

Роль блокаторов лейкотриеновых рецепторов в терапии аллергического ринита в сочетании с полипозным риносинуситом

Е.Л. Савлевич^{1✉}, savllena@gmail.com, О.М. Курбачева², А.В. Зурочка^{3,4}, Е.С. Митрофанова⁵, Ю.С. Смолкин⁵, Е.В. Любимова⁶

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

⁴ Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет); 454080, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 76

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁶ ЛОР-клиника; 620130, Россия, Екатеринбург, ул. Юлиуса Фучика, д. 3

Резюме

Введение. Лейкотриены играют важную роль в патогенезе аллергического ринита (АР) и эозинофильного типа полипозного риносинусита (ПРС). Существует фенотип ПРС в сочетании с АР, имеющий характерные особенности локального воспалительного процесса.

Цель. Изучить эффективность применения антилейкотриеновых препаратов в базисной терапии пациентов с АР в сочетании с ПРС.

Материалы и методы. 63 пациента с АР в сочетании с двусторонним ПРС после эндоскопической полипотомии с двух сторон были случайно разделены на две группы. В 1-й группе 32 человека (возраст $50,28 \pm 1,37$ года) получали базисную терапию назальным спреем мометазона фуората 400 мкг/сут в сочетании с одной таблеткой монтелукаста 10 мг на ночь; во 2-й группе – 31 человек (возраст $50,31 \pm 1,16$ года) получал только монотерапию мометазона фуоратом. Эндоскопический осмотр полости носа выполнялся один раз в 3 мес. Срок наблюдения – 1 год.

Результаты. Через 3 мес. в 1-й группе пациентов наблюдался рецидив роста полипов в 25% случаев, во 2-й группе – у 35,5% больных ($p < 0,05$). Через 6 мес. количество рецидивов ПРС уменьшилось до 15,6% случаев в 1-й группе и до 22,6% во 2-й ($p < 0,05$). Через 9 мес. в 1-й группе рецидив ПРС был зафиксирован у 12,5% пациентов, а в 9,4% случаев при эндоскопическом осмотре полипы полости носа полностью отсутствовали, во 2-й группе рецидив выявлен у 19,35% пациентов ($p < 0,05$). Через 1 год после операции в 1-й группе рецидив ПРС отмечался у 12,5% больных АР, ремиссия с полной отменой базовой терапии ПРС – в 12,5% случаев ($p < 0,05$). Во 2-й группе рецидив ПРС сохранялся у 16,1% пациентов ($p < 0,05$) и оснований для отмены интраназальных глюкокортикостероидов не наблюдалось.

Обсуждение. Клиническая эффективность добавления монтелукаста к базовой терапии выражалась в снижении рецидива роста полипозных вегетаций, количества повторных операций и стабилизации течения хронического воспалительного процесса.

Выводы. Применение антилейкотриеновых препаратов в комбинации с интраназальными кортикостероидами позволяет улучшить медикаментозный контроль АР в сочетании с ПРС и снизить частоту рецидивов ПРС.

Ключевые слова: аллергический ринит, полипозный риносинусит, блокатор лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, фенотипы, интраназальные глюкокортикостероиды

Для цитирования: Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Зурочка А.В., Митрофанова Е.С., Смолкин Ю.С., Любимова Е.В. Роль блокаторов лейкотриеновых рецепторов в терапии аллергического ринита в сочетании с полипозным риносинуситом. *Медицинский совет.* 2022;16(8):111–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-111-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of leukotriene receptor blockers in the treatment of allergic rhinitis in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

Elena L. Savlevich^{1✉}, savllena@gmail.com, Oksana M. Kurbacheva², Alexander V. Zurochka^{3,4}, Elizaveta S. Mitrofanova⁵, Yuri S. Smolkin⁵, Elena V. Lyubimova⁶

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of RAS; 106, Pervomaiskaya St., Yekaterinburg, 620049, Russia

⁴ South Ural State University (National Research University); 76, Lenin Ave., 454080, Chelyabinsk, Russia

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

⁶ LOR Clinic; 3, Yu. Fuchik St., Yekaterinburg, 620130, Russia

Abstract

Background. Leukotrienes play an important role in the pathogenesis of allergic rhinitis (AR) and eosinophilic type of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). There is a phenotype of CRSwNP in combination with AR, which has specifics of local inflammation.

