденоиды способствуют развитию ХРС, являясь не только и не столько механическим препятствием, но и бактериальным резервуаром. Данный эндотип характеризуют маркеры ремоделирования тканей TGF- $\beta$ 1, MPO, а также высокие концентрации IL-35. Возможно, при недостаточном иммунном ответе в ответ на бактериальный возбудитель, за счет подавления воспаления 2 типа, происходит стимуляция пролиферации в виде гипертрофии элементов лимфоэпителиального кольца глотки.

Таким образом, на основании анализа сопряжения между фенотипами и эндотипами/субэндотипами, полученными при кластеризации параметров носового секрета и сыворотки крови, можно сделать вывод о том, что ХРС у детей имеет три эндотипа с соответствующими клиническими проявлениями: Th-1-эндотип с фенотипом ХРС без коморбидной патологии, эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки (ГЛК-эндотип) и Th-2-эндотип с фенотипом ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, который проявляется наличием трех соответствующих субэндотипов.

### **Разработка алгоритма диагностики эндотипа ХРС у детей**

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

Для математической модели алгоритма отобраны 10 из 12 показателей: IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-17, IL-22, IL-33, IL-35, TGF- $\beta$ 1, MPO, ECP, общий IgE, имеющие достоверные отличия от

контрольной группы. Из всех переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность отмечена для IL-35, IFN- $\gamma$ , MPO, ECP, TGF- $\beta$ 1 (Таблица 5).

Таблица 5 – Дискриминирующая мощность модели по маркерам носового

Показатель	Уилкса - Лямбда	Частная - Лямбда	F-статистика	р-уров.
<b>IL-35</b>	<b>0,060</b>	<b>0,432</b>	<b>97,340</b>	<b>&lt;0,00</b> 1
<b>MPO</b>	<b>0,040</b>	<b>0,647</b>	<b>40,444</b>	<b>&lt;0,00</b> 1
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	<b>0,043</b>	<b>0,608</b>	<b>47,669</b>	<b>&lt;0,00</b> 1
<b>ECP</b>	<b>0,032</b>	<b>0,812</b>	<b>17,083</b>	<b>&lt;0,00</b> 1
IL-17	0,028	0,914	6,947	0,001
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	<b>0,031</b>	<b>0,826</b>	<b>15,565</b>	<b>&lt;0,00</b> 1
IL-22	0,029	0,893	8,870	0,0002 0
IL-33	0,027	0,958	3,251	0,041
IL-5	0,027	0,956	3,376	0,036
Ig E	0,027	0,959	3,176	0,044

Методом дискриминантного анализа были найдены коэффициенты для определения трех функций (эндотипов): F1 - Th-2-эндотип (ХРС с полипами и коморбидной патологией), F2 – Th-1-эндотип (ХРС без полипов), F3 – ГЛК-эндотип (ХРС на фоне гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки (Рисунок 9). Диагностическая чувствительность модели составила 98,8%.

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

Рисунок 9 – Окно расчета функций для определения эндотипа

Субэндотипы Th-2-эндотипа ХРС определяются по маркерам сыворотки крови. Калькулятор для определения субэндотипов ХРС у детей разработан на основе пяти кластеров: два эндотипа (Th-1-эндотип и ГЛК-эндотип) и три субэндотипа Th-2-эндотипа (ХРС с полипами, ХРС с аллергическим ринитом, ХРС с бронхиальной астмой). Достоверные отличия от контрольной группы имели 8 из 12 показателей: IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- $\beta$ 1, MPO, ECP, IgE. Из всех переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность отмечена для IL-17, IL-5, IL-22, ECP, IL-35 (Таблица 6).

