

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**МОИСЕЕВА Юлия Павловна**

**ПРЕДИКТОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ  
ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА**

14.01.03 – Болезни уха, горла и носа

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
Заслуженный врач РФ,  
Заслуженный деятель науки РФ

**ПИСКУНОВ Геннадий Захарович**

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, доцент

**ГРИШИНА Елена Анатольевна**

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>16</b>
1.1. Современное состояние вопроса .....	16
1.2. Фенотипирование полипозного риносинусита.....	19
1.3. Эндотипирование и иммунологические аспекты полипозного риносинусита.....	22
1.3.1. Гистологическая картина назальных полипов.....	23
1.3.2. Современный взгляд на эндотипирование ПРС .....	24
1.3.3. Факторы врожденного мукозального иммунитета, участвующие в развитии полипозного риносинусита .....	26
1.3.4. Изучение роли IL-33 в формировании назальных полипов .....	27
1.4. Предпосылки к генотипированию полипозного риносинусита.....	32
1.4.1. Поиск генетических предикторов полипозного риносинусита .	36
1.4.2. Разнообразие ассоциаций SNPs гена <i>IL-33</i> .....	38
1.4.3. SNPs, ассоциированные с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием .....	39
1.5. Перспективы медикаментозного лечения .....	41
1.5.1. Моноклональные антитела .....	42
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>44</b>
2.1. Характеристика основной группы, критерии включения и исключения пациентов в проводимое исследование .....	45
2.2. Характеристика группы контроля.....	46
2.3. Характеристика исследуемых методов .....	47
2.3.1. Персональные данные .....	47
2.3.2. Фенотипирование .....	47
2.3.3. Оценка качества жизни пациентов, информация о симптомах и их выраженности .....	50
2.3.4. Анамнестические данные .....	51

2.3.5. Эндоскопический осмотр полости носа в предоперационном периоде и интраоперационно .....	53
2.3.6. Оценка КТ ОНП.....	54
2.3.7. Эндотипирование .....	55
2.3.8. Генотипирование .....	57
2.3.9. Динамическое наблюдение в течение года .....	60
2.3.10. Статистическая методы обработки данных .....	61
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>62</b>
3.1. Распределение фенотипов в основной группе .....	62
3.2. Генотипирование основной и контрольной группы .....	65
3.3. Результаты динамического годового наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде .....	71
3.4. Отношения шансов развития ПРС на основании генетического скрининга.....	74
3.5. Линейные взаимосвязи фенотипических, эндотипических, генотипических признаков полипозного риносинусита.....	79
3.6. Логистическая регрессия .....	83
3.6.1. Выбор предикторов рецидивирующего роста назальных полипов и построение оптимальной предсказательной модели .....	83
3.6.2. Вариант AA rs3939286 как маркер, отягощающий течение ПРС .....	92
<b>ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ .....</b>	<b>94</b>
<b>Клинический случай №1 .....</b>	<b>94</b>
<b>Клинический случай №2 .....</b>	<b>95</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>99</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>104</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>106</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>107</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>110</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....</b>	<b>126</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Полипозный риносинусит (ПРС) - хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, инфильтрированных различными клетками иммунной системы [Г.З. Пискунов, 2016]. Распространенность патологии в мире составляет около 5% взрослого населения [W.J. Fokkens, et al., 2012]. В России средний показатель обращаемости по поводу ПРС равен 4,9 на 10000 населения [А.А. Ланцов, и др., 1999], а среди 50 000 обследованных жителей Москвы было выявлено 1,02% пациентов с назальными полипами [А.С. Лопатин, 2002]. Сложность лечения заболевания обусловлена его склонностью к рецидивированию, которая по некоторым данным достигает 60% [W.J. Fokkens, et al., 2016], что значительно ухудшает качество жизни пациентов и несет значительную нагрузку на систему здравоохранения [J.R. Pleis, et al., 2009; К.А. Smith, et al., 2015].

Проблемным вопросом до сих пор остается выявление среди впервые обратившихся пациентов с назальными полипами тех, кто будет склонен к тяжелому течению патологии с развитием бронхиальной астмы (БА) или аспирииндуцированного респираторного заболевания (AERD). Разнообразие форм ПРС привело к необходимости разделения их на фенотипы и эндотипы для подбора более эффективной тактики в отношении прогноза и рекомендуемой терапии [Г.З. Пискунов, 2019; W.J. Fokkens, et al., 2012; S.H.Cho, et al., 2016]. Определенным толчком для развития этого направления в оториноларингологии послужило внедрение в клинические рекомендации иммунотерапии с использованием моноклональных антител [P. Lavigne, et al., 2018; W.J. Fokkens, et al., 2019]. Применение таких препаратов требует глубокого понимания возможных путей патогенеза воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП при формировании назальных полипов, а также особенностей клинической картины, которая будет развиваться при том или ином варианте.

Определение и внедрение генетических предикторов, связанных с развитием ПРС, а также их сопоставление с определенными клиническими фенотипами ПРС, открывает большие перспективы не только в выборе лечебной тактики, но и профилактической направленности, что делает данный вопрос актуальным для изучения.

Таким образом, проблема оценки предикторов, прогнозирующих развитие клинических фенотипов ПРС на ранних этапах развития заболевания, остается до настоящего времени чрезвычайно важной и сложной. Она требует разработки персонализированного подхода к диагностике пациентов с впервые выявленным ПРС.

### **Степень разработанности проблемы**

Анализ работ, посвященных поиску оптимальной тактики прогнозирования развития ПРС и формирования его определенных клинических фенотипов, показал, что не существует единого мнения по данному вопросу. Широкой популярностью для этих целей в клинической практике по всему миру пользуется классификация, основанная на гистологической картине - азиатский (нейтрофильный) и европейский (эозинофильный) типы [Mygind N., 1978; Fokkens, et al., 2012]. Но в связи с тем, что инфильтрация тканей различными клетками иммунной системы может варьировать со временем и изменением определенных условий, например, под действием медикаментозной терапии, а также имеет более сложный состав, чем два вида клеток [H. Lou et al., 2018], проводились новые исследования по эндотипированию ПРС. Определенным прорывом в понимании иммунологии хронического риносинусита стало его кластерное разделение на основе иммуногистохимического анализа биомаркеров в ткани полипа или слизистой оболочки полости носа [P. Tomassen, et al., 2016]. Эта классификация имеет большую научную значимость и отражает разнообразие цитокинов, вовлекаемых в развитие патологии, но методика оказалась достаточно сложной, дорогостоящей и невоспроизводимой в клинической практике. Поэтому вопрос диагностики запущенного у конкретного пациента патогенетического пути формирования назальных полипов до сих пор остается открытым. Зарубежными

коллегами также предлагались различные варианты фенотипирования ПРС, например, использование кластеров, сформированных с учетом эозинофилии, наличия астмы, баллов компьютерной томографии и возрастной категории [Jeong-Whun Kim, et al., 2018] или выделение групп: аллергическое заболевание верхних дыхательных путей (CCAD), эозинофильное (eCRS/AERD) и неэозинофильное (Non-eCRS) воспаление дыхательных путей [J.W.Grayson, et al., 2019].

В отечественных рекомендациях для определения оптимальной тактики ведения пациентов с ПРС приводится классификация клинических фенотипов, предложенная Пискуновым Г.З. (2003 г.) и основанная на этиопатогенетическом факторе: ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух; ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух; ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки; ПРС в сочетании с бронхиальной астмой (БА); ПРС при муковисцидозе и синдроме Картагенера. Рациональность и эффективность такого разделения больных на группы подтверждена более чем двадцатилетними клиническими наблюдениями. Более того, именно в этой классификации отражаются роль воздействия воздушной струи на слизистую оболочку полости носа и возможность турбулентного потока создавать предпосылки для формирования назальных полипов. Тем не менее, за это время представление о патогенетических механизмах развития ПРС, вовлеченных в него иммунных реакциях и молекулярных взаимодействиях, шагнуло далеко вперед. Всё это создает предпосылки для поиска научных данных, подтверждающих опыт клинических наблюдений.

Основываясь на опыте пульмонологов по изучению предикторов БА, оториноларингологи начали поиск генетических маркеров ПРС. Исследовались гены-кандидаты, субстраты которых активно поддерживают иммунный ответ через Т-хелперы 2 типа (Th2). Позднее, спектр генов, рассматриваемых в качестве предикторов развития ПРС, расширился, и туда вошли гены врожденного иммунитета; гены главного комплекса гистосовместимости HLA; гены, отвечающие за ремоделирование тканей околоносовых пазух; гены, вовлеченные

в метаболизм арахидоновой кислоты; гены трансформации ксенобиотиков; гены, ассоциированные с носительством *S. aureus*, а также другие гены [А.С. Левченко, и др. 2018; J. Hsu, et al., 2013; W.J. Fokkens, 2020]. Несмотря на то, что начальное представление о генетических предикторах, участвующих в формировании этой патологии, было получено, до сих пор нет исследований по их сопоставлению с разными клиническими фенотипами ПРС. Важным звеном в этом направлении является изучение особенностей нарушения врожденного иммунитета, так как именно он представляет собой первую линию защиты организма, и от его реализации во многом зависит дальнейший каскад цитокиновых взаимодействий и тип воспалительной реакции.

Таким образом, анализ и сопоставление по значимости фенотипических, эндотипических и генетических предикторов, направленных на прогнозирование тяжелого течения ПРС, очень важны для улучшения диагностики и своевременной профилактики рецидивирующего роста назальных полипов.

### **Цель исследования**

Определить предикторы прогнозирования развития и выявления склонности к рецидивирующему росту назальных полипов на ранних этапах формирования полипозного риносинусита при его различных клинических фенотипах.

### **Задачи исследования**

1. Выявить гены-кандидаты, которые могут быть предикторами развития полипозного риносинусита, а также его определенных клинических фенотипов.
2. Определить наиболее значимые предикторы рецидивирования назальных полипов среди фенотипических, эндотипических и генотипических показателей.
3. Составить модель, позволяющую рассчитать вероятность рецидивирующего роста назальных полипов.
4. Разработать рекомендации по определению прогноза течения полипозного риносинусита у пациентов с впервые выявленными назальными полипами.

### Научная новизна исследования

Полученные результаты сопоставимы с работами, проведенными зарубежными авторами. Было подтверждено, что А-аллель rs3939286 в гене *IL-33* [I.D. Buyschaert, et. al., 2010] статистически значимо предрасполагает к развитию ПРС у здоровых лиц (OR=2,484 (95% CI, 1,184-5,212, p-value = 0,0235)). А также установлена взаимосвязь rs1342326 в гене *IL-33* с риском формирования БА [M.F. Moffatt, et al., 2010; K.W. Kim, et al, 2019]. Но в отличие от этих исследований соискателем проведено сопоставление возможных генетических предикторов с клиническими фенотипами ПРС для разработки нового диагностического метода выявления пациентов с риском отягощенного течения ПРС.

Установлена взаимосвязью А-аллеля rs3939286 в гене *IL-33* с развитием клинического фенотипа ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (OR=2,250 (95% CI, 1,019-4,967, p-value = 0,044)). Кроме того, обнаружено, что этот полиморфизм является предиктором круглогодичного аллергического ринита (кАР) (OR=4,348 (95% CI, 1,821-10,380, p-value = 0,001377)).

Исследована встречаемость и роль трех SNPs (rs1342326 в гене *IL-33*, rs730012 в гене *LTC4S* и rs7572857 в гене *CEP68*), ассоциированных по данным литературы с БА и АERD. Из них только носительство G-аллеля rs1342326 в гене *IL-33* статистически значимо предрасполагало к развитию БА среди больных ПРС (OR=3,048 (95% CI, 1,136-8,179, p-value = 0,04574)), а также к рецидивирующему росту назальных полипов (OR=2,788 (95% CI, 1,068-7,276, p-value = 0,04848)) и склонности к кАР (OR=3,627 (95% CI, 1,404-9,370, p-value = 0,01247)).

В ходе работы обнаружено, что rs7572857 в гене *CEP68* является предиктором сезонного аллергического ринита в группе больных с ПРС (OR=4,896 (95% CI, 2,081-11,516, p-value = 0,000396)).

На основании ряда фенотипических, эндотипических и генотипических параметров построена модель, определяющая вероятность повторного развития



назальных полипов, а также переход из одного фенотипа в другой, более неблагоприятный по течению.

Впервые как фактор, вносящий вклад в рецидивирующий рост назальных полипов, представлена патология эндокринной системы (OR=2,787 (95% CI, 1,138-6,823, p-value = 0,0249)).

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

В ходе диссертационного исследования разработана концепция персонализированного подхода к раннему выявлению формирующегося клинического фенотипа ПРС у пациентов с впервые установленным диагнозом. Сформулирована научная идея диагностики течения этого заболевания на основании не только фенотипических и эндотипических предикторов, но и с включением генетических маркеров, что позволило создать прогностическую модель логистической регрессии, оценивающую склонность к рецидивирующему росту назальных полипов в начале болезни. Наличие нарушения аэродинамики полости носа; БА; ХОБЛ; кАР; эндокринных заболеваний; мутантного G-аллеля rs1342326; а также длительность симптомов; сумму симптомов по ВАШ; количество баллов Lund-Mackey; эозинофилию крови >5% можно рекомендовать в качестве предикторов в вопросах прогноза течения ПРС, в частности риска рецидивирующего роста назальных полипов. Все параметры, изучаемые в этом исследовании, являются доступными по уровню сложности выполнения, что может стать основанием для включения их в клинические рекомендации и стандарты.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается патентом РФ на изобретение №2741930 (29 января 2021 г.) «Способ выявления генотипов, предрасполагающих к рецидивированию назальных полипов, у пациентов с полипозным синуситом». Получен грант «Умник-Хелснет-НТИ» (договор №15838ГУ/2020) на реализацию проекта «Разработка генетического скрининга в прогнозировании развития полипозного риносинусита и профилактике формирования его клинических фенотипов,

склонных к тяжелому течению» и внедрение этого проекта в клиническую практику.

### **Методология и методы исследования**

Обследование, включающее лабораторный (относительная эозинофилия крови), патоморфологический (гистологическая картина ткани полипа) инструментальный (КТ ОНП, эндоскопия полости носа) методы исследования, а также лечение и наблюдение пациентов с ПРС происходило на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, находящейся на базе отделения оториноларингологии «Центральной клинической больницы Гражданской авиации». Изучение SNPs выполнялось на базе «НИИ молекулярной и персонализированной медицины» ФГБОУ ДПО РМАНПО при участии Гришиной Е.А. и Качановой А.А. методом ПЦР в реальном времени.

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

1. Доказано, что наиболее точный прогноз возможного рецидивирующего роста назальных полипов у пациентов с дебютом ПРС достигается при использовании в качестве предикторов совокупности фенотипических (наличие БА; кАР; ХОБЛ; эндокринных заболеваний; баллы по шкале Lund-Maskey; сумма баллов ВАШ всех симптомов; длительность симптомов; нарушение аэродинамики полости носа), эндотипических (относительная эозинофилия крови) и генотипических признаков (G-аллель rs1342326).

2. Установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *IL-33* являются наиболее вероятными предикторами развития клинических фенотипов полипозного риносинусита: выявление мутантного А-аллеля rs3939286 увеличивает риск развития ПРС у здоровых лиц, а также предрасполагает к формированию хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух; наличие мутантного G-аллеля rs1342326 ассоциировано с ПРС, сочетающимся с БА.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов**

Проведение диссертационной работы по данной теме рассмотрено и одобрено Комитетом по этике научных исследований (Протокол №9 от 17 октября 2018 года) и Научной проблемной комиссией (Протокол №15 от 16 ноября 2018 года) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тема диссертации утверждена Ученым советом хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 12 от 11 декабря 2018 года). Количество пациентов (103) и группы контроля (50), включенных в исследование, является достаточным для получения достоверных результатов. При проведении диссертационной работы использовались современные и актуальные методы диагностики (эндоскопический осмотр полости носа, компьютерная томография околоносовых пазух, гистологическое исследование ткани полипа). Статистическая обработка данных выполнялась в свободной среде разработки программного обеспечения Rstudio с применением обоснованных методов (расчет отношения шансов, корреляционный анализ Спирмена, логистическая регрессия).

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Диссертационная работа «Предикторы в формировании клинических фенотипов полипозного риносинусита» соответствует паспорту специальности 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа, и области исследования п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний», так как направлена на поиск предикторов развития ПРС и формирования его определенных клинических фенотипов, что позволяет не только развивать профилактическое направление, но и персонализированный подход в ведении таких больных.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме, составлен дизайн исследования, обозначена актуальность и степень разработанность вопроса, поставлены цели и задачи, сформирована анкета и выполнен набор пациентов, а также контрольной группы в

исследование. Диссертантом принималось участие в проведении хирургического лечения пациентов (эндоскопические полисинусотомии, а также подслизистые коррекции перегородок носа и турбинопластики у пациентов с первым клиническим фенотипом по классификации Пискунова Г.З.); осуществлялся забор венозной крови вакутейнером для генетического анализа; принималось участие в определении SNPs методом ПЦР в реальном времени с интерпритацией результатов; проводилось динамическое наблюдение за пациентами в течение года. Динамическое наблюдение включало в себя эндоскопический осмотр полости носа, коррекцию медикаментозного лечения согласно клиническим рекомендациям и ориентированное на персонализированный подход, малоинвазивную амбулаторную хирургию при выявлении солитарных полипов, устойчивых к консервативной терапии. Полученные в ходе работы результаты подвергнуты статистическому анализу, проведенному автором и отражены в сформулированных выводах и клинических рекомендациях, подана заявка на патент. Результаты диссертационной работы полностью отражены автором в публикациях и доложены на научных конференциях.

### **Внедрение в практику результатов исследования**

Результаты исследования используются в работе отоларингологического отделения ФБУ «Центральной клинической больницы гражданской авиации» (Акт внедрения результатов диссертационной работы в практику от 23.10.2020). Результаты диссертационной работы включены в учебные программы циклов профессиональной переподготовки врачей-специалистов, повышения квалификации врачей-оториноларингологов, в основную профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.58 - Оториноларингология, и используются кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Акт внедрения результатов диссертационной работы в учебный процесс от 23.10.2020).

### **Апробация результатов исследования**

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 15.12.2020 на заседании кафедры оториноларингологии совместно с кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в присутствии сотрудников отделения оториноларингологии ФБУ «Центральной клинической больницы Гражданской авиации» (протокол №07/2020 от 15.12.2020).

Основные положения диссертационной работы были представлены на научных мероприятиях:

1. «Генетические предикторы полипозного риносинусита», X Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», 18-19 апреля 2019, Москва;
2. «Генетические аспекты в формировании полипозного риносинусита» в секции «Патология носа и околоносовых пазух. Часть 3», VIII St-Petersburg Forum otorhinolaryngology Russia, 23-25 апреля 2019 г., Санкт-Петербург;
3. «Генетические предикторы в формировании полипозного риносинусита», XIII Конгресс Российского общества ринологов, 2-5 октября 2019 г., Сочи;
4. «Генотипирование клинических фенотипов полипозного риносинусита», XI Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», 2-3 апреля 2020 г., Москва;
5. «Персонализированный подход в лечении полипозного риносинусита», XXV Юбилейная научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины», 4 апреля 2020, Москва;
6. «Однонуклеотидные полиморфизмы гена ИЛ-33 в формировании полипозного риносинусита», IX Международный Петербургский Форум Оториноларингологов России, 5-7 октября, 2020 г., Санкт-Петербург.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 1 – в журнале из Перечня

Российских изданий, индексируемых в международных базах данных – PubMed, Scopus.

1. Моисеева Ю.П. Влияние половых гормонов на слизистую оболочку полости носа у больных полипозным риносинуситом // Сб.: IX Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: Тез. докл. - М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. - Т. II. - с. 55-56.
2. Моисеева Ю.П. Роль гормонального фона в развитии полипозного риносинусита // Сб.: Ежегодная конференция общества ринологов: Тез. докл. - СПб., 2018. – с.30.
3. Моисеева, Ю.П. Участие половых гормонов в формировании назальных полипов. История вопроса / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // Российская ринология. – 2019. - Т.27, №4. - С.200-203.
4. Моисеева Ю.П. Генетические предикторы полипозного риносинусита // Сб.: X Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: Тез. докл. - М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019. - Т. I. - с. 215-216.
5. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Генетические аспекты в формировании полипозного риносинусита // Сб.: VIII Петербургский форум оториноларингологов России: Тез. докл. - СПб., 2019. - с.258.
6. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Генетические предикторы в формировании полипозного риносинусита // Сб.: XIII Конгресс Российского общества ринологов: Тез. докл. – Сочи, 2019. - с.88.
7. Моисеева Ю.П. Динамическое наблюдение за больными полипозным риносинуситом / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т.85, №2. – С.58-62. 5/2,5 с. ИФ – 0,381.
8. Моисеева Ю.П. Молекулярно-генетические аспекты полипозного риносинусита / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // Российская ринология. - 2020. – Т.28, №1. – С.26-31.

9. Моисеева Ю.П. Генотипирование клинических фенотипов полипозного риносинусита // Сб.: XI Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: Тез. докл. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2020. - с.179-180.
10. Моисеева, Ю.П. Влияние полиморфизмов гена *ИЛ-33* на формирование клинических фенотипов полипозного риносинусита / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // Российская ринология. - 2020. – Т.28, №4. – С.205-210.
11. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Однонуклеотидные полиморфизмы гена ИЛ-33 в формировании полипозного риносинусита // Сб.: IX Международный Петербургский Форум Оториноларингологов России: Тез. докл. - СПб., 2020. – с.230-231.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты собственных исследований; обзор клинических случаев), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 163 источника (37 русскоязычных, 126 англоязычных) и приложений. Работа содержит 15 графиков, 19 таблиц и 3 рисунка.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние вопроса

В мировой практике выделяют хронический риносинусит (ХРС) с назальными полипами и без них [67, 68]. Первый вариант в Российских клинических рекомендациях обозначается, как полипозный риносинусит (ПРС) и представляет собой хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризуемое вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желёз, образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отёчной ткани, инфильтрированной эозинофилами, а также участием в процессе различных клеток лимфоэпителиального симбиоза [17, 28-29]. На его долю среди хронических риносинуситов приходится 25-30% [150]. Клинически важным для своевременного выявления и персонализированного подхода в диагностике и лечении это заболевание делает значительная заболеваемость и снижение качества жизни, связанное с высокой вероятностью рецидивирования назальных полипов, составляющих от 4% до 60% [79]. Распространенность ПРС в мире широко варьирует, имеет этническую специфику и колеблется от 0,5% в Корее до 4,3% в Финляндии от общей численности взрослого населения [70].

В России обращаемость по поводу ПРС также зависит от региона и в Санкт-Петербурге составляет 5,1 на 10000 человек, в Ставропольском крае – 5,8, в Карачаево-Черкесской республике – 3,7, в среднем же по стране этот показатель равен 4,9 на 10000 населения [17, 37]. При диспансерном обследовании 50 000 жителей Москвы было выявлено, что 1,02% имеют назальные полипы [20].

Известно, что заболевание, как правило, дебютирует в зрелом возрасте около 42 лет, чаще диагностируется в 40-60 лет и практически не встречается у детей [132, 150]. Кроме того, назальные полипы чаще возникают у мужчин, чем у женщин [55], но тяжелым формам подвержены в большей степени женщины (выраженные рентгенологические признаки заболевания, выше потребность в применении коротких курсов системных кортикостероидов и проведении повторных операций на пазухах) [18, 70, 150]. В связи с наличием гендерных



особенностей, возник интерес к эндокринологическому профилю. У мужчин среднего и пожилого возраста может происходить снижение уровня тестостерона и увеличение уровня эстрогена, особенно при наличии сопутствующего ожирения и метаболического синдрома. Под действием эстрогенов изменяются биоэлектрические свойства мембран, что приводит к отеку слизистой оболочки [11,163]. Учеными было показано, что системная или местная гиперэстрогения способна вызывать увеличение рецепторов на тучных клетках, активация которых приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, вследствие чего развивается метаплазия эпителия. Ферменты, освобождающиеся при дегрануляции тучных клеток, стимулируют коллагеназную активность, а также повреждают элементы экстрацеллюлярного матрикса, вследствие чего происходит пролапс *Lamina propria* и возникает предпосылка к формированию назального полипа [11].

Обнаружение назальных полипов у пациентов моложе 20 лет или старше 80 лет, требует исключения других патологических состояний: у детей муковисцидоз при двустороннем поражении и энцефалоцеле при одностороннем; у взрослых дифференциальная диагностика проводится с новообразованиями, особенно когда речь идет об одностороннем процессе или нетипичной локализации [18, 70, 150].

Клиническая картина ПРС включает в себя наличие передней или задней ринореи, заложенности носа, гипосмии, давления или боли в проекции ОНП продолжительностью более 12 недель. Однако эти субъективные данные не обладают чувствительностью и специфичностью, используются также для характеристики пациентов с ХРС без назальных полипов. Поэтому диагноз ПРС устанавливается на основании компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП) и / или назальной эндоскопии [150, 133]. Результаты исследований показали, что ХРС негативно влияет на многие аспекты качества жизни пациентов и оказывает более пагубное воздействие на социальную активность, чем боль в спине, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или даже хроническая сердечная недостаточность [120]. Патология создает большую

финансовую нагрузку на систему здравоохранения, например, в США прямые и косвенные расходы на таких пациентов ежегодно составляют около 22 миллиардов долларов [56], 6 из которых тратится на консервативное и хирургическое лечение [139].

В.К. Тап с соавторами описывает, что преморбидными состояниями для развития назальных полипов могут являться острый риносинусит, аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), гастроэзофагальная рефлюксная болезнь или апноэ сна [104]. Многие факторы, такие как аллергия [118], нарушение метаболизма эйкозаноидов [134,136], анатомические дефекты полости носа и ОНП, иммунодефицитные состояния [73], нарушение мукоцилиарного клиренса, состав микробиома полости носа и ОНП, в частности экзотоксин *Staphylococcus aureus* [127, 142] или грибковая контаминация [67], вирусные и респираторные инфекции [88], а также курение, прием алкоголя, низкий уровень витамина D3, неблагоприятная экологическая обстановка [71] вносят вклад в этот процесс. В последнее время, особую роль в запуске воспалительной реакции, приводящей к развитию ПРС, отводят дефектам врожденного иммунитета эпителия верхних дыхательных путей. Последующее привлечение эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, базофилов и врожденных лимфоидных клеток (ILC) усиливает тенденцию формирования хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке и напрямую активирует адаптивные иммунные клетки, включая Т и В-лимфоциты [55].

В связи с полиэтиологичностью ПРС и разнообразием его патогенетических механизмов возникла необходимость в идентификации определенных форм назальных полипов. С развитием персонализированной медицины появились новые понятия: фенотип, эндотип и генотип [16, 28, 30, 53]. На основании результатов осмотра пациента и полученных от него анамнестических данных врач формирует умозаключение о фенотипе патологии, представляющем из себя совокупность всех признаков и свойств организма, проявляющихся в процессе индивидуального развития в данных условиях и являющихся результатом взаимодействия генотипа с комплексом факторов внутренней и внешней среды

[30]. Следующим этапом, как правило, проводятся лабораторные, иммунологические, гистологические и прочие исследования, позволяющие определить у больного биомаркеры, играющие роль в запуске конкретных патогенетических механизмов, через которые реализуется характер течения патологии, таким образом, выявляется эндотип болезни. На сегодняшний день изучение этого уровня позволило внедрить иммунотерапию моноклональными антителами. Такой подход даёт хорошие перспективы в разработке и развитии таргетной терапии, реализующей свой эффект за счёт воздействия на то звено иммунной системы, которое повлекло за собой цепочку реакций, спровоцировавших образование назальных полипов, что возводит лечение ПРС на новый уровень. Мало изучено на сегодняшний день, но перспективно в плане диагностики, прогнозирования и профилактики генотипирование ПРС. Наличие генетических поломок может предопределять склонность к запуску тех или иных иммунных ответов, которые в последующем будут играть роль в формировании конкретного клинического фенотипа ПРС [140]. Тем не менее, наличие мутации ещё не определяет её роль в процессах жизнедеятельности организма, ведь не все гены активны. За экспрессию генов отвечают эпигенетические механизмы [36].

## **1.2. Фенотипирование полипозного риносинусита**

Согласно международной классификации, фенотипирование ХРС базируется на наличии или отсутствии назальных полипов [55]. В постановке диагноза на данном этапе немаловажную роль играют эндоскопия полости носа и КТ ОНП [70]. При ПРС уточняются такие аспекты, как наличие аспириновой триады (аспирин-индуцированного респираторного заболевания, AERD), аллергического грибкового синусита, инфекционного агента, муковисцидоза. Отдельно выделяются хронические риносинуситы с иммунодефицитами, как общими, так и с дефицитом специфических антител; с первичной цилиарной дискинезией; с анатомическими особенностями [52].

Взгляды на фенотипирование хронического риносинусита в последнее время претерпели значительные изменения, а врачи постепенно отказываются от текущей дихотомической простой классификации в пользу более детального

рассмотрения каждой из клинических форм. На сегодняшний день существуют разные концепции в данном направлении. Ученые из Сиднея в 2019 году опубликовали свой взгляд на фенотипирование полипозного риносинусита, включающий три варианта заболевания: аллергическое заболевание верхних дыхательных путей (CCAD), эозинофильное (eCRS/AERD) и неэозинофильное (Non-eCRS) воспаление дыхательных путей. По этой концепции первый фенотип представляют пациенты молодого возраста, имеющие в анамнезе аллергический ринит, дерматит или атопическую БА, возникшую в детстве. Они склонны к развитию назальных полипов в области остиомеатального комплекса без вовлечения слизистой оболочки пазух, что на КТ ОНП создаёт эффект «черного ореола» - затемнение решетчатого лабиринта при сохранении воздушности остальных ОНП. Аллергическое заболевание верхних дыхательных путей сопровождается Th2 типом воспаления, запускаемым триггерами IgE, поэтому у данного контингента больных положительные аллергопробы, высокий уровень специфического IgE, отмечается тканевая эозинофилия без повышения этого показателя в сыворотке крови, а также хороший терапевтический ответ на глюкокортикостероиды (ГКС). Эозинофильное воспаление дыхательных путей развивается, как правило, в средней возрастной группе, не имеет ассоциации с атопией в анамнезе, сопровождается быстрым развитием anosmia, образованием густого муцина, возможно присоединение астматического компонента, в том числе с непереносимостью НПВС. На КТ ОНП можно увидеть картину пансинусита с высокими баллами по шкале Lund-Maskey. Пациенты с этим фенотипом склонны к высокой эозинофилии как в крови, так и в ткани (более 10 клеток/hpf) при нормальном уровне общего и специфического IgE, хорошо реагируют на лечение ГКС. К третьему фенотипу (неэозинофильное воспаление дыхательных путей) относятся в большей степени женщины старше 60 лет с избыточным весом, без отягощенного анамнеза со стороны атопических заболеваний. Они склонны к постепенной потере обоняния, и не отмечают его возвращения после назначения ГКС. На КТ ОНП наблюдается как затемнение в полости носа, так и диффузное поражение пазух. Для этого фенотипа не

характерна общая или местная эозинофилия, а в ткани полипа преобладают нейтрофилы. В качестве лечения рекомендованы длительные курсы низких доз макролидов [85]. Несмотря на интересную концепцию, авторы допускают дальнейшие вариации в подходах к фенотипированию.