The aim of our study was to investigate the efficacy of using an antileukotriene drug in the treatment of AR in combination with CRSwNP.

Materials and methods. 63 patients with AR and bilateral CRSwNP after endoscopic bilateral polypotomy were randomly divided into 2 groups. In the 1st group 32 people (age 50.28 ± 1.37 years) were prescribed a basic therapy with nasal spray of mometasone furoate at a daily dose of 400 µg in combination with montelukast 1 tab. 10 mg at night, in the 2nd group 31 people (age 50.31 ± 1.16 years old) received only mometasone furoate monotherapy. Endoscopic examination of the nasal cavity was performed once every 3 months. The follow-up period was 1 year.

Results. After 3 months in the 1st group of patients there was a recurrence of polyp growth was observed in 25% of cases, in the 2nd group in 35.5% of patients ($p < 0.05$). After 6 months, the number of relapses of CRSwNP decreased to 15.6% of cases in group 1 and to 22.6% in group 2 ($p < 0.05$). After 9 months in group 1 recurrence of NP was recorded in 12.5% of patients and nasal polyps were completely absent during endoscopic examination in 9.4% of cases, in the 2nd group, relapse was detected in 19.35% of patients ($p < 0.05$). 1 year after surgery, in group 1, relapse of NP was found in 12.5% of patients with AR and in 12.5% of cases was remission of the pathological process with cancellation of basic therapy. In group 2, recurrence of NP was in 16.1% of cases, there were no reasons for withdraw treatment of intranasal glucocorticosteroids in this group.

Discussion. The clinical effectiveness of the addition of Montelukast to basic therapy has been reflected in a reduction in the growth rate of polyposic vegetation, the number of repeated operations and the stabilization of the flow of chronic inflammatory process.

Conclusions. In the case of the clinical phenotype of AR with CRSwNP, the addition of a leukotriene receptor blocker montelukast to the basic therapy of intranasal glucocorticosteroids made it possible to improve drug control of both diseases and reduce the frequency of CRSwNP relapses.

Keywords: allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, leukotriene receptor blocker, montelukast, phenotypes, intranasal corticosteroids

For citation: Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Zurochka A.V., Mitrofanova E.S., Smolkin Y.S., Lyubimova E.V. The role of leukotriene receptor blockers in the treatment of allergic rhinitis in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(8):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-111-116>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно терминологии, в отчете PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита и их влияние на терапию» аллергический ринит (АР) – это IgE-опосредованное воспаление в ответ на окружающие аллергены, такие как пыльца, пыль, шерсть животных, плесень и промышленные аллергены [1]. По данным ВОЗ, еще в 2012 г. более 40% населения планеты уже страдало различными аллергическими заболеваниями, среди них АР был наиболее распространенным атопическим заболеванием. С каждым годом это количество только росло: так, в Германии в 2018 г. уже у 30 млн человек было диагностировано аллергическое заболевание, а в руководстве ARIA от 2016 г. указано, что АР диагностирован у 17–28,5% взрослого населения Европы [2, 3].

