

# Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом

Е.Л. Савлевич<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0003-4031-308X, e-mail: savllena@gmail.com

О.М. Курбачева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3250-0694, e-mail: kurbacheva@gmail.com

<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

<sup>2</sup> Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

Как аллергический ринит (АР), так и полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой серьезную проблему в плане влияния на качество жизни, риск развития осложнений, присоединения бронхиальной астмы (БА) и осуществления медицинского контроля этих заболеваний. В основе их патогенеза в большинстве случаев лежит эозинофильное воспаление Т2-типа, но взаимовлияние одновременно существующих хронических процессов друг на друга остается малоизученным. **Цель исследования:** Сравнить клинико-иммунологические характеристики пациентов с ПРС с сопутствующим АР и без респираторной аллергии. Все пациенты с ПРС были разделены на 2 фенотипические группы: 1 группа – ПРС без бронхиальной астмы и респираторной аллергии (54 человека), 2 группа – ПРС + АР, но без бронхиальной астмы (46 человек). С использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex определяли IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3-цитокины в ткани носовых полипов. **Результаты:** При сочетании ПРС и АР определялся эозинофильный тип воспаления в ткани полипов в 100% случаев, он сопровождался повышенным уровнем IL-6, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 и сниженным уровнем IL-5, IL-13 по сравнению с ПРС без коморбидной патологии.

**Выводы:** При одинаковом клиническом течении ПРС выявление различий цитокинового профиля в ткани носовых полипов свидетельствует о разном механизме воспалительного ответа при разных фенотипах ПРС. При сочетании ПРС с АР отмечается 100%-ный эозинофильный тип воспаления, высокий уровень белков цитокинов семейства TGF- $\beta$ , провоспалительного цитокина IL-6 и более низкий уровень Т2-цитокinov IL-5 и IL-13 по сравнению с группой ПРС без коморбидной патологии. Одновременное лечение ПРС и АР при совместной работе оториноларингологов и аллергологов позволит достичь медицинского контроля обоих заболеваний и предотвратить их прогрессирование и развитие осложнений.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, аллергический ринит, фенотипы, цитокины, алгоритмы диагностики и лечения

**Для цитирования:** Савлевич Е.Л., Курбачева О.М. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;(20):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-38-43.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis

Elena L. Savlevich<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0003-4031-308X, e-mail: savllena@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3250-0694, e-mail: kurbacheva@gmail.com

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

<sup>2</sup> National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

## Abstract

Both allergic rhinitis (AR) and polypous rhinosinusitis (PRS) are a serious problem in context of their impact on quality of life, the risk of complications, overlay of bronchial asthma (BA) and medical control of these diseases. In most cases, T2 type eosinophilic inflammation lies beneath their pathogenesis, but the mutual influence of simultaneously existing chronic processes on each other appears under-investigated. Objective of the study: Compare the clinical and immunological characteristics of patients with polypous rhinosinusitis and concomitant allergic rhinitis and without respiratory allergy. All patients with PRS were divided into 2 phenotypic groups: Group 1 – PRS without bronchial asthma and respiratory allergy (54 people), Group 2 – PRS + allergic rhinitis, but without bronchial asthma (46 people). IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 cytokines in nasal polyp tissue were determined using the Bio-Plex multiplex analysis system. Results: In patients with PRS combined with AR, the eosinophilic type of inflammation in the polyp tissue was determined in 100% of cases, it was accompanied by an increased level of IL-6, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 and a reduced level of IL-5, IL-13 compared to PRS without comorbid pathology. Conclusions. Given the same clinical course of polypous rhinosinusitis, the identification of the difference in the cytokine profile in the nasal polyp tissue gives evidence of a different mechanism of the inflammatory response for different phenotypes of PRS. The polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis is characterized by 100% eosinophilic type of inflammation, high levels of TGF- $\beta$  family protein cytokines, pro-inflammatory cytokine IL-6 and a lower level of T2-cytokines IL-5 and IL-13 compared with the PRS group without comorbid pathology. The simultaneous treatment of PRS and allergic rhinitis using the joint efforts of otorhinolaryngologists and allergists will allow to achieve medical monitoring of both diseases and prevent their progression and development of complications.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), allergic rhinitis, phenotypes, cytokines, diagnostic and treatment algorithms