В отечественных рекомендациях упоминается многофакторная теория развития ПРС, предложенная Рязанцевым С.В. В ней развитие назальных полипов представлено, как взаимодействие врожденных и приобретенных биологических дефектов, возникающих на разных уровнях (организменном, органном, клеточном, субклеточном и т.д.) с факторами внешней среды [17, 25]. Более конкретно этиопатогенетический принцип, отражен Г.З. Пискуновым:

1. ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух;
2. ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух;
3. ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки;
4. ПРС в сочетании с бронхиальной астмой;
5. ПРС при муковисцидозе и синдроме Картагенера [28-30].

Стоит отметить, что именно в представленной классификации особая роль уделяется нарушению аэродинамики полости носа. Слизистая оболочка полости носа - многофункциональный орган, основным раздражителем которого является воздушная струя, поэтому изменение траектории воздушного потока в полости носа способно активировать определенный иммунологический ответ, являющийся впоследствии триггерным для формирования назальных полипов [29, 32]. При морфологическом исследовании слизистой оболочки в области остиомеатального комплекса, в который отражался воздушный поток от деформированной перегородки носа, можно обнаружить следующие изменения: различной степени выраженности десквамация покровного респираторного эпителия; склероз и гиалиноз слизистой оболочки; редукция сосудов; гиперплазия слизистых желез с формированием микрокист и атрофия серозных желез; очаги хронического

воспаления [32, 48]. В международной литературе анатомические особенности строения полости носа долгое время описывались, как незначимый фактор, в частности в EPOS 2012, но в новом EPOS 2020 есть указание на необходимость более углубленного изучения данного вопроса [71, 159]. Предложенная классификация на протяжении долгих лет позволяла на основании клинической картины определять оптимальную тактику ведения пациентов с этим заболеванием. Первые 3 фенотипа ПРС имеют более благоприятное течение, т.к. возможно устранение причины, а вот четвертый и пятый связаны с биологическими дефектами [30]. В 45–76% случаев ПРС сочетается с БА, из них 14% больных имеют непереносимость НПВП [35], что отягощает симптомы патологии и усложняет тактику лечения. В 45% случаев назальные полипы сопутствуют смешанной и неаллергической форме астмы, атопическая составляет 37% [2]. Выявление фенотипа ПРС в сочетании с БА может представлять сложность, в связи с тем, что у некоторых пациентов дебют болезни может начинаться с развития назальных полипов и только со временем присоединяется легочная симптоматика, лишь у 10% больных патологии выявлялись одновременно [121]. Т.е. фенотип может меняться со временем, за счёт чего прогнозирование тяжелого течения у впервые выявленного пациента весьма затруднительно. С развитием персонализированной медицины появились новые возможности в изучении иммунологических и молекулярно-генетических механизмов ПРС, сопоставление этих данных с особенностями клинической картины может дать возможность для развития профилактического направления и внедрения таргетной терапии.

### **1.3. Эндотипирование и иммунологические аспекты полипозного риносинусита**

Несмотря на удобство применения фенотипирования в клинической практике, со временем стало понятно, что ПРС имеет более разнообразные и сложные патогенетические механизмы развития назальных полипов. Таким образом, возникла необходимость подразделения ПРС на эндотипы.

В литературе встречаются разнообразные концепции эндотипирования этой патологии. Изначально выделяли такие группы ПРС, как эозинофилиный и не эозинофильный, аллергический и неаллергический, с высокой и низкой активностью Th2, высоким и нормальным IgE [52]. На сегодняшний день под эндотипированием ПРС подразумевают сложную систему патогенетических иммунологических механизмов, которые до сих пор совершенствуются и включают в себя цитокиновый профиль назальных полипов.

### 1.3.1. Гистологическая картина назальных полипов

Одной из первых и наиболее распространенных классификаций стала идентификация назальных полипов на эозинофильные (европейский тип) и нейтрофильный (азиатский тип) [130]. Стоит отметить, что нейтрофильное воспаление в большей степени присуще для ХРС без назальных полипов и характеризуется повышенным уровнем цитокинов Th1 и Th3. При ПРС зачастую преобладает эозинофильное воспаление с повышенными уровнями цитокинов Th2 [65, 108], которое считается прогностическим фактором склонности к рецидивирующему росту назальных полипов и к риску возникновения сопутствующих патологий, таких как БА и аспириновая триада. Невзирая на широкое использование метода, до недавнего времени не было последовательных диагностических критериев для разграничения эозинофильных и не эозинофильных назальных полипов [91]. Эозинофилия ткани определялась либо по подсчетам количества клеток на поле высокой мощности (HPF; увеличение  $\times 400$ ) [93, 115] – 5, 10 [44], 15 [105], 50 [153], 70 [129], 100 [149], 120 [145] и даже 350 клеток [69], либо их долю по сравнению с общей популяцией воспалительных клеток - 5% [92], 10% [60], 30% [104] и до 50% [63]. В EPOS 2020 пациенты с Th2 ответом определены, как имеющие тканевые эозинофилы  $\geq 10$  / HPF или эозинофилы крови  $\geq 250$ /мкл, либо с общим IgE  $\geq 100$ МЕ/л [71].

На результат гистологического исследования могут повлиять различия в этническом или экологическом происхождении пациентов с ПРС, неравномерное распределение клеток по всей ткани, а также использование до операции препаратов (кортикостероидов или антибиотиков). Кроме того, даже в

эозинофильных полипах существуют нейтрофилы, базофилы и макрофаги, которые также могут играть определённую роль, поэтому консенсус среди исследователей по этому вопросу пока не достигнут [91].

Некоторые авторы относят гистологическую картину назальных полипов к клеточным фенотипам. Так, в одном из исследований китайские пациенты с ПРС по этому признаку были разделены на 5 фенотипических кластеров. Первый и второй характеризовались преобладанием плазматических клеток и доминированием лимфоцитов соответственно. Третий кластер выявил смешанную воспалительную картину. Четвертый отличался преимущественно нейтрофильной инфильтрацией. Пятому была присуща выраженная тканевая эозинофилия и самая высокая частота рецидивов - 98,5% [51].

### **1.3.2. Современный взгляд на эндотипирование ПРС**

Следующим этапом в идентификации назальных полипов стало эндотипирование по цитокиновому профилю. Адаптивный иммунитет был наглядно представлен в кластеризации хронических риносинуситов, проведенной Европейской сетью по глобальной аллергии и астме GA2LEN. В ходе многоцентрового исследования типа «случай-контроль» ХРС дифференцировали на основе иммуногистохимического анализа ткани назальных полипов или слизистой оболочки полости носа, изучая подмножества Т-клеток, цитокинов и других факторов иммунной системы. Иммунологический профиль сопоставили с клиническими фенотипами по шкале наличия и интенсивности назальных полипов с сопутствующей БА. В этой работе выделили 10 кластеров: 4 из них с низким или не обнаружимым IL-5, IgE и эозинофильным катионным белком (ECP) и 6 кластеров, имеющих умеренные и высокие концентрации этих показателей. В 1-ом кластере маркеры были представлены в минимальном количестве. Воспалительная реакция во 2-ом кластере связана с Th22, в 3-ем представлена Th1. Четвертый кластер имеет смешанный характер иммунного ответа Th17 / Th22 / Th1. Следующие 6 кластеров с повышенным IL-5 были разделены на 2 группы: кластеры 8-10 показали наиболее высокое содержание IL-5 с повышением уровней IgE против стафилококковых энтеротоксинов, а также



нейтрофильных маркеров и цитокинов Th17 / Th22, что указывает на сложный патофизиологический механизм, тогда как кластеры 5-7 являлись в основном IL-5 доминантными. При сравнении с фенотипами кластеры 1-3 соответствовали ХРС без назальных полипов и малой вероятности формирования БА, с возрастанием кластера от 4-ого к 10-му увеличивается риск развития и тяжелого течения ПРС [108].

Это исследование отражает основные направления адаптивного иммунитета, но не затрагивает факторы врожденного, которым в последнее время уделяется много внимания. Таким образом, предложенная кластеризация послужила опорной точкой в формировании эндотипирования, основанного на цитокиновом профиле, и внесла значительный вклад в формирование фундаментальной науки. Она наглядно показывает, что разнообразие механизмов воспалительной реакции, развивающихся в слизистой оболочке при ХРС, не ограничивается лишь Th1 и Th2 ответами. Тем не менее, в клинической практике использование данной классификации трудноосуществимо, так как иммуногистохимическое исследование ткани полипа технически сложный и дорогостоящий метод. Кроме того, искомые биомаркеры могут быть ограничены количеством гистологического материала.

В EPOS 2020 основные механизмы воспалительной реакции слизистой оболочки, реализующиеся в случае проникновения патогена и приводящие к её ремоделированию, описаны 1, 2 и 3 типами иммунологического ответа. Каждый из них предназначен для устранения идентифицированного класса микроорганизмов с минимальным повреждением окружающих тканей и осуществляется с помощью уникальных врожденных лимфоидных (ILC) и Th подмножеств, секретирующих большинство ключевых цитокинов [71].

Канонические цитокины 1 типа направлены против вирусных патогенов и представлены IFN- $\gamma$  и IL-12. Тип 2 реализуется за счет цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13, которые повышают иммунитет против гельминтов и регулируют регенерацию тканей после повреждения. К 3 типу принадлежат IL-17A и IL-22, эффективные в борьбе с внеклеточными бактериями и грибами. Иммунологические ответы при

ХРС часто могут быть смешанными и направленными против множества мишеней. Разнообразие характера и интенсивности воспалительной реакции обуславливают вариабельность клинических проявлений (фенотипов), сопутствующих патологий и течение заболевания. ПРС с преобладанием цитокинов 2 типа чаще всего ассоциируется с астмой и устойчивостью к современным методам лечения [71, 120]. Стоит отметить, что один фенотип может включать несколько молекулярных механизмов (эндотипов), и один эндотип может соответствовать нескольким фенотипам [133].

По какому пути пойдет воспалительная реакция слизистой оболочки во многом определяют факторы врожденного мукозального иммунитета.

### **1.3.3. Факторы врожденного мукозального иммунитета, участвующие в развитии полипозного риносинусита**

Первой линией защиты всей дыхательной системы является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. К её основным факторам неспецифической защиты относят состояние межклеточных контактов между эпителиоцитами, мукоцилиарный клиренс, паттернраспознающие рецепторы, антигенпрезентирующие клетки, фагоцитоз. Многорядный цилиндрический эпителий слизистой оболочки полости носа и ОНП играет важную роль в высокоинтегрированной системе физических факторов защиты дыхательных путей [4, 12, 26]. При его повреждении секретируются цитокины системы врожденного иммунитета. Наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют врожденные цитокины IL-33, IL-25 и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), участвующие в активации именно Th-2 ответа через ILC2 [103]. ILC представляют собой лимфоцитоподобные клетки, не имеющие маркеров зрелых лимфоцитов и не экспрессирующие аллерген-специфические T-клеточные рецепторы. Они обеспечивают исходные врожденные клеточные ответы, обычно в пределах слизистых барьеров, которые иницируют и управляют системным адаптивным иммунитетом [116]. ILC2, в свою очередь, считаются врожденными аналогами клеток Th2, так как используют один и тот же

функциональный модуль, благодаря их взаимному производству IL-4, IL-5 и IL-13 [120, 151].

IL-5 способствует привлечению, активации и выживанию эозинофилов в дыхательных путях, в то время как IL-13 действует непосредственно на бокаловидные клетки, приводя к их метаплазии. IL-4 способствует секреции IgE В-клетками, вызывающими активацию тучных клеток и базофилов. Тучные клетки влияют на фибробласты, являющиеся источником коллагеновых волокон, а также секретируют медиаторы, вызывающие вазодилатацию и отек тканей. Помимо этого, эпителиальные клетки носовой полости также могут подвергаться эпителиально-мезенхимным изменениям при гипоксии, как это наблюдается при обструкции назальными полипами [114,120].

#### **1.3.4. Изучение роли IL-33 в формировании назальных полипов**

Впервые эндогенный белок IL-33 был обнаружен в тканях человека в 2003 году и изначально определен, как ядерный фактор клеток высокого эндотелия венул (NF-HEV) – специализированных кровеносных сосудов, которые обеспечивают поступление лимфоцитов в лимфатические узлы и другие лимфоидные органы [84, 128]. На тот момент была описана лишь его внутриклеточная функция, как репрессора транскрипции [19]. Свое название IL-33 получил лишь в 2005 году, после сообщения о том, что его карбоксиконцевая часть (аминокислоты от 112 до 270) демонстрируют трехмерную складку, как у семейства IL-1. Кроме того, белок индуцирует Th2-иммунный ответ посредством мембранного рецептора ST2, также известного, как IL1R1, и расположенного на различных клетках иммунной системы – ILC2, Th2, естественных киллерах (NK), гранулоцитах (эозинофилы, базофилы), макрофагах, тучных клетках и т.д. Открытие внеклеточных эффектов нового белка позволило отнести его к цитокинам семейства IL-1 [50, 96]. Исходя из этого, предполагалось, что IL-33 мог быть белком с двойной функцией, действующим внутриклеточно как ядерный фактор, регулирующий транскрипцию, и внеклеточно как мощный цитокин [100]. Однако, после более чем 10 лет исследований убедительные доказательства того, что эндогенный ядерный IL-33 регулирует экспрессию генов

или белков, все еще отсутствуют, поэтому большая роль уделяется именно внеклеточной функции [50].

Оказалось, что IL-33 принадлежит к факторам врожденного иммунитета и, будучи алармином, высвобождается в качестве сигнала тревоги иммунной системы после воздействия экзогенных стимулов, включая аллергены, а его основными источниками являются макрофаги, дендритные и эпителиальные клетки [19, 68, 110, 125, 157]. Реализация внеклеточной функции IL-33 запускается при его механическом связывании с мембраной ST2 (также обозначаемой как ST2L), которая затем взаимодействует с IL-1RAcP - общим корецептором для членов семейства IL-1. Затем образовавшийся гетеродимерный комплекс IL-33 / ST2 / IL1RAcP индуцирует передачу сигналов через адаптер MyD88, киназы IRAK1, IRAK4, TRAF6, что завершается активацией киназ MAP и факторов транскрипции NFκB [96, 100, 110, 123, 155]. Регуляция такого ответа может реализовываться за счет наличия, наряду с мембранным ST2, растворимого ST2 (sST2), продуцируемого альтернативным сплайсингом и действующего как рецептор-приманка для подавления IL-33 индуцированных иммунных ответов [110].

Активным является не только полноразмерный IL-33, но и его предшественники, причем по данным литературы разные формы способны влиять на характер иммунной реакции. Полноразмерный IL-33 играет роль в воспалении слизистой оболочки, рекрутируя нейтрофилы [34] с помощью хемокинов, включая хемокиновые лиганды CXCL-1 и CXCL-2 [109]. А вот сплайс-вариант IL-33 с отсутствующими экзонами 3 и 4 участвует в эозинофильном воспалении. Таким образом, IL-33 может способствовать индукции различных типов иммунного ответа в различных микроокружениях [112].

Исследования *in vivo* показали, что у мышей, инъецированных IL-33, наблюдается увеличение уровня эозинофилов как в крови, так и в слизистых оболочках легких и кишечника, что приводит к патологическим изменениям в этих тканях. Помимо этого, благодаря IL-33 происходит адгезия и дегрануляция тучных клеток [40, 97,154]. W.B. Cherry с соавторами изучали воздействие IL-33

на иммунные клетки человека *in vitro*. В ходе своей работы они обнаружили мРНК и белок ST2 на эозинофилах и не нашли их на нейтрофилах, а также выяснили, что эозинофилы активируются IL-33, который увеличивает их выживаемость и дегрануляцию, по меньшей мере так же эффективно, как IL-5, считающийся одним из наиболее эффективных эозинофильных цитокинов [40].

Пульмонологи заинтересовались IL-33 раньше оториноларингологов [131], так как обнаружили увеличение экспрессии этого цитокина в слизистой оболочке бронхов пациентов с тяжелыми формами БА, кроме того, в эндобронхиальных образцах и клетках крови наблюдалось повышение экспрессии его рецептора ST2 [124, 138, 149]. Инфицирование риновирусами или грибами таких пациентов является провокацией обострения БА, в связи с высвобождением IL-33, который может действовать как супрессор врожденного противовирусного иммунитета, подавляя выработку интерферона IFN- $\alpha$  и IFN- $\lambda$  [42, 101, 146]. Повышенная экспрессия данного цитокина способна вызывать такие морфологические изменения в дыхательных путях, как увеличение и активацию циркулирующих фиброцитов, с последующим синтезом ими коллагена и утолщением ретикулярной базальной мембраны, а также ангиогенез посредством модулирования миграции гемопоэтических клеток предшественников. Индукция продукции IL-5 и IL-13 данным цитокином приводит к гиперреактивности дыхательных путей [110].

После того, как активно стала обсуждаться взаимосвязь IL-33 с эозинофилией, появились научные работы, описывающие место этого цитокина в патогенезе ПРС [95, 102, 160]. В 2010 году D.D. Reh с соавторами изучали связь врожденного и адаптивного мукозального иммунитета. Описанные на тот момент Toll-like рецепторы (TLR) запускали Th1 воспалительный ответ, а связь между инфекционными триггерами и развитием Th2 иммунных реакций в слизистой оболочке полости носа и ОНП оставалась неуловимой [26]. Основываясь на доказанной роли IL-33 в эозинофильном воспалении при БА, ученые сравнили экспрессию мРНК этого цитокина в эпителиальных клетках, взятых у пациентов с разными терапевтическими ответами на лечение ПРС и выращенных в культуре

воздушно-жидкостного интерфейса (ALI), а также обработанных IL-13 и бактериальной молекулой CpG. Оказалось, что при ПРС, рефрактерном к лечению, экспрессия мРНК IL-33 увеличивалась. Это исследование проводилось *in vivo*. Кроме того, длительный период времени, необходимый для роста культур ALI, мог стать причиной сдвига базовой экспрессии мРНК, но полученные данные послужили мотивацией для дальнейшего изучения вопроса [160]. Song W. с соавторами опубликовали работу, в которой показали, что уровень IL-33 в полипах выше, чем в контрольной группе, причем концентрация этого цитокина положительно коррелировала с эозинофилией и оценкой эндоскопии [98].

В 2013 при сравнении экспрессии трёх эпителиальных цитокинов IL-25, IL-33, TSLP и эозинофильного хемоаттрактанта eotaxin-3 с клиническими показателями, используемыми при ХРС, статистически значимая корреляция для IL-33 не была получена [61], но данные результаты могли быть обусловлены малой мощностью выборки (12 пациентов с ХРС без назальных полипов, 18 – с ПРС и 7 – контрольная группа).

В 2015 году группа Шведских ученых обнаружила, что экспрессия IL-33 в слизистой оболочке полости носа и ОНП выше у пациентов с ХРС по сравнению с контрольной группой, причем в случае ПРС в большей степени повышалась продукция ST2. Сверхэкспрессия рецептора, по мнению исследователей, может быть более точным маркером хронического воспаления, вызванного IL-33. Ученые объясняют это тем, что первоначальное повреждение ткани возможно с протеканием Th1 ответа, в этом случае IL-33, который активируется с помощью IFN- $\gamma$ , высвобождается при разрушении эпителиальных клеток в качестве алармина и способствует параллельно развитию Th2 ответа, соответственно в среде с большим количеством рецептора к данному цитокину будет происходить смещение в сторону Th2, что и наблюдается при отягощенном течении ПРС [156].

Ученые из Кореи выявили увеличение экспрессии мРНК и белка IL-33 в ткани полипов по сравнению с их содержанием в слизистой оболочке крючковидных отростков контрольной группы. При этом концентрация IL-33 положительно коррелировала с числом нейтрофилов и экспрессией нескольких воспалительных

маркеров Th1 и Th17, включая IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-22. Напротив, уровни белка IL-5 и количество эозинофилов не увеличивались с повышением концентрации IL-33 [157]. В исследованиях на животных наблюдалась такая же тенденция. Лечение препаратом анти-IL-33 ингибировало экспрессию нейтрофильных воспалительных цитокинов, уменьшало толщину отежной слизистой оболочки, отложение субэпителиального коллагена и инфильтрацию нейтрофилов, но не сказывалось на инфильтрации эозинофилов и экспрессии IL-4 [110, 157]. Примечательно, что интраназальное введение IgY-антител против TNF- $\alpha$ , полученных из комплексной матрицы яичного желтка, приводит к снижению продукции IL-33 и OVA-специфических уровней IgE в периферической крови и жидкости назального лаважа морских свинок [15, 19, 110].

В 2019 году при выявлении биомаркеров AREG, IL-19, IL-21, IL-25, IL-33 и TSLP методом ИФА в ткани полипов по сравнению со слизистой оболочкой здоровых добровольцев контрольной группы турецкими учеными было обнаружено их значительное увеличение при ПРС. Для наибольшей точности и объективности исследования в него не включались пациенты моложе 18 лет; курильщики; астматики, в том числе с аспириновой триадой; иммунологическими или иммунодефицитными заболеваниями; любыми злокачественными новообразованиями и перенесенными хирургическими операциями на ОНП в анамнезе, а также принимавшие любое системное или топическое лечение за 4 недели до операции [66].

Кроме того, изучалось происходит ли высвобождение TSLP, IL-25 и IL-33 при воздействии на полипозно-изменённую слизистую оболочку *Dermatophagoides pteronyssinus* (клеща домашней пыли), *Aspergillus fumigatus* (аспергилла дымящегося) и poly I:C (полиинозиновой: полицитидиловой кислоты, имитирующей вирусную инфекцию). Выяснилось, что TSLP и IL-25 продуцируются при стимуляции именно poly I:C, т.е. вирусная инфекция может способствовать поддержанию и усилению иммунного Th2-ответа при ПРС [143].

Все эти исследования свидетельствуют о том, что IL-33 принимает участие в развитии ПРС. Более того, в зависимости от действия других факторов, а также от дизайна исследования и национальности исследуемой группы, этот цитокин показал себя, как биомаркер, способный запускать различные каскады иммунного ответа и способствовать формированию разных типов назальных полипов, поэтому дальнейшее изучение данного предиктора является весьма актуальной задачей.

В связи с этим IL-33 приобретает интерес как возможная мишень для лечения ПРС. Известно, что проводятся исследования по терапевтическому воздействию анти-IL-33 (этокимаб) и AMG 282 (анти-ST2, ингибирующий связывание IL-33 с рецептором) на пациентов с назальными полипами. Фаза I исследования по оценке безопасности и переносимости AMG 282 у здоровых добровольцев и у пациентов с ПРС была недавно завершена, а этокимаб находится в предстоящей двойной слепой фазе II плацебо-контролируемого исследования [158].

#### **1.4. Предпосылки к генотипированию полипозного риносинусита**

Выше были рассмотрены исследования с разными методами выявления биомаркёров в ткани: определение экспрессии гена с использованием количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), идентификация белка с помощью иммуногистохимии (ИГХ) или иммуноферментного анализа (ИФА).

Первый вариант дает информацию об активности гена изучаемого предиктора, а именно о считывании фрагмента ДНК и образовании мРНК, с которой будет происходить синтез белка. При этом под воздействием определенных факторов мРНК может разрушаться до синтеза белка, и в таком случае цитокин так и не будет получен. Механизмы регуляции этих процессов предопределены закономерностями эпигенетического наследования, и на данный момент изучены недостаточно [36]. Определение экспрессии генов весьма кропотливая и дорогостоящая процедура, поэтому она используется в научных исследованиях, но не оправдывает себя в клинической практике.

Второй вариант направлен непосредственно на определение наличия белка, т.е. цитокина. Но у такого анализа тоже есть целый ряд недостатков для



практического использования: помимо сложности и высокой себестоимости важно помнить, что наличие цитокина в слизистой оболочке или назальном полипе весьма вариабельно и зависит от многих факторов, включая медикаментозную терапию. Помимо этого, отмена препаратов у пациентов с тяжелым течением ПРС может привести к рецидиву назальных полипов. Кроме того, не обнаружение цитокина еще не означает, что патогенез развивается по другому пути, а лишь свидетельствует о том, что на момент анализа этот механизм не реализован. С этой позиции ИГХ и ИФА не очень хороши с точки зрения профилактики и раннего прогнозирования фенотипа ПРС, который в итоге сформируется у больного.

Именно поэтому стал появляться интерес к генетическим маркерам, ведь код ДНК дан нам с рождения на всю жизнь. На вероятность генетической предрасположенности также указывает семейный анамнез ПРС у 15-50% пациентов [38, 76, 137]. Роль наследственности изучалась американскими исследователями, они зафиксировали, что у пробандов, страдающих этим заболеванием, родственники первой степени в 4,1 раз выше по сравнению с контрольной группой сталкивались с формированием назальных полипов (ДИ 95%, 1,8–9,4;  $p < 10^{-3}$ ), родственники второй степени - в 3,3 раза (ДИ 95%, 1,5–7,5;  $p = 0,004$ ) [77]. А по мнению шведских ученых наличие больного члена семьи увеличивает риск развития заболевания в 5 раз по сравнению с населением в целом [89]. Однако при наблюдении за монозиготными близнецами оказалось, что не всегда у каждого из них развивается ПРС, этот факт свидетельствует о важном вкладе внешней среды в патогенез заболевания [86].

Существует гипотеза, что возникновение разнообразных воспалительных механизмов, приводящих к формированию ПРС, происходит тогда, когда взаимодействие слизистой оболочки полости носа и ОНП со стресс-факторами окружающей среды становится дисфункциональным [10]. В этот момент эпигенетическая изменчивость мукозального иммунитета играет ключевую роль в запуске того или иного пути воспалительного каскада. «Поломки» в генах могут сказываться на эпигенетических механизмах, увеличивая вероятность развития

патологии. Проблема заключается в вовлеченности множественных генов, поэтому сложно найти ту последовательность ДНК, которая имеет сильную корреляцию с возникновением предполагаемого эффекта [71].

В качестве предикторов заболевания ученые рассматривают и изучают однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [64, 140] – это однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторой популяции имеются различные варианты последовательностей (аллели), причём редкий аллель встречается с частотой не менее 1% [50]. Ограничение по частоте встречаемости противопоставляет их редким мутациям, что и позволяет рассматривать SNPs в качестве маркеров определенных патологий. Однако количество SNPs невероятно велико и составляет по разным подсчетам 3-10 миллионов, но предикторами могут быть около 100000 из них [119]. Таким образом, на каждый известный или предполагаемый ген приходится в среднем по два маркера, что позволяет создавать такую плотность картирования, какую больше не способен обеспечить никакой другой тип геномных различий [3]. Вклад в развитие мультифакториальных заболеваний может оказываться за счёт влияния на уровень транскрипции и продукции регуляторных факторов, если исследуемые SNPs расположены в промоторных регионах генов [94]. Кроме того, большое значение в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения патологии имеет исследование генов, контролирующей активность цитокинов [8]. К широкому использованию такого подхода диагностики способствуют простота взятия биологического материала (венозная кровь), распространенность метода ПЦР в реальном времени и снижение финансовых затрат на проведение этого анализа [94].

Поиск предикторов среди такого множества SNPs осуществляется с помощью исследований генов-кандидатов или исследований ассоциаций всего генома (GWAS). Второй вариант наиболее фундаментальный и масштабный, но в то же время сложный и дорогостоящий. Он позволяет выявить редкие или не очевидные ассоциации, но результаты представляют собой огромный объем информации, требующий последующей прицельной проверки найденных маркеров для

установления более точных взаимосвязей. Пульмонологи, занимающиеся вопросами патогенеза БА, проводят исследования GWAS активнее, нежели оториноларингологи. Об этом свидетельствует разница в количестве публикаций по этой теме. Так, при поиске статей в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed с ключевыми словами «полногеномный поиск ассоциаций, астма» можно найти 787 работ, а «полногеномный поиск ассоциаций, хронический риносинусит с назальными полипами» - только 2, одно из которых было посвящено изучению генома микрофлоры полости носа. Основная часть генетических исследований для поиска маркеров ПРС основывалась на отборе генов-кандидатов и SNPs, опираясь на предыдущие знания и гипотезы относительно того, какие из них следует подозревать и изучать с учетом патогенеза заболевания [38]. На сегодняшний день можно выделить следующие группы генов, играющих роль в развитии ПРС: гены врожденного иммунитета; гены, вовлеченные в развитие TH2-воспаления; гены HLA; гены, отвечающие за ремоделирование тканей околоносовых пазух; гены, вовлеченные в метаболизм арахидоновой кислоты; гены трансформации ксенобиотиков, а также другие гены [7, 82]. Большинство научных работ в этом направлении были сосредоточены на генах-кандидатах, участвующих в формировании врожденного иммунитета воспалительного ответа [144]. Эти идеи стали зарождаться после проведения исследования GWAS для выявления предикторов БА. Morffat с соавторами в 2010 году обнаружили, что, несмотря на связь между БА и атопией, аллергия не всегда является патогенетическим процессом, вызывающим астму, эту роль могут выполнять другие гены, например, кодирующие *IL-33* и его рецептор, что привлекло внимание к врожденным цитокинам [39].

В EPOS2020 даже была описана отдельная группа генов, ассоциированная с носительством *S. aureus* среди пациентов с ПРС. Идея заключается в том, что колонизация *S. aureus* могла быть вызвана генетически детерминированными дефектами факторов врожденного иммунитета, что приводило к хронизации бактериальной инфекции даже при малой концентрации бактерий на слизистой

оболочке [71]. Такой результат может достигаться наличием мутантного аллеля не в одном SNPs, а в нескольких, которые при своём взаимодействии реализуют аддитивный эффект, что способствует формированию общего конечного фенотипа [71].

При поиске SNPs, ассоциированных с ПРС, исследования были направлены на выявление предикторов заболевания, а не его конкретных фенотипов, в связи с чем актуально продолжать исследовательскую работу в этом направлении.

#### **1.4.1. Поиск генетических предикторов полипозного риносинусита**

Определение клинических фенотипов ПРС основано на традиционных методах пропедевтики: сбор жалоб и анамнестических данных; ЛОР-осмотр, включая эндоскопию полости носа; инструментальные методы исследования, в частности КТ ОНП. Определение эндотипа ПРС подразумевает выполнение более сложных диагностических методов, характеризующих тип иммунной реакции. Как правило, они направлены на изучение ткани полипа. Развитие современной медицины позволило смотреть на патогенез ПРС глубже, обращая внимание на генетические маркеры. Одним из преимуществ генетического скрининга является доступность биологического материала, ведь для изучения SNPs можно использовать венозную кровь.

Один из клинических фенотипов полипозного риносинусита обусловлен генетическими заболеваниями, наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу, муковисцидозом и синдромом Картагенера. Муковисцидоз относится к одним из наиболее распространенных генетических заболеваний и встречается с частотой 1:2500–1:3500 новорожденных в популяциях европейских народов [75]. Этиология болезни связана с мутациями в гене CFTR, кодирующем трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза. В настоящее время их зарегистрировано более 1500 [74]. Оказалось, что мутации в этом гене встречаются не только у пациентов с муковисцидозом и назальными полипами, но и у 38% пациентов с другими клиническими фенотипами ПРС, причем у больных с сопутствующей БА распространенность мутаций увеличивалась [90]. Синдром Картагенера также называют первичной цилиарной дискинезией,

которая относится к генетически гетерогенным редким патологиям (1:16000 новорожденных), но в случае этого заболевания невозможно выделить единственный причинный ген [58].

Другие фенотипы ПРС не связаны с генетическими синдромами, но в основе каждого из них можно предполагать наличие тех или иных мутаций в генах, заставляющих местный иммунитет слизистой оболочки реагировать на внешние и внутренние факторы определенным образом, в результате которого формируются назальные полипы. Известно, что назальный полип является пролапсом слизистой оболочки, возникшим вследствие отека её собственного слоя из-за нарушения внутриклеточного транспорта жидкости и в итоге разрыва базальной мембраны эпителия [17]. В связи с этим интерес ученых вызвали гены, субстраты которых отвечают за ремоделирование тканей - в частности, металлопротеиназы (MMP), представляющие собой семью цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз. В Тайване был проведен ряд исследований (2008-2010), по результатам которых достоверная связь развития назальных полипов с SNPs MMP-2 не была получена [106], но подтвердилась возможность повышения риска возникновения ПРС при наличии мутантного аллеля в полиморфизмах rs3918242, rs2274756, rs3787268 и rs2664538 в гене *MMP-9* [126].