Таблица 6 – Дискриминирующая мощность модели по маркерам сыворотки крови

Показатель	Уилкса - Лямбда	Частная - Лямбда	F-статистика	p-уров.
<b>IL-17</b>	<b>0,038</b>	<b>0,339</b>	<b>72,006</b>	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>
IFN- $\gamma$	0,014	0,921	3,170	0,015
Ig E	0,014	0,916	3,381	0,011
<b>IL-5</b>	<b>0,025</b>	<b>0,522</b>	<b>33,872</b>	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>
<b>IL-22</b>	<b>0,016</b>	<b>0,819</b>	<b>8,170</b>	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>
IL-33	0,014	0,920	3,220	0,014
<b>ECP</b>	<b>0,020</b>	<b>0,649</b>	<b>20,020</b>	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>
<b>IL-35</b>	<b>0,018</b>	<b>0,723</b>	<b>14,149</b>	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>

В данной математической модели F1 субэндотип ХРС с полипами, F2 – субэндотип ХРС с аллергическим ринитом, F3 – субэндотип ХРС с бронхиальной астмой, F4 – Th-1-эндотип, F5 – ГЛК-эндотип (Рисунок 10). Диагностическая чувствительность модели составила 95,6%.

	Пациент	Коэффициенты					Th-2-эндотип				
		Полипы		АР		БА	Th-2-эндотип			Th-1	ГЛК
		Кл1	Кл2	Кл3	Кл4	Кл5	1.1	1.2	1.3	ХРС	ГЛК
IL-17 (pg/ml)	302	0,004	0,035	0,010	0,022	0,089	1,30	10,51	3,14	6,55	26,73
INF $\gamma$ (мкг/л)	7,61	0,029	0,088	0,107	0,168	0,024	0,22	0,67	0,81	1,28	0,18
Ig E (МЕ/мл)	88,6	0,044	0,045	0,044	0,057	0,066	3,87	4,00	3,85	5,06	5,88
IL-5 (pg/ml)	37,5	0,480	0,222	0,309	0,537	0,840	18,01	8,32	11,57	20,14	31,50
IL-22 (pg/ml)	12,4	0,030	0,036	-0,013	0,006	-0,019	0,37	0,45	-0,16	0,08	-0,24
IL-33 (pg/ml)	1,47	1,431	1,584	1,939	1,676	1,544	2,10	2,33	2,85	2,46	2,27
ECP (pg/ml)	600	-0,005	-0,002	-0,003	-0,001	-0,021	-2,82	-1,44	-1,86	-0,48	-12,48
IL-35 (pg/ml)	21,6	1,297	1,220	1,360	1,920	2,067	28,00	26,34	29,37	41,48	44,66
Конст-та		-24,8	-26,5	-25,4	-42,7	-82,0	-24,78	-26,49	-25,38	-42,71	-82,00
							26,3	24,7	24,2	33,9	16,5
							F1	F2	F3	F4	F5

Рисунок 10 – Окно расчета для определения субэндотипа

Оптимизированный алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов существенно улучшает возможности определения

типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонифицированный подход к лечению (Рисунок 11). На данный алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов ХРС у детей получен Патент РФ № 2816051.