АР часто сопровождается коморбидной патологией и является фактором риска развития бронхиальной астмы (БА). Установлено, что у 15–38% пациентов с АР подтвержден диагноз «БА», а в случае неконтролируемого среднего или тяжелого течения АР он может влиять на контроль астмы [3]. Еще одним серьезным заболеванием слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) является полипозный риносинусит (ПРС). При этом заболевании в слизистой оболочке происходит нарушение тканевой пластичности, что ведет к потере баланса между гидроста-

тическим и онкотическим давлением, являющегося основным механизмом, ограничивающим формирующийся отек тканей [4]. Эта неспособность правильно увеличивать интерстициальное гидростатическое сжатие в ткани полипа тесно связана с изменением строения внеклеточного матрикса в результате процесса ремоделирования, в котором ключевую роль играет показатель – трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGF), главным образом TGF-β1 [5]. Одновременно вместе с TGF-β1 цистеиниллейкотриены-4 (LT) запускают выработку матриксных металлопротеиназ (ММР) через активацию цистеиниллейкотриеновых рецепторов 1 (cysteinyl leukotriene receptors, CysLTR). Выявлено, что при ПРС в эпителии слизистой оболочки повышены ММР-1 (коллагеназа), ММР-2 (желатиназа А), ММР-7 (эластаза) и ММР-9 (гелатиназа), которую поглощает частично денатурированный коллаген. Также доказан одинаковый уровень LT при любом гистологическом типе ПРС, что обозначает способность к их продукции у разных клеток [6].

Респираторный эпителий активно участвует в иммунных реакциях за счет цитокиновых взаимодействий с дендритными клетками, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами [7]. Стоит отметить, что формирование и регулирование развития и аллергического типа иммунного ответа при попадании на слизистую оболочку

аллергена, и ПРС, который развивается без сопутствующей респираторной аллергии, на ранних этапах зависит от нескольких эпителиальных цитокинов. Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин-25 (IL) и IL-33 определяют варианты активации лимфоидных клеток врожденного иммунитета, дендритных клеток и синтез ими цитокинов, направляющих дифференцировку Т-хелперов (Th) по Th2- и Th9-пути [7]. Липидные медиаторы семейства LT, ранее известные как медленно реагирующая субстанция анафилаксии (SRS-A), также играют ключевую роль в развитии широкого спектра воспалительных заболеваний, включая АР, ПРС, БА, atopический дерматит, воспалительные заболевания кишечника, атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы. Источником LT является арахидоновая кислота, которая образуется из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы A2 в ответ на воздействие на мембрану клеток различных раздражающих агентов. За счет дальнейшего метаболизма арахидоновой кислоты по 5-липооксигеназному пути с участием макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, базофилов происходит образование LT. Их семейство включает в себя LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 и LTE4. Нестабильный промежуточный продукт LTA4 после формирования преобразуется в LTC4, LTD4 и LTE4. Продукт LTB4 формируется отдельным путем. LTC4 ферментативно метаболизируется в LTD4, а впоследствии в LTE4, который выводится из организма с мочой [8]. Цистеиниловые LT обладают важным фармакологическим эффектом за счет взаимодействия с двумя цистеиниловыми рецепторами. Эффект воздействия на CysLTR-1 клинически проявляется бронхообструкцией, секрецией слизи и отеком слизистой оболочки дыхательных путей, а активация CysLTR-2 приводит к развитию воспалительного ответа, фиброза тканей и повышению сосудистой проницаемости, вызывая дополнительный хемотаксис эозинофилов в ткани при ПРС, усиливая иммунный ответ Th2-типа и прогрессирование воспалительного процесса [9, 10]. При ПРС с БА есть корреляции уровня LTC4 со степенью назальной обструкции [11]. В работе 2017 г. Jintao Dua et al. отмечено, что экспрессия CysLTs и CysLTRs была значительно увеличена в группе пациентов с ХРСсНП ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ХРС без НП и контрольной группой. Наличие повышенной выработки цистеиниллейкотриенов в полипах носа сопровождается более выраженным отеком полипозной ткани и слизистой оболочки носа, более выраженной эозинофильной инфильтрацией полипозной ткани, выработкой обильного и густого муцина, метаплазией эпителия. Активная выработка цистеиниллейкотриенов, по данным авторов, встречается у пациентов с упорным тяжелым течением полипоза носа и в случаях особенной невосприимчивости к лечению интраназальными глюкокортикостероидами (ИнГКС) [12].