Целый ряд научных работ посвящен генам, участвующим в формировании определенного типа воспаления и миграции иммунных клеток, инфильтрирующих молодые полипы. Исследовались SNPs в гене глутатион-S-трансферазы (*GST*), кодирующей мультифункциональные изоферменты, которые способствуют процессам детоксикации [87]; в гене остеобластического специфического фактора-2 (*OSF-2*), субстраты которого поддерживают адгезию и миграцию эпителиальных клеток; в генах различных цитокинов  $IL1\beta$ ,  $IL5$  и  $TNF\alpha$  и др. [14]. Особое внимание уделяется поиску мутаций в генах, вовлеченных в Th2 тип иммунного ответа, так как именно в этом случае полипы наиболее склонны к рецидивированию. При изучении пульмонологами генов-кандидатов, ассоциированных с Th2 путём (включая  $IL4$ ,  $IL13$ ,  $IL4R\alpha$  и  $GATA3$ ), оказалось, что большее количество мутаций в этих генах, связано не с развитием БА, а с

увеличением степени тяжести заболевания [141]. В свою очередь индийские оториноларингологи исследовали SNPs rs2427827, rs2251746, rs2298804, rs2298805 и rs2269718 в гене *FcεR1α*, кодирующем лиганд-связывающую субъединицу высокоаффинного рецептора IgE (FcεR1) с целью найти генетическую восприимчивость к IgE-реактивности. Выяснилось, что rs2427827 ассоциирован с высоким уровнем IgE у пациентов, страдающих ПРС. Однако ни один из изучаемых SNPs не продемонстрировал предрасположенности к формированию назальных полипов [78].

Связь врожденного и приобретенного иммунитета является важным аспектом иммунного ответа и осуществляется через антигенпредставляющие клетки с помощью главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP), расположенного на их поверхности [82]. Было зафиксировано, что у пациентов с ПРС чаще встречаются аллели *HLA-DRB1 \* 03* и *HLA-DRB1 \* 04*, а аллель *HLA-DRB1 \* 08*, напротив, встречается реже [45].

В 2017 году в ходе проведения GWAS были найдены ассоциации с *HLA-DRA*, а также четырьмя дополнительными генами *HLCS*, *VSIR*, *BICD2* и *SLC5A1*, которые ранее не были идентифицированы как связанные с ПРС, но могут иметь большое значение в развитии этого заболевания [38].

#### 1.4.2. Разнообразие ассоциаций SNPs гена *IL-33*

*IL-33* является фактором, который способен активировать разные иммунные механизмы в зависимости от микроокружения, именно поэтому возрастает интерес и к генетическим изменениям его гена. Пульмонологи заинтересовались им раньше, чем оториноларингологи, так как обнаружили сильную корреляцию между его SNPs и развитием БА, например, в общем полногеномном поиске ассоциаций GABRIEL с rs1342326 в гене *IL-33* и с rs3771166 в гене его рецептора *IL1R1 (ST2)* [39,113]. Кроме того, оказалось, что некоторые SNPs определяют формирование фенотипа болезни. Интермиттирующее течение отмечается при наличии rs4742170 и rs7037276, а rs1342326 встречается у пациентов с персистирующей астмой [46]. Гетерозиготы и минорные аллельные гомозиготы полиморфизмов rs928413 и rs1342326 связаны с развитием астмы и поллиноза у

детей, при этом происходит снижение концентрации регуляторных Т-клеток (Tregs) и повышение супрессора передачи сигналов цитокинов-3 (SOCS3), указывая на дисбаланс иммунной регуляции и недостаточный контроль аллергического воспаления [99].

Существует редкий SNP *IL-33* rs146597587, С-аллель которого способствует низким эозинофильным показателям и снижению риска развития астмы и аллергического ринита у европейцев. Такой эффект связан с разрушением твердо установившегося сайта акцептора сплайсинга перед последним кодирующим экзоном, что приводит к потере функции *IL-33* [40].

*IL-33* является не только цитокином врожденного иммунитета, но и одним из инициаторов Th2 типа воспалительной реакции, в ходе которой происходит инфильтрация тканей эозинофилами, поэтому его ген был выбран для поиска SNPs, предрасполагающих к возникновению ПРС. Buyschaert с соавторами сообщили, что из 10 SNPs, связанных с эозинофилией, ассоциация с формированием назальных полипов была получена в большей мере с rs3939286 в гене *IL-33* и rs1420101 в гене его рецептора *IL1RL1* [81]. Это еще раз косвенно указывает на важный вклад в развитие ПРС дефектов факторов врожденного иммунитета. Эозинофилия в данном случае может являться результатом запущенного иммунологического каскада, усугубляющим течение заболевания. Позднее отечественные ученые также заинтересовались SNP rs3939286 и нашли его взаимосвязь с развитием профессионального АР [33] и БА [1]. В связи с этим рационально дальнейшее изучение SNPs *IL-33* для понимания, за счет каких патогенетических механизмов реализуется склонность к этим заболеваниям и к каким фенотипам ПРС эти SNPs могут предрасполагать.

#### **1.4.3. SNPs, ассоциированные с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием**

Четвертый фенотип - ПРС в сочетании с бронхиальной астмой обусловлен биологическим дефектом, связанным с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты. Продукты, образующиеся в ходе этого процесса, запускают поддерживающееся Th2-воспаление, а соответственно и тяжелое течение ПРС с

выраженной симптоматикой и резистентностью к стандартному медикаментозному лечению [59].

Одним из наиболее широко известных вариантов SNPs, связанных с аспириновой триадой, является rs730012 (-444A/C), расположенный в области промотора гена лейкотриен С4 синтазы (*LTC4S*), хотя в некоторых исследованиях эта связь противоречива. Тем не менее, китайские ученые не только установили взаимосвязь rs730012 с БА, но и выяснили, что этот SNP способствует более выраженному ответу на лечение монтелукастом [47]. Описано, что терапия монтелукастом или пранлукастом у взрослых и детей с БА оказалась более эффективной при генотипах AC или CC в положении -444 (*LTC4S*-444), чем у больных с генотипом AA [6, 135]. В 2000 г. было показано, что ответ на фармакотерапию zileутоном снижается при наличии А-аллеля в исследуемом SNP [13, 161]. Эти данные говорят о том, что определение последовательности rs730012 не только открывает возможность в прогнозировании развития AERD, но и может помочь в выборе медикаментозного лечения.

Позднее группа ученых из Испании во главе с Benito Pescador (2012) подтвердила значительную ассоциацию rs730012 с ПРС в случае сопутствующих БА, атопии, непереносимости НПВС, а также обнаружила эту связь ещё и с повторением последовательности ССТТТ в гене синтазы оксида азота (*NOS2A*); СССТ / СССС -613СС, -549СС, -441СС, -197ТС в гене рецептора простагландина D2 (*PTGDR*) [80].

В Корее при проведении GWAS для выявления предикторов БА, сочетающейся с непереносимостью НПВС, из 11 генов-кандидатов многомерный логистический анализ выявил, что наиболее значимую связь с этой патологией показал rs7572857 в гене *CEP68*, кодирующем центросомальный белок 68 кДа, необходимый для сцепления центросомы. Функции белка CEP68 еще полностью не изучены, но известно, что они меняются от сигаретного дыма, который является фактором риска по развитию БА [83].



Несмотря на широкий спектр исследований в этой области, однозначное мнение по поводу генетических предикторов не сформировано, и поиск претендентов продолжается.

### **1.5. Перспективы медикаментозного лечения**

Функциональная эндоскопическая риносинусхирургия (FESS), зародившаяся в XX веке, вызывала у оториноларингологов большие надежды на успех в лечении ПРС, так как предполагалось, что, если полностью убрать полипозно-измененные ткани, болезнь отступит. Но вскоре стало ясно, что проблема рецидивирования назальных полипов гораздо сложнее и тесно связана с функциями слизистой оболочки полости носа и ОНП, её иммунными ответами на внешние и внутренние раздражители. В связи с этим активно стала развиваться медикаментозная терапия. Топические кортикостероиды на сегодняшний день являются основной группой препаратов, используемых для лечения пациентов с ПРС. При их неэффективности оториноларингологи прибегают к использованию коротких курсов системных ГКС, промыванию полости носа изотоническим солевым раствором, антилейкотриеновым препаратам, длительным курсам низких доз кларитромицина [17, 71]. Выбор дополнительной группы препаратов в настоящее время основывается в большей степени на фенотипе. Например, пациентам с аспириновой триадой могут быть рекомендованы антилейкотриеновые препараты. Длительная терапия низкими дозами кларитромицина в послеоперационном периоде у пациентов с тяжело протекающим, часто рецидивирующим ПРС купирует обострения эозинофильного воспаления [5]. При сравнении действия дексаметазона и кларитромицина на слизистую оболочку полости носа и ОНП у пациентов с ПРС китайские исследователи установили, что эти группы могут снижать выработку провоспалительных цитокинов GM-CSF, IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , оказывая ингибирующее действие на NF- $\kappa$ B сигнальный путь [57].

С расширением изучения иммунологических аспектов ПРС и внедрения понятия эндотипа стало понятно, что перспективным направлением в лечении назальных полипов может стать таргетная терапия, т.е. точечное воздействие на

определенный механизм патологического процесса. Активное применение в клинической практике рекомбинантных цитокинов или, наоборот, антагонистов их рецепторов будет способствовать более точному прогнозу и контролю процесса лечения пациента [62]. Проблемным вопросом остается определение эндотипа, так как ИГХ и ИФА трудоемки и дорогостоящи, а содержание и концентрация определяемых цитокинов вариабельна. В связи с этим таргетная терапия, направленная на точно выявленную «поломку», повлекшую за собой весь патогенетический механизм ПРС, на данный момент нереализуема. Поэтому как альтернативное направление стала внедряться иммунобиологическая терапия, подавляющая разные компоненты Th2 типа воспаления.

### **1.5.1. Моноклональные антитела**

Моноклональные антитела – антитела, которые могут быть выработаны иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, практически против любого природного белка (терапевтической мишени). Они были изобретены Жоржем Кёлером и Сезаром Мильштейном в 1975 году, за что ученые в 1984 году получили нобелевскую премию по физиологии [117]. Теперь моноклональные антитела являются перспективными иммунотерапевтическими препаратами для многих болезней, в том числе БА и ПРС [122]. В 2019 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили использование дупилумаба (анти-IL-4R $\alpha$ ) - первого моноклонального антитела, предназначенного для лечения пациентов, страдающих ПРС с Th2 типом воспаления [72].

Иммунотерапия – достаточно новое направление в терапии ПРС, поэтому на сегодняшний день перечень препаратов, которые могут быть использованы в фармакотерапии назальных полипов, только формируется. В EPOS 2020 целая глава посвящена этой теме. Помимо известных мишеней IgE, IL-5, IL-4R $\alpha$ , новыми терапевтическими точками могут стать GATA-3; иммуноглобулин-подобный лектин, связывающий сиаловую кислоту (Siglec-8); член суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли (OX40L или TNFSF4), TNF- $\alpha$ ,

ИЛ-17 $\alpha$ ; рецептор ИЛ-8 CXCR2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-33, IL-25, ИЛ-7R / CD127, простагландин D2 (PGD2), бактериофаги к *S. aureus* и моноклональные тела, использующие несколько мишеней сразу [71].

Генетический скрининг SNPs может стать удобным инструментом для выявления предикторов развития ПРС и дефектов функционирования отдельных звеньев системы врожденного иммунитета. Это позволит разработать более детальный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от механизма патогенеза и проводить персонализированную терапию, что снизит количество рецидивов заболевания и улучшит качество жизни пациентов.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа представляет собой проспективное обсервационное исследование, проводившееся на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, находящейся на базе ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» в период с сентября 2018 по март 2020 гг.

Предметом исследования был поиск критериев прогнозирования развития ПРС и выявления склонности к рецидивирующему росту назальных полипов в начале заболевания.

Объектом исследования являлись основная группа, состоящая из 103 пациентов с разными клиническими фенотипами ПРС, и контрольная группа из 50 относительно здоровых лиц без атопических заболеваний в анамнезе у себя и близких родственников.

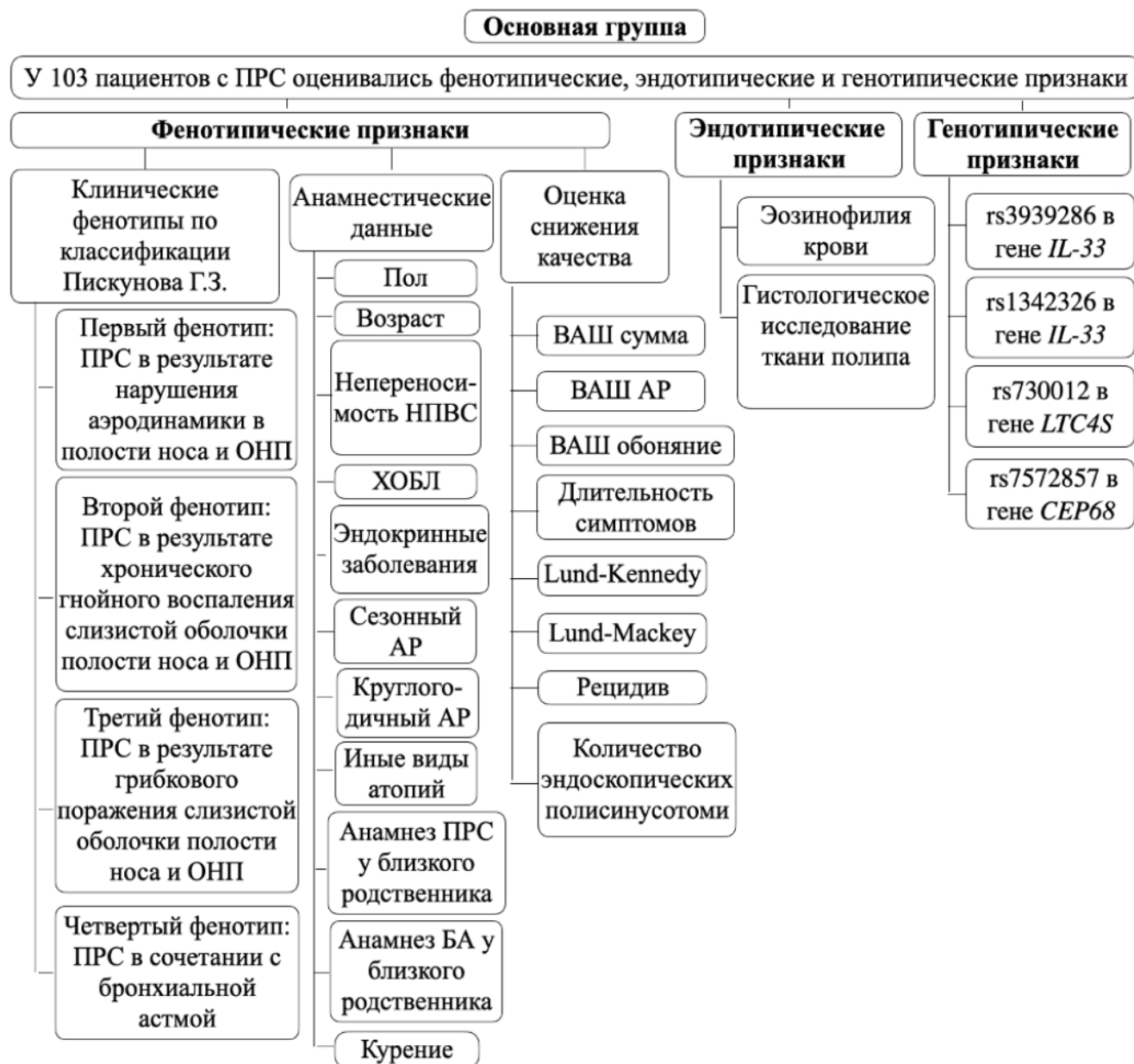
Для основной группы были определены 29 параметров: 23 фенотипических, 2 эндотипических и 4 генетических (Схема 1).

Период наблюдения за каждым пациентом составил год, в течении которого оценивалось состояние слизистой оболочки полости носа и ОНП с целью выявления склонности к рецидивирующему росту полипов.

### **2.1. Характеристика основной группы, критерии включения и исключения пациентов в проводимое исследование**

При отборе пациентов в исследование обязательным условием было наличие у них ПРС впервые выявленного или рецидива, требующего хирургического лечения. Диагноз устанавливался на основании критериев, указанных в EPOS2020: не менее 12 недель сохранение двух или более симптомов, к которым относятся заложенность носа/ затрудненное носовое дыхание; выделение из носа (наружу/ в носоглотку); боль/ давление в области лица; снижение или потеря обоняния, а также наличие назальных полипов, подтвержденных в ходе эндоскопического осмотра полости носа и по результатам КТ ОНП. Больные с односторонним полипозным процессом также включались в исследование (4 человека, 3,9%), у всех у них впоследствии за год не отмечалась тенденция к развитию рецидива.

## Исследуемые признаки основной группы



Критериями невключения являлись:

- возраст до 18 лет,
- генетические заболевания (муковисцидоз и синдром Картагенера),
- отказ пациента от участия в исследовании,
- некомплаентность пациента (отказ от динамического наблюдения, невозможность сбора анамнестических данных),

- невозможность забора венозной крови или ткани полипа для гистологического исследования.

Критерием исключения служило выявление у пациента новообразований полости носа в ходе гистологического исследования: инвертированная папиллома в трёх случаях (2 из которых имели одностороннее поражение полости носа и ОНП, 1 – двустороннее) и в одном случае высокодифференцированная аденокарцинома.

В исследование приняли участие больные в возрасте от 22 до 78 лет. При проверке характера распределения возраста основной группы по критерию Шапиро-Уилка оказалось, что данные не подчиняются распределению Гаусса ( $W = 0,97389$ ,  $p\text{-value} = 0,03903$ ). Медиана составила 44 года ( $Q1=36$ ,  $Q2=56$ ), что соответствует данным, указанным в литературе.

Количество мужчин (66 человек, 64%) преобладало над количеством женщин (37 человек, 36%), что также не противоречит данным по общей популяции. Пациенты с впервые выявленными назальными полипами составили 58,3% (60 человек).

## **2.2. Характеристика группы контроля**

Группу контроля составили относительно здоровые люди от 24 до 60 лет. Критериями невключения были возраст до 18 и старше 60 лет; наличие ПРС и/или генетических (муковисцидоз и синдром Картагенера) и атопических заболеваний (БА/ АР/ атопический дерматит) и/или любых аллергических реакций в анамнезе как у участника исследования, так и у его близких родственников. Методы исследования контрольной группы включали в себя сбор анамнестических данных, ЛОР-осмотр, генетическое исследование. Если при сборе анамнеза и ЛОР-осмотре был заподозрен хронический риносинусит, участник исключался из исследования.

От всех больных и участников контрольной группы были получены письменные информированные согласия.

### **2.3. Характеристика исследуемых методов**

Пациенты прошли комплексное обследование, включающее изучение фенотипических, эндотипических и генотипических признаков. На каждого больного заполнялась анкета (Приложение 1), включающая несколько блоков: персональные данные, определение клинического фенотипа, выраженность симптомов, анамнестические данные, информация, полученная в ходе эндоскопического осмотра полости носа, оценка КТ ОНП, результаты гистологического исследования, генетический скрининг, данные о годовом наблюдении.

#### **2.3.1. Персональные данные**

Блок о персональных данных содержал в себе информацию о поле и возрасте больного, номер истории болезни, паспортные данные, даты включения пациента в исследование и оперативного вмешательства.

#### **2.3.2. Фенотипирование**

Первый блок признаков, определяемых у основной группы, был представлен клиническими фенотипами, предложенными Пискуновым Г.З.:

- первый фенотип - ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП;
- второй фенотип - ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП;
- третий фенотип - ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки полости носа и ОНП;
- четвертый фенотип - ПРС в сочетании с бронхиальной астмой;
- пятый фенотип – ПРС при муковисцидозе и синдроме Картагенера [28-30].

Эта классификация основана на этиопатогенетическом принципе, поэтому при наличии у пациента нескольких предрасполагающих факторов, он был отнесен сразу к нескольким клиническим фенотипам. Для статистической обработки данных каждый клинический фенотип расценивался, как категориальный бинарный признак, где 0 – отсутствие, 1 – наличие.

В первый фенотип включались больные с ПРС, которые имели анатомические дефекты, требующие хирургической коррекции. Наиболее часто ими являлись аэродинамически значимые искривления перегородки носа, гипертрофированные нижние носовые раковины, *concha bullosa*. Все эти данные были учтены и описаны.

Второй фенотип составили пациенты с хроническим гнойным воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Этот этиологический фактор в EPOS 2020 соответствует гипотезе микробного дисбиоза, а пациенты попадают под критерии частично контролируемого (присутствует минимум 1 перечисленный симптом) или неконтролируемого течения ХРС (присутствуют 3 и более симптомов):

1. затруднение носового дыхания почти все дни недели по ВАШ >5;
2. риноррея или постназальное затекание гнойного характера почти все дни недели по ВАШ >5;
3. лицевая боль или чувство давления присутствуют почти все дни недели по ВАШ >5;
4. снижение обоняния по ВАШ >5;
5. наличие нарушения сна или утомляемости;
6. обнаружение назальных полипов, слизисто-гнойных выделений или воспаленной слизистой оболочки при эндоскопии полости носа;
7. необходимость 1 курса терапии, облегчающей симптомы (для частично контролируемого течения) /вышеуказанные симптомы сохраняются, несмотря на лечение (для неконтролируемого течения) [71].

Основным параметром причисления больного ко второму фенотипу стало обнаружение в ходе хирургического лечения в полости носа или ОНП гнойного отделяемого, а также анамнестические данные о частых гнойных риносинуситах, преимущественно связанных с холодным временем года, необходимость антибактериальной терапии по поводу обострений 1-2 раза в год. Время от начала симптомов до формирования назальных полипов в большинстве случаев составило более 10 лет.



К третьему фенотипу относились пациенты, у которых в ОНП была обнаружена мицетома (грибковый шар) или при гистологическом исследовании полипа выявлены скопления колоний мицелия грибов рода *Aspergillus*. Для определения грибкового шара использовались критерии DeShazo's, приведенные в EPOS 2020:

1. Рентгенологические свидетельства помутнения носовых пазух с флоккулентными кальцинатами или без них.

2. Слизисто-гнойный, творожистый или похожий на глину материал в пазухах.

3. Плотное скопление гиф, прилегающих к слизистой оболочке пазухи и отделяемых от неё.

4. Хроническая воспалительная реакция различной интенсивности в слизистой оболочке, прилегающей к грибковым элементам. Этот ответ включает лимфоциты, плазматические клетки, тучные клетки и эозинофилы без преобладания эозинофилов или гранулематозного ответа. Аллергический муцин отсутствует на материале, окрашенном гематоксилин-эозином.

5. Отсутствие гистологических свидетельств грибковой инвазии слизистой оболочки, связанных кровеносных сосудов или подлежащей кости, визуализированных под микроскопом на метенаминовом серебре Гомори или других специальных красителях для грибка [41, 52].

Практически у всех больных с третьим фенотипом было гнойное отделяемое в пораженных ОНП.

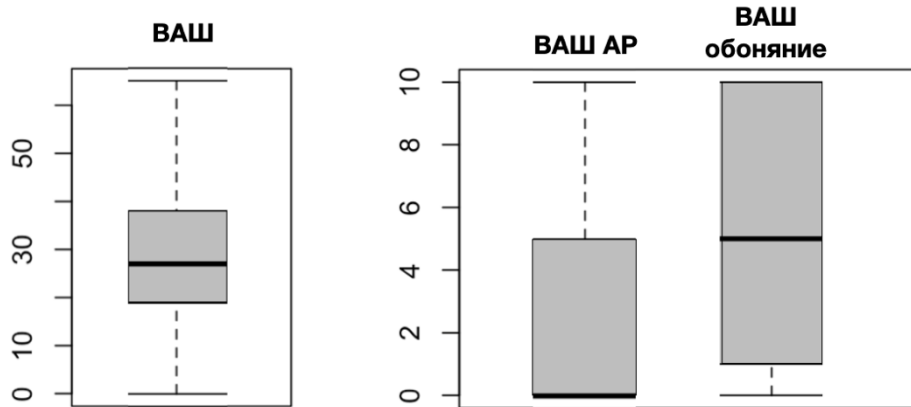
В четвертый фенотип пациенты распределялись при сопутствующей бронхиальной астме. У этой группы больных уточнялись такие данные, как провоцирующий фактор БА (атопическая, инфекционно-зависимая, смешанная), характер течения (интермиттирующая, легкая степень, средняя степень, тяжелая степень), наличие непереносимости НПВС. Внимание было уделено на то, в каком порядке развивалась аспириновая триада: что было первостепенно - формирование назальных полипов или БА; в какой момент появлялась реакция на НПВС; сколько лет проходило между этими этапами.

Пятый фенотип (ПРС в результате муковисцидоза и синдрома Картагенера) не включался в исследование, так как эти заболевания имеют установленную генетическую этиологию, диагностируются в детстве и имеют неблагоприятный прогноз по рецидивированию назальных полипов.

### **2.3.3. Оценка качества жизни пациентов, информация о симптомах и их выраженности**

Для оценки выраженности симптомов заболевания до хирургического лечения была выбрана шкала ВАШ от 0 до 10 баллов, где 0 обозначает отсутствие симптома, а 10 – максимальное его проявление. Рассматривались такие возможные жалобы, как затруднение носового дыхания; снижение/отсутствие обоняния; чувство стекания по задней стенке глотки; выделения из полости носа; головная боль; повышение температуры тела; проявления аллергического ринита. Сумма в итоге могла составить от 0 до 70 баллов. Для каждого симптома указывалось приблизительное время существования. Баллы ВАШ по таким симптомам, как проявления АР и нарушение обоняния оценивались не только в совокупности с другими симптомами, но и как самостоятельные количественные параметры. Проверка нормальности распределения суммы баллов всех симптомов по ВАШ ( $W = 0,9858$ ,  $p\text{-value} = 0,3418$ ), а также баллов ВАШ для проявлений АР ( $W = 0,70239$ ,  $p\text{-value} = 3,786e-13$ ) и нарушений обоняния ( $W = 0,8325$ ,  $p\text{-value} = 1,913e-09$ ) выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и графиков квантилей (Q-Q). Все эти параметры имеют ненормальное распределение (График 1).

Распределение баллов ВАШ в основной группе



### 2.3.4. Анамнестические данные

Этот блок анкеты являлся самым обширным и содержал информацию о том, когда пациент впервые стал отмечать беспокойство со стороны полости носа и ОНП и когда был установлен диагноз ПРС (График 2); были ли операции по поводу этого заболевания (год и объем оперативного вмешательства, их общее количество) (График 3). Полученные данные представляют собой количественные признаки, не подчиняющиеся нормальному закону распределения.

График 2.

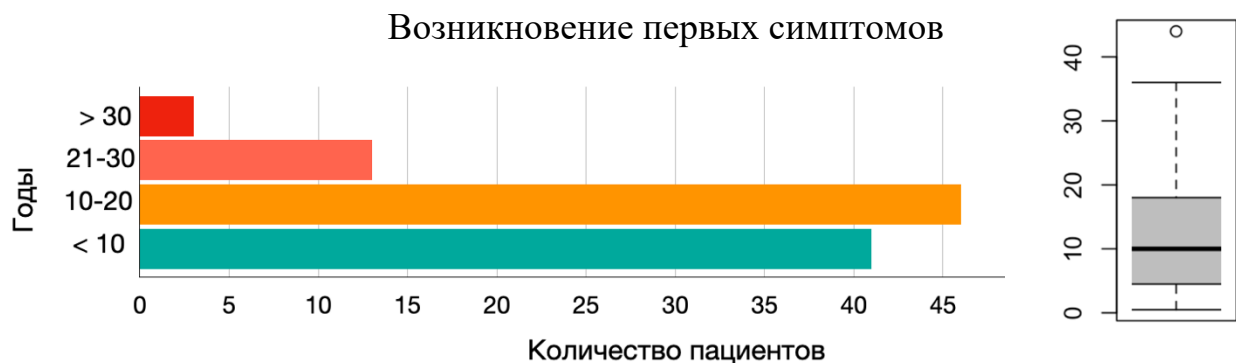
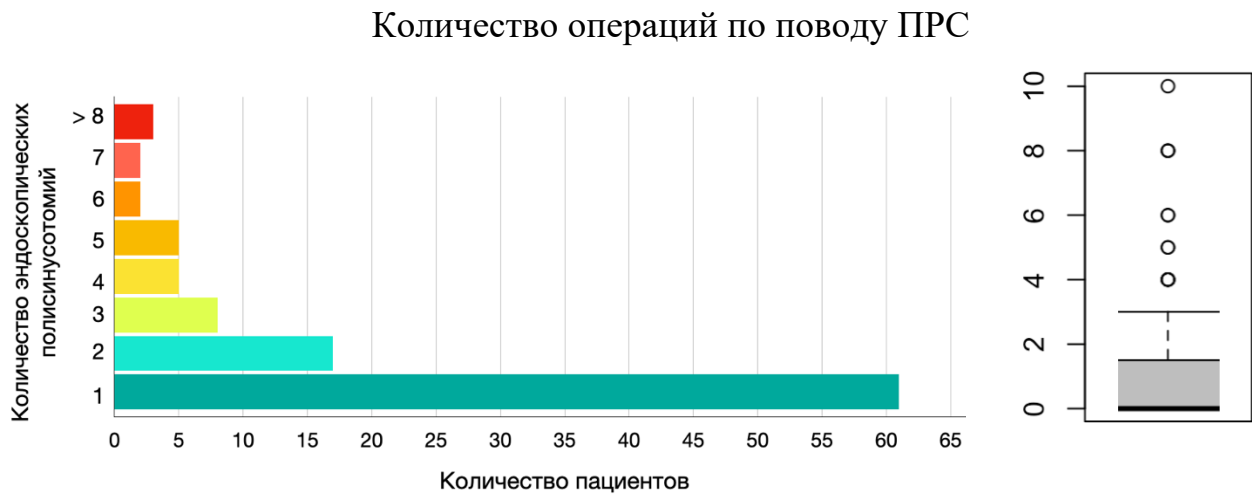


График 3.



Если в анамнезе уже были эпизоды хирургического лечения, то пациент воспринимался, как имеющий рецидив, для больных с впервые выявленными назальными полипами этот категориальный бинарный признак оценивался в ходе годового послеоперационного наблюдения.

Учитывалась информация о медикаментозной терапии: использовании топических ГКС (препарат, дозировка, длительность, эффективность), прием антибиотиков за последние полгода (препарат, причина терапии), история использования системных ГКС, антилейкотриеновых препаратов, моноклональных антител.

Последующий перечень вопросов включал данные о наличии либо отсутствии атопии, АР, как сезонного, так и круглогодичного, эндокринологических болезней и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), вредного воздействия курения, анамнеза ПРС и бронхиальной астмы у близких родственников (Таблица 1). Каждый пункт был учтен, как категориальный бинарный признак, где 0 – отсутствие, 1 – наличие.

