

Клинико-морфологические параллели в лечении пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой методом биологической терапии

Д.А. Сивохин^{1✉}, В.М. Свистушкин¹, Е.С. Щенникова¹, С.Т. Аврамова¹, П.С. Александров¹, Т.А. Демур¹, Н.П. Княжеская², А.А. Камелева^{3,4}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 105077, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Биологическая терапия, используемая для лечения полипозного риносинусита (ПРС), значительно снижает выраженность симптомов, однако ее эффективность может зависеть от гистологического типа полипов.

Цель. Оценить влияние типа назальных полипов на эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой.

Материалы и методы. В когортном наблюдательном исследовании пациенты, у которых предшествующее хирургическое и медикаментозное лечение оказалось недостаточно эффективным, были разделены на группы по типу полипов (отечные, эозинофильные, фиброзные) и получали дупилумаб (300 мг подкожно каждые две недели) в течение 52 нед. Оценка на различных временных точках проводилась по шкале Nasal Polyp Score (NPS) и шкале Лунда – Маккея.

Результаты и обсуждение. Пациенты с отечными полипами продемонстрировали наибольшее улучшение по шкале Лунда – Маккея (снижение среднего балла с $20,94 \pm 3,36$ до $5,44 \pm 3,22$ к 52-й нед. лечения ($p < 0,001$), с наиболее выраженным снижением в первые 16 нед. (до $6,38 \pm 3,05$). У пациентов с эозинофильным и фиброзным типом полипов отмечалось меньшее уменьшение – с $20,87 \pm 2,74$ до $7,17 \pm 4,15$ баллов и с $20,86 \pm 2,32$ до $10,29 \pm 3,24$ соответственно. По шкале NPS у пациентов с отечными полипами средний балл снизился с $6,81 \pm 0,83$ до $2,00 \pm 1,15$, у пациентов с эозинофильными полипами – с $6,96 \pm 0,93$ до $2,65 \pm 1,94$, а у пациентов с фиброзными полипами – с $6,43 \pm 0,85$ до $2,50 \pm 0,94$ к 52-й нед.

Выводы. Отечный тип полипа ассоциируется с наиболее выраженным ответом на биологическую терапию, в то время как фиброзные полипы демонстрируют менее выраженную динамику.

Ключевые слова: дупилумаб, гистологические типы полипов, эозинофильный полип, T2-воспаление, Nasal Polyp Score, шкала Лунда – Маккея, триада Самтера

Для цитирования: Сивохин ДА, Свистушкин ВМ, Щенникова ЕС, Аврамова СТ, Александров ПС, Демур ТА, Княжеская НП, Камелева АА. Клинико-морфологические параллели в лечении пациентов с полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой методом биологической терапии. *Медицинский совет.* 2025;19(7):191–198. <https://doi.org/10.21518/ms2025-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and morphological correlations in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid bronchial asthma during biologic therapy

Dmitrii A. Sivokhin^{1✉}, Valery M. Svistushkin¹, Ekaterina S. Shchennikova¹, Sofya T. Avraamova¹, Petr S. Aleksandrov¹, Tatiana A. Demura¹, Nadezhda P. Knyazheskaya², Anastasia A. Kameleva^{3,4}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 105077, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Biologic therapy used for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) effectively reduces symptom severity; however, its efficacy may depend on the histological type of polyps. The aim of this study was to assess the impact of nasal polyp type on the effectiveness of dupilumab in patients with CRSwNP and comorbid asthma.

Materials and methods. This cohort observational study included patients in whom previous surgical and pharmacological treatments had proven insufficient. Participants were categorized into three groups based on polyp histology (edematous, eosinophilic, fibrotic) and received dupilumab (300 mg subcutaneously every two weeks) for 52 weeks. Treatment efficacy was assessed at predefined time points using the Nasal Polyp Score (NPS) and the Lund-Mackay scale.

Results. Patients with edematous polyps exhibited the most pronounced improvement on the Lund-Mackay scale, with a mean reduction from 20.94 ± 3.36 to 5.44 ± 3.22 by week 52 ($p < 0.001$). In contrast, eosinophilic and fibrotic polyps showed less pronounced reductions, from 20.87 ± 2.74 to 7.17 ± 4.15 and from 20.86 ± 2.32 to 10.29 ± 3.24 , respectively. Similarly, NPS scores decreased from 6.81 ± 0.83 to 2.00 ± 1.15 in edematous polyps, from 6.96 ± 0.93 to 2.65 ± 1.94 in eosinophilic polyps, and from 6.43 ± 0.85 to 2.50 ± 0.94 in fibrotic polyps by week 52.

Conclusions. The edematous polyp type is associated with the most pronounced response to biologic therapy, whereas fibrotic polyps demonstrate a less significant reduction in size.