Изучение воздействия LT при патологических состояниях заставило задуматься о создании блокирующих их лекарств, поскольку применение интраназальных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов не блокирует синтез или патофизиологическое действие LT. Применение антилейкотриеновых препаратов при забо-

леваниях дыхательных путей чаще всего рекомендуется в комбинированной терапии. Согласно руководству ARIA от 2008 г. [13], монтелукаст был включен в схему терапии АР среди детей старше 6 лет. А в 2016 г. при пересмотре руководства описывалось, что у пациентов с АР в сочетании с БА эффект от монотерапии препаратами антагонистов лейкотриеновых рецепторов выше по сравнению с монотерапией антигистаминными препаратами [3].

В настоящее время существуют две основные группы антилейкотриеновых препаратов: антагонисты CysLTR-1-рецептора (зафирлукаст, пранлукаст и монтелукаст) и ингибиторы синтеза 5-липооксигеназы (зилеутон, ZD2138, Bay X 1005 и МК-0591). За счет конкурентного связывания с CysLTR-1-рецептором блокируются эффекты цистеиниловых LT и уменьшаются клинические проявления воспалительных заболеваний верхних и нижних респираторных путей. Есть данные, что включение в схемы лечения БА или атопии в сочетании с ПРС блокатора лейкотриеновых рецепторов монтелукаста вызывало снижение эозинофильной инфильтрации ткани полипов, что влекло за собой уменьшение синтеза эозинофильной пероксидазы, эозинофильного катионного протеина, эозинофильного нейротоксина, основного белка эозинофилов, интерлейкинов 2-го типа (IL-4, IL-5, IL-13), локального IgE и ряда хемокинов [14, 15].

В ранее проведенных нами исследованиях было выявлено, что фенотип ПРС в сочетании с АР характеризуется высоким уровнем белков цитокинов семейства TGF- β , IL-6 и эозинофильным гистологическим типом воспаления в 100% случаев, а также имеет свои особенности клинического течения и медикаментозного контроля при базовой терапии ИнГКС, что подтверждает взаимовлияние двух патологических процессов, одновременно происходящих на слизистой оболочке носа и ОНП [16–19].

Цель неинтервенционного исследования – оценить эффективность применения блокаторов лейкотриеновых рецепторов на примере оригинального препарата монтелукаст (Сингуляр) в лечении АР и сопутствующего ПРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2016–2020 гг. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) и отделении бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России проведено обследование 63 пациентов (25 мужчин, 38 женщин) с диагнозом «аллергический ринит в сочетании с двусторонним полипозным риносинуситом». Диагноз «ПРС» был подтвержден эндоскопическим исследованием полости носа, морфогистологическим исследованием ткани носовых полипов и компьютерной томографией ОНП. Диагностика АР состояла из сбора анамнеза, скарификационных кожных проб со стандартизированными диагностическими аллергенами. Критериями не включения были: наличие БА любого генеза, односторонний процесс, онкологическая, аутоиммунная патология, генетические синдромы (муковисцидоз, аллергический гранулематозный или эозинофильный ангиит, синдром Чарльза – Стросса).