**For citation:** Savlevich E.L., Kurbacheva O.M. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):38-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-38-43.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР), а также полипозный риносинусит (ПРС) представляют собой серьезную проблему в плане влияния на качество жизни, риск развития осложнений, присоединения бронхиальной астмы (БА) и осуществления медицинского контроля этих заболеваний. АР считается опосредованное цитокинами Th2-типа хроническое воспаление слизистой оболочки носа, характеризующееся ее инфильтрацией эозинофилами и тучными клетками и повышенным уровнем антиген-специфических сывороточных иммуноглобулинов (Ig) класса E. ПРС является также хроническим воспалительным процессом, в основе которого лежит агрессивная клеточная инфильтрация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) с вовлечением эпителиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, вырабатывающих различные медиаторы воспаления, в том числе цитокины, хемокины и иммуноглобулины, что в итоге приводит к ремоделированию слизистой оболочки [1]. Сочетание этих двух патологических процессов встречается от 10 до 64% случаев и на данный момент времени их взаимовлияние до конца не определено [2]. По этому вопросу в литературе встречаются мнения, противоречащие друг другу. Одни авторы считают, что есть прямая зависимость между ПРС и сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам [3], самыми распространенными из которых были *Olea europaea* (21,1%), *Dermatophagoides farinae* (21,3%) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (27,7%) [4], а также к грибам рода *Candida* и клещам домашней пыли [5]. Гиперчувствительность к сезонным аллергенам также часто встречается при одновременном наличии ПРС: по данным одного исследования, она составляет 60 и 70% к круглогодичным аллергенам, при этом у большинства пациентов определялась полисенсibilизация и к тому и к другому типу аллергенов [6]. У больных ПРС, так же как и при АР, выявлен высокий уровень колонизации *S. aureus* и локального синтеза IgE против различных токсинов, выделяемых этими бактериями [7, 8]. При этом во всех работах подчеркивается, что у части пациентов с ПРС, у которых отмечались положительные кожные пробы, отсутствовали клинические проявления АР, т.е. имела место быть латентная сенсibilизация. Другие исследования отрицают прямую связь между аллергией и образованием полипов полости носа. Например, не обнаружена значимая связь между наличием аллергии, выраженностью клинических проявлений, частотой рецидивов [9, 10], тяжестью течения или медикаментозного контроля ПРС [11, 12]. Одновременно другие авторы указывают на более лучший ответ на базовую терапию у пациентов ПРС без респираторной аллергии (РА) по сравнению с группой ПРС + АР [13].

В основе патогенеза обоих заболеваний в большинстве случаев лежит эозинофильное воспаление Th2-типа с повышенным уровнем эозинофильного катионного протеина, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного нейротоксина, основного белка эозинофилов, локального

IgE, интерлейкинов (IL) 2-го типа IL-4, IL-5, IL-13, хемокинов и других медиаторов воспаления [14, 15]. Также в обоих случаях наблюдается наличие дефектов эпителиального барьера слизистой оболочки носа, являющегося первой линией защиты верхних дыхательных путей от внешних стимулов и препятствующего проникновению различных патогенных факторов в глубжележащие слои [16]. Снижение синтеза трансмембранных протеинов и уменьшение плотности десмосомальных контактов дает возможность различным патологическим агентам, в том числе аллергенам, проникать внутрь ткани слизистой оболочки, где начинается свое развитие местный воспалительный ответ, со временем принимающий персистирующий характер [17]. Таким образом, это дает возможность предположить разный механизм воспаления у больных ПРС в сочетании с АР и при отсутствии коморбидной патологии в виде РА и бронхиальной астмы (БА) любого генеза, а аллергия является не этиологическим фактором развития ПРС, а потенциальным триггером или модификатором течения патологического процесса при комбинации этих заболеваний.

**Цель исследования.** Сравнить клинко-иммунологические характеристики пациентов с ПРС с сопутствующим АР и без коморбидной патологии.