Keywords: dupilumab, histological polyp types, eosinophilic polyp, T2 inflammation, Nasal Polyp Score, Lund-Mackay scale, the Sumter triad

For citation: Sivokhin DA, Svistushkin VM, Shchennikova ES, Avraamova ST, Aleksandrov PS, Demura TA, Knyazheskaya NP, Kameleva AA. Clinical and morphological correlations in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid bronchial asthma during biologic therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(7):191–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-110>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полипозный риносинусит (ПРС) является достаточно распространенным рецидивирующим воспалительным заболеванием, характеризующимся гиперплазией слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с образованием полипов. Заболевание встречается в 25% случаев среди всех хронических риносинуситов и в 40–67% ассоциируется с аллергическим ринитом или бронхиальной астмой, включая подтип с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств (Триада Самтера) [1, 2]. Фенотипирование ПРС основывается на оценке клинических проявлений, степени тяжести и распространенности полипов в полости носа и околоносовых пазухах, а также сопутствующих заболеваний, таких как аллергический риносинусит и бронхиальная астма [3, 4]. Однако фенотипирование, являясь лишь внешним проявлением патологического процесса, не всегда в полной мере соответствует особенностям воспалительного процесса и не может служить единственным ориентиром оценки ответа на лечение, что делает необходимым выделение эндотипов, связанных с конкретными механизмами патогенеза [5].

Эндотипы носовых полипов представляют собой подтипы хронического риносинусита, основанные на различных воспалительных профилях, и играют важную роль в понимании патогенеза и оптимизации лечения заболевания [6–8]. В последние годы значительное внимание уделяется классификации ПРС на основе иммунологических механизмов и особенностей воспалительных реакций, что позволило выделить несколько ключевых эндотипов, таких как ассоциированный с T1-опосредованным воспалением (неэозинофильный ПРС), характеризующийся высоким уровнем интерферона-гамма и нейтрофильной инфильтрацией, и ассоциированный с T2-воспалением (эозинофильный ПРС), при котором в образцах полипов преобладают эозинофилы и наблюдается активность цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13, что приводит к ремоделированию тканей верхних дыхательных путей, росту носовых полипов, более тяжелому течению бронхиальной астмы и в ряде случаев – повышению уровню общего IgE [9]. По данным Е.Л. Савлевич и соавт.,

на территории России до 71,7% пациентов с ПРС, назальные полипы которых содержат большое количество эозинофилов [10]. Также при гистологической оценке чаще всего обнаруживается утолщение базальной мембраны, отек стромы, гиперплазия бокаловидных клеток, нарушение эпителиального барьера и фиброзные образования [11, 12]. Также при данном типе ПРС у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой наблюдается более тяжелое течение полипозного процесса и высокий риск рецидива [13].

Одним из наиболее эффективных препаратов для лечения T2-ассоциированного ПРС является дупилумаб, представляющий собой моноклональное антитело, направленное на ингибирование сигнальных путей интерлейкинов IL-4 и IL-13, ключевых факторов T2-воспаления. Клинические исследования SINUS-24 и SINUS-52 подтвердили его эффективность (уменьшение размеров полипов, улучшение носового дыхания и снижение числа рецидивов) у пациентов с тяжелым ПРС, у которых предшествующая терапия оказалась недостаточно эффективной [14–16]. Также было показано, что дупилумаб значительно улучшает качество жизни пациентов и снижает необходимость в системных кортикостероидах и хирургических вмешательствах [17]. Однако остается вопрос о влиянии на выраженность клинического эффекта биологической терапии гистотипов назальных полипов при ПРС.

Цель исследования – оценить влияние гистологического типа полипа при полипозном риносинусите на эффективность лечения биологической терапией препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное когортное открытое исследование, в которое включались пациенты старше 18 лет с наличием двустороннего полипозного риносинусита и обтурацией носовых ходов полипозной тканью, подтвержденной эндоскопически и оцениваемой суммарным баллом ≥ 5 из возможных 8 по шкале Nasal Polyp Score (NPS); наличие бронхиальной астмы средней

или тяжелой степени; неэффективность предшествующего хирургического или консервативного методов лечения полипозного риносинусита. Обязательным условием являлось предоставление пациентом подписанного информированного согласия. В исследование не включались беременные женщины, а также те пациенты, которые проходили курс аллерген-специфической иммунотерапии в течение последних 3 мес. до даты обследования.

Всем пациентам до назначения терапии проводилась биопсия полипозной ткани с последующим направлением на гистологическое исследование. Под местной анестезией проводился забор 1–2 полипов полости носа из одной из сторон полости носа при помощи щипцов Блексли под контролем эндоскопа, после чего полученные образцы полипозной ткани помещались в контейнер с формалином.

Фрагменты полипов фиксировали в забуференном 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч при температуре 4–5 °С, после чего рутинным методом с использованием заливки в парафин изготавливали серийные гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Анализ каждого образца проводил один и тот же специалист по патологии головы и шеи, не имея информации о конкретном пациенте.

При помощи микроскопа Nikon проводилась оценка воспалительно-клеточной инфильтрации (количество лимфоцитов и эозинофилов в абсолютных и процентных значениях) в 5 полях зрения воспалительного инфильтрата при увеличении микроскопа $\times 40$ с перерасчетом на 1 300 клеток инфильтрата с последующим микрофотографированием наиболее типичных изменений. При увеличении в 100 $\times$ каждому гистопатологическому признаку присваивалась полуколичественная двухуровневая оценка: наличие признака = 1; отсутствие = 0 для таких признаков, как наличие большого количества расширенных желез, наличие десквамации, метаплазии, оголения базальной мембраны, фиброза, сосудистой пролиферации, нейтрофильной инфильтрации и массивного некроза, после чего производилось заключение о типе полипа: отечный, эозинофильный или фиброзный. При увеличении 400 $\times$ оценивалось наличие эозинофилов в количестве более 10 в 5 полях зрения [18, 19].