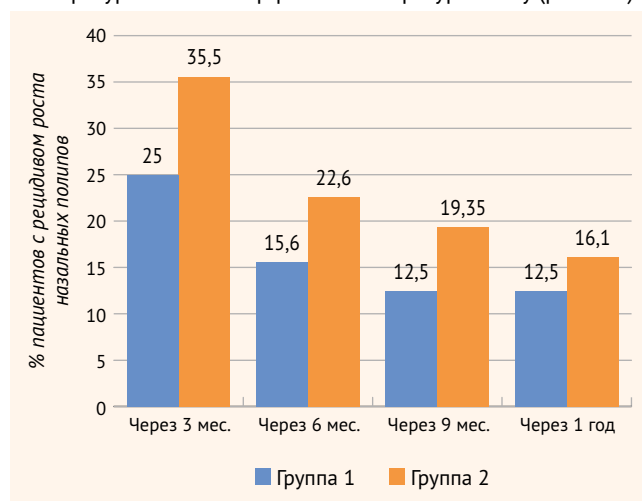
Степень выраженности полипов полости носа была 2–3 согласно классификации EPOS [20]. Все пациенты до обращения в МОНИКИ были ранее прооперированы в объеме функциональной эндоскопической хирургии пазух (functional endoscopic sinus surgery, FESS) с двусторонним вскрытием решетчатых, верхнечелюстных и – у некоторых пациентов – лобных пазух, после чего через 1–3,5 года возник рецидив роста полипов и была произведена эндоскопическая полипотомия с двух сторон на базе дневного стационара МОНИКИ. После операции всем пациентам на 9 мес. был назначен назальный спрей мометазона фуорат в суточной дозе 400 мкг. Далее пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 32 человека (возраст $50,28 \pm 1,37$ года) в течение 9 мес. дополнительно к базовой терапии мометазона фуоратом принимали монотелукаст (Сингуляр, по показанию AP) в дозировке 10 мг на ночь. Во 2-й группе – 31 человек (возраст $50,31 \pm 1,16$ года) получал только базисную монотерапию топическим глюкокортикостероидом. Эндоскопический осмотр полости носа выполнялся один раз в 3 мес. Эффективность проводимой терапии ПРС оценивали по наличию рецидивирования роста ткани полипов в полости носа с фиксацией степени их распространенности. Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку показателем рецидива патологического процесса при ПРС является возобновление роста полипозной ткани, а основным признаком медицинского контроля заболевания служит увеличение продолжительности интервала между возобновлением роста полипов у пациентов на фоне продолжающейся базовой терапии, оценку эффективности лечения наших пациентов было решено проводить по этому клиническому проявлению (рис.). Через 3 мес. после оперативного лечения в 1-й группе пациентов наблюдался при эндоскопическом осмотре полости носа рецидив роста

● **Рисунок.** Процентное соотношение пациентов с рецидивом роста назальных полипов на фоне терапии после полипэктомии ($p < 0,05$)

● **Figure.** Percentage of patients with recurrent growth of nasal polyps in follow-up period after polypectomy ($p < 0.05$)



полипов в 25% случаев (8 человек), во 2-й группе отмечалось статистически значимое большее число рецидивов – 35,5% случаев (11 пациентов), $p < 0,05$. При следующем визите через 6 мес. после операции количество пациентов с рецидивом ПРС в 1-й группе уменьшилось до 15,6% случаев (5 человек), что также достоверно отличалось от 2-й группы, где наличие полипов полости носа было выявлено в 22,6% случаев (7 человек), $p < 0,05$. Через 9 мес. от начала наблюдения в 1-й группе количество пациентов с рецидивом ПРС сохранялось на уровне 12,5% случаев (4 человека), при этом в 9,4% случаев (у 3 пациентов) при эндоскопическом осмотре полипы полости носа отсутствовали. Во 2-й группе на фоне базовой терапии ИнГКС у 19,35% пациентов (6 человек) сохранялся рост полипозной ткани, $p < 0,05$. Через год после операции в 1-й группе рецидив ПРС выявлен также в 12,5% случаев (4 человека) и в таком же проценте случаев (12,5%) отмечалась ремиссия патологического процесса с полным отсутствием полипозной ткани в полости носа, что в последующем явилось основанием для отмены базовой терапии ПРС с условием дальнейшего эндоскопического контроля этих больных в динамике один раз в 3 мес., $p < 0,05$. Во 2-й группе число пациентов с рецидивом ПРС уменьшилось до 16,1% случаев (5 человек), но при этом у всех пациентов определялись полипозные вегетации в полости носа 1–2-й степени, что требовало продолжения базисной терапии, $p < 0,05$.