**Материалы и методы.** Обследовано 105 человек с двусторонним ПРС в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) и ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России за период 2016–2018 гг. Диагноз ПРС подтвержден эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии ОНП. Аллергологическое обследование включало сбор анамнеза, скарификационные кожные пробы со стандартизированными диагностическими аллергенами. Критериями исключения были: односторонний процесс, наличие БА любого генеза, онкологической, аутоиммунной патологии, генетических синдромов (муковисцидоз, аллергический гранулематозный или эозинофильный ангиит, синдром Чарльза – Стросса). Пациенты с ПРС были разделены на 2 фенотипические группы: 1-я группа – ПРС без БА и РА, 54 человека, возраст  $50,39 \pm 2,42$ , 2-я группа – ПРС + АР, 46 человек, возраст  $51,37 \pm 3,25$ . Вне стадии обострения заболеваний всем пациентам проведена эндоскопическая полипотомия носа, ткань удаленных носовых полипов гомогенизировали, центрифугировали, супернатант помещали в микропробирки и замораживали ( $t = -60^{\circ}\text{C}$ ). Перед проведением анализа после 10-минутного центрифугирования предварительно размороженных пробирок при 1 500 об/мин в работу брали надосадочную жидкость. На иммуноанализаторе MAGPIX-100 (USA) с использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex компании Bio-Rad (USA) определяли IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3-цитокины. Для группы контроля брали образцы задних концов нижних носовых раковин пациентов с гипертрофическим ринитом после исключения БА и РА (30 человек). Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics

23.0. Использовали методы непараметрической статистики, показатели указывали в виде медианы (Me) и границ межквартильных 25-го и 75-го интервалов в скобках. При сравнении 2 групп между собой использовался критерий Манна – Уитни, при множественном сравнении – Крускала – Уоллиса. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При аллергологическом обследовании у пациентов ПРС с сопутствующим АР сенсibilизация к одному аллергену встречалась в 20%, в остальных случаях выявлена полисенсibilизация. У 40% пациентов наблюдалась сенсibilизация к круглогодичным аллергенам, в 26% – к пыльцевым сезонным аллергенам и в 33% – поливалентная сезонная и круглогодичная сенсibilизация. Согласно полученным данным группы не различались между собой по возрасту, продолжительности заболевания ПРС, наследственному фактору по ПРС, количеству перенесенных операций, выраженности симптомов риносинусита по опроснику SNOT-22. В обеих группах преобладали мужчины. В течение года консервативную терапию получали 67% в 1-й группе и в 84,21% пациенты в группе ПРС + АР, по этому показателю была получена достоверная разница между группами, при этом во 2-й группе в 100% случаев лечение проводилось интраназальными кортикостероидами (иГКС), в 1-й группе этот процент был несколько ниже (98%), без достоверной разницы между группами (табл. 1).

При патоморфологическом исследовании, исходя от клеточного состава ткани, все полипы были разделены на эозинофильный, нейтрофильный и, при равном количестве эозинофилов и нейтрофилов, смешанный тип. При сочетании ПРС с АР все полипы в 100% были эозино-

фильного типа, в 1-й группе определили 8% нейтрофильного, 5% смешанного и 87% эозинофильного типа назальных полипов.

При исследовании белков цитокинов в ткани полипов был выявлен ряд различий (табл. 2). Во всех группах уровень исследуемых цитокинов был выше группы контроля. По количеству провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  не наблюдалось достоверной разницы в группе ПРСне наблюдалось достоверной разницы в группе ПРС + АР. По числу цитокинов иммунного ответа T2-типа были получены различия в отношении IL-5 и IL-13, которые встречались в большем количестве в 1-й группе, по уровню IL-4 группы не отличались друг от друга. Также были исследованы 3 изоформы цитокинов семейства трансформирующих факторов роста (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ), основные биологические свойства которых связаны с регуляцией пролиферации, дифференцировки клеток и формирования внеклеточного матрикса за счет активации синтеза его компонентов и подавления деградации, что имеет важное значение в процессе ремоделирования слизистой оболочки ОНП при ПРС [18]. Количество всех трех изоформ TGF- $\beta$  было значительно повышено во 2-й группе по сравнению с группой ПРС без респираторной аллергии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку при АР наблюдается однотипная для всех хронических ринитов любой этиологии клиническая картина в виде заложенности носа, затруднения носового дыхания, выделений из носа различного характера, чихания и зуда или жжения в носу, для его диагностики необходимо аллергологическое обследование с проведением кожных тестов с атопическими аллергенами. ПРС также не сопровождается патогномичными сим-