После получения заключений гистологического исследования все пациенты были распределены на три группы. В первую группу вошли пациенты с отечными полипами, для которых характерно наличие отечной стромы с небольшим количеством фибробластов. Во вторую группу были включены пациенты с эозинофильными полипами, отличающимися высоким содержанием эозинофилов и трансформацией многоядного эпителия. Третья группа включала пациентов с фиброзными полипами, имеющими плотную структуру стромы с выраженным количеством фибробластов, желез и сосудов различного калибра.

На протяжении всего времени исследования (52 нед.) все пациенты получали биологическую терапию препаратом дупилумаб, который вводился подкожно в дозировке 300 мг каждые две недели.

Состояние полости носа оценивалось при помощи эндоскопа согласно шкале Nasal Polyp Score перед проведением биопсии полипозной ткани, через 4, 16 и 52 нед.

от начала лечения. Для оценки состояния околоносовых пазух применялась компьютерная томография с последующей оценкой динамики лечения при помощи шкалы Лунда – Маккея (ЛМК) также до начала лечения и через 16 и 52 нед. от начала лечения.

При проведении статистического анализа данные проводились на нормальность распределения с использованием теста Шапиро – Уилка. В случае если данные не соответствовали нормальному распределению, применялись непараметрические методы анализа. Для оценки различий между тремя и более группами по типу полипа использовался критерий Краскела – Уоллиса. В случае выявления значимых различий проводился пост-хок-анализ для выявления парных различий. Корреляция между содержанием эозинофилов в ткани полипа и исходами лечения оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для всех тестов уровень значимости был установлен на уровне $p \leq 0,05$. Все статистические анализы были проведены с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил $51,6 \pm 16,28$ года. Большую часть пациентов составляли женщины (60,38%). У всех пациентов присутствовала коморбидная бронхиальная астма среднетяжелой или тяжелой степени, а у 53% – триада Самтера. Статистически значимых различий в распределении по возрасту, полу, контролю астмы между группами пациентов не было. Все пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом.

В ходе исследования динамики уменьшения полипов у пациентов с полипозным риносинуситом, получавших биологическую терапию препаратом дупилумаб, было проанализировано 53 пациента, разделенных на три группы: группа 1 – 30,2% (16 человек) с отечным типом полипов, группа 2 – 43,4% пациентов (23 человека) с эозинофильным типом полипов, группа 3 – 26,4% (14 человек) с фиброзным типом полипов. Оценка проводилась по шкале Nasal Polyp Score до лечения и на 4, 16 и 52-й нед. лечения, по шкале Лунда – Маккея оценку выполняли до лечения и на 16-й и 52-й нед. терапии дупилумабом.

Анализ внутригрупповых изменений показал статистически значимое уменьшение полипов в полости носа на всех этапах для всех типов полипов ($p < 0,001$), однако при оценке межгрупповых изменений, согласно данным эндоскопической оценки назальных полипов по шкале NPS, были выявлены небольшие различия в эффективности терапии для каждого типа.

До лечения состояние пациентов всех групп было сопоставимо тяжелое, с высокими значениями по шкале NPS: для 1-й группы пациентов среднее значение равнялось 6,81 балла по шкале NPS, для 2-й группы – 6,96 балла, для 3-й группы – 6,43. В процессе лечения пациенты 1-й группы с отечным типом полипов показали наибольшее значительное уменьшение размеров полипов по шкале Nasal Polyp Score: на 4-й нед. среднее значение составило 3,81 балла, на 16-й – 2,69 балла и к 52-й нед. снизилось до 2,00 балла, что подтверждает стабильное

и выраженное улучшение в данной группе на протяжении всей биологической терапии.

Пациенты 2-й и 3-й групп также продемонстрировали значительное улучшение состояния полости носа и уменьшение размеров полипов, однако динамика была менее выраженной по сравнению с отечным типом. Средние значения баллов по NPS на 52-й нед. у пациентов с эозинофильным типом полипов составили 2,65, у пациентов с фиброзным типом – 2,50 балла, что указывает на менее выраженное улучшение по сравнению с отечным типом, однако статистически незначимое (табл. 1).

Анализ динамики изменений состояния околоносовых пазух по шкале Лунда – Маккея на 0, 16 и 52-й нед. лечения для различных типов полипов выявил значительные различия между группами сравнения. Исходные значения по шкале Лунда – Маккея для всех типов полипов были схожими: отечный, эозинофильный и фиброзный типы показали соответственно 20,94, 20,87 и 20,86 балла по шкале ЛМК до начала лечения, что свидетельствует об одинаково высокой тяжести заболевания перед началом терапии ($p < 0,05$).