Таким образом, при клиническом фенотипе AP в сочетании с ПРС добавление к базисной терапии ИнГКС блокатора лейкотриеновых рецепторов монотелукаста позволило достоверно в меньшие сроки стабилизировать течение гиперпластического воспалительного процесса по сравнению с монотерапией ИнГКС. Побочных нежелательных явлений за 1 год наблюдения не было выявлено ни в одной из групп, часть пациентов предъявляла жалобы на сухость и чувство жжения в полости носа. Добавление ирригационной терапии полости изотоническим раствором или применение препарата для лечения атрофического ринита Олифрин значительно снижало выраженность этих клинических проявлений [21].

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллергический ринит и астма – заболевания, в контроле которых, как известно, участвуют блокаторы лейкотриеновых рецепторов и которые часто сосуществуют с ПРС и поэтому должны учитываться при оценке эффективности лечения коморбидных состояний. В патогенезе ПРС преобладает Th2-опосредованное воспаление с повышенной экспрессией IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33 и лейкотриенов LTC₄, LTD₄, LTE₄ [22]. В тканях таких полипов присутствуют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), эффекторные Th2, клетки, экспрессирующие рецепторы к IL-25 и IL-33, эозинофилы и тучные клетки. Поскольку неоспоримым является факт, что продукция лейкотриенов и их рецепторов в ткани полипов влечет за собой гиперсекрецию слизи, осаждение коллагена, усиление эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки ОНП, увеличение проницаемости сосудов, нарушение работы мукоцилиарного

клиренса [23], вопрос о применении антилейкотриеновых препаратов для лечения назальных полипов при ПРС эозинофильного типа периодически возникает. В международных клинических рекомендациях по лечению ПРС данные препараты рекомендованы как вспомогательная терапия, особенно при сочетании ПРС с АР. В 2013 г. был опубликован метаанализ, в котором авторы показали, что антилейкотриеновая терапия приводила к уменьшению выраженности симптомов хронического риносинусита у пациентов с БА и/или АР в целом, но относительно рецидива роста полипозной ткани значительно уступала эффективности ИнГКС, поэтому может быть рекомендована только как дополнение к базовой терапии ИнГКС при лечении ПРС [15]. Это подтверждают другие авторы, которые отмечали, что у пациентов с ПРС без атопии на фоне 6 мес. монотерапии монтелукастом рецидив отмечался в 48% случаев по сравнению с монотерапией ИнГКС (20%) [24]. По данным российского ретроспективного исследования, из 294 пациентов, проживавших в Московской области и имевших диагноз ПРС с сопутствующим атопическим заболеванием, 63 человека (21%) принимали монтелукаст в дополнение к ИнГКС или в качестве монотерапии по показанию АР [25]. В другом исследовании 72 пациентам с ПРС без аллергического заболевания в послеоперационном периоде назначение монтелукаста вместе с ИнГКС в течение 1 года не выявило никаких преимуществ по сравнению с монотерапией ИнГКС [26].

Одновременно роль LT как ключевых модуляторов и медиаторов в патофизиологии астмы и аллергического ринита доказана, лечение антилейкотриеновыми препаратами было интегрировано в их стандартные протоколы лечения. При аллергическом рините монтелукаст показан у взрослых и детей старше 15 лет по 10 мг один раз в день [13]. Поэтому, несмотря на то, что роль респиратор-