● **Таблица 1.** Клинические показатели при разных фенотипах ПРС

● **Table 1.** Clinical scores in different phenotypes of PRS

| Показатель   | 1-я группа      | 2-я группа    |
|--|-----------------|---------------|
| Продолжительность ПРС, лет                           | 7 [5; 17,5]     | 11,94 [5; 13] |
| Наследственный фактор, %                             | 23,8%           | 22,22%        |
| Непереносимость НПВС, %                              | 7,94%           | 11,11%        |
| SNOT-22, баллы                                       | 46,5 [32,5; 61] | 47 [30; 50]   |
| Количество операций                                  | 2 [1; 3]        | 2 [1; 2]      |
| Консервативное лечение, %                            | 67%             | 84,21%*       |
| Лечение иГКС, %                                      | 61,9%           | 84,21%*       |
| Лечение иГКС у больных, которым назначена терапия, % | 98%             | 100%          |

\* Достоверная разница между 1 и 2 группами ( $p < 0,05$ ).

● **Таблица 2.** Уровень цитокинов носовых полипов при разных фенотипах ПРС

● **Table 2.** Nasal polyp cytokine levels in different phenotypes of PRS

| Показатель     | 1-я группа         | 2-я группа           | Группа контроля  |
|----------------|--------------------|----------------------|------------------|
| IL-1 $\beta$   | 5,79 [2,94; 6,98]* | 5,64 [2,61; 6,58]*   | 0,05 [0,02–0,11] |
| IL-6           | 1,6 [1,4; 2,09]*   | 2,66 [1,18; 3,16] *# | 0,04 [0,01–0,13] |
| IFN- $\gamma$  | 2,58 [1,67; 2,78]* | 2,61 [1,76; 3,33]*   | 0,2 [0,14–0,36]  |
| IL-4           | 2,56 [1,48; 2,78]* | 2,5 [1,53; 2,61]*    | 0,1 [0,06–0,14]  |
| IL-5           | 2,22 [1,8; 3,39]*  | 1,74 [1,53; 1,9]*#   | 0,15 [0,08–0,18] |
| IL-13          | 8,69 [1,86; 17,0]* | 2,63 [1,3; 2,69]*#   | 0,12 [0,09–0,13] |
| TGF- $\beta$ 1 | 3,43 [2,11; 4,29]* | 4,76 [3,33; 5,94]*#  | 0 [0–0,001]      |
| TGF- $\beta$ 2 | 9,02 [6,2; 11,84]* | 17 [11,02; 25,69]*#  | 0 [0–0,001]      |
| TGF- $\beta$ 3 | 3,61 [2,11; 4,29]* | 7,81 [3,9; 10,0]*#&  | 0 [0–0,001]      |

\* Достоверная разница между нормой и пациентами с ПРС (1–3 группы).

# Достоверная разница между группой 1 и группами 2 и 3 ( $p < 0,05$ ).

птомами, пациенты предъявляют практически такие же жалобы, как при хроническом рините, а основным методом диагностики является эндоскопический осмотр полости носа, при котором выявляются носовые полипы разной степени распространенности. Поскольку пациенты с ПРС в подавляющем большинстве наблюдаются у оториноларингологов, возможна гиподиагностика сопутствующего АР из-за редкого направления этих больных на консультацию к аллергологу. Проведенный в 2017 г. анализ алгоритма диагностики аллергического и неаллергического ринита, по данным амбулаторной службы поликлиник Москвы [19], выявил нарушение принципа коллегиальности и преемственности при диагностике аллергического и неаллергического ринита между оториноларингологической и аллергологической службами, что также привело к несоблюдению схем медикаментозного лечения АР [20]. Наличие двух параллельно существующих воспалительных процессов на слизистой оболочке носа и ОНП еще больше затрудняет составления стратегии в плане лечения таких пациентов.