В процессе таргетной терапии у пациентов 1-й группы с отечным типом полипов средние значения баллов по шкале Лунда – Маккея значимо снизились, составив 6,38 балла к 16-й нед. и 5,44 балла – к 52-й нед. ($p < 0,001$), что указывает на быстрое улучшение в первые месяцы лечения. На более позднем этапе лечения (от 16-й до 52-й нед.) изменения состояния околоносовых пазух были менее выражены ($p = 0,13$), достигнув в среднем 5,44 балла по шкале Лунда – Маккея.

В группе пациентов с эозинофильным типом полипов также была продемонстрирована положительная динамика, однако не столь выраженная, как в предыдущей группе. К 16-й нед. лечения среднее значение ЛМК снизилось до 10,09 балла, а к 52-й нед. составило 7,17 балла.

Наименьшая динамика наблюдалась у пациентов с фиброзным типом полипов. Средние значения по

шкале Лунда – Маккея снизились с исходных 20,86 балла до 12,07 балла на 16-й нед. и 10,29 балла – на 52-й нед. У пациентов с фиброзным типом полипов также продемонстрирована положительная динамика в интервале 0–16 нед. ($p < 0,001$), однако результаты в периоде 16–52 нед. были менее выраженными, хотя и статистически значимыми ($p = 0,024$), что говорит о том, что фиброзный тип полипов характеризуется менее выраженным улучшением на поздних этапах терапии (табл. 2).

Динамика показателей состояния околоносовых пазух у пациентов с отечным типом полипов демонстрировала наиболее выраженное уменьшение баллов по шкале Лунда – Маккея к 16-й и 52-й нед., что может свидетельствовать о лучшем терапевтическом ответе на биологическое лечение в данной группе. Пациенты с эозинофильным типом также продемонстрировали улучшение состояния околоносовых пазух, однако статистически отличимых результатов по сравнению с 3-й группой достигли только к 52-й нед. (табл. 3).

Анализ гистологических особенностей полипов у трех групп пациентов – с отечными, эозинофильными и фиброзными полипами выявил различия в частоте встречаемости определенных гистологических признаков, характерных для каждой из подгрупп.

У пациентов 1-й группы гистологическое строение полипа представлено рыхлой волокнистой тканью с признаками отека и небольшим количеством фибробластов, однако участки фиброза отсутствовали у всех пациентов, что характерно для этого типа полипов. У 2 пациентов (12,5%) наблюдалось увеличенное количество расширенных желез и у 2 пациентов (12,5%) – большое количество сосудов. Десквамация наблюдалась в 14 случаях (87,5%), метаплазия – у 11 пациентов (68,75%), а оголение базальной мембраны – у 4 пациентов (25,0%) (рис. 1).

Высокая частота десквамации и метаплазии наблюдалась среди пациентов 2-й группы с эозинофильными

● **Таблица 1.** Динамика изменений состояния полости носа по шкале Nasal Polyp Score в зависимости от типа полипа. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение

● **Table 1.** Dynamics of nasal cavity condition changes according to the Nasal Polyp Score depending on the polyp type. Data are presented as Mean $\pm$ SD

Тип полипа	0-я нед.	4-я нед.	16-я нед.	52-я нед.
Отечный	6,81 $\pm$ 0,83	3,81 $\pm$ 1,38	2,69 $\pm$ 1,14	2,00 $\pm$ 1,15
Эозинофильный	6,96 $\pm$ 0,93	4,48 $\pm$ 1,44	3,30 $\pm$ 1,92	2,65 $\pm$ 1,94
Фиброзный	6,43 $\pm$ 0,85	3,71 $\pm$ 1,07	2,93 $\pm$ 1,00	2,50 $\pm$ 0,94

● **Таблица 2.** Динамика изменений состояния полости носа по шкале Лунда – Маккея в зависимости от типа полипа. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение

● **Table 2.** Dynamics of nasal cavity condition changes according to the Lund-Mackay score depending on the polyp type. Data are presented as Mean $\pm$ SD

Тип полипа	0-я нед.	16-я нед.	52-я нед.
Отечный	20,94 $\pm$ 3,36	6,38 $\pm$ 3,05	5,44 $\pm$ 3,22
Эозинофильный	20,87 $\pm$ 2,74	10,09 $\pm$ 4,80	7,17 $\pm$ 4,15
Фиброзный	20,86 $\pm$ 2,32	12,07 $\pm$ 4,18	10,29 $\pm$ 3,24

● **Таблица 3.** Гистологическая характеристика различных типов полипов (число пациентов с соответствующим признаком)

● **Table 3.** Histological characteristics of different polyp types (number of patients with the respective feature)

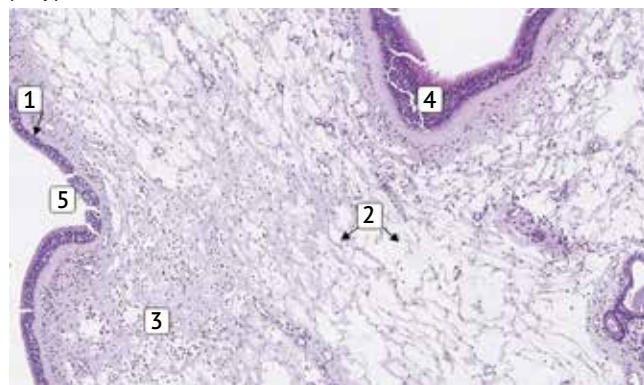
Тип полипа	Наличие расширенных желез	Десквамация	Метаплазия	Оголение базальной мембраны	Наличие фиброза	Массивный некроз
Отечный	2	14	11	4	0	1
Эозинофильный	8	22	18	6	9	5
Фиброзный	11	8	8	8	14	0