## Информация об анамнестических данных

Возраст (лет)	Пол	Непереносимость НПВС	ХОБЛ	Эндокринные заболевания	Сезонный АР	Круглогодичный АР	Иные виды атопии	Анамнез ПРС у близкого родственника	Анамнез БА у близкого родственника	Курение
До 44	Мужчины	5	9	3	11	9	11	4	8	11
	Женщины	4		7	11	12	9	4	4	1
45-59	Мужчины	4	11	7	7	3	7	6	6	10
	Женщины	2	1	4	4	4	3	2	1	1
60-74	Мужчины	3	2		2	2	3		1	1
	Женщины		1	7	4	6	5	3	1	
75-90	Женщины			1	1	1				
<b>Всего пациентов</b>		<b>18</b>	<b>24</b>	<b>29</b>	<b>40</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>24</b>

Для женщин собирался гинекологический анамнез для выявления возможных эндокринологических проблем. Из 103 пациентов патология эндокринной системы была зарегистрирована у 29 человек (28,1%). Распределялись заболевания и патологические состояния таким образом: диффузный токсический зоб – 1 случай; аутоиммунный тиреоидит - 3; диффузные изменения щитовидной железы – 3; узлы щитовидной железы - 6; всего больных с гипотиреозом - 6; сахарный диабет 2 типа – 7 случаев; метаболический синдром/ ожирение – 8; аденома гипофиза – 2; аденома надпочечника – 1; мастопатия – 2; гинекомастия - 1; фиброматоз матки - 1; миома матки - 2; полип матки - 3; медикаментозный климакс - 3.

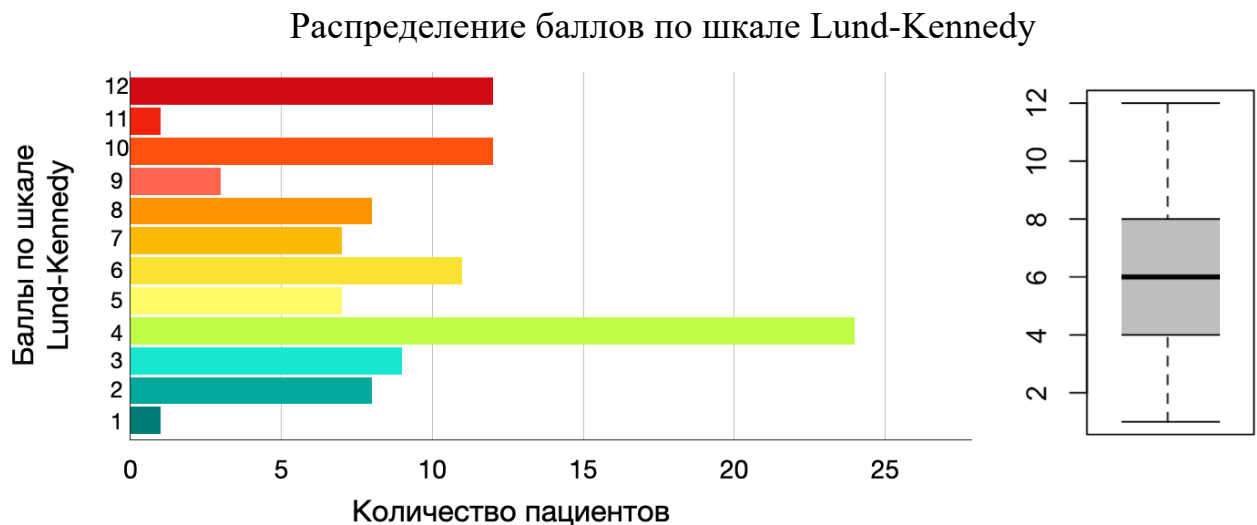
### 2.3.5. Эндоскопический осмотр полости носа в предоперационном периоде и интраоперационно

В предоперационном периоде пациенты проходили эндоскопический осмотр полости носа. Были использованы ригидные эндоскопы Youshi (Y3010) 0° 2,7x175мм, Karl Storz 0° 4 мм и 30° 4 мм. В ходе эндоскопии полости носа учитывались анатомические особенности и дефекты, состояние остиомеатального комплекса и слизистой оболочки полости носа, описывался внешний вид нижних и средних носовых раковин. Патогномоничным признаком ПРС являются полипы, ограничивающиеся средним носовым ходом или выходящие за его пределы, в том числе тотально или субтотально занимающие полость носа и

носоглотку. Важное значение имеет степень отека слизистой оболочки полости носа, а также наличие и характер отделяемого, обнаруженного в носовых ходах. Для объективной оценки этих показателей была использована шкала Lund-Kennedy (1993 г.), в которой критерии описываются от 0 до 2, где степень распространённости полипозного процесса 0 - отсутствует, 1 – ограничен средним носовым ходом, 2 – выходит за пределы нижнего края средней носовой раковины в полость носа; отёк слизистой оболочки 0 – отсутствует, 1 – незначительный либо умеренный, 2 – полипозные изменения; отделяемое 0 – отсутствует; 1 – слизистое, 2 – густое/плотное и/или гнойное.

В ходе операции уточнялись данные о патологических изменениях в пазухах – наличие отека или полипов, отделяемого, грибковых тел. Распределение суммы баллов по шкале Lund-Kennedy в основной группе носит ненормальный характер ( $W = 0,92225$ ,  $p\text{-value} = 1,419e-05$ ), что отражено в графике 4.

График 4.

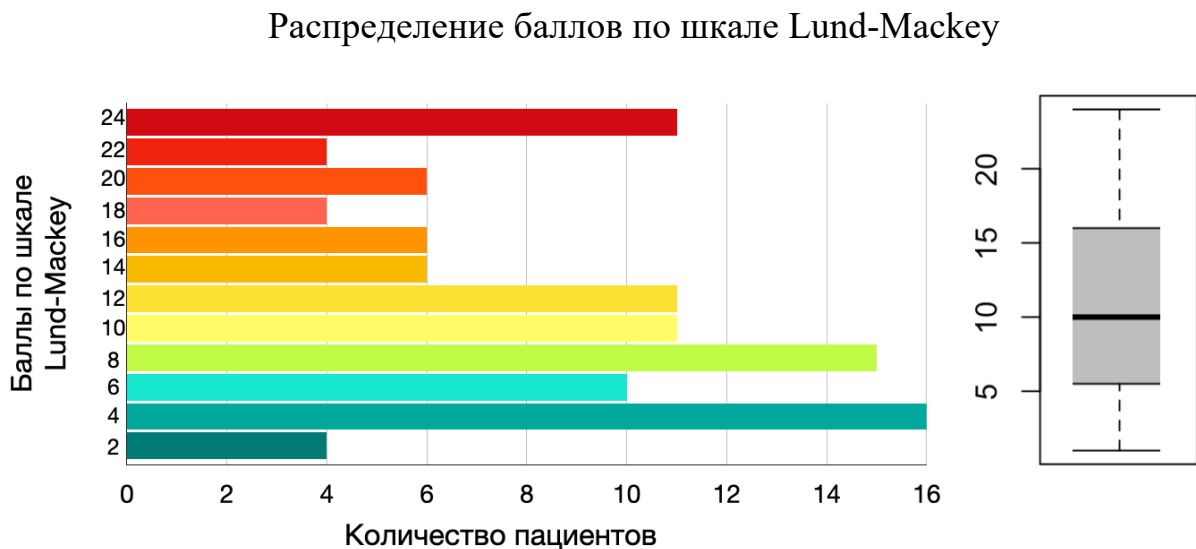


### 2.3.6. Оценка КТ ОНП

КТ ОНП выполнялась на компьютерном томографе DISCOVERY CT750 HD, просмотр снимков проводился с помощью программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer. Объективно выраженность патологического процесса оценивалась по КТ ОНП с использованием шкалы Lund-Mackay (1993 г.). Рассматривалось по отдельности состояние верхнечелюстной, лобной, клиновидной, решетчатой пазух и остиомеатального комплекса с каждой

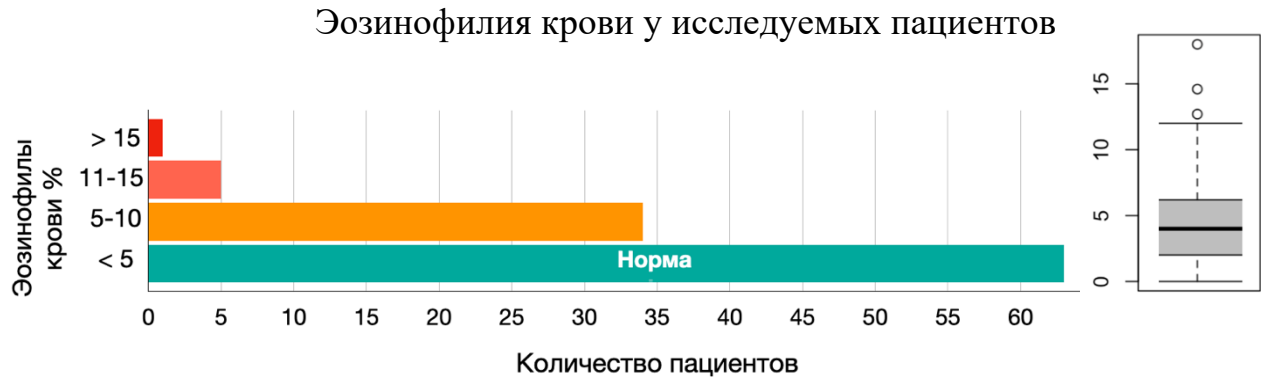
стороны, с последующей интерпретацией в виде числового эквивалента, где 0 баллов — нет патологических изменений; 1 балл — частичное затемнение; 2 балла — тотальное затемнение; за исключением остиомеатального комплекса, где возможны только два варианта: 0 — нет патологических изменений, 2 — затемнение этой области. Сумма баллов является количественным признаком и может варьировать от 0 до 24 [18, 144]. В графике 5 показано распределение количества баллов среди группы исследуемых пациентов, по критерию Шапиро-Уилка данный признак не подчиняется нормальному закону распределения ( $W = 0,91813$ ,  $p\text{-value} = 8,504e-06$ ).

График 5.



### 2.3.7. Эндотипирование

Представление об эндотипе каждого пациента складывалось на основании данных лабораторной диагностики эозинофилии крови (относительное значение; в норме до 5%) (График 6) и гистологического исследования ткани полипа. Подсчет клеток крови производился с использованием гематологического анализатора АВВОТТ Cell-Dyn 3700 (США). Эозинофилия крови является количественным признаком с негауссовским распределением ( $W = 0,90484$ ,  $p\text{-value} = 1,783e-06$ ). Гистологические препараты изготавливались по общепринятой методике на оборудовании Shendon и Leica и исследовались в микроскопе проходящего света фирмы Leica при увеличении с  $4 \times 10$  до  $40 \times 10$ .

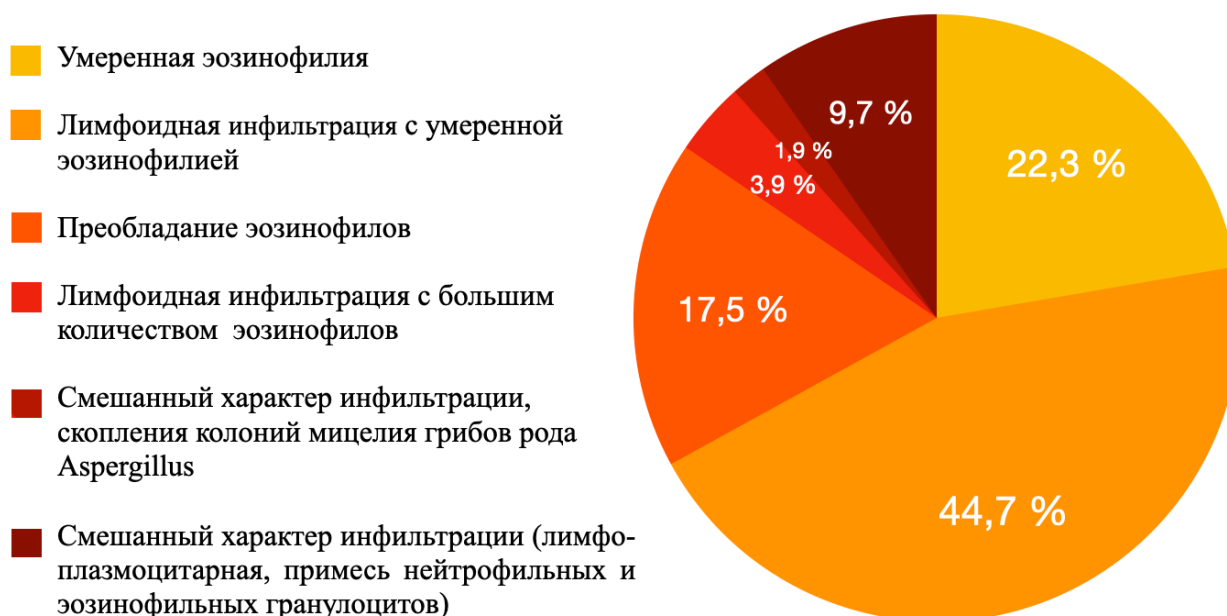


Так как до сих пор ведутся обсуждения по поводу того, какие полипы считать эозинофильными, а также увеличивается интерес к другим клеточным элементам инфильтрации полипозно-измененной ткани, морфологическая картина была представлена, как категориальный признак. Его разделение было произведено на шесть групп в зависимости от характера клеточной инфильтрации: 1. умеренная эозинофилия, 2. лимфоидная инфильтрация с умеренной эозинофилией, 3. преобладание эозинофилов, 4. лимфоидная инфильтрация с большим количеством эозинофилов, 5. смешанный характер инфильтрации, скопления колоний мицелия грибов рода *Aspergillus*, 6. смешанный характер инфильтрации (лимфо-плазмоцитарная, примесь нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов) (График 7). Методы, используемые в данном научном исследовании, были ориентированы на доступность и удобство их использования в клинической практике, поэтому расчет точного количества клеток не подразумевался.

Наиболее часто среди пациентов исследования встречалась морфологическая картина лимфоидной инфильтрации с умеренной эозинофилией (44,7%). Вопреки ожиданиям, преобладающее количество эозинофилов (3 и 4 группы) составили всего (21,4%), но рецидивирование назальных полипов в этих группах соответствовало 72% и 100% соответственно. Преобладания нейтрофильной инфильтрации назальных полипов у пациентов основной группы исследования зафиксировано не было.



Распределение пациентов по гистологической картине



### 2.3.8. Генотипирование

В качестве генетических маркеров использовались однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) генов-кандидатов, участвующих в патогенезе Th2-воспалительной реакции и в формировании ПРС и БА. Кандидаты SNPs были выбраны из источников литературы, в которых предоставлялись результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWAS). Предметом для изучения стали четыре SNPs: rs3939286 в гене *IL-33*, rs1342326 в гене *IL-33*, rs730012 в гене *LTC4S*, rs7572857 в гене *CEP68*.

Биологическим материалом, содержащим ДНК, послужила венозная кровь, забор которой осуществляется в вакуумную пробирку ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. При отсроченном анализе пробирки хранились в морозильной камере при температуре - 80°C. Затем биологический материал подвергался выделению ДНК и последующему изучению выбранных SNPsc помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Эта часть научно-исследовательской работы выполнялась в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО при участии Гришиной Е.А. и Качановой А.А.

Выделение ДНК из крови осуществлялось вручную в несколько этапов: лизис материала и сорбция ДНК, отмывка сорбента от ингибиторов, элюция ДНК. Манипуляции производились в ламинарном боксе биологической (микробиологической) безопасности класс II /тип A2/ БМБ-II-"Ламинар-С"-1,2 VIS-A-VIS (LAMSYSTEMS) с использованием набора для выделения ДНК на сорбенте «S-сорб» фирмы Синтол (лизирующий раствор, отмывочный раствор №1, отмывочный раствор №2, сорбент, элюирующий раствор), центрифуги для микропробирок, термостата, отсасывателя вакуумного, встряхивателя для микропробирок, микропипеток переменного объема на 1000, 200 и 20 мкл и наконечников к ним; штатива для пробирок 1.5-2.0 мл, микропробирок объемом 1.5-2.0 мл.

Перед процедурой выделения ДНК кровь раскапывалась в промаркированные эппендорфы по 70 мкл, одна проба оставалась пустой – контроль на предмет контаминации. Затем в них добавлялись по 300 мкл лизирующего раствора для реализации лизиса и высвобождения из клеток ДНК, смесь перемешивалась на вортексе Микроспин FV-2400 и прогревалась в TDB-120 термостате типа «драй-блок» (Biosan) при 65°C 5 минут. Сорбция ДНК достигалась добавлением в эппендорфы по 30 мкл суспензии сорбента с последующим перемешиванием содержимого на вортексе и отстаиванием на штативе 2 минуты, затем перемешивание и отстаивание 2 минуты повторялись снова. Следующие шаги заключались в отмывке сорбента и ингибиторов от ДНК с использованием отмывочных растворов, смесь перемешивалась на вортексе, далее эппендорфы центрифугировались в течение 30 сек. при 5 тыс/об., а образовавшаяся надосадочная жидкость удалялась с помощью вакуумного отсасывателя. Отмывочный раствор №1 добавлялся в количестве 300 мкл однократно, №2 – по 500 мкл дважды. Очищенный осадок подсушивался в термостате при 65°C 15 минут. Заключительным этапом осуществлялась элюция ДНК. В эппендорфы с осадком вносился элюирующий раствор по 100 мкл, получившаяся смесь перемешивалась, прогревалась при 65°C 5 минут и центрифугировалась при 13 тыс/об. в течение 2 минут. Надосадочная жидкость, содержащая ДНК,

переносилась в чистые промаркированные эппендорфы. До проведения реакции ПЦР эппендорфы с ДНК хранились при температуре -20 °С.

ПЦР в реальном времени для выбранных SNPs проводилась с использованием готовых наборов реагентов ThermoFisher: C\_\_2762168\_20 (rs3939286), C\_\_8785826\_10 (rs1342326), C\_\_644967\_30 (rs730012), C\_\_25921715\_10 (rs7572857) (Табл. 2).

Таблица 2.

Характеристики используемых наборов реактивов для ПЦР в реальном времени

SNP	Ген	Хромосома	Набор	Последовательность праймера
rs3939286	<i>IL-33</i>	9	ThermoFisher C__2762168_20	TCCACATCCCCATGGTTTGTGTTG[T/C] ]TGCTTGTAGTGGGTTGTTGTTATCT [VIC/FAM]
rs1342326	<i>IL-33</i>	9	ThermoFisher C__8785826_10	ATATAAATAAGAATAAGAGGTCATG[A/C] ]TGGTGTCTTCATGAGAAAAGATTGG [VIC/FAM]
rs730012	<i>LTC4S</i>	5	ThermoFisher C__644967_30	TGCCAGGAACAGCCTGGATGGGGAC[C/A] ]GGGAACAGATAAGGTGGGTGGAGGA[VI C/FAM]
rs7572857	<i>CEP68</i>	2	ThermoFisher C__25921715_10	TTGCTGGATTGGGACTGACCCTGGC[A/G] GCCCTCTAGAGCCACCAGCCACA[VIC/ FAM]

Разведение реагентов производилось в 40 раз (добавление к набору воды и TagMan с последующим перемешиванием и центрифугированием). Полученный раствор раскапывался по 10 мкл в эппендорфы, затем в них добавлялось по 3 мкл ДНК, одна проба отводилась под отрицательный контроль. Смесь перемешивалась на вортексе, после чего промаркированные эппендорфы помещались в амплификатор (CFX96 Touch/ Bio Rad и ДТ-Лайт/ ДНК-Технология) для ПЦР в реальном времени, в ходе которой происходили

денатурация двухцепочечных ДНК при температуре 95°C, отжиг праймеров и элонгация при температуре 72°, детекция ПЦР-продукта по мере его накопления. Для каждой пробы оценивалось свечение VIC (мутантный тип) и FAM (дикий тип) каналов (Таблица 3).

Таблица 3.

#### Дикие и мутантные типы полиморфизмов

Однонуклеотидный полиморфизм	Дикий тип (FAM)	Гетерозигота	Мутантный тип (VIC)
rs3939286	GG	AG	AA
rs1342326	TT	GT	GG
rs730012	AA	AC	CC
rs7572857	GG	AG	AA

#### 2.3.9. Динамическое наблюдение в течение года

Пациенты наблюдались после хирургического лечения в течение года для возможности оценить состояние их слизистой оболочки полости носа и ОНП, а также склонность к рецидивирующему росту назальных полипов в отдаленном послеоперационном периоде. Эндоскопические осмотры полости носа осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 месяцев с момента операции. В первый визит отмечалось, насколько полноценно произошла эпителизация слизистой оболочки, во второй – нет ли раннего рецидива ПРС, так как в этот период продолжается функциональное восстановление слизистой оболочки, и она особенно чувствительна к воздействию факторов внутренней и внешней сред [24, 27, 31]. К моменту третьего и четвертого визита пациент успевал пройти смену времен года и климатических условий, встретиться с целым рядом провоцирующих факторов (респираторные инфекции, аллергический ринит и т.д.). Рецидив ПРС фиксировался при обнаружении в полости носа единичного или множественных полипов.

### 2.3.10. Статистическая методы обработки данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных осуществлялась с помощью программного обеспечения RStudio Version 1.2.5019. При проведении научной работы были собраны как количественные (8), так и категориальные (21) данные. Нормальность распределения выборки для количественных данных проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка и/или построения графика квантилей (Q-Q). Все параметры оказались непараметрическими, поэтому при выполнении описательной статистики для них производился расчёт медианы, первого (Q1) и второго (Q2) квантилей.

При определении достоверности различий частот генотипов и аллелей между группами использовали отношения шансов, критерий  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для выявления SNPs, являющихся факторами развития ПРС, производилось сравнение между основной и контрольной группами. При оценке, к какому фенотипу и иным категориальным признакам приводит наличие мутантного аллеля осуществлялось сравнение среди основной группы.

Для выявления линейной связи между фенотипическими, эндотипическими и генетическими признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена для непараметрических величин, который был рассчитан и визуализирован с помощью пакетов "corrplot" и "ggcorrplot".

Для оценки влияния совокупности факторов на вероятность рецидивирования назальных полипов были составлены модели логистической регрессии (использовалась функция glm в Rstudio). Наиболее удачная из них была выбрана с помощью ROC-кривых и AUC с использованием пакета "ROCK".

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Распределение фенотипов в основной группе

Все пациенты основной группы были распределены на клинические фенотипы, согласно классификации Пискунова Г.З. (2003 г.), после чего была проанализирована встречаемость клинических фенотипов и их сочетаний (Таблица 4-6).

Таблица 4.

Встречаемость первого фенотипа и его сочетаний с другими фенотипами в зависимости от пола и возраста

Возраст (лет)	Пол	Первый фенотип	Сочетание первого и второго фенотипов	Сочетание первого и третьего фенотипов	Сочетание первого и четвертого фенотипов	Сочетание первого, второго и третьего фенотипов	Сочетание первого, второго и четвертого фенотипов	Сочетание первого, второго, третьего и четвертого фенотипов	Всего
До 44 (молодой)	Мужчины	14	10	1	2		1	1	29
	Женщины	8	6				1		15
45-59 (средний)	Мужчины	16	2			3	1		22
	Женщины	1	1	1	1	2			6
60-74 (пожилой)	Мужчины	1	1		2				4
	Женщины	2	2			2	1		7
<b>Всего</b>		42	22	2	5	7	4	1	83

Нарушение аэродинамики полости носа и ОНП встречалось у подавляющего большинства пациентов основной группы – 83 человека (80,6%). Причем без сочетания с другими этиопатогенетическими факторами, приведенными в классификации Г.З. Пискунова, этот фенотип был обнаружен у 42 больных (40,8%), чаще у мужчин молодого и среднего возраста (30 человек). В этом случае предполагается благоприятное течение при устранении анатомических дефектов, но, тем не менее, у 12 человек (в 28,6% случаев) произошло повторное формирование назальных полипов. Варианты сочетаний первого фенотипа с остальными оказались наиболее разнообразными (Таблица 4). Следующее по частоте встречаемости сочетание первого и второго фенотипов представлено 22 пациентами (21,4% основной группы), причем 16 из них – мужчины и женщины молодого возраста. Наличие сразу четырех фенотипов оказалось самой редкой ситуацией и было выявлено в одном случае (мужчина 40 лет).

ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП был обнаружен у 47 пациентов (45,6%) и всего у 3 человек этот этиопатогенетический фактор встретился, как единственный предрасполагающий (Таблица 5).

Таблица 5.

Встречаемость второго фенотипа и его сочетаний с другими фенотипами в зависимости от пола и возраста

Возраст (лет)	Пол	Второй фенотип	Сочетание второго и первого фенотипов	Сочетание второго и третьего фенотипов	Сочетание второго и четвертого фенотипов	Сочетание второго, первого и третьего фенотипов	Сочетание второго, первого и четвертого фенотипов	Сочетание второго, первого, третьего и четвертого фенотипов	Всего
До 44 (молодой)	Мужчины	1	10		2		1	1	15
	Женщины	1	6		2		1		10
45-59 (средний)	Мужчины	1	2	1	1	3	1		9
	Женщины		1		3	2			6
60-74 (пожилой)	Мужчины		1						1
	Женщины		2		1	2	1		6
<b>Всего</b>		3	22	1	9	7	4	1	47

ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки полости носа и ОНП зарегистрирован у 11 больных (10,7%) и только в сочетании с другими фенотипами. Наиболее распространенным вариантом оказалась совокупность третьего фенотипа с первым и вторым – 7 пациентов (в 63,6% случаев у больных с третьим фенотипом). У всех пациентов с третьим фенотипом грибковое поражение слизистой оболочки было локализовано в верхнечелюстных пазухах, и практически все эти больные указали на то, что симптоматика появилась после стоматологического лечения. То есть триггером полипозного процесса оказывалось именно грибковое поражение слизистой оболочки полости носа и ОНП.

Встречаемость четвертого фенотипа и его сочетаний с другими фенотипами в зависимости от пола и возраста

Возраст (лет)	Пол	Четвертый фенотип	Сочетание четвертого и первого фенотипов	Сочетание четвертого и второго фенотипов	Сочетание четвертого, первого и второго фенотипов	Сочетание четвертого, первого, второго и третьего фенотипов	Всего
До 44 (молодой)	Мужчины	1	2	2	1	1	7
	Женщины	2		2	1		5
45-59 (средний)	Мужчины	2		1	1		4
	Женщины	1	1	3			5
60-74 (пожилой)	Мужчины		2				2
	Женщины				1		1
75-90	Женщины			1			1
<b>Всего</b>		6	5	9	4	1	25

Пациенты с БА в анамнезе составили 25 человек (24,3%), причём у 76% из них в сочетании с другими фенотипами. Непереносимость НПВС отмечалась у 18 человек, 17 из которых имели классическую аспириновую триаду, и только у одного были зафиксированы назальные полипы с непереносимостью НПВС без установленной БА, кроме того, в течение года у него не было обнаружено рецидива ПРС. Атопическая БА встретилась у 8 человек (32%), инфекционно-зависимая – у 3 больных (12%), а преобладающим характером БА являлся смешанный – 14 человек (56%).

В большинстве случаев пациенты отмечали, что первой появилась симптоматика БА (16 человек, 64%), формирование назальных полипов происходило в разные сроки с момента постановки диагноза. Самый длинный период между этими событиями, который был зафиксирован среди участников исследования, составил 31 год, в среднем же на присоединение ПРС в качестве сопутствующей патологии уходило несколько лет, в 1 случае месяцы и еще в 1 - БА и ПРС проявили себя одновременно (2%). У 8 пациентов (32%) сначала дебютировал ПРС и лишь потом стали появляться приступы удушья, срок между этими событиями в среднем составлял до 5 лет.

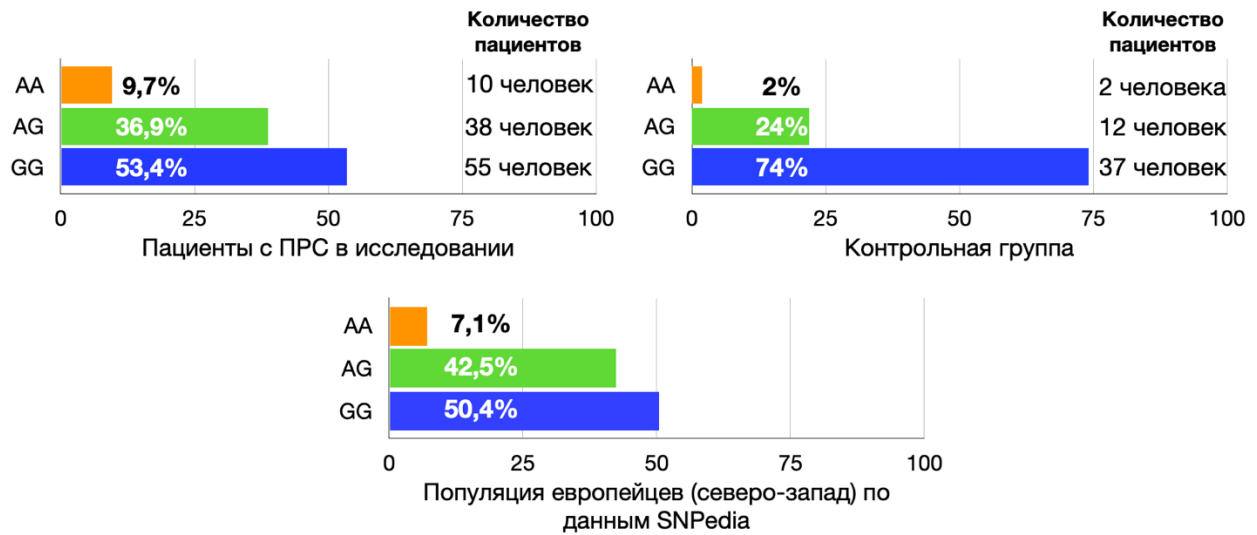


### 3.2. Генотипирование основной и контрольной группы

На графиках 8-11 отражена встречаемость аллелей изучаемых SNPs в основной и контрольной группах, а также в популяции европейцев.

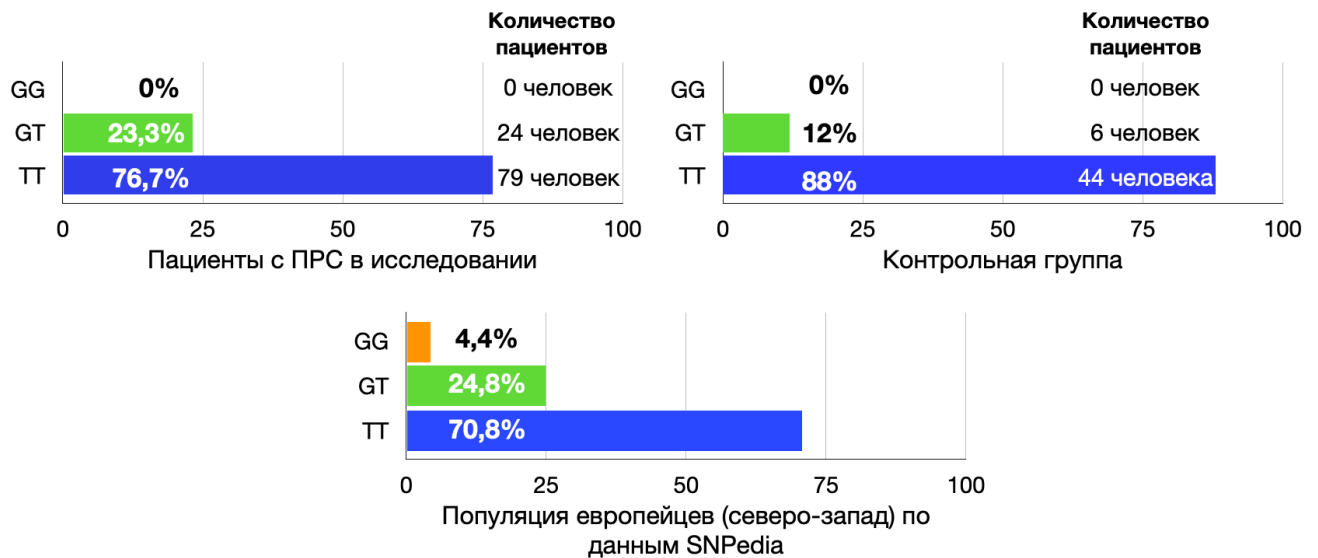
График 8.