При сравнении клинико-лабораторных показателей двух фенотипов ПРС продемонстрировано, что, несмотря на отсутствие разницы в количестве проведенных операций по поводу ПРС и степени выраженности жалоб по поводу риносинусита, по данным опросника SNOT-22 (sino-nasal outcome test), группа ПРС + АР отличалась эозинофильным типом воспаления в ткани полипов в 100% случаев, более частым проведением базисной противорецидивной терапии иГКС (84,21% vs 67%) и разным набором цитокинов в ткани полипов. Интересным был факт, что количество всех исследуемых цитокинов у всех больных ПРС было выше, чем в группе контроля, хотя все больные были прооперированы в состоянии ремиссии. Провоспалительный цитокин IL-6, который, являясь активатором пролиферации и функционирования эффекторных Т-клеток с предотвращением их апоптоза в ткани полипов, увеличивает продукцию белка остеопонтина, который играет важную роль в ремоделировании слизистой оболочки [21], был значительно повышен по сравнению с первой группой. Принимая во внимание способность Т2-клеток продуцировать различный спектр цитокинов, выявленная нами особенность снижения количества белков цитокинов IL-5 и IL-13 по сравнению с 1-й группой при отсутствии достоверной разницы по IL-4 свидетельствует о большей значимости ILC-2 в патогенезе эозинофильного воспаления при ПРС в отличие от аллергического IgE-зависимого воспаления при АР, для которого ключевым цитокином является IL-4. Высокий уровень всех трех изоформ факторов роста TGF- $\beta$  отражает более высокий потенциал пораженной слизистой оболочки ОНП к процессу ремоделирования ткани и образованию носовых полипов.

Таким образом, патофизиология воспалительного процесса при разных фенотипах ПРС имеет разные механизмы, что доказывает необходимость дифференцированного подхода к ведению этих пациентов и их медикаментозной коррекции. Требуется параллельное

лечение двух параллельно протекающих в полости носа хронических процессов при сочетании ПРС с АР путем совместной работы аллерголога и оториноларинголога. Относительно ПРС нами были разработаны клинико-диагностические алгоритмы ведения этих больных в зависимости от фенотипа заболевания на основании медикаментозного контроля заболевания [22]. При фенотипе ПРС + АР важно одновременно соблюдать ступенчатую схему терапии непосредственно АР, которая основана на степени тяжести клинических симптомов [23], когда доза и объем лечения зависят от уровня медицинского контроля АР. При этом первой линией лекарственной терапии являются антигистаминные препараты второго поколения, назначаемые в качестве монотерапии или в комбинации с иГКС или блокаторами лейкотриеновых рецепторов, к которым относится Эспа-Бастин (Германия). Препарат производится в форме таблеток по 10 и 20 мг. Начало действия препарата примерно через 1–3 часа после приема. Одновременный прием с препаратами, ингибирующими ферментную систему CYP3A4 (противогрибковые средства и макролидный антибиотик эритромицин), может снизить скорость всасывания препарата Эспа-Бастин. Как и многие антигистаминные препараты второго поколения, он не влияет на концентрационную способность, в том числе при управлении автомобилем, совместим с одновременным приемом алкоголя. Дополнительно к селективному связыванию с H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами Эспа-Бастин уменьшает релиз провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, фактора некроза опухоли-альфа, активатора хемотаксиса гранулоцитов IL-8, что приводит к добавочному противовоспалительному эффекту и снижает миграцию эозинофилов в слизистую оболочку полости носа. В результате наблюдается регресс всех клинических проявлений как сезонного, так и круглогодичного АР [24, 25], что позволяет рекомендовать препарат для лечения.

## ВЫВОДЫ

При одинаковом клиническом течении ПРС выявление разницы цитокинового профиля в ткани носовых полипов свидетельствует о разном механизме воспалительного ответа при разных фенотипах ПРС.

При сочетании ПРС с АР отмечается 100%-ный эозинофильный тип воспаления, высокий уровень белков цитокинов семейства TGF- $\beta$ , провоспалительного цитокина IL-6 и более низкий уровень TH2-цитокинов IL-5 и IL-13 по сравнению с группой ПРС без коморбидной патологии.

Одновременное лечение ПРС и аллергического ринита при совместной работе оториноларингологов и аллергологов позволит достичь медицинского контроля обоих заболеваний и предотвратить их прогрессирование и развитие осложнений.