полипами и составила 95,65% и 78,26% соответственно. Также характерной особенностью данного типа полипов было наличие умеренного количества кровеносных сосудов (7 случаев, 30,43%). В 36% случаев (9 пациентов) отмечались признаки фиброза, однако очаги были значительно меньше, чем при фиброзных полипах, без широких фиброзных тяжей. Нейтрофильная инфильтрация наблюдалась у 4 пациентов (17,39%), а массивный некроз – у 5 пациентов (21,74%), что также указывает на воспалительные изменения в данной группе пациентов (рис. 2).

В 3-й группе у всех пациентов при гистологической оценке наблюдалось плотное строение стромы, выполненное большим количеством фибробластов и соединительнотканых волокон, образующих широкие тяжи фиброзных очагов. Наличие желез также встречалось чаще всего в группе с фиброзными полипами в 78,57% случаев, что подтверждает присутствие структур, напоминающих концевые отделы и выводные протоки желез, а также кистозные образования, содержащие тканевой детрит или гомогенный секрет. Оголение базальной мембраны

● **Рисунок 1.** Гистологический фрагмент назального полипа отечного типа

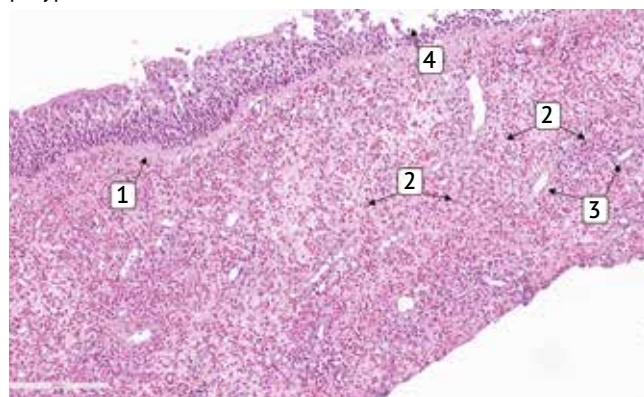
● **Figure 1.** Histological fragment of an edematous-type nasal polyp



1 – гиалиноз базальной мембраны; 2 – выраженный отек стромы; 3 – воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно эозинофилами и лимфоцитами; 4 – высокий призматический эпителий; 5 – увеличенное количество бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб 200 мкм

● **Рисунок 2.** Гистологический фрагмент назального полипа эозинофильного типа

● **Figure 2.** Histological fragment of an eosinophilic-type nasal polyp



1 – гиалиноз базальной мембраны; 2 – диффузный инфильтрат, представленный преимущественно эозинофилами; 3 – наличие большого числа сосудов мелкого калибра; 4 – участок десквамации эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб 200 мкм

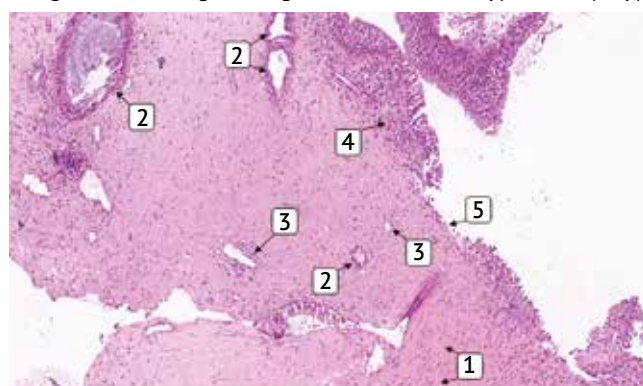
также было более выражено в группе фиброзных полипов (8 случаев, 57,14%), что свидетельствует о значительном нарушении целостности эпителия (рис. 3).

При оценке среднего содержания эозинофилов в полипозной ткани при увеличении 400х у всех пациентов наблюдались эозинофилы в количестве более 10 в 5 полях зрения. При увеличении микроскопа х40 с перерасчетом на 1 300 клеток инфильтрата полипозной ткани наблюдались выраженные различия между типами полипов. Наибольший уровень эозинофилов при гистологическом исследовании отмечен у пациентов с эозинофильными полипами, где среднее значение составило 731,3 клеток (56,4%), что отражает характерное для данного типа значительное количество эозинофилов. У пациентов с фиброзными полипами средний уровень эозинофилов составил 488,6 клеток (37,5%), что также демонстрирует умеренное присутствие эозинофильной инфильтрации, но менее выраженное по сравнению с предыдущей группой. В отечных полипах уровень эозинофилов оказался наименьшим среди всех групп – 328,6 клеток (25,3%), что подтверждает ограниченное количество эозинофилов в данном типе полипов.