#### Встречаемость rs3939286



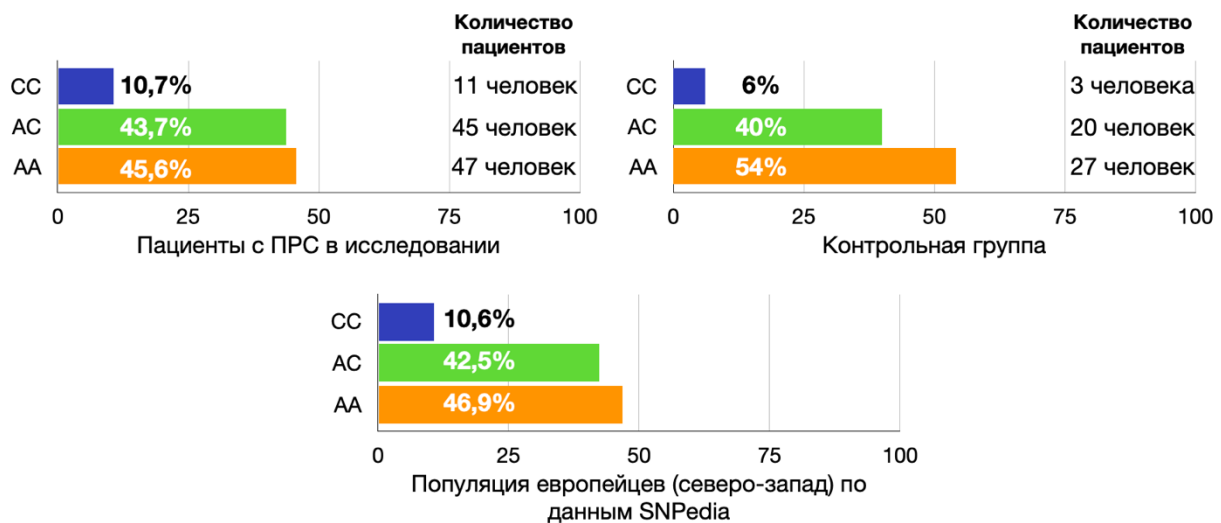
*Пояснение: AA – мутантный тип (VIC); GG – дикий тип (FAM); AG – гетерозигота. Мутантный вариант полиморфизма rs3939286 чаще встречается в группе пациентов с ПРС, чем в группе контроля и в данных ресурса SNPedia (<https://snpedia.com>), для сравнения этого и других полиморфизмов была выбрана европейская популяция, так как отечественных данных нет.*

## Встречаемость rs1342326



*Пояснение: GG – мутантный тип (VIC); TT – дикий тип (FAM); GT – гетерозигота. Мутантный вариант полиморфизма rs1342326 не встретился в исследовании. Тем не менее, G-аллель в большей степени представлен именно среди пациентов, страдающих ПРС, при сравнении с контрольной группой.*

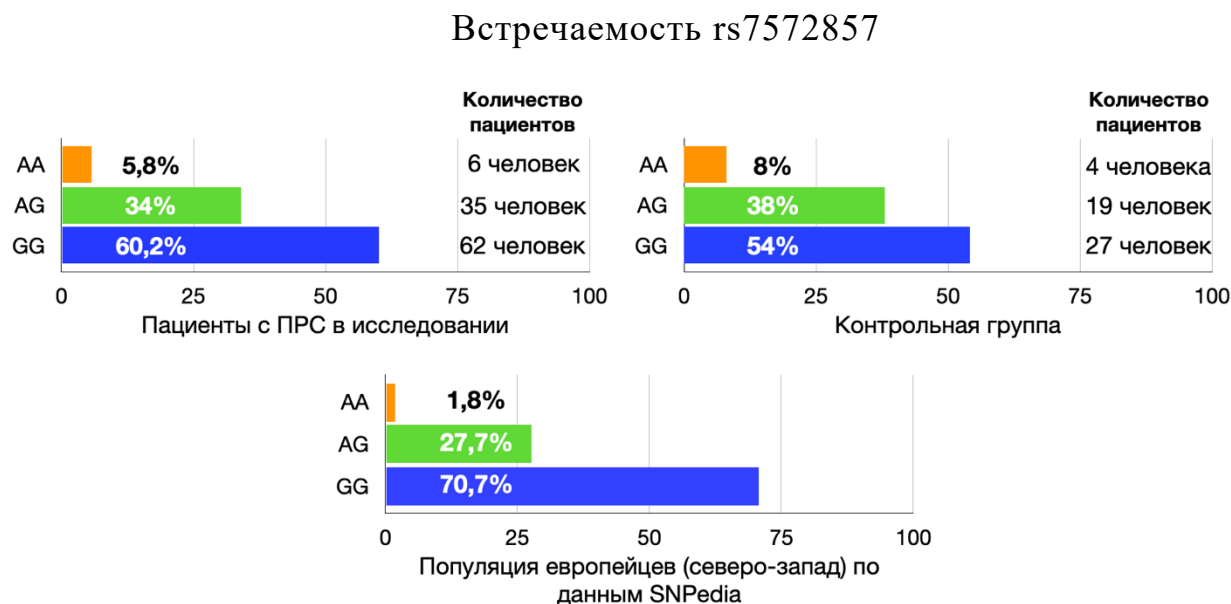
## Встречаемость rs730012



*Пояснение: CC – мутантный тип (VIC); AA – дикий тип (FAM); AC – гетерозигота. C-аллель rs730012 приблизительно в равных процентных*

соотношениях встречается как в группе больных, так и среди европейской популяции, но при сравнении пациентов с группой контроля можно сделать вывод о преобладании генотипов CC среди больных ПРС.

График 11.



*Пояснение: AA – мутантный тип (VIC); GG – дикий тип (FAM); AG – гетерозигота. Встречаемость мутантного типа в группе контроля незначительно (на 2,2%) превысила встречаемость среди пациентов. В европейской популяции A-аллель rs7572857 встречается реже.*

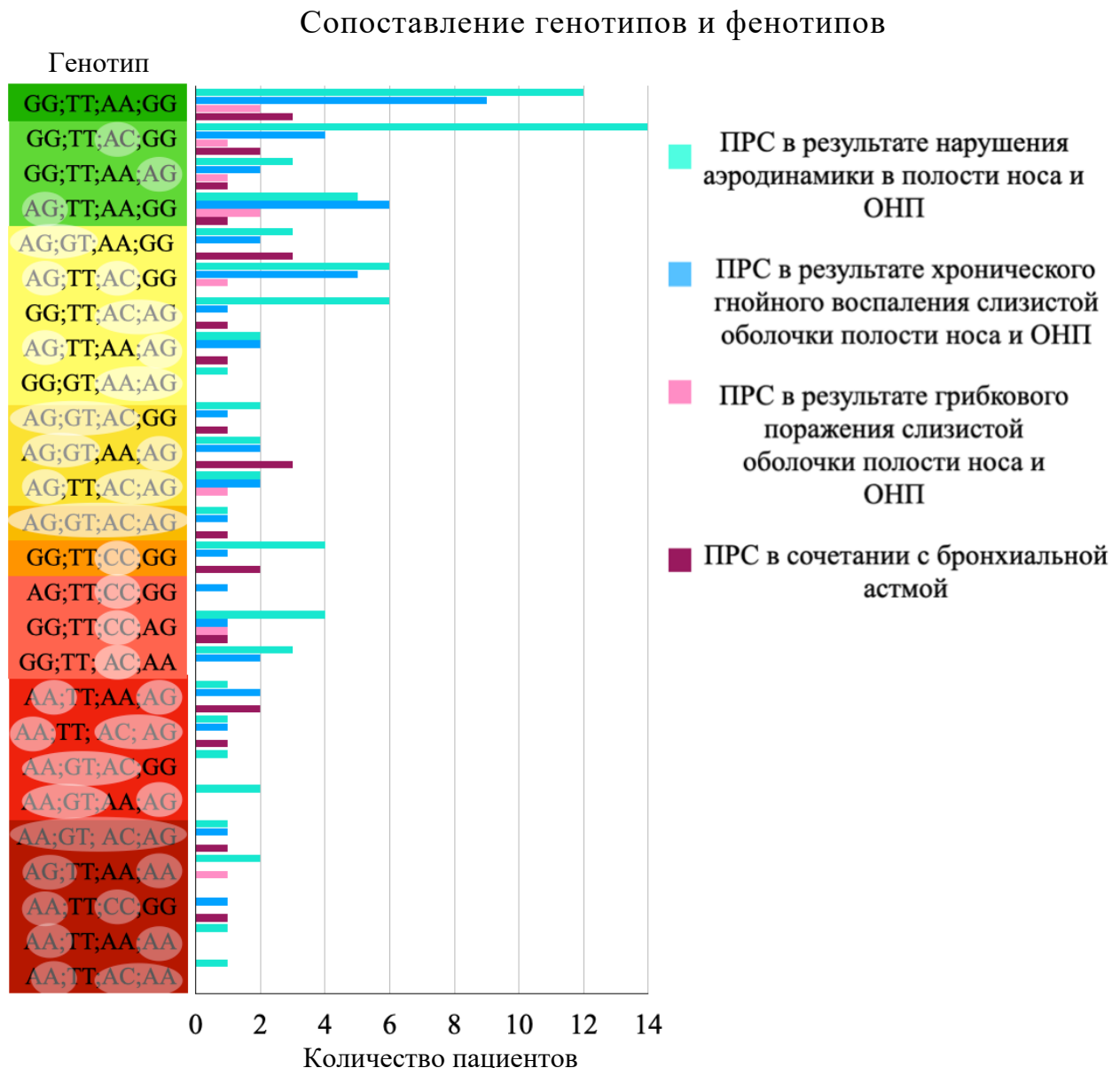
Распределение частот аллелей изученных SNPs в группе больных и здоровых индивидов соответствовало ожидаемому по равновесию Харди–Вайнберга.

Каждый пациент мог быть отнесен к нескольким фенотипам одновременно, но лишь к одному генотипу. Из графика 12 видно, что в его верхней части (генотипы, отмеченные зелеными цветами), где SNPs представлены диким типом, либо единичными мутантными аллелями, резко преобладают именно первый и второй фенотипы. Причем с появлением единичных мутантных аллелей, особенно в rs3939286 (AG), увеличивается частота встречаемости второго фенотипа. Встречаемость третьего фенотипа также выше именно в верхней части графика. Во-первых, данная закономерность обусловлена высокой частотой встречаемости аллелей дикого типа, а во-вторых, косвенно свидетельствует о том, что формирование полипозного процесса могло

происходить с большим вкладом именно внешних факторов, нежели биологических дефектов.

Четвертый фенотип практически равномерно распределен по всей высоте графика, но в связи с тем, что каждый генотип с преобладанием мутантных аллелей встречается редко (от 1 до 4 пациентов основной группы), можно сделать вывод о том, что у больных с наличием мутантных аллелей в изучаемых SNPs шансы развития БА выше, чем у пациентов с диким типом SNPs.

График 12.

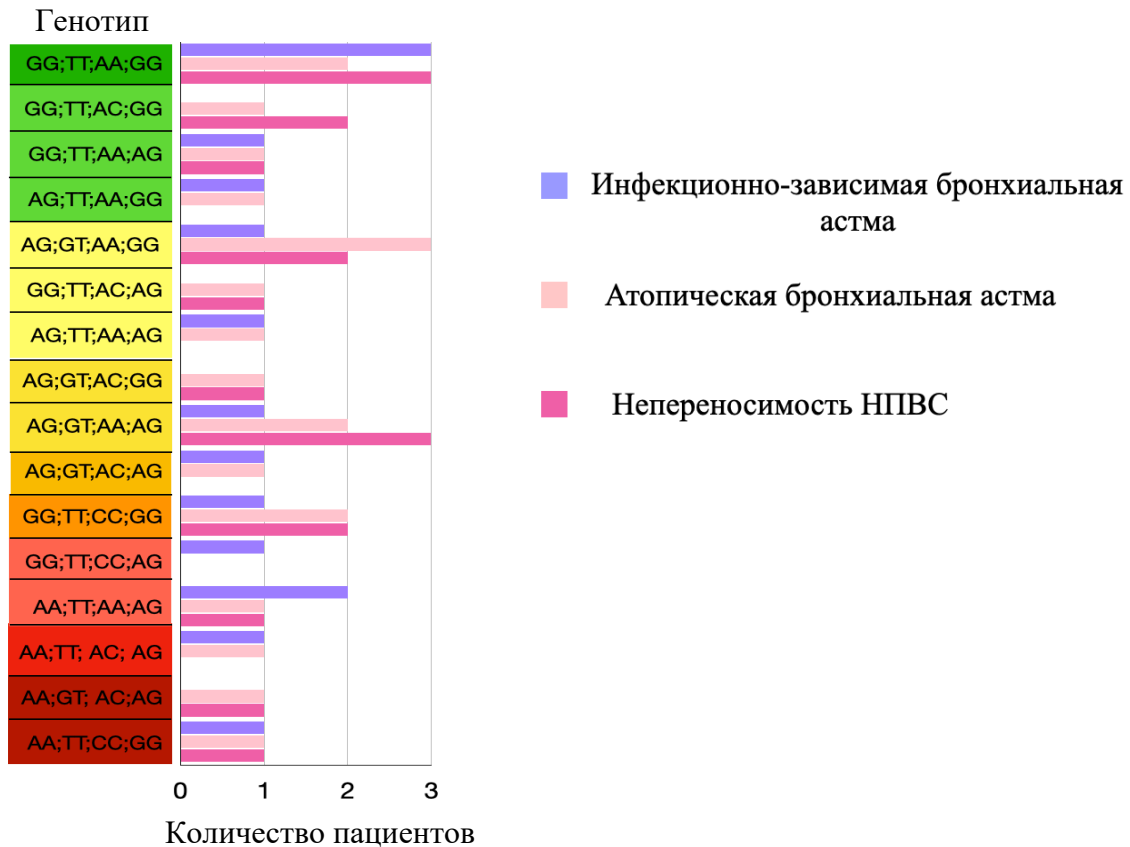


Пояснение: Последовательности SNPs указаны в очерёдности: rs3939286 в гене IL-33, rs1342326 в гене IL-33, rs730012 в гене LTC4S, rs7572857 в гене CEP68. SNPs с мутантными аллелями выделены.

Отдельно были проанализированы генотипы пациентов с ПРС, имеющие различные формы бронхиальной астмы (График 13).

График 13.

Генотипы пациентов, страдающих ПРС в сочетании с бронхиальной астмой



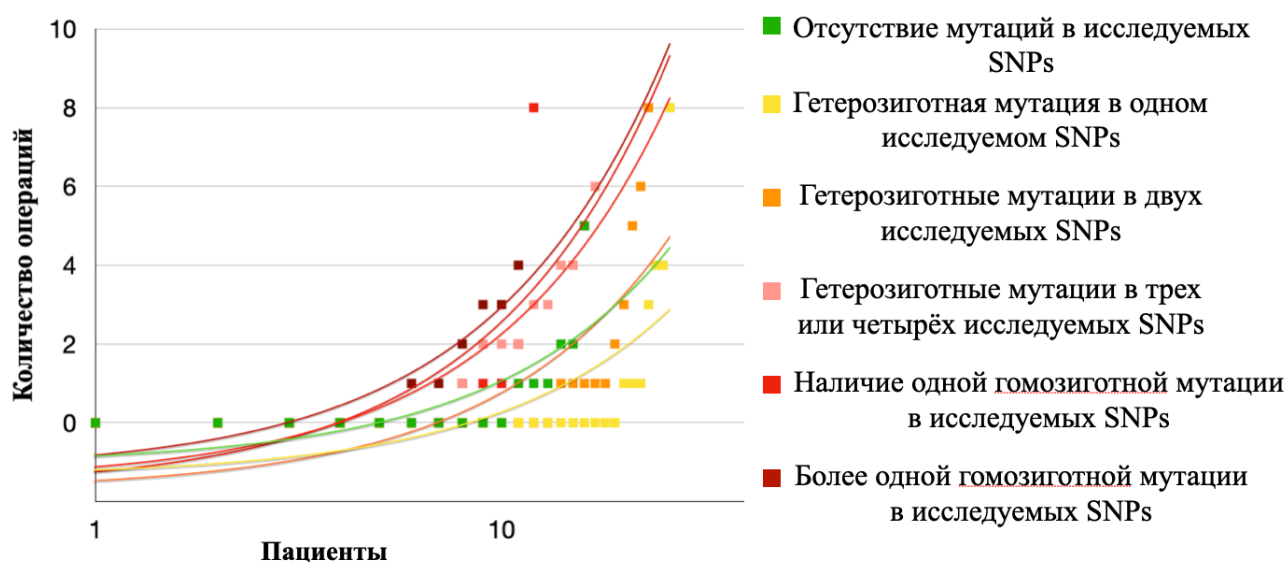
На графике 14 отражена взаимосвязь изучаемых SNPs со склонностью к рецидивирующему росту назальных полипов и необходимостью в хирургическом лечении.

Группа пациентов с отсутствием мутантных аллелей по изучаемым SNPs (отмечена зеленой линией на графике) разделилась на 2 части – одна из них с благоприятным течением патологии (9 человек), все пациенты имели нарушение аэродинамики полости носа и небольшое количество предрасполагающих к ПРС факторов; а другая с наличием БА или предпосылками к её развитию (7 человек), в двух из трех случаев БА сочетается с непереносимостью НПВС - очевидно, что у таких пациентов есть мутации в других SNPs, которые не вошли в исследование, что является стимулом для продолжения научного поиска. После

хирургической коррекции анатомического дефекта, нарушающего аэродинамику в полости носа, в группе пациентов (9 человек) с небольшим количеством предрасполагающих к ПРС факторов и отсутствием мутантных аллелей наблюдалась длительная ремиссия без использования иГКС. Это подтверждает, что ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП является самостоятельным клиническим фенотипом с благоприятным прогнозом.

График 14.

Влияние генетических факторов на фенотип ПРС и склонность к рецидивирующему росту назальных полипов



С увеличением количества мутантных аллелей в изучаемых SNPs резко нарастает количество анамнестических отягощающих факторов, а также частота рецидивов назальных полипов - 62,8%, и наличие БА - 37,2% (частота встречаемости БА среди пациентов, участвующих в исследовании, в целом - 24,3%). Обращает на себя внимание, что эта тенденция усиливается при сочетании мутаций в rs3939286, особенно его гомозиготный вариант, и rs1342326 в гене *IL-33*.

### 3.3. Результаты динамического годового наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде

В исследовании приняли участие пациенты как с впервые выявленным ПРС – 60 человек (58,3%), именно в этой группе было наиболее важно нахождение лиц, предрасположенных к рецидивированию назальных полипов с целью ранней профилактики этого процесса; а также больные с длительным анамнезом заболевания и неоднократными операциями по поводу него в анамнезе – 43 человека (41,7%), эта группа являлась основополагающей для обнаружения наиболее значимых факторов в прогнозировании тяжелого течения ПРС. Из впервые выявленных больных в течение года рецидив был зафиксирован у 8 пациентов (7,8%) (Таблица 7).

Таблица 7.

Характеристики пациентов с впервые выявленным ПРС, у которых в ходе годового динамического наблюдения был обнаружен рецидив

Пациент.№	Фенотип	Обнаружение рецидива	Количество рецидивов	Лечение*	Исход	Генотип
1 (6)	1	1 месяц	1	<b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия	ремиссия	GG TT CC GG
2 (8)	1	3 месяца	2	<b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия, антилейкотриеновые препараты	ремиссия	AG TT AC GG
3 (15)	1+2+3	3 месяца	3	<b>Хирургическое:</b> удаление солитарных полипов под местной анестезией <b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия, антилейкотриеновые препараты, системные ГКС (короткий курс), кларитромицин (длительный курс)	нестойкая ремиссия	GG TT AC GG
4 (19)	1+4 (НПВП)	3 месяца	2	<b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия, антигистаминные препараты, муколитики, антилейкотриеновые препараты	ремиссия	AA GT AC AG

5 (41)	1	3 месяца	2	<b>Хирургическое:</b> удаление солитарных полипов под местной анестезией <b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия	ремиссия	<b>AG GT</b> AA GG
6 (49)	1	6 месяцев	2	<b>Хирургическое:</b> удаление солитарных полипов под местной анестезией <b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия, муколитики	ремиссия	GG TT AC AA
7 (67)	4 (НПВС)	12 месяцев	1	<b>Медикаментозное:</b> увеличение дозы иГКС, ирригационная терапия, антигистаминные препараты, антилейкотриеновые препараты	ремиссия	<b>AG GT</b> AC GG
8 (89)	2+4 (НПВС)	3 месяца	4	<b>Хирургическое:</b> удаление солитарных полипов под местной анестезией <b>Медикаментозное:</b> промывание ОНП, ирригационная терапия, антилейкотриеновые препараты, антигистаминные препараты, муколитики, системные ГКС (короткий курс)	нестойкая ремиссия	GG TT AA GG

*Пояснение: \*- лечение подбиралось индивидуально, согласно рекомендациям EPOS 2012, EPOS 2020, монографии Пискунова Г.З. «Полипозный риносинусит» (2016). Изначально повышалась дозировка иГКС до максимальной, а также назначалась ирригационная терапия. При наличии солитарных молодых полипов производилось их удаление под местной анестезией. Наличие выраженных симптомов аллергического ринита (при невозможности элиминации аллергена) купировалось антигистаминными препаратами. При слабой эффективности проводимых мер пациентам с С-аллелем в rs730012 (гене LTC4S) были рекомендованы антилейкотриеновые препараты (с положительной динамикой у 3 пациентов из 5). Обнаружение густого муцина при эндоскопическом осмотре*



*полости носа корригировалось коротким курсом муколитиков и промыванием ОНП физиологическом раствором. Если положительная динамика не была достигнута (2 пациента), назначались системные ГКС коротким курсом, в 1 из случаев эти меры не дали пролонгированного эффекта – было использовано длительное назначение кларитромицина.*

Из Таблицы 7 видно, что чаще всего рецидив регистрировался у пациентов во время 2 явки - на 3 месяц с момента эндоскопической полисинусотомии (5 случаев, 62,5%), практически у всех больных были обнаружены мутантные аллели в исследуемых полиморфизмах (7 из 8). Единственный случай в этом примере без мутаций по исследуемым SNPs (№8 в Таблице 7) представлен больной с аспириновой триадой и большим количеством биологических дефектов, включая поливалентную аллергию, в том числе и на лекарственные препараты; псевдомембранозный колит; язвенную болезнь желудка. В связи с чем рационально проведение исследований по расширению генетической панели ПРС. Большинство пациентов с наличием С-аллеля имели положительную динамику при назначении антилейкотриеновых препаратов, что также требует дальнейшего изучения.

Динамическое наблюдение за пациентами в течение года позволило выявить группу пациентов наиболее склонных к рецидивам назальных полипов, вовремя скорректировать терапию, улучшить качество жизни пациентов (оценивалось по сумме баллов за каждый симптом по шкале ВАШ) и избежать необходимости хирургического лечения под наркозом.

Из пациентов с предшествующим анамнезом хирургических вмешательств по поводу ПРС рецидив назальных полипов за год был выявлен у 17 больных, в одном из случаев, несмотря на консервативное лечение, потребовалась эндоскопическая полисинусотомия.

Таким образом, из 103 пациентов у 25 (24,3 %) возник рецидив назальных полипов в первый год после хирургического лечения, из них только одной больной (4%) с аспириновой триадой потребовалось повторное хирургическое

вмешательство, но в этом случае был достигнут хороший клинический результат с возвращением обоняния впервые за 8 лет.

Из этих 25 пациентов мутантные аллели в изучаемых SNPs были обнаружены у 23.

### 3.4. Отношения шансов развития ПРС на основании генетического скрининга

Выявление определенных аллелей изучаемых SNPs в качестве факторов риска развития ПРС, его фенотипов, рецидивов назальных полипов и предрасполагающих фоновых состояний вычислялось с помощью отношения шансов (OR) по формуле:

$$OR = (A/B)/(C/D) = (A \times D)/(B \times C), \text{ где}$$

A – наступление предполагаемого исхода при наличии мутантного аллеля;

B – наступление предполагаемого исхода при отсутствии мутантного аллеля;

C – отсутствие предполагаемого исхода при наличии мутантного аллеля;

D – отсутствие предполагаемого исхода при отсутствии мутантного аллеля.

Доверительный интервал (CI) был принят равным 95%; а уровень значимости (p-value) <0,05 (Таблицы 8-10).

Таблица 8.

Оценка исследуемых SNPs в качестве факторов риска развития ПРС и предрасположенность к рецидиву назальных полипов

	ПРС			Рецидив		
	Пациенты и группа контроля			Сравнение среди пациентов		
	OR	95%, CI	p-value	OR	95%, CI	p-value
<b>rs3939286A-аллель</b> (GA+AA)	<b>2,484</b>	<b>1,184-5,212</b>	<b>0,0235</b>	2,833	1,068-7,276	0,1884
<b>rs3939286AA</b>	5,269	0,655-42,368	0,1074	1,744	0,462-6,590	0,5142
<b>rs1342326G-аллель</b> (GT)	2,228	0,847-5,863	0,1344	<b>2,788</b>	<b>1,068-7,276</b>	<b>0,04848</b>
<b>rs730012C-аллель</b>	1,399	0,710-2,755	0,4242	1,769	0,481-2,292	0,1579
<b>rs730012CC</b> (CC+AC)	1,873	0,438-7,041	0,3763	1,367	0,390-4,799	0,7586
<b>rs7572857A-аллель</b> (AG+AA)	0,776	0,393-1,535	0,5797	1,769	0,798-3,925	0,2344

<b>rs7572857AA</b>	0,711	0,191-2,644	0,7291	2,311	0,404-13,216	0,4343
--------------------	-------	-------------	--------	-------	--------------	--------

Из Таблицы следует, что наличие у пациента А-аллеля rs3939286 является фактором риска развития ПРС: OR=2,484 (95% CI, 1,184-5,212, p-value = 0,0235), а G-аллель rs1342326 предрасполагает к рецидивирующему росту полипов: OR=2,788 (95% CI, 1,068-7,276, p-value = 0,04848).

Таблица 9.

Оценка исследуемых SNPs в качестве факторов риска формирования второго, третьего и четвертого клинических фенотипов

	Хроническое гнойное воспаление			Грибковая инфекция			БА		
	Сравнение среди пациентов			Сравнение среди пациентов			Сравнение среди пациентов		
	OR	95%, CI	p-value	OR	95%, CI	p-value	OR	95%, CI	p-value
<b>rs3939286A-аллель (GA+AA)</b>	<b>2,250</b>	<b>1,019-4,967</b>	<b>0,044</b>	4,167	0,768-22,606	0,1114	2,556	1,005-6,497	0,06747
<b>rs3939286AA</b>	0,775	0,205-2,929	0,7651	-	-	-	3,650	0,961-13,865	0,05995
<b>rs1342326G-аллель (GT)</b>	0,401	0,150-1,075	0,09195	-	-	-	<b>3,048</b>	<b>1,136-8,179</b>	<b>0,04574</b>
<b>rs730012C-аллель (CC+AC)</b>	0,569	0,260-1,248	0,2252	2,126	0,450-10,041	0,4068	0,576	0,232-1,429	0,3343
<b>rs730012CC</b>	0,651	0,178-2,377	0,5667	0,233	0,027-2,014	0,2424	1,932	0,515-7,243	0,4583
<b>rs7572857A-аллель (AG+AA)</b>	0,640	0,287-1,426	0,3721	0,585	0,108-3,167	0,7086	1,560	0,628-3,871	0,3543
<b>rs7572857AA</b>	0,578	0,101-3,304	0,6707	-	-	-	-	-	-

G-аллель rs1342326 гена *IL-33* увеличивает риск развития БА (четвертый фенотип) среди пациентов, страдающих ПРС: OR=3,048 (95% CI, 1,136-8,179, p-value = 0,04574).

Носительство А-аллеля rs3939286 статистически значимо способствует формированию хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП (второй фенотип ПРС), что может быть обусловлено функциями субстрата гена *IL-33*, являющегося врожденным цитокином и принимающего

участие в первой линии защиты от воздействия инфекционных агентов и аллергенов. Генотип GA rs3939286 имеет благоприятный прогноз в случае устранения очага гнойной инфекции посредством назначения адекватной медикаментозной терапии и ухода за полостью носа и ОНП, включающем промывание ОНП до чистых вод после эндоскопической полисинусотомии и восстановления нормальной аэродинамики полости носа хирургическим путем. Но генотип AA того же полиморфизма сопровождается крайне тяжелым течением с частыми гнойными обострениями, рецидивирующим ростом назальных полипов (7 случаев, 70%) и развитием БА с инфекционно-зависимым и аллергическим компонентами. Формирование такой клинической картины может быть обусловлено способностью IL-33 индуцировать Th-2 иммунный ответ с привлечением эозинофилов. У 7 из 10 пациентов основной группы с вариантом AA rs3939286 отмечается повышение эозинофилии крови. По результатам гистологического исследования назальных полипов у 3 из 10 этих больных выявлено преобладание эозинофилов, а у 4 - смешанный характер инфильтрации (лимфо-плазмодитарная, примесь нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов). Очевидно, наличие гомозиготного мутантного варианта rs3939286 способно запускать несколько патофизиологических механизмов, затрагивающих, как Th2 тип иммунного ответа, так и Th1. В связи с тем, что в таблице 9 значение p-value для OR развития БА при этой последовательности rs3939286 составило 0,05995 и CI пересек 1, что может быть связано с малым количеством пациентов, имеющих такой генотип, статистическая значимость данного варианта рассмотрена в пункте 3.6.2.

Значение исследуемых SNPs как факторов риска формирования атопии и  
АР

	Сезонный АР			Круглогодичный АР			Иные виды атопии		
	Сравнение среди пациентов			Сравнение среди пациентов			Сравнение среди пациентов		
	OR	95%, CI	p-value	OR	95%, CI	p-value	OR	95%, CI	p-value
<b>rs3939286A-аллель (GA+AA)</b>	0,648	0,289-1,441	0,3856	<b>4,348</b>	<b>1,821-10,380</b>	<b>0,001377</b>	2,063	0,915	0,1207
<b>rs3939286AA</b>	1,056	0,279-4,000	0,937	3,150	0,827-12,004	0,1009	1,157	0,305-4,390	0,831
<b>rs1342326G-аллель (GT)</b>	2,276	0,900-5,756	0,1284	<b>3,627</b>	<b>1,404-9,370</b>	<b>0,01247</b>	2,038	0,806-5,154	0,2013
<b>rs730012C-аллель (CC+AC)</b>	0,538	0,241-1,200	0,1874	0,588	0,261-1,325	0,2807	0,895	0,401-1,998	0,9476
<b>rs730012CC</b>	0,557	0,139-2,240	0,5142	0,163	0,020-1,328	0,09545	1,490	0,422-5,258	0,7376
<b>rs7572857A-аллель (AG+AA)</b>	<b>4,896</b>	<b>2,081-11,516</b>	<b>0,000396</b>	1,603	0,704-3,651	0,2874	0,978	0,432-2,217	0,4482
<b>rs7572857AA</b>	1,622	0,311-8,460	0,6897	1,939	0,371-10,144	0,6667	1,771	0,339-9,253	0,6787

Был получен статистически значимый результат при подсчете отношения шансов формирования у пациентов с ПРС сезонного АР при наличии А-аллеля rs7572857 OR=4,896 (95% CI, 2,081-11,516, p-value = 0,000396). К кАР предрасполагали А-аллель rs3939286 OR=4,348 (95% CI, 1,821-10,380, p-value = 0,001377) и G-аллель в rs1342326 OR=3,627 (95% CI, 1,404-9,370, p-value = 0,01247).