ной аллергии как этиологического фактора возникновения ПРС не доказана, ее влияние на течение воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и ОНП при ПРС не вызывает сомнений. Клиническая эффективность добавления монтелукаста к базовой терапии ИнГКС с целью улучшения медикаментозного контроля ПРС у пациентов с АР, которая выражалась в снижении рецидива роста полипозных вегетаций, количества повторных операций и стабилизации течения хронического воспалительного процесса, была продемонстрирована в нашем исследовании. Поскольку при указанном фенотипе АР полипы имеют эозинофильный тип строения, механизм действия мометазона фуората, приводящий к снижению выживаемости эозинофилов, их миграции в очаг воспаления и угнетению выработки ими провоспалительных медиаторов, способствовал одновременному торможению двух параллельно существующих патологических процессов в слизистой оболочке ОНП. На этом основании мы можем утверждать, что включение блокаторов лейкотриеновых рецепторов в алгоритм лечения коморбидных пациентов дает дополнительные терапевтические возможности для одновременного контроля АР и ПРС [17].

ВЫВОДЫ

Введение комбинации антилейкотриеновых препаратов и интраназальных глюкокортикостероидов в схему терапии аллергического ринита, сочетанного с полипозным риносинуситом, может способствовать улучшению медикаментозного контроля обоих заболеваний и снижению частоты рецидивов полипозного риносинусита. MC

Поступила / Received 28.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2021

Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACtALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. <https://doi.org/10.1111/all.12573>.
- Klimek L., Bachert C., Pfaff O., Becker S., Bieber T., Brehler R. et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergologie Select*. 2019;3(1):22–50. <https://doi.org/10.5414/alx02120e>.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allerg and Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Pezato R., Lobato Gregório L., Pérez-Novo C., Ferreira T., Bezerra P., Kosugi E.M. Montelukast Has no Impact on the Systemic Production of TGFβ-1 in Patients with Nasal Polyposis Associated with Aspirin Intolerance. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25(1):88–91. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702972>.
- Okamura T., Sumitomo S., Morita K., Iwasaki Y., Inoue M., Nakachi S. et al. TGFβ-3-expressing CD4+CD25(-)LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. *Nat Commun*. 2015;6:6329. <https://doi.org/10.1038/ncomms7329>.
- Kountakis S.E., Arango P., Bradley D., Wade Z.K., Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1895–1905. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000147917.43615.c0>.
- London N.R., Ramanathan M. The Role of the Sinonasal Epithelium in Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Clin North Amer*. 2017;50(6):1043–1050. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.08.002>.
- Peters-Golden M., Gleason M., Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multifunctional mediators in allergic rhinitis. *Clin and Exp Allergy*. 2006;36(6):689. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02498.x>.
- Cingi C., Muluk N.B., Ipci K., Şahin E. Antileukotrienes in Upper Airway Inflammatory Diseases. *Curr Allergy and Ast Rep*. 2015;15(11):64. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0564-7>.
- Rasp G. Is there a role for leukotriene antagonists in the prevention of recurrent nasal polyps? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(3):200–205. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328339117f>.
- Машкова Т.А., Мальцев А.Б. Клинико-лабораторная оценка назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2015;6(79):43–46. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2015-6-43-46>.
- Mashkova T.A., Maltsev A.B. Clinical and laboratory evaluation of nasal obstruction in patients with polypoid rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;6(79):43–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2015-6-43-46>.
- Du J., Ba L., Zhou J., Yu L., Liu R., Zhang J. et al. The role of cysteinyl leukotrienes and their receptors in refractory nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;126:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.09.009>.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;(86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Машкова Т.А., Мальцев А.Б., Неровный А.И., Бакулина Л.С. Роль блокатора лейкотриеновых рецепторов в восстановлении носового дыхания у больных полипозным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):32–35. <https://doi.org/10.17116/otorino201782532-35>.
- Mashkova T.A., Maltsev A.B., Neronov A.I., Bakulina L.S. The role of a leukotriene receptor antagonist in the restoration of the nasal breathing in the patients presenting with polypous rhinosinusitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(5):32–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201782532-35>.
- Wentzel J.L., Soler Z.M., DeYoung K., Nguyen S.A., Lohia S., Schlosser R.J. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):482–489. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3976>.