Поступила / Received 02.10.2019  
Отрецензирована / Review 17.10.2019  
Принята в печать / Accepted 19.10.2019



## Список литературы

- Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., De Virgilio A., Ferrando M., et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):731-737. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512407.
- McGarry G., Melia L. Nasal polyps: an update. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(9):500-504. doi: 10.12968/hmed.2009.70.9.43865.
- Houser S.M., Keen K. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1521-1527. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817d01b8.
- Fernández-Conde B.L., Soler R., Barasona M.J., Cantillo E., Moreno C., Guerra F. Allergic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):110-116. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol19issue2/3.pdf>.
- Asero R., Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(10):186-188. doi: 10.1016/S0091-6749(00)90198-2.
- Asero R., Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(3):283-285. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63299-1.
- Van Zele T., Gaevart P., Watelet J., Claeys G., Holtappels G., Claeys C., et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981-983. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.013.
- Батуро А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Мокроносова М.А. Доминирование Staphylococcus aureus в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным и аллергическим ринитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015;(1):72-74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592671>.
- Erkek S.S., Erkek S., Topal O., Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21(6):686-690. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3062.
- Bonfils P., Avan P., Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(8):839-844. doi: 10.1080/00016480500504226.
- Tokunaga T., Sakashita M., Haruna T., Asaka D., Takeno S., Ikeda H., et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015;70(8):995-1003. doi: 10.1111/all.12644.
- Robinson S., Douglas R., Wormald P.J. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(6):625-628. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2907.
- Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2002;20(3):141-146. Available at: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2018/02/1RoleofallergyinthetherapeuticVol20No3September2002P141.pdf>.
- Kim J.W., Hong S.L., Kim Y.K., Lee C.H., Min Y.G., Rhee C.S. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(6):925-930. doi: 10.1016/j.otohns.2007.07.036.
- Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Kim D.W., Cho S.H. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):299-306. doi: 10.4168/air.2017.9.4.299.
- Hulse K.E. Immune Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):1. doi: 10.1007/s11882-015-0579-0.
- Little S.C., Early S.B., Woodard C.R., Shonka D.C. Jr., Han J.K., Borish L., Steinke J.W. Dual action of TGF-beta1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope*. 2008;118(2):320-324. doi: 10.1097/MLG.0b013e318159cc0b.
- Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Дорошенко Н.Э., Засеева Т.Ю., Кубаева Л.М. Анализ алгоритма диагностики аллергического и неаллергического ринита по данным амбулаторной служ-
- бы поликлиник Москвы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;2(4):58-64. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_32400451\\_44136941.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_32400451_44136941.pdf).
- Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А., Чернышова Д.А., Рузакова Е.А. Анализ современных схем лечения хронического ринита по данным амбулаторной службы поликлиник Москвы. *Медицинский совет*. 2017;(16):60-67. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-60-67.
- Peters A.T., Kato A., Zhang N., Conley D.B., Suh L., Tancowny B., et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):397-403. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.072.
- Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Герасимов А.Н., Курбачева О.М. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2019;16(2):50-60. Режим доступа: <http://rusalljournal.ru/wp-content/uploads/2019/07/%D0%A0%D0%90%D0%96-%E2%84%96-2-2019-1-100-%D0%BF%D0%BE%D0%BB-1.pdf>.
- Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
- Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Сосновская Д.В. Роль и значение антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита и крапивницы. *РМЖ*. 2018;3(11):71-75. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/b42/71-75.pdf>.
- Белан Э.Б., Тибирькова Е.В., Садчиков Т.Л. Эффективность и безопасность эбастина при аллергических заболеваниях. *Фарматека*. 2018;(3):57-63. doi: 10.18565/pharmateca.2018.3.57-62.