Таким образом, SNPs гена *IL-33* могут расцениваться как генетические маркеры развития ПРС у здоровых лиц (А-аллель rs3939286), а также они предрасполагают формирование определенных фенотипов болезни: ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП (А-аллель rs3939286); ПРС в сочетании с бронхиальной астмой (G-аллель rs1342326). Кроме того, наличие мутантного аллеля в этих полиморфизмах способствует развитию круглогодичного аллергического ринита у пациентов с

ПРС. Такие результаты могут быть обусловлены разнообразием эффектов, вызываемых IL-33, включая его возможности алармина и одного из цитокинов врожденного иммунитета, которые запускают Th2 тип воспаления.

Вопреки ожиданиям, SNPs, ассоциированные в пульмонологических исследованиях с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием, не проявили себя как факторы риска формирования ПРС в сочетании с бронхиальной астмой, но А-аллель rs7572857 в гене *CEP68* показал себя, как предвестник сезонного аллергического ринита у пациентов с ПРС. Тем не менее, из 18 больных с непереносимостью НПВС 13 (72%) всё же имели мутантные аллели по rs730012 и/или rs7572857. Отсутствие статистически значимых результатов в данном случае может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов с БА (25 человек) и непереносимостью НПВС (18 человек), а также особенностями распространения мутантных аллелей этих SNPs в популяции населения России. У 37 человек (74%) контрольной группы было зафиксировано наличие мутации (преимущественно гетерозиготной – 30 человек, 60%) в одном или обоих SNPs. Тем не менее, у всех пациентов с гомозиготным вариантом мутаций (11 человек по rs730012 и 6 человек по rs7572857) был обнаружен целый ряд биологических дефектов и анамнестических особенностей:

1. аспирином-индуцированное респираторное заболевание: 3 человека;
2. частое рецидивирование назальных полипов: 8 человек (до 9 эндоскопических полисинусотомий в анамнезе); у 2 из этих пациентов рецидив был зафиксирован впервые в ходе динамического наблюдения менее чем через полгода с момента операции; остальные 9 пациентов с впервые выявленными назальными полипами проходят динамическое наблюдение;
3. заболевания легких: 8 пациентов, из них БА - 4; ХОБЛ - 3; пневмофиброз - 2; спонтанный пневмоторакс в анамнезе – 1; ТЭЛА в анамнезе - 1;
4. аллергия: крапивница - 1; отек Квинке - 2 (в обоих случаях на морепродукты); контактный дерматит и псевдоаллергическая реакция на холод – 1; поллиноз с баллами по ВАШ 10 – 3;

5. БА у близких родственников - 2;
6. ПРС у близких родственников - 4;
7. эндокринные нарушения: медикаментозный климакс - 2 больные (40 и 47 лет); диффузный токсический зоб с проведением радио-йод терапии–1; сахарный диабет II типа – 1.

У одной из пациенток с генотипом AC rs730012 (гетерозиготная мутация); AA rs7572857 (монозиготная мутация) дебютом заболевания стал одонтогенный гайморит вследствие попадания инородного тела в верхнечелюстную пазуху, он спровоцировал одностороннее формирование назальных полипов. После успешно проведенной эндоскопической операции с полным удалением мицетомы в течение года в полости носа и ОНП больной развился уже двусторонний полипозный процесс. Имея данные по генотипу в момент первого обращения, оториноларинголог мог прогнозировать такой исход, рекомендовать пациентке динамическое наблюдение, использовать медикаментозную терапию для профилактики необходимости повторного хирургического вмешательства.

В связи с этим необходимо дальнейшее изучения роли SNPs rs730012 и rs7572857 у пациентов с ПРС.

### **3.5. Линейные взаимосвязи фенотипических, эндотипических, генотипических признаков полипозного риносинусита**

Существование линейных связей для оцениваемых фенотипических, эндотипических и генотипических признаков было проанализировано с помощью коэффициента корреляции Спирмена (Рисунок 1).

При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока (Таблица 11).

Таблица 11.

Анализа силы связи между переменными

<b>Значение</b>	<b>Интерпретация</b>
от 0 до 0,3	очень слабая
от 0,3 до 0,5	Слабая
от 0, 5 до 0,7	Средняя
от 0,7 до 0, 9	Высокая

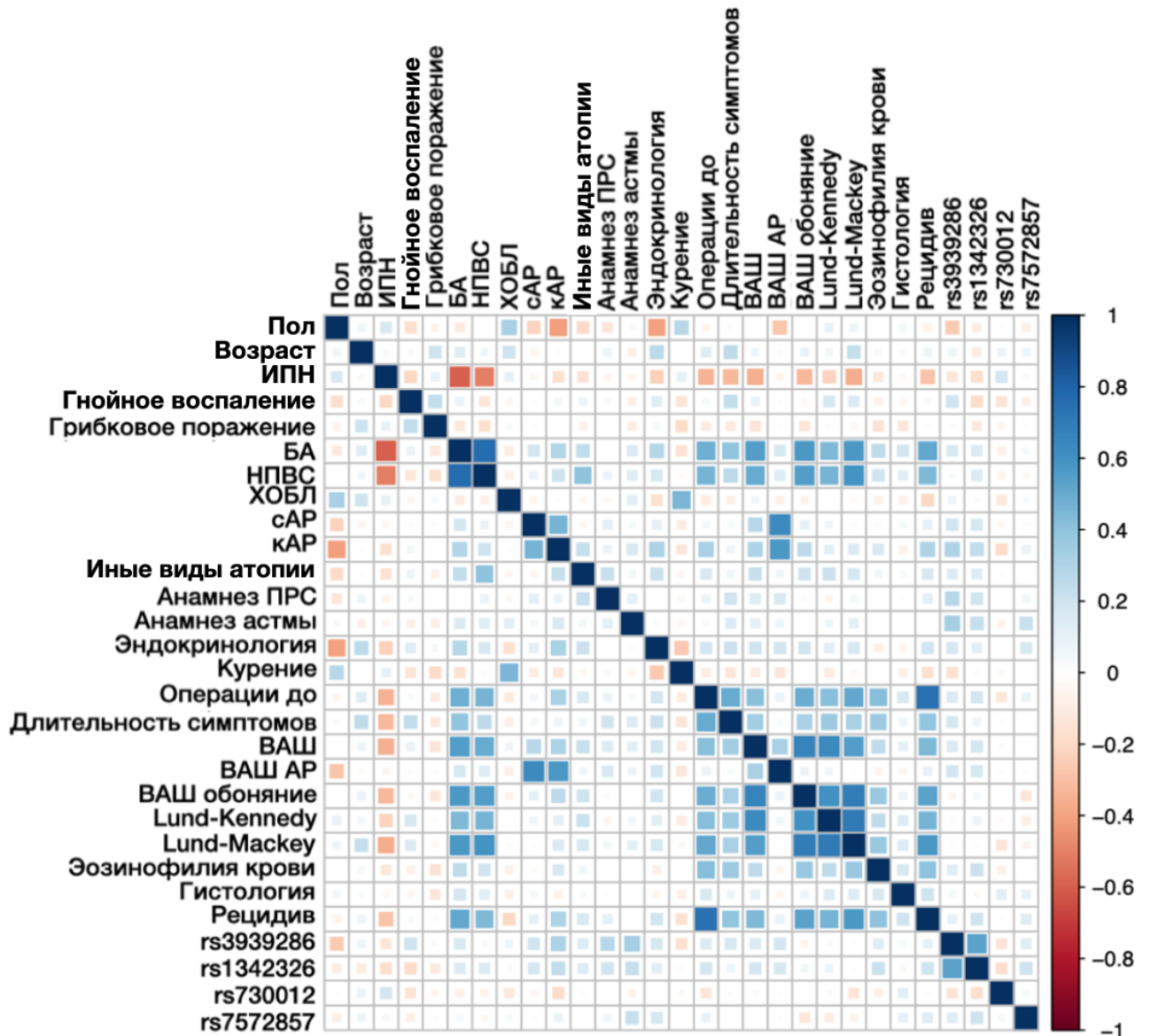


Рисунок 1. Корреляционная матрица фенотипических, эндотипических и генотипических признаков.

Пояснение: ИПН – (искривление перегородки носа) ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух (первый фенотип); Гнойное воспаление – ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (второй фенотип); Грибковое поражение - ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки (третий фенотип); БА - ПРС в сочетании с бронхиальной астмой (четвертый фенотип); НПВС - непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов; ХОБЛ – хронический обструктивный



*бронхит; сАР – сезонный АР; кАР – круглогодичный АР; Анамнез ПРС – наличие у близких родственников ПРС, Анамнез БА - наличие у близких родственников; Эндокринология – заболевания эндокринной системы; Операции до – количество хирургических вмешательств по поводу ПРС; Длительность симптомов – количество лет с момента появления первых симптомов; ВАШ – общие баллы выраженности симптомов по шкале ВАШ; ВАШ АР – выраженность симптомов АР по шкале ВАШ; ВАШ обоняние – выраженность потери обоняния по шкале ВАШ; Рецидив – наличие в анамнезе хотя бы одной операции, после которой было зафиксировано образование полипов. Шкала справа иллюстрирует степень корреляции: синий цвет – очень высокая положительная; красный цвет – очень высокая отрицательная.*

В строке искривление перегородки носа (нарушения аэродинамики полости носа и ОНП) можно пронаблюдать отрицательную корреляцию со многими параметрами, характеризующими тяжесть протекания ПРС, например, с БА (-0,58082452) и непереносимостью НПВС (-0,48504243), анамнезом предшествующих операций по поводу назальных полипов (-0,31528151), длительностью симптомов (-0,29828567), суммой баллов всех симптомов по шкале ВАШ (-0,35510865) и конкретно обоняния (-0,30627890), баллами по шкалам Lund-Mackey (-0,35077204) и Lund-Kennedy (-0,24792198), рецидивами (-0,26958733). Это свидетельствует о том, что ПРС, формирующийся вследствие нарушения аэродинамики полости носа имеет благоприятное течение, так как есть возможность полного исключения провоцирующего фактора с помощью подслизистой коррекции перегородки носа и других хирургических приемов, восстанавливающих ламинарный тип прохождения воздушной струи по общему носовому ходу. При отсутствии у таких больных отягощающих факторов на уровне генома, можно давать хороший прогноз и минимальную медикаментозную коррекцию в раннем послеоперационном периоде.

Напротив, у пациентов с БА корреляция с этими показателями положительная и указывает на наличие выраженной симптоматики, значительно снижающей качество жизни: наибольшая линейная связь выявлена с сочетанием

непереносимости к НПВС (0,75320688), баллами ВАШ по оценке обоняния (0,56517613) и суммой баллов ВАШ по всем симптомам (0,55622742), значениями по шкалам Lund-Mackey (0,56942256) и Lund-Kennedy (0,46634730). Как правило, в таком случае требуются постоянные динамические осмотры и длительное медикаментозное лечение.

Не всегда установление клинического фенотипа при впервые выявленном ПРС дает ответ на вопрос о риске повторного образования назальных полипов – у больных с искривлением перегородки со временем может сформироваться БА, а у пациентов с аспириновой триадой возможно наступление длительной ремиссии. Поэтому рецидивирование - наиболее важный показатель для клиницистов с точки зрения прогноза и тактики дальнейшего ведения пациента. При расчетах выяснилось, что он имеет высокую положительную линейную связь с анамнезом оперативных вмешательств по поводу ПРС (0,74074569); среднюю положительную корреляцию с баллами по шкалам Lund-Mackey (0,570409836), наличием астмы (0,50363256), баллами ВАШ по оценке обоняния (0,5241181878) и эозинофилией крови (0,510612764); слабую положительную линейную связь с показателем Lund-Kennedy (0,473072107), суммой баллов ВАШ по всем симптомам (0,442179511), с непереносимостью НПВС (0,43189596), давностью первых симптомов (0,383471843); очень слабо положительно коррелирует с круглогодичным АР (0,299769347), rs1342326 (0,210730750), гистологической картиной (0,2159298167), эндокринологическими патологиями (0,18023208), атопией (0,158029428). Отрицательная линейная связь рецидивирования назальных полипов отмечается с нарушением аэродинамики полости носа и ОНП (-0,26958733), ХОБЛ (-0,203140871), курением (-0,157155135). Из рисунка 1 видно, что практически каждая исследуемая характеристика в большей или меньшей степени влияет на предрасположенность к повторному формированию назальный полипов. Наибольшая линейная связь отмечается с фенотипическими параметрами, так как это уже реализованный процесс взаимодействия генетики с внутренними (биологические дефекты) и внешними факторами, при первичном обращении пациента они могут быть еще не воплощены в полной мере.

Интересен тот факт, что гистологическая картина не показала ожидаемой силы корреляции с БА и рецидивами.

Все характеристики имели между собой определенные линейные связи, значения которых в большей степени оказывалось в зонах очень слабой и слабой корреляции по шкале Чеддока. Это свидетельствует о том, что взаимодействие между параметрами может иметь сложный характер (криволинейная связь), поэтому дальнейшая оценка основывалась на проведении логистической регрессии.

### 3.6. Логистическая регрессия

#### 3.6.1. Выбор предикторов рецидивирующего роста назальных полипов и построение оптимальной предсказательной модели

Для того, чтобы выяснить какое сочетание фенотипических, эндотипических и генотипических параметров в наибольшей степени предрасполагает к рецидивирующему росту назальных полипов, была использована логистическая регрессия. Необходимость выбора из нескольких факторов лишь определенные, которые будут выступать в качестве предикторов, обусловлено принципом бритвы Оккама: из нескольких вероятных объяснений явления лучшим является самое простое, поэтому компактная модель, в которой нет избыточных предикторов, работает лучше [23].

При планировании структуры модели рецидив с его возможными вариантами (наличие - 1 или отсутствие - 0) стал зависимой бинарной переменной, а остальные исследуемые характеристики (независимые переменные) выступают в роли предикторов. Обобщенная формула выглядит таким образом:

$$y = \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / [1 + \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)], \text{ где}$$

$y$  – дихотомическая зависимая переменная,

$x$  – факторы/ предикторы,

$\exp$  – экспонента,

$b_0 \dots b_n$  – коэффициенты переменных.

В свободной среде разработки программного обеспечения RStudio, предназначенной для статистической обработки данных и работы с графикой, формула модели логистической регрессии имеет вид:

$glm(\text{рецидив} \sim \text{предиктор}_1 + \dots + \text{предиктор}_n, \text{data}, \text{family} = \text{binomial})$ , где:

$glm$  – функция,

$\text{рецидив}$  – зависимая переменная, принимающая значения (0-отсутствие; 1-наличие),

$\text{предиктор}$  – независимые переменные,

$\text{data}$  – таблица с базой данных.

$\text{family} = \text{binomial}$  – закон распределения отклика (зависимая переменная может принимать значения  $[0;1]$ ).

Сначала была рассчитана вероятность возникновения рецидива отдельно для каждого параметра, статистически значимые признаки были занесены в таблицу 12, и только после этого они группировались вместе. Фактор рассматривался как предиктор рецидивирующего роста полипов, если значения p-value его коэффициента и девианса модели оказывались  $<0,05$ .

Таблица 12.

Значения моделей логистической регрессии для каждого предиктора

Фактор*	Intercept (b <sub>0</sub> )	Coefficient (b <sub>1</sub> )	Std. error	p-value	AIC	Deviance	p-value для deviance
ИПН(+)	1,0986	-1,4641	0,5626	0,00926	138,83	-7,7155	0,005475
БА(+)	-0,6931	3,1781	0,7754	5,26e-05	117,23	-29,311	6,165e-08
НПВС(+)	-0,5046	3,3378	1,0530	0,00153	124,32	-22,229	2,42e-06
ХОБЛ(+)	0,1268	-1,0141	0,5025	0,0436	142,18	-4,3703	0,03657
кАР(+)	-0,5596	1,2936	0,4345	0,00291	137,15	-9,3955	0,002175
Эндокринные заболевания(+)	-0,383	1,0248	0,4568	0,0249	141,28	-5,2616	0,0218
Предшествующие операции по удалению полипов	-1,7571	3,7991	0,8196	3,56e-06	67,411	-79,135	2,2e-16
Длительность симптомов	-1,135	0,08904	0,02593	0,000595	132,1	-14,444	0,0001444
ВАШ сумма симптомов	-2,4380	0,08144	0,01911	2,02e-05	121,39	-25,155	5,291e-07
ВАШ снижения обоняния	-1,7264	0,27745	0,06128	5,97e-06	121,4	-25,141	5,329e-07
Lund-Kennedy	-2,4029	0,38224	0,08702	1,12e-05	120,99	-25,552	4,307e-07

Lund-Mackey	-2,1680	0,4591	0,0484	8,50e-07	106,39	-40,16	2,34e-10
Эозинофилия крови	-2,1619	0,4585	0,1056	1,38e-05	116,72	-29,823	4,732e-08
GT rs1342326	-0,3321	1,0253	0,4894	0,0362	141,92	-4,6246	0,03152

*Пояснение: (аналогично к таблицам 13-16)*

*Intercept – свободный член подогнанной модели; Coefficient – коэффициент, показывающий число натурального логарифма при расчете отношения шансов возникновения рецидива; Std. Error – стандартная ошибка среднего значения; AIC (Akaike Information Criteria) – информационный критерий Акаике, характеризующий модель (предпочтительны модели с наименьшим AIC); Deviance – разность между девиансами моделей с предиктором и без него (~1), чем она более выражена, тем выше статистическая значимость полученной регрессионной зависимости.*

*\*- рядом с каждым фактором, отражающим качество, указано какой именно вариант рассматривался, как предиктор..*

Для статистически значимых предикторов был извлечен натуральный логарифм из чисел, стоящих в столбце Coefficient Таблицы 12 для того, чтобы продемонстрировать во сколько раз увеличивается отношение шансов рецидива назальных полипов при увеличении независимой переменной на 1 (Таблица 13).

Таблица 13.

Расчет отношения шансов для предикторов

Предиктор	OR	Предиктор	OR	Предиктор	OR
ИПН (+)	0,2312925	Эндокринные заболевания (+)	2,7866667	Lund-Kennedy	1,465564
БА (+)	23,0	Предшествующие операции по удалению полипов	44,6632018	Lund-Mackey	1,269103
НПВС(+)	28,15625	Длительность симптомов	1,0931255	Эозинофилия крови	1,5827084
ХОБЛ(+)	0,3627451	ВАШ сумма симптомов	1,08485254	GT rs1342326	2,7878788
КАР (+)	3,6458333	ВАШ снижения обоняния	1,3197656		

Из таблицы 13 видно, что, как и при расчете коэффициента корреляции Спирмена (Рисунок 1), наиболее значимыми в роли предикторов оказались именно фенотипические данные: а именно (по возрастанию OR):

предшествующие операции по удалению полипов; наличие непереносимости НПВС и БА; кАР; эндокринные заболевания; баллы по шкале Lund-Kennedy и по шкале Lund-Maskey; оценка ВАШ, как обоняния, так и общая сумма по симптомам; длительность симптомов; ХОБЛ; наличие искривленной перегородки носа. Тем не менее, факторы на уровне эндотипа и генотипа – эозинофилия крови и G-аллель в rs1342326 – также вносят свой вклад. Более того, у пациентов с дебютом ПРС, у которых еще слабо выражена клиническая картина и симптоматика, генетический маркер становится приоритетными наиболее объективным с точки зрения прогнозирования дальнейшего течения патологии. Помимо возможного рецидива назальных полипов носители G-аллеля в rs1342326 предрасположены к развитию БА, что было продемонстрировано при подсчете OR (Таблица 9).

Непереносимость НПВС и БА, как и ожидалось, показали высокую регрессионную зависимость с рецидивами назальных полипов. Связь была обнаружена и с ХОБЛ, что свидетельствует о том, что при сборе анамнеза стоит подробно выяснять у пациента состояние дыхательной системы, учитывая все её патологии и изменения.

В отношении АР можно сделать вывод, что к повторному формированию назальных полипов приводит именно его круглогодичная форма, а сезонный АР и наличие аллергии такой связи не продемонстрировали. А-аллель rs3939286 и G-аллель rs1342326 статистически значимо располагают к развитию кАР, поэтому эти генетические маркеры тоже стоит учитывать при прогнозировании вероятности рецидива назальных полипов.

Эндокринологические болезни также вошли в ряд предикторов, что может быть обусловлено, как наличием у таких пациентов возможного гормонального дисбаланса, усугубляющего склонность слизистой оболочки полости носа и ОНП к отечности, становящейся триггером формирования назальных полипов, так и фактом выраженного биологического дефекта на организменном уровне. Данный вопрос требует дополнительного изучения.

Обращает на себя внимание значимость нарушения аэродинамики полости носа и ОНП в виде искривления перегородки носа, как предиктора рецидивирующего роста назальных полипов. В мировой литературе роль этого этиологического фактора ПРС до сих пор дискутируется, но в данном исследовании регрессионная зависимость была получена.

Гистологическая картина, описывающая характер клеточной инфильтрации без точного подсчета клеток, оказалась достаточно вариабельной и не вошла в перечень перспективных предикторов.

После получения информации о возможностях каждого фактора быть предиктором, из наиболее удачных была составлена модель №1 (Таблица 14):

`glm(рецидив ~ ИПН + БА + НПВС + ХОБЛ + кАР + операции + длительность симптомов + ВАШ сумма + ВАШ обоняние + эндокринные заболевания + Lund-Kennedy +Lund-Mackey + эозинофилия крови + rs1342326, data = данные, family = binomial)`

Показатель количества операций по поводу ПРС до исследования не был включен в неё, так как его использование ведет к подогнанным вероятностям 0 или 1, а сама модель в большей степени ориентирована на впервые выявленных пациентов.

Таблица 14.

Параметры модели №1 логистической регрессии

Факторы, используемые в модели	Coefficient	Std. error	p-value	AIC	Deviance	p-value
Intercept	-4,97780	1,52947	0,00114	103,96	-66,589	3,387e-09
ИПН (+)	0,64321	1,11324	0,56512			
БА (+)	0,94849	1,22508	0,43880			
НПВС (+)	-0,53400	1,54048	0,72886			
ХОБЛ (+)	-2,15625	0,95939	0,02461			
кАР (+)	0,81832	0,75533	0,27863			
Длительность симптомов	0,05625	0,03609	0,12220			
ВАШ сумма	0,02612	0,03508	0,45660			
ВАШ обоняние	-0,03503	0,11956	0,76951			
Эндокринные заболевания(+)	-0,48403	0,86356	0,57514			

Lund-Kennedy	-0,05646	0,15899	0,72251			
Lund-Mackey	0,24424	0,09892	0,01355			
Эозинофилия крови	0,14188	0,13768	0,30280			
G – аллель rs1342326	1,41627	0,87339	0,10489			

Для улучшения качества модели №1 из неё были исключены коллинеарные, т.е. сильно коррелирующие между собой параметры (Таблица 15), а именно: НПВС, имеющие высокую линейную связь (0,75320688) с БА; баллы по шкале Lund-Kennedy, высоко коррелирующие (0,721730552) с оценкой Lund-Mackey, баллы ВАШ по оценке обоняния, имеющие высокую линейную связь (0,6601982) с суммой баллов ВАШ по всем симптомам.

Таблица 15.

#### Параметры модели №2 логистической регрессии

Факторы, используемые в модели	Coefficient	Std. error	p-value	AIC	Deviance	p-value
Intercept	-4,84004	1,48636	0,00113	98,283	-66,262	2,323e-10
ИПН (+)	0,59441	1,07859	0,58157			
БА (+)	0,76384	1,11792	0,49444			
ХОБЛ (+)	-2,07938	0,93937	0,02686			
кАР (+)	0,76017	0,74146	0,30525			
Длительность симптомов	0,05299	0,03546	0,13514			
ВАШ сумма	0,01722	0,02771	0,53422			
Эндокринные заболевания(+)	-0,36633	0,82622	0,65749			
Lund-Mackey	0,20689	0,07052	0,00335			
Эозинофилия крови	0,15090	0,13499	0,26360			
G – аллель rs1342326	1,34880	0,84446	0,11021			

Модель №3 формировалась с помощью подбора сочетания предикторов – их наименьшее количество с наибольшим AIC, и такое сочетание продемонстрировали: баллы по шкале Lund-Mackey, наличие ХОБЛ, длительность симптомов ПРС и G – аллель rs1342326 в гене *IL-33* (Таблица 15).

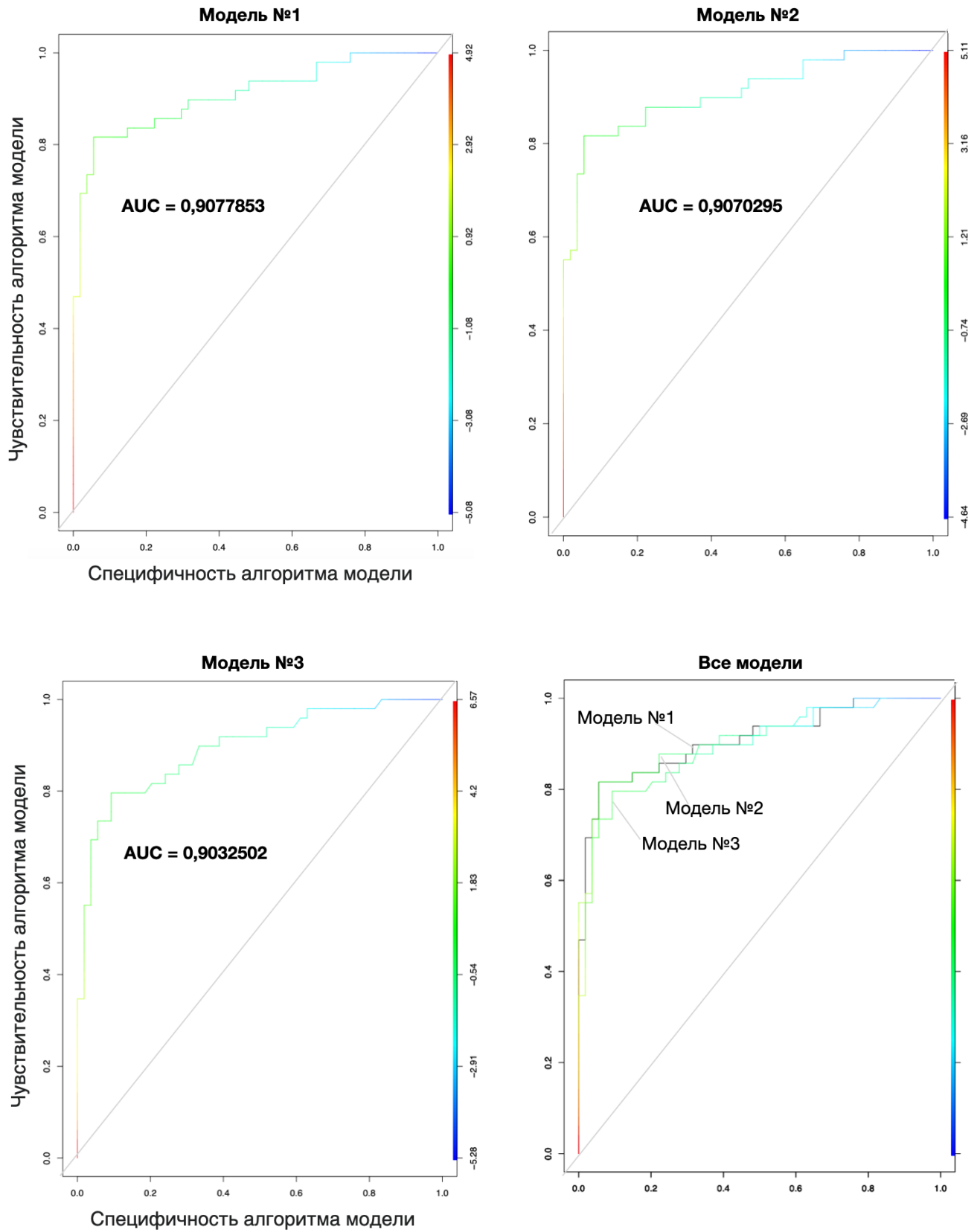


Параметры модели №3 логистической регрессии

Факторы, используемые в модели	Coefficient	Std. error	p-value	AIC	Deviance	p-value
Intercept	-3,89796	0,80209	1,18e-06	92,227	-60,318	2,487e-12
ХОБЛ (+)	-2,09036	0,83508	0.01231			
Длительности симптомов	0,06256	0,03126	0,04536			
Lund-Mackey	0,28161	0,06222	6,00e-06			
G- аллель rs1342326	1,88506	0,72470	0,00929			

Для объективной оценки и выбора наиболее удачной модели был проведен ROC-анализ (График 15). Кривые отражают чувствительность и специфичность алгоритма, количественная оценка качества модели интерпретируется по значению площади под графиком, называемой AUC (area under ROC curve), чем выше этот показатель, тем качественнее модель. При сравнении моделей можно отметить, что все они статистически значимы ( $p\text{-value} < 0,05$ ; уровень значимости  $> 0$ ), и каждая из них имеет хорошие показатели, характеризующие качество. В модели №1 лучшие значения Deviance и AUC; а в модели №3 – AIC; модель №2, находится в промежуточном положении, выигрывая у модели №1 по AIC, а у модели №3 – по Deviance и AUC, поэтому именно её можно расценивать, как оптимальную по параметрам (Таблица 16). Кроме того, в модели №2 меньшее количество предикторов, чем в первой, что делает её более привлекательной для клинической практики, так как экономит время врача и не влечёт большие затраты на дополнительные методы исследования, но при этом количество предикторов не настолько мало, чтобы качество прогноза страдало из-за недостатка данных.

ROC-кривые, отображающие чувствительность и специфичность предложенных моделей



## Сравнение моделей

Модель	Количество предикторов	Число степеней свободы	Уровень значимости	AUC	AIC	Deviance	p-value
№1	13	13	1,422944e-09	0,9077853	103,96	-66,589	3,387e-09
№2	10	10	1,025703e-10	0,9070295	98,283	-66,262	2,323e-10
№3	4	4	1,203585e-12	0,9032502	92,227	-60,318	2,487e-12

После выбора оптимальной модели по её формуле в программном обеспечении Rstudio с помощью функций «res» для каждого пациента была рассчитана вероятность возникновения рецидива в % (Таблица 17).

Таблица 18.

Вероятность наступления рецидива назальных полипов, рассчитанная для каждого пациента, принявшего участие в исследовании

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
35	1	16	1	3	78	44	48	15	85	68	67	96	99	6
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	33	14	32	21	50	6	62	54	90	15	14	46	73	95
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
19	8	5	34	9	86	81	13	11	20	3	35	86	6	99
46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
13	2	18	78	10	3	2	92	96	69	98	99	44	56	20
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
16	96	99	98	99	98	81	98	66	13	36	2	99	96	46
76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
83	5	15	54	78	16	8	99	60	20	10	88	96	98	11
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103		
70	91	4	72	88	99	19	23	96	26	1	38	7		

*Пояснение: В строках, обозначенных бирюзовым цветом, расположены порядковые номера исследуемых больных, под каждым из которых стоит процент вероятности развития риска рецидива назальных полипов. Палитрой от*

розового цвета до красного обозначены пациенты, которые по расчёту модели склонны к рецидивирующему росту назальных полипов, чем интенсивнее цвет, тем сильнее эта склонность. Больные расположены по возрастанию количества мутаций в изучаемых SNPs. В нижней части таблицы количество пациентов с высоким риском рецидива возрастает. Модель оказалась точна на 84,5%.