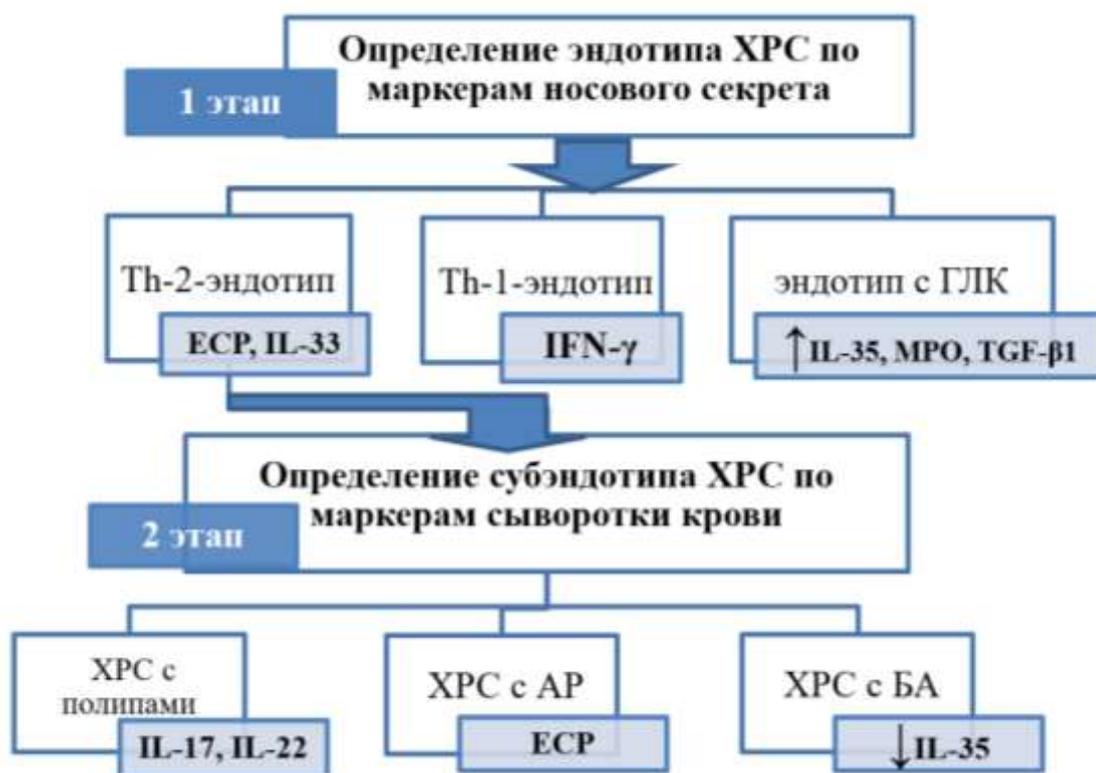


Рисунок 11 – Алгоритм диагностики эндотипов ХРС

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

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

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Статешная П.А.**, Быкова В.В. Хронический риносинусит у детей: фенотипы и эндотипы // В сборнике: Материалы межрегиональной научно-практической конференции

оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». Под общ. ред. А.А. Блоцкого. – 2019. – С. 26-27.

2. Стагниева И.В., Статешная П.А., Бойко Н.В., Быкова В.В. Перспективы исследования фенотипов хронического риносинусита у детей // В сборнике: Актуальные вопросы оториноларингологии. под. ред. А.Г. Волкова. Ростов-на-Дону, – 2019. – С. 56-58.

3. **Статешная П.А.** Эндотипирование хронического риносинусита у детей // В кн.: 7-я итоговая научная сессия, посвященная 90-летию Ростовского государственного медицинского университета. Сборник материалов. Ростов-на-Дону, – 2020. – С. 50-51.

4. Бойко Н.В., **Статешная П.А.**, Гукасян Е.Л., Стагниев С.Д. Хронический риносинусит у детей // **Российская ринология.** – 2021. – Т. 29. – № 3. – С. 161-166. [Scopus]

5. **Патент на изобретение № 2816051 С1**, Российская Федерация, G01N 33/52 A61B 5/00. Способ дифференциальной диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей / **П.А. Статешная**, Стагниева И.В.; патентообладатель **П.А. Статешная** – 2023132840, заявл. 06.12.2023, опубл. 26.03.2024, Бюл. №9 – 14с.

6. Стагниева И.В., **Статешная П.А.**, Бойко Н.В., Стагниев С.Д. Эндотипы хронического риносинусита у детей // **Российская ринология.** 2024. – Т. 32. – № 2. – С. 82-88. [Scopus]

7. Алгоритм диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей / И.В. Стагниева, **П.А. Статешная**, Н.В. Бойко, С.Д. Стагниев // **Российская ринология.** 2024. – Т. 32. – № 3. – С. 181-188. [Scopus]

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТ – компьютерная томография  
 ОНП – околоносовые пазухи  
 ХРС – хронический риносинусит  
 ЕСР - эозинофильный катионный белок  
 IgE – иммуноглобулин E  
 IL-17 $\alpha$  - интерлейкин - 17 альфа  
 IL-18 - интерлейкин - 18  
 IL-1 $\beta$  – интерлейкин -1 $\beta$   
 IL-22 - интерлейкин - 22  
 IL-25 - интерлейкин - 25  
 IL-33 - интерлейкин - 33  
 IL-35 - интерлейкин - 35  
 IL-4 - интерлейкин - 4  
 IL-5 – интерлейкин - 5  
 IL-6 - интерлейкин - 6  
 IL-8 - интерлейкин - 8  
 INF $\gamma$  – интерферон- $\gamma$   
 TGF- $\beta$ 1 - трансформирующий фактор роста-бета  
 TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли - альфа  
 ЕСР - эозинофильный катионный белок  
 МРО - миелопероксидаза