Результаты статистического анализа показали значимую взаимосвязь между некоторыми гистологическими характеристиками полипов и исходами лечения, измеренными по шкалам NPS и Лунда – Маккея. Наличие большого количества расширенных желез и множественных фрагментов фиброзной ткани положительно коррелировало со значениями по шкалам NPS через 52 нед. лечения и Лунда – Маккея через 16 и 52 нед. ($r = 0,29$ и $r = 0,57$, $p < 0,05$ соответственно), что позволяет предположить, что пациенты с более выраженным железистым компонентом в полипозной ткани, фиброзом, плотной стромой и высоким уровнем соединительнотканых волокон демонстрируют меньший эффект от биологической терапии в течение 1 года лечения. Сосудистая пролиферация и количество эозинофилов в полипозной ткани, напротив, не показали статистически значимых корреляций с исходами лечения по данным шкал NPS и Лунда – Маккея через 52 нед. лечения.

● **Рисунок 3.** Гистологический фрагмент назального полипа фиброзного типа

● **Figure 3.** Histological fragment of a fibrotic-type nasal polyp



1 – компактно расположенные соединительнотканые волокна; 2 – наличие большого числа желез, часть из которых заполнена гомогенными массами; 3 – сосуды различного калибра; 4 – субэпителиально расположенный воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками; 5 – участки десквамации эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб 200 мкм

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве зарубежных исследований используется разделение эндотипов полипозного риносинусита на эозинофильный и незозинофильный в зависимости от количества содержащихся эозинофилов в полипозной ткани, при этом эозинофильным считается эндотип при наличии в биоптате более 10 эозинофилов в 5 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ [20, 21]. В нашем исследовании у всех пациентов были обнаружены данные критерии, поэтому дополнительно при увеличении микроскопа $\times 40$ мы проводили оценку воспалительно-клеточной инфильтрации в 5 полях зрения воспалительного инфильтрата с перерасчетом на 1 300 клеток инфильтрата и при увеличении $100\times$ оценку гистопатологических признаков полипов, в связи с чем производилось разделение назальных полипов по морфологической характеристике на 3 типа: отечный, эозинофильный и фиброзный, после чего проводилось сравнение данных типов с результатами лечения биологической терапии.

Наибольшая эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой была отмечена в группе пациентов с отечным типом полипов, поскольку они продемонстрировали наиболее выраженное уменьшение размеров полипов при оценке по шкале Nasal Polyp Score и шкале Лунда – Маккея, особенно в первые 16 нед. терапии. Полученные гистологические данные позволяют предположить, что полипы, состоящие из рыхлой волокнистой ткани с минимальным количеством фибробластов, характеризуются более быстрым и выраженным ответом на лечение.

Пациенты 2-й группы с эозинофильными полипами также продемонстрировали значительное клиническое улучшение, однако оно было несколько менее выраженным по сравнению с отечными полипами. Высокий уровень эозинофилов и большое количество сосудов в тканях полипов, вероятно, свидетельствует о более выраженном ремоделировании тканей, влияющем на терапевтический ответ. Эти данные указывают на то, что, несмотря на несколько меньшую динамику, эозинофильный тип полипов сохраняет потенциал к длительному терапевтическому ответу при таргетной терапии.

Наименьший эффект от биологической терапии был выявлен у пациентов 3-й группы с фиброзным типом полипов, что также подтверждается динамикой показателей по шкалам Nasal Polyp Score и Лунда – Маккея. Гистологический анализ показал, что фиброзные полипы характеризуются плотной структурой, наличием большого количества фиброзной ткани и выраженным железистым компонентом, что несколько снижает эффективность терапии. Корреляционный анализ выявил положительную зависимость между наличием фиброзной ткани и железистых структур в полипозной ткани и менее выраженной клинической динамикой, что может быть обусловлено высокой персистенцией периостина – секретируемого белка внеклеточного матрикса,

являющегося ключевым фактором, способствующим развитию фиброза и ремоделированию тканей при полипозном риносинусите [22, 23]. T. Ninomiya T. et al. в своем исследовании отмечают, что экспрессия периостина в назальных полипах выше у пациентов с бронхиальной астмой, а также он ассоциируется с T2-воспалением и коррелирует с процентным содержанием эозинофилов в крови и эозинофильной инфильтрацией ткани [24]. В нескольких исследованиях отмечается, что чем выше содержание периостина, тем хуже течение полипозного риносинусита [25–27]. Так, в исследовании В.М. Свистушкина и соавт. установлено, что высокая концентрация сывороточного периостина в сочетании с эозинофилией периферической крови и назального секрета ассоциируется с повышенным риском раннего рецидива полипозного риносинусита [28]. В исследовании I. Suzaki et al. отметили, что дупилумаб оказывает выраженный положительный эффект, однако высокое содержание периостина в остаточных полипах может снижать эффективность биологической терапии из-за фиброза тканей, что согласуется с результатами нашего исследования [29].