### 3.6.2. Вариант AA rs3939286 как маркер, отягощающий течение ПРС

В пункте 3.4. было обнаружено, что варианты GA и AA полиморфизма rs3939286 играют разную прогностическую роль. Последовательность AG связана с развитием хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП, а также формированием назальных полипов, но не предрасполагает к их рецидивирующему росту и присоединению БА, в то время как для пациентов с вариантом AA характерно развитие всех этих клинических проявлений. В связи с этим для SNP rs3939286 была составлена модель логистической регрессии, где он представлен в роли независимого фактора, а зависимым фактором выступает БА (Таблица 18).

Таблица 19.

Установление регрессионной связи БА с вариантом AA полиморфизма rs3939286

Зависимый фактор	Независимый фактор	Intercept (b <sub>0</sub> )	Coefficient (b <sub>1</sub> )	Std. error	p-value	AIC	OR
БА	AG rs3939286	-1,5041	0,4745	0,5079	0,3002	115,82	1,6071429
	AA rs3939286		1,5041	0,7226	0,0374		4,5

Представленная модель не является качественной в плане прогноза, но отражает потенциал последовательности AA полиморфизма rs3939286 к отягощению течения ПРС, увеличивая вероятность риска развития БА в 4,5 раз. Клинический случай №2, описанный в следующей главе, демонстрирует развитие такого течения ПРС.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что генетические предикторы обуславливают развитие определенного клинического фенотипа ПРС. В исследовании продемонстрировано, что наличие мутантных аллелей исследуемых SNPs в определенной степени отягощает течение ПРС: сопутствующее гнойное воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП (второй фенотип по

классификации Пискунова Г.З.), формирование БА или AERD (четвертый фенотип). Из литературы известно, что пятый клинический фенотип также развивается на фоне генетических мутаций в определенных генах [58, 74-75, 90]. Тем не менее, среди пациентов с ПРС были обнаружены и те, у кого все SNPs были представлены диким типом. Эта группа разделилась на 2 категории: в первом случае с благоприятным течением и отсутствием рецидивирующего роста назальных полипов – при этом у больных отмечалось малое количество факторов риска, но имелось нарушение аэродинамики полости носа и ОНП; во втором случае выявлялись повышенные значения эозинофилии крови, высокие баллы Lund-Kennedy и ВАШ симптомов, отсутствие корреляции с искривлением перегородки носа, биологические дефекты на разных уровнях, рецидивирование назальных полипов. С большей долей вероятности во втором случае генетические мутации не попали в поле зрения проводимого скрининга, что требует дальнейших исследований и расширения генетической панели. В первом случае триггером полипозного процесса стало нарушение ламинарности воздушного потока в полости носа, вызванное анатомическими дефектами (первый фенотип), что подтверждается моделью логистической регрессии и оправдывает рациональность этиопатогенетической классификации Пискунова Г.З. Более того, при других клинических фенотипах нарушение аэродинамики полости носа также имеет свой вклад в течение патологического процесса, поэтому коррекция анатомических дефектов является важным моментом в лечении пациентов с ПРС.

## ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В данной главе приведены 2 наглядных клинических случая, отражающих абсолютно разное течение ПРС у пациента с диким типом изучаемых SNPs, и наличием в них мутантных аллелей.

### Клинический случай №1

Этот клинический случай наглядно представляет, что в течение долгих лет в связи с нарушением аэродинамики полости носа слизистая оболочка испытывала неадекватную нагрузку со стороны воздушной струи, что привело к формированию сначала отека, а затем и ПРС. В отсутствии других явных факторов риска, включая генетические, искривление перегородки носа выступает здесь основной причиной развития патологии. После коррекции анатомических структур и восстановления правильной аэродинамики полости носа, склонность к хроническому воспалению слизистой оболочки ушла.

Пациент Р. 57 лет поступил в оториноларингологическое отделение «Центральной клинической больницы гражданской авиации» в связи с жалобами на затруднение носового дыхания (4 баллов по ВАШ), выделения из полости носа (2 балла по ВАШ), ухудшением обоняния (1 балл по ВАШ). Первые симптомы стал отмечать 15 лет назад. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей. Перенес лапаротомию по поводу ножевого ранения 10 лет назад. При эндоскопическом осмотре визуализированы искривление перегородки носа вправо в виде шипа, гипертрофированные нижние носовые раковины, за счет чего общие носовые ходы значительно сужены, отечная слизистая оболочка. На КТ ОНП обнаружено затемнение клеток решетчатого лабиринта и правой верхнечелюстной пазухи (7 баллов по шкале Lund-Maskey, рисунок 2). Пациенту было рекомендовано и выполнено хирургическое лечение в объеме: эндоскопическая двусторонняя гайморэктомиодотомия, септопластика, подслизистая вазотомия нижних носовых раковин, задне-нижняя конхотомия.

В ходе операции в средних носовых ходах были обнаружены полипы, исходящие из передних клеток решетчатого лабиринта (3 балла по шкале Lund-

Kennedy). Пациент был отнесен к первому фенотипу, анамнез не отягощенный (курение, все остальные факторы отсутствуют). Показатель эозинофилов крови - 2,6%, по результатам гистологического заключения ткань полипов была инфильтрирована лимфоидными клетками с умеренной эозинофилией. Все SNPs представлены в диком типе. За период динамического наблюдения в послеоперационном периоде у пациента не было выявлено рецидива назальных полипов.

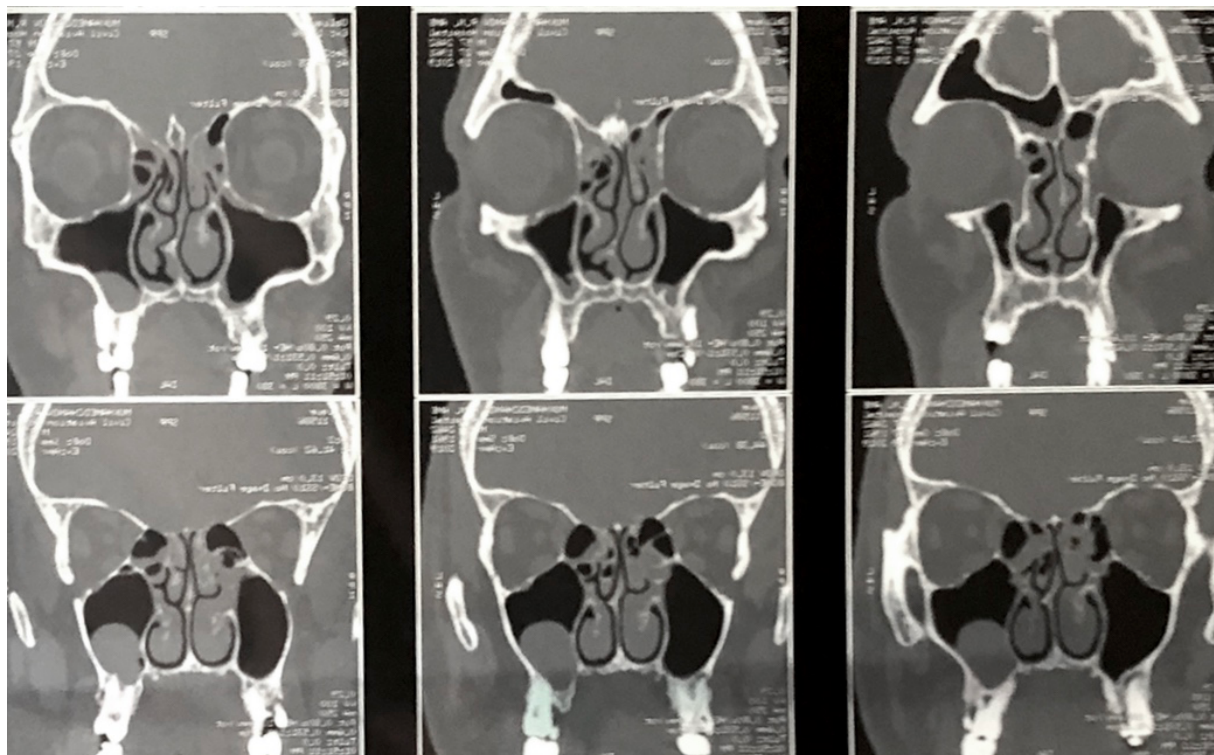


Рисунок 2. КТ ОНП пациента с первым фенотипом ПРС (коронарная проекция).

### Клинический случай №2

Второй клинический случай демонстрирует крайне тяжелое течение ПРС при наличии у пациента мутаций в изучаемых SNPs, включая AA тип rs3939286.

В клинику поступил пациент А. 59 лет с грубой деформацией наружного носа в виде расширения спинки носа на фоне длительно существующего диагноза ПРС с сопутствующей бронхиальной астмой (астматическая триада) среднетяжелого течения в фазе стихающего обострения с сенсibilизацией к пыльцевым, грибковым и бытовым аллергенам. История болезни началась более 30 лет назад, после перенесенного бронхита при оториноларингологическом осмотре были обнаружены и удалены под местной анестезией назальные полипы.

Постепенно развилась бронхиальная астма с частыми обострениями на фоне переохлаждения, респираторных инфекций, контакта с аллергенами, после чего сформировалась непереносимость НПВС и поливалентная лекарственная аллергия. Полностью потерял обоняние 25 лет назад. Наблюдался у пульмонолога, к оториноларингологу за медицинской помощью не обращался до 2014 года, пока не столкнулся с полным отсутствием носового дыхания и деформацией наружного носа. При осмотре и проведении КТ ОНП в 2014 году было рекомендовано хирургическое лечение в объеме эндоскопическая полисинусотомия. К тому моменту у пациента развился целый ряд сопутствующих заболеваний: хронический обструктивный бронхит, бронхоэктазы в нижних долях обоих лёгких, ДН 1 степени; ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия; гипертоническая болезнь 2 стадии, 3 степени, риск ССО 4; атеросклероз коронарных артерий, аорты; ЖКБ, хронический панкреатит; глаукома; хронический левосторонний мезотимпанит. Оперативное вмешательство происходило в клинике Гонконга. Запланированный объем не был выполнен из-за обширного полипозного процесса и тяжелых сопутствующих заболеваний, под эндотрахеальным наркозом были удалены полипы только из общих носовых ходов, резецированы средние носовые раковины. Положительный эффект после хирургического лечения был непродолжительным и через год пациент вновь отметил заложенность носа, сопровождающуюся отхождением гнойного отделяемого из полости носа, чувством стекания по задней стенке глотки.

В сентябре 2019 года пациент столкнулся с прогрессированием глаукомы на фоне грубой деформации наружного носа (Рисунок 3), офтальмологом и оториноларингологом было рекомендовано плановое хирургическое лечение, в связи с чем поступил в ЦКБ ГА. В рамках предоперационного обследования была выполнена консультация пульмонолога, в ходе которой выяснилось, что бронхиальная астма в стадии стихающего обострения, хронический бронхит с бронхоэктазами в нижних долях обоих легких в стадии нагноения. Риск операции



был расценен, как очень высокий. После консилиума в составе кардиолога, пульмонолога, терапевта, анестезиолога, лечащего врача было принято решение о предоперационной подготовке в пульмонологическом отделении, откуда выписан с улучшением и дополнительными рекомендациями по ведению пред- и послеоперационного периода. 30.09.2019 в оториноларингологическом отделении «Центральной клинической больницы гражданской авиации» под эндотрахеальным наркозом пациенту была проведена эндоскопическая полисинусотомия. В ходе операции было отмечено, что обе полости носа тотально обтурированы плотными полипами, покрытыми гнойным отделяемым. После их удаления визуализировалась искривленная перегородка носа, исправление которой планировалось вторым этапом через несколько месяцев.

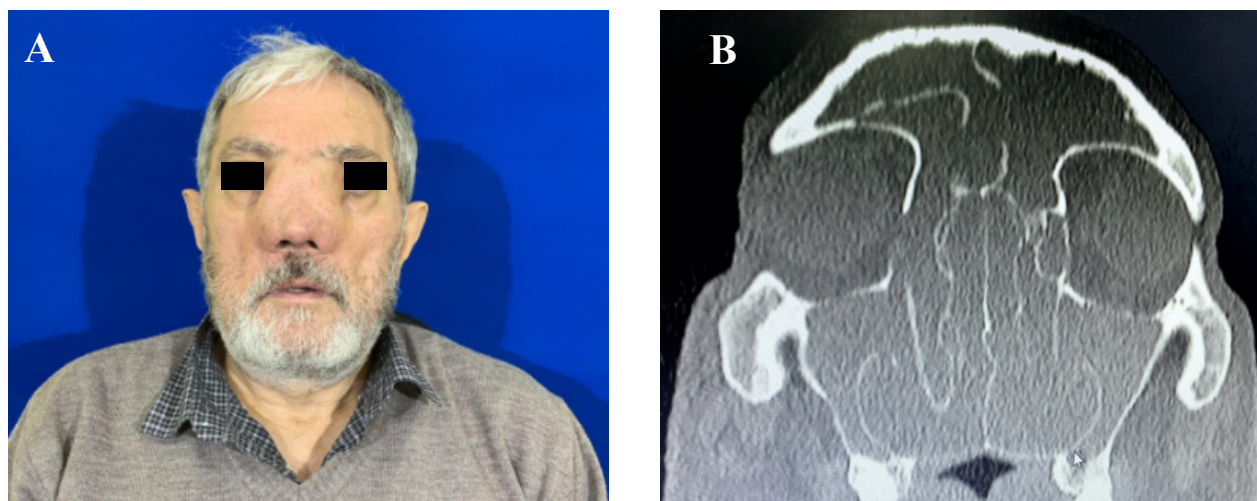


Рисунок 3. Фотография и КТ ОНП пациента. А – внешний вид пациента (анфас) с деформацией наружного носа в виде расширения спинки носа на фоне ПРС.

Б – КТ с тотальным поражением полости носа и ОНП полипозным процессом, 24 балла по Lund-Maskey (коронарная проекция).

Пациент был отнесен к первому, второму и четвертому фенотипам, по анамнестическим данным имел все предложенные в анкете факторы риска за исключением курения (сезонный и круглогодичный АР, наличие поливалентной аллергии, анамнез ПРС и БА у близких родственников, эндокринологические нарушения в виде метаболического синдрома). На момент операции симптомы по шкале ВАШ составили 60 баллов, эозинофилы крови 12,7%, баллы по шкале Lund-Kennedy 12, баллы по шкале Lund-Maskey 24. Гистологическое

исследование ткани полипа выявило лимфоидную инфильтрацию с умеренной эозинофилией. По результатам генетического исследования обнаружен мутантный тип rs3939286 (AA), и гетерозиготный вариант rs7572857 (AG), rs1342326 и rs730012 оказались диким типом. В ходе послеоперационного наблюдения отек слизистой оболочки полости носа и маленькие полипы были зафиксированы уже в первые недели на фоне лечения иГКС (мометазона фураат 400 мкг в сутки - по 2 впрыска в каждую ноздрю утром и вечером), что говорит о высоком риске рецидивирования ПРС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление среди пациентов с дебютом ПРС тех, кто в дальнейшем будет склонен к тяжелому течению патологии, на сегодняшний день остаётся непростой задачей. Наибольшее распространение для решения этого вопроса получила оценка эозинофилии ткани полипа и/или крови [71], но наряду с удобством использования данных методов, у них есть ряд недостатков: долгое время ученые и клиницисты не могли определиться, какое количество клеток в поле зрения является оптимальным, чтобы считать назальные полипы эозинофильными [42, 93, 105,153]; инфильтрация ткани полипа иммунными клетками переменна и может менять свой характер, как со временем, так и под действием различных факторов, например, приема лекарственных средств [91]; зависит от расовой принадлежности и, наконец, наличие эозинофилии показывает уже реализованный иммунологический процесс, сопровождающийся выраженной клинической картиной, а не его начальную точку. В связи с этим широкое распространение получило изучение патофизиологических механизмов воспаления слизистой оболочки на субклеточном уровне, т.е. способы информационных коммуникаций между клетками через цитокины [108]. Выяснилось, что именно они определяют по какому Th-пути пойдет иммунная реакция. После многочисленных фундаментальных исследований в данной области [71] возрос интерес к врожденным цитокинам, так как они одни из первых запускают цепочку воспалительной реакции [66, 109-110]. Полученные знания внесли огромный вклад в развитие фундаментальной науки, послужили стимулом для внедрения иммунобиологических препаратов в лечение пациентов с ПРС [72, 158], но финансовый аспект на данный момент не позволил этим диагностическим методам войти в клинические рекомендации, поэтому поиски предикторов определенных фенотипов и эндотипов патологии продолжались и коснулись сферы генетики [7, 78, 81, 87]. В первой главе диссертации отражены основные этапы развития этого направления.

Вторая глава диссертации посвящена характеристикам проведенной научно-исследовательской работы с включением описательной статистики, отражающей

структуру изучаемых групп пациентов. С 2018 г. по 2020 г. на базе отоларингологического отделения ФБУ «Центральной клинической больницы гражданской авиации» было проведено проспективное наблюдательное исследование, включающее в себя 103 больных ПРС с разными клиническими фенотипами и длительностью заболевания, а также группу контроля, представленную 50 относительно здоровыми лицами без анамнеза аллергических реакций и атопических заболеваний. Целью исследования являлось установление возможности и критериев прогнозирования развития и выявления склонности к рецидивирующему росту назальных полипов на ранних этапах развития заболевания, что позволило бы снизить необходимость в хирургическом лечении больных с улучшением качества их жизни.

В ходе исследования собирался ряд фенотипических, эндотипических и генотипических параметров, из которых впоследствии с помощью статистических методов осуществлялся выбор предикторов рецидивирующего роста назальных полипов. Фенотипы были определены по этиопатогенетической классификации Пискунова Г.З. При наличии у одного пациента сразу нескольких факторов, он был отнесен к нескольким фенотипам. Кроме того, в этот блок параметров включались анамнестические данные (наличие сАР, кАР, иных видов атопии, ХОБЛ, эндокринных заболеваний, ПРС и/ или БА в анамнезе у близкого родственника, а также курение), симптоматика (баллы ВАШ по 7 жалобам и их длительность) и информация, полученная в ходе инструментальных методов исследования (баллы по шкале Lund-Kennedy при оценке эндоскопической картины и баллы по шкале Lund-Maskey в качестве оценки КТ ОНП). Эндотип оценивался по эозинофилии крови (относительное значение) и гистологической картине, оцениваемой по описанию характера инфильтрации ткани полипа. Генетический скрининг включал 4 SNPs: rs3939286 в гене *IL-33*, rs1342326 в гене *IL-33*, rs730012 в гене *LTC4S*, rs7572857 в гене *CEP68*.

Наиболее встречаемым фенотипом оказался первый, связанный с нарушением аэродинамики полости носа – 42 пациента (40,7%). А из изучаемых 103 пациентов БА страдали 25 человек (24,3%), причём у 76% она была представлена в

сочетании с другими фенотипами. По провоцирующему фактору патология распределилась таким образом: аллергическая – 8 пациентов (32%), инфекционно-зависимая – 3 пациента (12%), смешанная – 14 пациентов (56%), непереносимость НПВС отмечалась у 19 пациентов (76%). Рецидивирование назальных полипов в анамнезе имели 43 пациента (41,7%). С впервые выявленным ПРС в оториноларингологическое отделение поступили 60 пациентов (58,3%), из них в течение года 8 человек (7,8%) столкнулись с рецидивом патологии. В общей сложности за период динамического наблюдения повторное образование назальных полипов было зарегистрировано у 25 человек из 103 (24,3 %). При генотипировании больных ПРС и контрольной группы распределение частот аллелей, изучаемых SNPs, соответствовало принципу Харди-Вайнберга.

В третьей главе были отражены результаты собственных наблюдений. В первую очередь производился расчет связи мутантных аллелей изучаемых SNPs с возможностью развития и рецидивирования ПРС, атопическими заболеваниями, фенотипами с использованием OR. С риском развития ПРС у здоровых лиц статистически достоверно оказался ассоциирован только А-аллель rs3939286 OR=2,484 (95% CI, 1,184-5,212, p-value = 0,0235), более того, в гетерозиготном варианте (AG) он оказался предвестником хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП OR=3,048 (95% CI, 1,136-8,179, p-value = 0,04574). Эта связь объясняется тем, что субстрат данного гена IL-33 является алармином и активно участвует во врожденном иммунитете, представляющем собой первое звено защиты. Гомозиготный вариантный (AA) был обнаружен у 10 больных (9,7%), отягощая течение заболевания выраженным эозинофильным характером воспаления (70% носителей) и повышением вероятностью присоединения БА в 4 раза (p-value=0,0492), что отражает способность IL-33 индуцировать Th2-тип иммунного ответа. Второй исследуемый полиморфизм гена IL-33 rs1342326 показал связь с развитием БА среди больных ПРС при наличии у них мутантного G-аллеля, встречаемость которого составила 23,3%, что приблизительно соответствует встречаемости БА – 24,3%. Оба SNPs можно расценивать в качестве предикторов кАР: А-аллель rs3939286 OR=4,348 (95% CI,

1,821-10,380, p-value = 0,001377) и G-аллель rs1342326 OR=3,627 (95% CI, 1,404-9,370, p-value = 0,01247).

SNPs, ассоциированные в пульмонологических исследованиях с AERD (rs730012 в гене *LTC4S*, rs7572857 в гене *CEP68*), в диссертационной работе не реализовали себя в качестве предикторов риска формирования ПРС в сочетании с бронхиальной астмой и непереносимостью НПВС, что объясняется идентичной частотой встречаемости, мутантных аллелей как в группе больных (С-аллель rs730012- 54,4%; А-аллель rs7572857 – 39,8%), так и в группе здоровых (С-аллель rs730012 – 46%; А-аллель rs7572857 – 46%), а также небольшой выборкой БА (25 человек) и непереносимости НПВС (19 человек). Тем не менее, А-аллель rs7572857 в гене *CEP68* проявил себя, как предвестник сезонного аллергического ринита у пациентов с ПРС. По результатам динамического наблюдения дальнейшее изучение С-аллеля в rs730012 с позиции фармакогенетики по применению антилейкотриеновых препаратов у пациентов с рецидивирующим ростом назальных полипов дает определенные надежды.

Следующим этапом производился поиск линейной корреляции с помощью коэффициента Спирмена между рассматриваемыми предикторами, для выявления коллинеарных параметров, чтобы не допустить их совместное использование в последующих регрессионных моделях. Сильная линейная связь была обнаружена между рецидивами назальных полипов и предшествующими операциями по поводу ПРС (0,74074569). Все характеристики коррелировали между собой с разной выраженностью, но в большей степени эти взаимодействия характеризовались очень слабой и слабой линейной связью по шкале Чеддока, обуславливая необходимость поиска более сложных типов взаимосвязи.

Заключительная часть получения собственных результатов представлялась в построении логистических регрессионных моделей и их сравнении с помощью ROC-кривых для поиска наилучшей комбинации предикторов, дающих прогноз относительно вероятности рецидивирующего роста назальных полипов. Наиболее оптимальной оказалась модель №2, включающая параметры: нарушение аэродинамики полости носа + БА+ ХОБЛ + кАР + длительность симптомов +

сумма симптомов по ВАШ + эндокринные заболевания + Lund-Mackey + эозинофилия крови + rs1342326 (число степеней свободы = 10; AUC=0,9070295; AIC=98,283; Deviance=-66,282; p-value= 2,323e-10). Точность модели составила 84,5%. Создание программного обеспечения, реализующего эту модель, может значительно улучшить качество прогнозирования рецидивирующего роста назальных полипов у пациентов с дебютом ПРС для своевременной профилактически необходимости хирургического лечения.

Таким образом, в связи с тем, что ПРС является полиэтиологичной болезнью, в развитии которой принимают участие множество факторов, определяющих течение патологии, не эффективно давать прогноз и персонализировано подбирать медикаментозную терапию, основываясь изолированно только на фенотипических, либо эндотипических, либо генетических признаках. Наилучший результат дает оценка их совокупности. По результатам исследования наибольший вклад в прогнозировании течения заболевания продемонстрировали фенотипические и генетические предикторы. Это обусловлено тем, что первые отражают состоявшуюся на протяжении долгих лет клиническую картину у пациентов с давним анамнезом ПРС, а вторые эффективны у пациентов с впервые выявленными назальными полипами, так как предвосхищают формирование определенного фенотипа ПРС. Эндотипические признаки, изучение которых доступно в повседневной клинической практике (эозинофилия крови и гистологическое исследование ткани полипа) в исследовании показали широкую вариабельность и были наиболее полезны у пациентов с уже реализованным тяжелым течением болезни (наличие AERD, рецидивирующий рост назальных полипов).

ПРС в результате нарушение аэродинамики полости носа и ОНП без наличия изменений со стороны эндотипических и генотипических признаков имеет благоприятный прогноз при своевременной хирургической коррекции анатомических дефектов.

## ВЫВОДЫ

1. Наибольшую значимость в прогнозировании развития клинических фенотипов полипозного риносинусита из четырех исследуемых SNPs показали rs3939286 и rs1342326 в гене *IL-33*.
2. Полиморфизм rs3939286 ассоциирован не только с развитием полипозного риносинусита у здоровых лиц OR= 2,484 (95% CI, 1,184-5,212, p-value = 0,0235), но и с хроническим гнойным воспалением слизистой оболочки полости носа и ОНП OR= 2,788 (95% CI, 1,068-7,276, p-value = 0,04848), отражающем суть второго клинического фенотипа полипозного риносинусита по классификации Г.З. Пискунова, причем при гетерозиготном варианте AG заболевание хорошо поддается хирургическому и медикаментозному лечению с достижением длительной стойкой ремиссии, а последовательность AA предрасполагает к формированию БА, усугубляющегося эозинофильного воспаления с возникновением выраженной симптоматики и снижением качества жизни пациента.
3. Носительство G-аллеля rs1342326 у пациентов с полипозным риносинуситом является предиктором развития круглогодичного аллергического ринита, бронхиальной астмы, а также связано с рецидивирующим ростом назальных полипов.
4. Фенотипические предикторы, отражающие выраженность клинической симптоматики, продемонстрировали наиболее сильные регрессионные связи с вероятностью наступления рецидивов назальных полипов, но у пациентов с впервые выявленным полипозным риносинуситом они, как правило, не реализованы в полной мере, что снижает их прогностическую ценность.
5. Среди эндотипических предикторов, используемых в клинической практике, статистически значимая связь с рецидивирующим ростом назальных полипов была получена только с относительным значением эозинофилии крови (увеличивает риск в 1,58 раза).



6. Наилучший прогноз в отношении склонности назальных полипов к рецидивирующему росту показала модель логистической регрессии с предикторами: нарушение аэродинамики полости носа; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких; круглогодичный аллергический ринит; длительность симптомов; сумма симптомов по ВАШ; эндокринные заболевания; баллы Lund-Mackey; эозинофилия крови; rs1342326 (AUC=0,9070295; AIC=98,283; Deviance=-66,282; p-value= 2,323e-10).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц с факторами риска развития ПРС (заболевания нижних дыхательных путей, включая БА и ХОБЛ; хроническое гнойное воспаление полости носа и ОНП в особенности при наличии нарушения аэродинамики полости носа и/или большой суммы баллов симптомов по ВАШ; круглогодичный АР; заболевания эндокринной системы в сочетании с другими факторами) проводить генетический скрининг однонуклеотидного полиморфизма rs3939286 в гене *IL-33* для своевременного выявления у них А-аллеля этого полиморфизма и дальнейшего динамического наблюдения врачом-оториноларингологом с профилактической целью; при нарушении аэродинамики полости носа и ОНП таким пациентам рекомендовано хирургическое лечение для устранения дополнительного фактора риска.
2. У пациентов с впервые выявленным ПРС для прогнозирования формирующегося у них клинического фенотипа проводить генетический скрининг однонуклеотидных полиморфизмов rs3939286 и rs1342326 в гене *IL-33*. При выявлении у больного G-аллеля rs1342326 и/или последовательности AA rs3939286 рекомендовать ему динамическое наблюдение врачей оториноларинголога и пульмонолога, в послеоперационном периоде назначать ИГКС на более длительный срок (не менее 3 месяцев). Наличие генотипа AG rs3939286 дает хороший прогноз на длительную ремиссию при адекватном уходе за полостью носа (своевременное лечение гнойного воспаления).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ПРС	полипозный риносинусит
ХРС	хронический риносинусит
БА	бронхиальная астма
АР	аллергический ринит; сАР – сезонный; кАР - круглогодичный
КТ	компьютерная томография
ОНП	околоносовые пазухи
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
SNP	single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм
AERD	aspirin-exacerbated respiratory disease, аспирин-индуцированное респираторное заболевание (аспириновая триада)
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
CCAD	central compartment atopic disease, аллергическое заболевание верхних дыхательных путей
eCRS	eosinophilic chronic rhinosinusitis, эозинофильное воспаление дыхательных путей
Non-eCRS	non-eosinophilic chronic rhinosinusitis, неэозинофильное воспаление дыхательных путей
ГКС	глюкокортикостероиды
иГКС	интраназальные глюкокортикостероиды
HPF	high power field, в поле зрения при большом увеличении ( $\times 400$ )
Th	T-helper cells, Т-хелперы
ЕСР	eosinophil cationic protein, эозинофильный катионный белок
IL	interleukin, интерлейкин
IFN- $\gamma$	interferon gamma, интерферон-гамма
ILC	innate lymphoid cell, врожденные лимфоидные клетки
TSLP	thymic stromal lymphopoietin, тимусный стромальный лимфопоэтин
IgE	immunoglobulin E, иммуноглобулин E
NF-HEV	nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial

	venules, ядерный фактор клеток высокого эндотелия венул
ST2	suppressor of tumorigenicity 2, супрессор онкогенности 2
IL1R1	Interleukin 1 Receptor Type 1, рецептор, подобный рецептору IL-1
NK	natural killer cells, естественные киллеры
MyD88	myeloid differentiation primary response gene (88), фактор дифференцировки миелоидного белка 88
IRAK1	IRAK1 - interleukin-1 receptor-associated kinase 1, ИЛ-1 рецептор-ассоциированная киназа 1
IRAK4	interleukin-1 receptor-associated kinase 4, ИЛ-1 рецептор-ассоциированная киназа 4
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand, хемокиновый лиганд
MAPK	mitogenactivated protein kinases, активируемые митогенами протеинкиназы
TNF	tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли
TRAF6	TNF receptor-associated factor 6, R-ассоциированный фактор 6
мРНК	матричная РНК
CCL26	C-C Motif Chemokine Ligand 26 / eotaxin-3, хемокиновый лиганд 26 / эотаксин-3
ALI	air-liquid interface culture, культура воздушно-жидкостного интерфейса
CpG	олигодезоксинуклеотиды - короткие одноцепочечные синтетические ДНК - молекулы, которые содержат цитозинтрифосфатадезоксинуклеотид («С»), за которым следует гуанин трифосфатадезоксинуклеотид («G»), «Р» является фосфодиэфирной связью между последовательными нуклеотидами.
AREG	amphiregulin, амфирегулин (представитель семейства факторов роста эпидермиса)
OVA	ovalbumin, овальбумин куриного яйца
poly I:C	polyinosinic:polycytidylic acid, полиинозиновая: полицитидиловая

	кислота
ИГХ	иммуногистохимия
ИФА	иммуноферментный анализ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
HLA	Human Leukocyte Antigens, человеческие лейкоцитарные антигены
MHC	major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembraneconductance Regulator, трансмембранный регулятор муковисцидоза
GWAS	genome-wide association study, полногеномный поиск ассоциаций
MMP	metalloproteinase, металлопротеиназы
LTC4S	leukotriene C4 synthase, лейкотриен C4 синтаза
CYSLTR1	cysteinyl leukotriene receptor 1, цистеиновый лейкотриеновый рецептор1
PTGDR	prostaglandin D2 receptor, рецептора простагландина D2
NOS2	nitricoxide synthase 2, синтаза оксида азота
Tregs	T-regulatory cell, регуляторныеТ-клетки
SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3, супрессор передачи сигналов цитокинов-3
CEP68	centrosomal protein of 68 kDa, центросомальный белок 68 кДа
OR	odd sratio, отношение шансов
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
AUC	area under ROC curve, площадь под ROC-кривой

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация полиморфного локуса rs3939286 гена *IL33* с риском развития и степенью тяжести бронхиальной астмы / А. И. Борисова, и др. - Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.12, №4. – С.612-614.
2. Бондарева, Г.П. Астматическая триада. Клинико-иммунологическая характеристика. Пути формирования. Терапевтические подходы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.36 / Г.П. Бондарева. – Москва, 2009. – 311с.
3. Бородина, Т.И. Методы детекции SNP [Электронный ресурс] / Т.И. Бородина. – Электрон. Текстовые дан. - Практическая Молекулярная Биология, 2011. – Режим доступа: <http://molbiol.edu.ru/review/0403b.html>, свободный.
4. Быкова, В.П. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета / В. П. Быкова, А. А. Бахтин // Российская ринология. – 2016. – Т.24, №1. – С.43-49.
5. Варвянская, А.В. Почему макролиды эффективны при риносинуситах? / А.В. Варвянская, А.С. Лопатин // Consilium Medicum. – 2011. - №11. – С.15-18.
6. Возможности персонализированной фармакотерапии бронхиальной астмы / Н.Г. Бердникова, и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т.23, №5. – С.27-33.
7. Генетические аспекты полипозного риносинусита/ А.С. Левченко, и др. // Генетика. – 2018. – Т.54, №8. - С. 904–914
8. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов/ Ф.Ф. Ризванова, и др. // Практ. мед. - 2010. - Т.6, №45. - С.41–43.
9. Добрецов, К.Г. Морфологическая оценка слизистой оболочки полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / К. Г. Добрецов, С. В. Макаревич // Российская ринология. – 2016. – Т.24, №3. - С.13-16.
10. Драгавцев, В.А. Пути «Гены-признаки» неисповедимы / В.А. Драгавцев, С.И. Малецкий // Биосфера. - 2016. - №2. – С.143-150.