## References

- Heffler E., Malvezzi L., Boita M., Brussino L., De Virgilio A., Ferrando M., et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):731-737. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512407.
- McGarry G., Melia L. Nasal polyps: an update. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(9):500-504. doi: 10.12968/hmed.2009.70.9.43865.
- Houser S.M., Keen K. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1521-1527. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817d01b8.
- Fernández-Conde B.L., Soler R., Barasona M.J., Cantillo E., Moreno C., Guerra F. Allergic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):110-116. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol19issue2/3.pdf>.
- Asero R., Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(10):186-188. doi: 10.1016/S0091-6749(00)90198-2.
- Asero R., Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(3):283-285. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63299-1.
- Van Zele T., Gaevart P., Watelet J., Claeys G., Holtappels G., Claeys C., et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981-983. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.013.
- Baturo A.P., Romanenko E.E., Leonova A.I., Iartseva A.S., Savlevich E.L., Mokronosova M.A. Domination of Staphylococcus aureus in microbiocenosis of nasal cavity in children and adults with infectious and allergic rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, ehpideimologii i immunobiologii = Journal of microbiology epidemiology immunobiology* 2015;(1):72-74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592671>.
- Erkek S.S., Erkek S., Topal O., Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21(6):686-690. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3062.
- Bonfils P., Avan P., Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(8):839-844. doi: 10.1080/00016480500504226.
- Tokunaga T., Sakashita M., Haruna T., Asaka D., Takeno S., Ikeda H., et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015;70(8):995-1003. doi: 10.1111/all.12644.
- Robinson S., Douglas R., Wormald P.J. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(6):625-628. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2907.
- Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2002;20(3):141-146. Available at: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2018/02/1RoleofallergyinthetherapeuticVol20No3September2002P141.pdf>.
- Kim J.W., Hong S.L., Kim Y.K., Lee C.H., Min Y.G., Rhee C.S. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(6):925-930. doi: 10.1016/j.otohns.2007.07.036.
- Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-635. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Kim D.W., Cho S.H. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):299-306. doi: 10.4168/air.2017.9.4.299.

17. Hulse K.E. Immune Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):1. doi: 10.1007/s11882-015-0579-0.
18. Little S.C., Early S.B., Woodard C.R., Shonka D.C. Jr., Han J.K., Borish L., Steinke J.W. Dual action of TGF-beta1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope.* 2008;118(2):320-324. doi: 10.1097/MLG.0b013e318159cc0b.
19. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Doroshchenko N.E., Zaseeva T.Y., Kubaeva L.M. Assessment of the diagnostic algorithm for allergic and non-allergic rhinitis using the database of Moscow outpatient units. *Kremlin Medicine Journal.* 2017;2(4):58-64. (In Russ.) Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_32400451\\_44136941.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_32400451_44136941.pdf).
20. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Zharkikh M.A., Chernyshova D.A., Ruzakova E.A. Analysis of current therapeutic approaches to chronic rhinitis according to the polyclinic data of ambulatory service of Moscow. *Medical Council.* 2017;(16):60-67. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-60-67.
21. Peters A.T., Kato A., Zhang N., Conley D.B., Suh L., Tancowny B., et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):397-403. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.072.
22. Savlevich E.L., Dyneva M.E., Gaganov L.E., Egorov V.I., Gerasimov A.N., Kurbacheva O.M. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of allergy.* 2019;16(2):50-60. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/wp-content/uploads/2019/07/%D0%A0%D0%90%D0%96-%E2%84%96-2-2019-1-100-%D0%BF%D0%BE%D0%BB-1.pdf>.
23. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
24. Ryazantsev S.V., Artyushkin S.A., Sosnovskaya D.V. The role and importance of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticarial. *RMZH = RMJ.* 2018;3(11):71-75. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/b42/71-75.pdf>.
25. Belan E.B., Tibirkova E.V., Sadchikova T.L. Efficacy and safety of ebastine in allergic diseases. *Farmateka.* 2018;(3):57-63. doi: 10.18565/pharmateka.2018.s3.57-62.

### Информация об авторах:

**Савлевич Елена Леонидовна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

**Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN-код: 5698-6436, AuthorID: 361760; e-mail: kurbacheva@gmail.com

### Information about the authors:

**Elena L. Savlevich**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Budget Institution of Continuing Professional Education, Central State Medical Academy under Presidential Administration of the Russian Federation; 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; SPIN-код: 7000-3714, AuthorID: 809942; e-mail: savllena@gmail.com

**Oksana M. Kurbacheva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Asthma, Federal State Budgetary Institution "National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency"; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; SPIN-код: 5698-6436, AuthorID: 361760; e-mail: kurbacheva@gmail.com