В сравнении с хирургическим лечением, в исследовании M.J. Marino et al. отмечалось, что через 6 мес. после эндоскопической полисинусотомии эозинофилия полипозных тканей и фиброз связаны со значительно более высокими показателями SNOT-22, а фиброз является худшим прогностическим фактором долгосрочных результатов [30]. В нашем исследовании у всех пациентов отмечалась высокая тканевая эозинофилия, однако степень ее выраженности не оказывала влияния на результат таргетной терапии в отличие от наличия фиброза, где исход к концу 52-й нед. был хуже в отличие от отечных и эозинофильных полипов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, эффективность биологической терапии препаратом дупилумаб у пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой коррелирует с гистологическими типами полипов. Несмотря на то что дупилумаб был эффективен во всех случаях, пациенты с отечными полипами продемонстрировали наиболее выраженное и стабильное клиническое улучшение, особенно в первые 16 нед. лечения. Эозинофильный тип полипов также продемонстрировал положительный ответ на терапию, но с меньшей скоростью улучшений. Наименьший терапевтический эффект среди данных групп пациентов наблюдался в случаях фиброзных полипов, что было связано с плотной структурой фиброзной ткани. Эти выводы подтверждают, что гистологические характеристики полипов могут быть важным фактором для прогнозирования эффективности биологической терапии, и необходим дальнейший анализ причин образования фиброза и методов лечения.



Поступила / Received 27.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2025
Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

- Halawi AM, Smith SS, Chandra RK. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):328–334. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3675>.
- DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(2):134–139. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4297>.
- Cho SH, Hamilos DL, Han DH, Laidlaw TM. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1505–1511. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.021>.
- Пискунов ГЗ. Клинические фенотипы полипозного риносинусита. *Российская ринология.* 2019;27(4):224–231. <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Piskunov GZ. Clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Russian Rhinology.* 2019;27(4):224–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201927041224>.
- Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):318–325. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.013>.
- Steiner US, Bischoff S, Valaperti A, Ikenberg K, Starzyk J, Bucher S et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without NSAID – intolerance. *Rhinology.* 2020;58(6):544–549. <https://doi.org/10.4193/Rhin19.423>.
- Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1449–1456. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>.
- Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, Zhang N, Nauwincx H, Bachert C et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):337–343. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.040>.
- Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1344–1353. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.041>.
- Савлевич ЕЛ, Газанов ЛЕ, Егоров ВИ, Курбачева ОМ, Герасимов АН, Шачнев КН. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. *Иммунология.* 2018;39(4):208–213. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213>.
- Savlevich EL, Gaganov LE, Egorov IV, Kurbacheva OM, Gerasimov AN, Shachnev KN. A comparative pilot study of antipov polosnogo chronic rhinosinusitis patients living in different geographical regions of the Russian Federation. *Immunologiya.* 2018;39(4):208–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213>.
- Захарова НМ, Шабалова ИП, Егоров ВИ, Савушкина ЕЮ, Шачнев КН, Кондаков АК, Ветчинникова ОН. Структурная перестройка слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у больных с полипозным риносинуситом по данным цитологического и гистологического исследования. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(7):479–485. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-479-485>.
- Zakharova NM, Shabalova IP, Egorov VI, Savushkina EYu, Shachnev KN, Kondakov AK, Vetchinnikova ON. Structural reconstruction of the nasal mucosa and paranasal sinuses in patients with polypous rhinosinusitis according to cytological and histological studies. *RMJ. Medical Review.* 2021;5(7):479–485. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-479-485>.
- Горшков АН, Варюшина ЕА, Безрукова ЕВ, Афлитонов МА, Симбирцев АС. Ультроструктурный и иммуногистохимический анализ полипозной ткани при хроническом полипозном риносинусите. *Цитология.* 2022;64(5):495–510. <https://doi.org/10.31857/S0041377122050042>.
- Gorshkov AN, Varyushina EA, Bezrukova EV, Afritonov MA, Simbirtsev AS. An Ultrastructural and Immunohistochemical Assessment of Polyposis Tissue in Chronic Polyposis Rhinosinusitis. *Cell and Tissue Biology.* 2022;64(5):495–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0041377122050042>.
- Calvanese L, Fabbri C, Brescia G, Fiasca VMDP, Deretti A, Finozzi F et al. Polyps' Extension and Recurrence in Different Endotypes of Chronic Rhinosinusitis: A Series of 449 Consecutive Patients. *J Clin Med.* 2024;13(4):1125. <https://doi.org/10.3390/jcm13041125>.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638–1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
- Maspero JF, Khan AH, Philpott C, Hellings PW, Hopkins C, Wagenmann M et al. Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial. *J Asthma Allergy.* 2023;16:323–332. <https://doi.org/10.2147/JAA.S372598>.
- Bachert C, Khan AH, Lee SE, Hopkins C, Peters AT, Fokkens W et al. Prevalence of type 2 inflammatory signatures and efficacy of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps from two phase 3 clinical trials: SINUS-24 and SINUS-52. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2024;14(3):668–678. <https://doi.org/10.1002/alr.23249>.
- Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(5):584–592. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.012>.
- Павлуш ДГ, Дюйзен ИВ. Морфологическая характеристика разных типов полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология.* 2019;18(1):76–82. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-76-82>.
- Pavlush DG, Dyuzen IV. Morphological characteristics of various types of polyposis rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2019;18(1):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-76-82>.
- Brescia G, Alessandrini L, Giacomelli L, Parrino D, Zanotti C, Tealdo G et al. A classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on structured histopathology. *Histopathology.* 2020;76(2):296–307. <https://doi.org/10.1111/his.13969>.
- Cui Y, Wang K, Shi J, Sun Y. Endotyping Difficult-to-Treat Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Structured Histopathology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(10):1036–1046. <https://doi.org/10.1159/000530864>.
- Snidvongs K, Lam M, Sacks R, Earls P, Kalish L, Phillips PS et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(5):376–385. <https://doi.org/10.1002/alr.21032>.
- Ebenezer J, Christensen J, Oliver BG, Oliver R, Tjin G, Ho J et al. Periostin as a marker of mucosal remodelling in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2017;55(3):234–241. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.215>.
- Maxfield AZ, Landegger LD, Brook C, Lehmann A, Campbell A, Bergmark R et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(1):181–186. <https://doi.org/10.1177/0194599817737967>.
- Ninomiya T, Noguchi E, Haruna T, Hasegawa M, Yoshida T, Yamashita Y et al. Periostin as a novel biomarker for postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Sci Rep.* 2018;30(8):11450. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29612-2>.
- Yilmaz GO, Cetinkaya EA, Eyigor H, Ellidag HY, Balaban K, Selcuk OT et al. The diagnostic importance of periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(12):5707–5714. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07492-7>.
- Harmon R, Schneider AL, Bai J, Racette SD, Reddy AT, Huang JH et al. IL-13 and IL-13-induced periostin levels are specifically decreased in patients following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(5):1292–1305. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.922>.
- Wei Y, Ma R, Zhang J, Wu X, Yu G, Hu X et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. *J Thorac Dis.* 2018;10(12):6585–6597. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.12>.
- Свистушкин ВМ, Чичкова НВ, Пшонкина ДМ. Периостин как перспективный биологический маркер раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения. *Медицинский совет.* 2021;12(6):113–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-113-119>.
- Svistushkin VM, Chichkova NV, Pshonkina DM. Periostin as a promising biological marker of early recurrence of polyposis rhinosinusitis after surgical treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;6(6):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-113-119>.
- Suzaki I, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, Nunomura S, Izuhara K et al. Residual nasal polyp tissue following dupilumab therapy is associated with periostin-associated fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024;281(4):1807–1817. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08336-8>.
- Marino MJ, Garcia JO, Zarka M, Lal D. A structured histopathology-based analysis of surgical outcomes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2019;4(5):497–503. <https://doi.org/10.1002/lto2.303>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.М. Свистушкин, Д.А. Сивохин