11. Заболотный, Д.И. Теоретическое обоснование влияния эстрогенов на рост и развитие полипов носа / Д.И. Заболотный, С.Э.Яремчук // Ринология. – 2006. -№4. – С.65-69.
12. Егоров, В.И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В.И. Егоров, Е.Л. Савлевич // *Альманах клинической медицины*. - 2016. – Т.44, №7. – С.850-856.
13. Застрожина, А.К. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы / А.К. Застрожина, Сычев Д.А. // *Молекулярная медицина*. – 2018. – Т.16, №6. –С.23-27.
14. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNF-а в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу / А.С. Левченко, и др. // *Научные результаты биомедицинских исследований*. - 2018. - Т.4, N 4, - С. 10-19.
15. Каплин, В.С. IgY-технологии в медицине. Лечение и профилактика неинфекционных заболеваний / В.С. Каплин, О.Н. Каплина // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2018. - №3. – С.10-21.
16. Кирдеева, А. И. Особенности эндотипирования и фенотипирования хронического риносинусита / А. И. Кирдеева, С. Я. Косяков // *Российская ринология*. - 2017. - Т. 25, № 2. - С. 58-63.
17. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит» / С. В. Рязанцев и др. - Москва - Санкт-Петербург, 2014. - 20с.
18. Козлов, В.С. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению / В.С. Козлов, Е.Л. Савлевич // *Вестник оториноларингологии*. – 2015. – Т.80, №4. – С.95-99.
19. Колобов, В.В. Интерлейкин-33 ключевой посредник в реализации иммунного ответа. Цитокины и воспаление / В.В. Колобов // 2011. – Т.10, №3. – Р.5–9.

20. Лопатин, А. С. Минимально инвазивная эндоскопическая хирургия заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.04 / Мед. центр Управления делами Президента РФ. - Санкт-Петербург, 1998. - 39с.
21. Лопатин, А. С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита / А. С. Лопатин // *Consilium medicum*. – 2002. - №9 – С. 461-468.
22. Лопатин А.С. Справочник оториноларинголога / А.С. Лопатин, А.В. Варвянская, Г.П. Каспранская. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2019. - 336с.
23. Мастицкий, С. Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R / С. Э. Мастицкий, В. К. Шитиков. – М.: «ДМК Пресс», 2015. - 496с.
24. Моисеева, Ю.П. Динамическое наблюдение за больными полипозным риносинуситом / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // *Вестник оториноларингологии*. 2020. - Т. 85, № 2. - С. 58-62.
25. Муминов, А.И. Полипозные риносинуситы / А.И. Муминов, М.С. Плужников, С.В. Рязанцев. Ташкент: Медицина Уз СССР, 1990. - 191с.
26. Недоспасов, С.А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины / С. А. Недоспасов // *Вестник Российской Академии Наук*. - 2013. – Т.83, № 9. - С.771–783.
27. Пелищенко, Т.Г. Восстановление некоторых физиологических функций носа после хирургического лечения синусита / Т.Г. Пелищенко, Г.З. Пискунов // *Кремлевская медицина*. - 2002. - №3. - С.40-42.
28. Пискунов, Г. З. Полипозный риносинусит / Г. З. Пискунов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 96 с.
29. Пискунов, Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – 3-е изд., доп. – М.: ООО «Медицинское информированное агентство», 2017. – 750с.
30. Пискунов, Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов // *Российская ринология*. – 2019 – Т.27, №4. – С.224-231.



31. Пискунов, Г.З. Физиологическое и патофизиологическое обоснование функциональной риносинусохирургии / Г.З. Пискунов // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2018. – Т.24, №1. – С.23-28.
32. Пискунов, С.З. Морфо-функциональные особенности слизистой оболочки полости носа, развивающиеся при искривлении носовой перегородки / С.З. Пискунов, А.А. Должиков, О.Ю. Мезенцева // *Российская оториноларингология*. - 2004. - №2. - С.90-92
33. Роль полиморфного покуса rs3939286 гена IL-33 в развитии аллергического ринита у работников аллергоопасных производств / Э.Г. Багаутдинова, и др. // *Иммунология*. – 2016. – Т.37, №2. – С.76-78.
34. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / И.В. Стагниева, и др. // *Российская ринология*. – 2017. – Т.25, №4. – С.43-47.
35. Чичкова, Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе / Н.В. Чичкова // *Русский медицинский журнал*. – 2015. - №18. – С.1132-1136.
36. Шпорк, П. Читая между строк ДНК. Второй код нашей жизни, или Книга, которую нужно прочитать всем / П. Шпорк. – Ломоносовъ, 2020. - 272с.
37. Эпидемиология полипозных риносинуситов / А.А. Ланцов и др. – СПб.: РИА-АМИ, 1999.—96с.
38. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis / A. Bohman, et al. // *PLoS One*. – 2017. – V.12, №12:e0185244. – P.1-17.
39. A Large-Scale, Consortium-Based Genome wide Association Study of Asthma / M.F. Moffatt, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.363, №13. - P.1211–1221.
40. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils / W.B. Cherry, et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. - №121. – P.1484–1490.

41. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis / R.D. deShazo, et al. // *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surg.* - 1997. - №123. - P.1181-8.
42. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma / D. Smith, et al. // *PLoS Genet.* - 2017. - V.13, №3. - P.1-24.
43. Aeroallergen induced IL-33 predisposes to respiratory virus-induced asthma by dampening antiviral immunity / J.P. Lynch, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - №138. - P.1326-1337.
44. Are neutrophil, eosinophil, and basophil to lymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? / G. Brescia, et al. // *Am J Otolaryngol.* - 2016. - №37. - P.339-345.
45. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos / J. Ramírez-Anguiano, et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2006 Jul. - V.135, №1. - P.90-3.
46. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood / O.E. Savenije, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2014. - №134. - P.170-177.
47. Association of leukotriene gene polymorphisms with response to antileukotriene treatment in patients with asthma / C. Cai, et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* - 2011 May. - V.34, №5. - P.362-366.
48. Brandtzaeg, P. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa / P. Brandtzaeg, F.L. Jahnsen, I.N. Farstad, G. Haraldsen // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratorae.* - 1996. - V.2, №1-2. - P.22-3.
49. Brookes, A.J. The essence of SNPs / A.J. Brookes // *Gene.* - 1999. - V.234, №2. - P.177-186.
50. Cayrol, C. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family / C. Cayrol, J.P. Girard // *Immunol Rev.* - 2018. - V.281, №1. - P.154-168.

51. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / H. Lou, et al. // *Rhinology*. - 2016 Jun. – V.54, №2. – P.150-9.
52. Chen J.C. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses / J.C. Chen., C.Y. Ho // *Am J Rhinol Allergy*. – 2012. - №26. – P.117-9.
53. Cho, S.H. Chronic rhinosinusitis phenotypes: an approach to better medical care for chronic rhinosinusitis / S.H. Cho, C. Bachert, R.F. Lockey // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2016. – №4. – P. 639-42.
54. Chronic Rhinosinusitis - Could Phenotyping or Endotyping Aid Therapy? / N. Bayar Muluk, et al. // *Am J Rhinol Allergy*. - 2019 Jan. –V.33, №1. – P.83-93.
55. Chronic rhinosinusitis pathogenesis / W. W. Stevens, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2015. - №136. – P.1442-1453.
56. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity / Z.M. Soler, J.C. Mace, J. R. Litvack, T.L. Smith // *Am. J. Rhinol. Allergy* – 2012. -№26. – P.110-116.
57. Clarithromycin and dexamethasone show similar anti-inflammatory effects on distinct phenotypic chronic rhinosinusitis: an explant model study / M. Zeng, et al. // *BMC Immunol*. – 2015 Jun. – V.16, №37. – P.1-15.
58. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener syndrome / M.W. Leigh, et al. // *Genet Med*. – 2009. -V.11, №7, - P.473-487.
59. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin Exacerbated Respiratory Disease / W.W. Stevens, et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2017. – V.5, №4. – P.1061–1070.
60. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps / R. Jankowski, et al. // *Rhinology*. – 2002. - №40. - P.173–178.
61. Clinical severity and epithelial endotypes in chronic rhinosinusitis / M. Lam, et al. // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2013. – V.3, №2. – P.121-8.
62. Comparison of different medical treatment options for CRSwNP: doxycycline, methylprednisolone, mepolizumab and omalizumab / De Schryver, et al. // *Clin Transl Allergy*. – 2015. – V.5, Suppl 4. - P.41.

63. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps / S.H. Tecimer, et al. // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2015. - №272. – P.915–921.
64. Demonstration of a common genetic basis to CRS in Chinese and Caucasian populations / Y. Zhang, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2011. - V.127, №2. - P.AB121.
65. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese / P.P. Cao, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. - №124. – P.478–484.
66. Dogan, M. Increased TSLP, IL-33, IL-25, IL-19, IL 21 and amphiregulin (AREG) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyp / Dogan M., M. Sahin, C. Yenisey // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2019. – V.276, №6. – P.1685-1691.
67. Ebbens, F. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven / F. Ebbens, C. Georgalas, W. Fokkens // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* – 2009. - №17. – P. 43-9.
68. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33 / C. Cayrol, et al. // *Nat. Immunol.* – 2018. - №19, P.375–385.
69. Eotaxin1, 2, and 3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients/ T. Yao, et al. // *Laryngoscope.* – 2009. - №119. – P.1053–1059.
70. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 / W. J. Fokkens, et al. // *Rhinology.* - 2012. - Suppl. 23. –P. 1-299.
71. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens, et al. // *Rhinology.* – 2020. – Suppl. 29. - P.1-464.
72. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma / W.J. Fokkens, et al. // *Allergy.* – 2019.- №79. – P.2312-2319
73. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis / M. Patadia, et al. // *American journal of rhinology & allergy.* - 2010 Jan-Feb. – V.24, №1. – P. 11-6.

74. Evaluating sequence data quality from the Swift accel-amplicon CFTR Panel / M.L. Leung, et al. // *Scientific Data*. – 2020. – T.7, №8. – P.1-9.
75. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France / V. Scotet, et al. // *Orphanet J Rare Dis*. – 2012. – V.1, №7. – P.14.
76. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease / N.A. Cohen, J.S. Wideltitz, A.G. Chiu, et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006. - №134. – P.601–604.
77. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment / G. Oakley, et al. // *Intern. Forum Allergy & Rhinology*. - 2015. - V.5, №2. - P.276–282.
78. FcεR1α gene polymorphism shows association with high IgE and anti-FcεR1α in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis / S.A. Dar, et al. // *J Cell Biochem*. – 2018. – V.119, №5. – P.4142-4149.
79. Fokkens, W. J. Phenotyping, endotyping and clinical decision- making / W. J. Fokkens // *Rhinology*. – 2016. - №54. –P. 97–98.
80. Genetic association study in nasal polyposis / D. Benito Pescador, et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2012. – №22. – P.331-40.
81. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis / I.D. Buysschaert, et al. // *Allergy*. – 2010. - №65. – P.616–622.
82. Genetics of chronic rhinosinusitis: State of the field and directions forward / J. Hsu, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. - 2013. - V.131, №4. P.977–993.
83. Genome-wide and follow-up studies identify CEP68 gene variants associated with risk of aspirin-intolerant asthma / J.H. Kim, et al. // *PLoS One*. – 2010. – V.5, №11:e13818. – P.1-10.
84. Girard, J.P. HEVs, lymphatics and homeo-static immune cell trafficking in lymph nodes / J.P. Girard, C. Moussion, R. Forster // *Nat Rev Immunol*. - 2012. - №12. – P.762-773.

- 85.Grayson J.W. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis / J.W. Grayson, M. Cavada, R.J. Harvey // *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2019. – V.48, №23. – P.1-10.
- 86.Greisner, W.A. Hereditary factor for nasal polyps / W.A. Greisner, G.A. Settipane // *Allergy Asthma Proc.* -1996. - №17. - P.283– 286.
- 87.Hayes, J.D., Strange, R.C. Glutathione s-transferase polymorphisms and their biological consequences / J.D. Hayes, R.C. Strange. // *Pharmacology*. - 2000. - №61. - P154-166.
- 88.H3N2 influenza virus infection enhances Oncostatin M expression in human nasal epithelium / T. Tian, et al. // *Experimental Cell Research*. - 2018 Oct. – V.371, №2. – P. 322-329.
- 89.Heridity of nasal polyps / A. Bohman, et al. // *Rhinology*. – 2015. - №53. – P.25– 28.
- 90.High frequency of CF transmembrane conductance regulator (CFTR) mutations in a population with persistent asthma and/or chronic rhinosinusitis / *M.J. Meth, et al.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2009. - V. 123, №2. - P.159.
- 91.Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement /H. Lou, et al. // *Int Forum Allergy Rhinol.* - 2018 Nov. – V.8, №11. – P.1218-1225.
- 92.Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps / J.W. Kim, et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2007. – №137. – P.925–930.
- 93.Histological aspects of rhinosinusal polyps / L.G. Couto, et al. // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2008. - №74. – P.207–212.
- 94.Hsu, J. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyp / *J.Hsu, A.T. Peters* // *Am. J. Rhinol. Allergy.* - 2011. - V.25, №5. - P.285–290.
- 95.Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161 / J.M. Mjosberg, et al. // *Nat Immunol.* – 2011. - №12. – P.1055–1062.

96. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines / J. Schmitz, et al. // *Immunity*. – 2005. - №23. – P.479-490.
97. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells / M. Iikura, et al. // *Lab Invest*. – 2007. - №87. – P.971–978.
98. IL-33 Expression in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Its Relationship with Clinical Severity / W. Song, et al. // *ORL*. – 2017. -№79. – P.323–330.
99. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort / P.C. Schröder, et al. // *Pediatr. Allergy Immunol*. – 2016. - №27. – P.687–695.
100. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo / V. Carriere, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2007. - №104. - P.282–287.
101. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo / D.J. Jackson, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. - 2014. - №190, P.1373–1382.
102. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J.L. Shaw, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2013. - №188. – P.432–439.
103. ILC2s regulate adaptive Th2 cell functions via PD-L1 checkpoint control / C. Schwartz, et al. // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2017. - V.214, №9. – P.2507-2521.
104. Impact of mitomycin C on the mRNA expression signatures of immunological biomarkers in eosinophilic nasal polyposis / de Castro MC, et al. // *Am J Rhinol Allergy*. – 2013. - №27. – P. 32–41.
105. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy / W. Wen, et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. - №129. – P.1522–1528.

106. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation / X. Wang, et al. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. -2005. -№131. – P.237-40.
107. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis/ B. K. Tan, R. K. Chandra, J. Pollak, A. Kato, D. B. Conley, A. T. Peters, et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – V. 131, №13. – P. 50-60.
108. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2016. – №137. – P.1449–1456.
109. Interleukin-33 facilitates neutrophil recruitment and bacterial clearance in *S. aureus* - caused peritonitis / F. Lan, et al. // Mol Immunol. – 2016. - №72. - P.74–80.
110. Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases / W.Ding, et al. // *Molecules*. - 2018. -№23. –P.1665.
111. Kato, A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis / A. Kato // *Allergol Int.* – 2015. – V.64, №2. – P.121–30.
112. Kim, D.W. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine / D. W. Kim, S. H. Cho // *Allergy Asthma Immunol Res.* - 2017 July. – V. 9, №4. – P. 299-306.
113. Kim, K.W., Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma / Kim, K.W., C. Ober // *Allergy, Asthma & Immunology Research.* – 2019. – V.11, №2. – P.170-187.
114. Khalmuratova, R. Immune Cell Responses and Mucosal Barrier Disruptions in Chronic Rhinosinusitis / R. Khalmuratova, J.W. Park, H.W. Shin. // *Immune Netw.* – 2017. –V.17, №1. – P.60-67.
115. Kirtsreesakul, V. Nasal polyposis: role of allergy on therapeutic response of eosinophil and noneosinophil dominated inflammation / V. Kirtsreesakul, V. Atcharyasathian // *Am J Rhinol.* – 2006. - №20. – P.95–100.



116. Klose, C.S. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis / C.S.Klose, D. Artis // *Nat. Immunol.*- 2016. - №17. – P.765–774.
117. Kohler, G. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity / G. Kohler, C. Milstein // *J Immunol.* - 2005. - №174. – P.2453-2455.
118. Krause, H. F. Allergy and chronic rhinosinusitis / H. F. Krause // *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* – 2003. – V.128. - №1. – P.14-6.
119. Lai, E. Application of SNP Technologies in Medicine: Lessons Learned and Future Challenges / E. Lai // *Genome Research.* – 2001. - V.11, №6. – P.927-9.
120. Laidlaw, T.M. Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis / T.M. Laidlaw, K.M. Buchheit // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2020. – V.124, №4. – P.326-332.
121. Lanser, K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma / K. Lanser // *Allergy and Asthma Proceedings.* – 1996. - №17. – P.243-249.
122. Lavigne, P. Immunomodulators in chronic rhinosinusitis / P. Lavigne, S.E.Lee // *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2018. – V.4, №3, 186–192.
123. Liew, F.Y. Interleukin- 33 in health and disease / F.Y. Liew, J.P. Girard, H.R. Turnquist // *Nat Rev Immunol.* – 2016. - №16. - P.676-689.
124. Liu, T. Expression and role of IL-33 and its receptor ST2 in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (in Chinese) / T. Liu, C. Lv, Z. Cao // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2015. -№ 29. -P.1350–1353.
125. Martin, N.T. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin / N.T. Martin, M.U. Martin // *Nat. Immunol.* – 2016. - №17. – P.122–131.
126. Matrix metalloproteinase-2 gene polymorphisms in nasal polyps / L.F. Wang, et al. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – №134. – P.852-856.

127. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis / E. Araujo, et al. // *American journal of rhinology*. – 2003 Jan-Feb. – V.17, №1. - P. 9-15.
128. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules / E.S. Baekkevold, et al.// *Am. J. Pathol.* – 2003. - №163. – P.69–79.
129. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis / T. Nakayama, et al. // *Rhinology*. – 2011. - №49. – P.392–396.
130. Mygind, N. Nasal polyps / N. Mygind // *Nasal Allergy*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. – 1978. - P.233–238.
131. Nakajima, H. Role of cytokines in allergic airway inflammation / H. Nakajima, K.Takatsu // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2007. – V.142, №4. – P.265-73.
132. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma / C. Grigoreas, et al. // *Allergy Asthma Proc.* – 2002. –V. 23, №3. – P.169–74.
133. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues / G. Brescia, et al. // *American Journal of Otolaryngology*. - 2018. – V. 39, №4. – P. 441–444.
134. Ogino, S. Aspirin-induced asthma and nasal polyps / S. Ogino // *Acta Otolaryngol Suppl.* – 1986. - №430. – P.21-7.
135. Pharmacogenetics of asthma in children / N. Kondo, et al. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2010. -V.2, №1. - P.14-9.
136. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation / K. Van Crombruggen, et al. // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011 Oct. – V.128, №4. – P.728-32.
137. Pescador, D.B. Genetic association study in nasal polyposis / D.B. Pescador, M. Isidoro-García, V.García-Solaesa // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* - 2012. - V.22, №5. - P.331– 340.

138. Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma / R.S. Traister, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. - №135. – P.92–99.
139. Pleis, J.R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008 / J.R. Pleis, J.W. Lucas, B.W. Ward // *Vital Health Stat.* - 2009. - №10. – P.1–157.
140. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps - a systematic review / V.R. Dinarte, et al. // *Braz J Otorhinolaryngol.* - 2017. – V.83, №6. – P.705-711.
141. Predictive Model Of Severe Atopic Asthma Phenotypes Using Interleukin 4/13 Pathway Polymorphisms / R.E. Slager, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. - №183. - A1332.
142. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma / C. Bachert, et al. // *The Journal of allergy and clinical immunology.* - 2010 Nov. – V.126, №5. – P. 962-8.
143. Release of Type 2 Cytokines by Epithelial Cells of Nasal Polyps / Boita M, et al.// *J Immunol Res.* – 2016. – V.2016, №2643297. – P.1-7.
144. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis / V. Henmyr, et al.// *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2014. - V.133, №1. - P.273–275.
145. Risk factors for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis / E. Mori, et al. // *Auris Nasus Larynx.* – 2013. - №40. – P.465–469.
146. Role of interleukin-33 in respiratory allergy and asthma / H. Makrinioti, et al. // *Lancet Respir Med.* – 2014. - №2. – P.226–237.
147. Ryan, W.R. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients / W.R. Ryan, T. Ramachandra, P.H. Hwang // *Laryngoscope.* – 2011. – V.121, №3. – P.674-678.

148. Smith, K.A. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review / K.A. Smith, R.R. Orlandi, L. Rudmik // *Laryngoscope*. 2015. – №125. - P.1547 – 56.
149. Soluble ST2 (sST2) regulation by Rhinovirus (RV) and 25 (OH) Vitamin-D3 in the blood of asthmatic children / P. Haag, et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 2018. – V.193, №2. – P.207-220.
150. Stevens, W.W. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / W.W. Stevens, P.R. Schleimer, R.C. Kern // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2016. – V. 4, №4. - P. 565-572.
151. Stevens, W.W. Group 2 innate lymphoid cells in nasal polyposis / W.W. Stevens, A. Kato // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2020. - V. 20, №30557-3. – P.1081-1206.
152. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil / K. Ikeda, et al. // *Laryngoscope*. – 2013. - №123. – P.1–9.
153. T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients / S. Baba, et al. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2015. -V.11, №33. – P.1-11.
154. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock / P.N. Pushparaj, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. - №106, P. 9773–9778.
155. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF- $\kappa$ B to dampen NF- $\kappa$ B-stimulated gene transcription / S. Ali, et al. // *J. Immunol.* – 2011. - №187. – P.1609–1616.
156. The Induction of IL-33 in the Sinus Epithelium and Its Influence on T-Helper Cell Responses / M.B. Soyka, et al. / *PLoS One*. – 2015. – V.10, №5. – P. 1-14.
157. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis / D.K. Kim, et al. // *Thorax*. - 2017 Jul. – V.72, №7. – P.635-645.

158. Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed? / A. Agarwal, et al. // Clin Rev Allergy Immunol. – 2020. – V.59, №2. – P.141-149.
159. Tint, D. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis / D. Tint, S. Kubala, E. Toskala // Curr Allergy Asthma Rep. – 2016. - V.16, №16. - P.1-7.
160. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33 / D.D. Reh, et al. // Am J Rhinol Allergy. – 2010. – V.24, №2. – P.105-109.
161. Variant LTC<sub>4</sub> synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast / A.P. Sampson, et al. // Thorax. – 2000. – V.55, №2. – P.28-31.
162. White, A. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease / A. White // Immunology and Allergy Clinics of North America. -2016. - V.36, №4. - P.1-211.
163. Zhao, X. A preliminary study on the effect of estrogen on nasal mucosal hyperreactivity / X. Zhao, Z. Dong, J. Zhu // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. – 1997. – V.32, №1. - 35-37.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1****АНКЕТА****7. Персональные данные**

ФИО	
История болезни №	
Основной диагноз	
Возрастная группа	
Контактный телефон	
Адрес	
Паспорт №	
Кем выдан	
Дата операции	
Дата включения в исследование	

**8. Клинический фенотип**

	1.ПРС в результате нарушения аэродинамики в полости носа и околоносовых пазух.
	2.ПРС в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух.
	3.ПРС в результате грибкового поражения слизистой оболочки.
	4.ПРС сопряженный с бронхиальной астмой.

**9. Жалобы**

Произвести оценку жалоб по визуальной аналоговой шкале:

0 - совсем не беспокоит.

10 - выраженность симптома максимальна

Определить, когда впервые возникли первые жалобы, какие именно.

Симптомы	Время возникновения	Баллы ВАШ до операции
Затруднение носового дыхания		
Снижение/отсутствие обоняния		
Чувство стекания по задней стенке глотки		
Выделения из носа		
Головная боль		
Повышение температуры		
Аллергический ринит		

Сумма баллов может варьировать от 0 до 70.

### 10. Анамнестические данные

Анамнез заболевания:	
Прием иГКС (препарат, длительность)	
Прием АБ (препарат, длительность)	
Прием иных препаратов (системные ГКС, антилейкотриеновые препараты, моноклонольные антитела)	
Аллергия	
Аллергический ринит	Сезонный круглогодичный
Сопутствующие заболевания	
ХОБЛ	
При наличии бронхиальной астмы	
Течение	Интермиттирующее (эпизодическая) Легкое течение Средней тяжести Тяжелого течения
Провоцирующий фактор	Аллергическая Инфекционно-зависимая Смешанная Иной (стресс/физическая нагрузка)
Непереносимость НПВС	Да Нет
Заболевания эндокринной системы	
Наследственность (наличие ПРС и/или БА у родственников прямой линии)	
Курение	
Гинекологический анамнез (для женщин)	
Начало менструаций во сколько лет	
Цикл установился	Сразу/в течение какого времени
Цикл	регулярный/нерегулярный
Продолжительность менструального цикла	
Длительность менструаций	
Менструации	безболезненные/болезненные
Менструации	скудные/умеренные/обильные
Начала вести половую жизнь в возрасте	

Климакс в возрасте	
Дети (количество, здоровы или нет)	
Беременности (при наличии патологии указать)	
Роды	преждевременные/срочные/запоздалые
Кесарево сечение (причина)	
Аборты	
Прием КОКов или других гормональных препаратов (указать причину, давность и длительность приема)	

### 11. Эндоскопический осмотр и интраоперационные данные

Перегорodka носа	По средней линии Искривлена (в какую сторону, в каком отделе, тип деформации)	
Слизистая оболочка	бледная/розовая/ гиперемированная/ синюшная отечная атрофичная	
	Правая полость носа	Левая полость носа
Клапан носа	не изменён сужен (за счёт каких структур)	не изменён сужен (за счёт каких структур)
Нижние носовые раковины	Не изменена Отечная Гипертрофирована	Не изменена Отечная Гипертрофирована
Общие носовые ходы	Обозрима носоглотка Сужен (за счет каких структур)	Обозрима носоглотка Сужен (за счет каких структур)
Степень полипоза по Lund-Kennedy:		
Полипы(0-2)		
Отек (0-2)		
Отделяемое (0-2)		

Полипы: 0 – отсутствует, 1-ограничен средним носовым ходом, 2-распространяются в полость носа.

Отек слизистой оболочки: 0-отсутствует, 1-мягкий/умеренный отёк, 2- полипозно измененные ткани.

Отделение: 0-отсутствует, 1-слизистое, 2-плотное и/или слизисто-гнойное.



Интраоперационно	Правая полость носа	Левая полость носа
Полипы исходят в общий носовой ход из структуры:	Средняя носовая раковина Передние клетки решетчатого лабиринта Лобный карман Антрохоанальный полип Крючковидный отросток Решетчатая булла Сфеноэтноидальный карман Иное	Средняя носовая раковина Передние клетки решетчатого лабиринта Лобный карман Антрохоанальный полип Крючковидный отросток Решетчатая булла Сфеноэтноидальный карман Иное
Отделяемое в среднем носовом ходе		
Верхнечелюстная пазуха (отделяемое, состояние слизистой оболочки)		
Лобная пазуха (отделяемое, состояние слизистой оболочки)		
Отделяемое в сфеноэтноидальном кармане		
Клиновидная пазуха (отделяемое, состояние слизистой оболочки)		
Состояние средней носовой раковины		
Состояние крючковидного отростка		
Состояние решетчатой буллы		

### 12. Данные КТ ОНП по Lund-Mackey

	Справа	Слева
<i>Верхнечелюстные (0,1,2)</i>		
<i>Передние решетки (0,1,2)</i>		

Задние решетки (0,1,2)		
Клиновидные (0,1,2)		
Лобные (0,1,2)		
Остиомеатальный комплекс (0,2)		
Итого		
Всего		

### 13.Эндотипирование

	Результат	Референсное значение
Эозинофилия крови		
Гистологическое исследование от	1. умеренная эозинофилия 2. лимфоидная инфильтрация с умеренной эозинофилией 3. преобладание эозинофилов 4. лимфоидная инфильтрация с большим количеством эозинофилов 5. смешанный характер инфильтрации, скопления колоний мицелия грибов рода <i>Aspergillus</i> 6. смешанный характер инфильтрации (лимфо-плазмочитарная, примесь нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов)	

### 14.Генотипирование

SNP	Результат	Мутантный тип VIC	Дикий типFAM
rs3939286 в гене <i>IL-33</i>		AA	GG
rs1342326 в гене <i>IL-33</i>		GG	TT
rs730012 в гене <i>LTC4S</i>		CC	AA
rs7572857 в гене <i>CEP68</i>		AA	GG

### 15.Наблюдения в течение года

Визит №	Справа	Слева
Жалобы		
Носовое дыхание		
Обоняние		
Слизистая оболочка		
Нижние носовые раковины		
Средние носовые раковины		
Степень полипоза по		

Lund-Kennedy:		
Полипы (0-2)		
Отёк (0-2)		
Отделяемое (0-2)		
Промывные воды из пазух		
Рекомендации:		