16. Савлевич Е.Л., Зурочка А.В., Курбачева О.М., Егоров В.И., Гаганов Л.В., Любимова Е.В. Трансформирующие факторы роста TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 в ткани носовых полипов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):1417–1426. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TGF-2365>.
Savlevich E.L., Zurochka A.V., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Gaganov L.E., Lyubimova E.V. Transforming growth factors TGF- β 1, TGF- β 2 and TGF- β 3 in the tissue of nasal polyps in different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):147–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TGF-2365>.
17. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;(20):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>.
Savlevich E.L., Kurbacheva O.M. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>.
18. 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. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(2):50–60. <https://doi.org/10.36691/RJA1198>.
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. *Rus J Aller*. 2019;16(2):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1198>.
19. Савлевич Е.Л., Черенкова В.А., Молодницкая А.Ю. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2020;(16):73–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>.
Savlevich E.L., Cherenkova V.A., Molodnitskaia A.Yu. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>.
20. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;50(23):1–298. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>.
21. Чучуева Н.Д., Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Доронина В.А. Оценка эффективности препарата Олифрин в лечении атрофического ринита с использованием русскоязычной версии опросника SNOT-25 в модификации HOUSER. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):102–112. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-102-112>.
Chuchueva N.D., Savlevich E.L., Kozlov V.S., Doronina V.A. Evaluation of efficacy of the Olyfrin spray in treatment of patients with atrophic rhinitis using the Russian-language version of SNOT-25 questionnaire with Houser's modifications. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(4):102–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-102-112>.
22. Hulse K.E., Stevens W.W., Tan B.K., Schleimer R.P. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):328–346. <https://doi.org/10.1111/cea.12472>.
23. Holgate S.T., Peters-Golden M., Panettieri R.A., Henderson W.R. Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1 Suppl.):18–34. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.25>.
24. Vuralcan E., Saka C., Akin I., Hucumenoglu S., Unal B.U., Kuran G., Ocal B. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(1):5–10. <https://doi.org/10.1177/1753465811427577>.
25. Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):124–134. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134>.
Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarenko N.G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):124–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134>.
26. Van Gerven L., Langdon C., Cordero A., Cardelus S., Mullol J., Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2018;128(8):1743–1751. <https://doi.org/10.1002/lary.26989>.

Информация об авторах:

Савлевич Елена Леонидовна, д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; SPIN-код: 7000-3714; Author ID: 809942; <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>; savllena@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>; SPIN-код: 5698-6436; Author ID: 361760; kurbacheva@gmail.com

Зурочка Александр Владимирович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; профессор кафедры пищевых и биотехнологий, Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет); 454080, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 76; <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>; av_zurochka@mail.ru

Митрофанова Елизавета Сергеевна, аспирант, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>; SPIN-код 2105-3152; esmitrofanova@gmail.com

Смолин Юрий Соломонович, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>; smolking@df.ru

Любимова Елена Валерьевна, врач-оториноларинголог, ЛОР-клиника; 620130, Россия, Екатеринбург, ул. Юлиуса Фучика, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>; elenalyubimova.doc@gmail.com

Information about the authors:

Elena L. Savlevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., 150000, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>; Author ID: 809942; savllena@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>; Author ID: 361760; kurbacheva@gmail.com

Alexander V. Zurochka, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., 620049, Yekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Food and Biotechnology, South Ural State University (National Research University); 76, Lenin Ave., 454080, Chelyabinsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>; av_zurochka@mail.ru

Elizaveta S. Mitrofanova, Postgraduate Student, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>; esmitrofanova@gmail.com

Yuri S. Smolkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Immunology with Allergology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>; smolking@df.ru

Elena V. Lyubimova, Otorhinolaryngologist, LOR Clinic; 3, Yu. Fuchik St., Yekaterinburg, 620130, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>; elenalyubimova.doc@gmail.com