Концепция и дизайн исследования – В.М. Свистушкин, Т.А. Демура, Н.П. Княжеская

Написание текста – Д.А. Сивохин

Сбор и обработка материала – Д.А. Сивохин, Е.С. Щенникова, А.А. Камелева

Обзор литературы – Д.А. Сивохин

Анализ материала – С.Т. Аврамова, П.С. Александров, Т.А. Демура

Статистическая обработка – Д.А. Сивохин

Редактирование – В.М. Свистушкин, Т.А. Демура, Н.П. Княжеская

Утверждение окончательного варианта статьи – В.М. Свистушкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Valery M. Svistushkin, Dmitrii A. Sivokhin

Study concept and design – Valery M. Svistushkin, Tatiana A. Demura, Nadezhda P. Knyazheskaya

Text development – Dmitrii A. Sivokhin

Collection and processing of material – Dmitrii A. Sivokhin, Ekaterina S. Shchennikova, Anastasia A. Kameleva

Literature review – Dmitrii A. Sivokhin

Material analysis – Sofya T. Avraamova, Petr S. Aleksandrov, Tatiana A. Demura

Statistical processing – Dmitrii A. Sivokhin

Editing – Valery M. Svistushkin, Tatiana A. Demura, Nadezhda P. Knyazheskaya

Approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin

Информация об авторах:

Сивохин Дмитрий Алексеевич, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа, Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>; dr.sivokhin@gmail.com

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, директор клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Щенникова Екатерина Сергеевна, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>; katt-she@yandex.ru

Авраамова София Тариэловна, к.м.н., доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9704-5915>; avraamovast@mail.ru

Александров Петр Сергеевич, ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0005-1365-1720>; aleksandrov_p_s@staff.sechenov.ru

Демура Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>; demura_t_a@staff.sechenov.ru

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>; [knjaieskaia@mail.ru](mailto:kniajeskaia@mail.ru)

Камелева Анастасия Андреевна, к.м.н., врач – аллерголог-иммунолог отделения респираторной медицины, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 105077, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>; yurenkova@mail.ru

Information about authors:

Dmitrii A. Sivokhin, Postgraduate Student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>; dr.sivokhin@gmail.com

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Ekaterina S. Shchennikova, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>; katt-she@yandex.ru

Sofya T. Avraamova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9704-5915>; avraamovast@mail.ru

Petr S. Aleksandrov, Assistant at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-1365-1720>; aleksandrov_p_s@staff.sechenov.ru

Tatiana A. Demura, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>; demura_t_a@staff.sechenov.ru

Nadezhda P. Knyazheskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>; [knjaieskaia@mail.ru](mailto:kniajeskaia@mail.ru)

Anastasia A. Kameleva, Cand. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist at the Respiratory Medicine Department, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 105077, Russia; Assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>; yurenkova@mail.ru