

Изучение эффективности терапии интерфероном гамма и оценка его влияния на уровень цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Н.И. Баранова¹, Л.А. Ащина^{1*}, Н.А. Шкурова^{1,2}, Б.А. Молотиллов¹

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Пенза, Россия;

²Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина, г. Пенза, Россия

Реферат

Актуальность. Хронический полипозный риносинусит характеризуется иммунозависимым типом формирования полипов с дефектом местных факторов защиты. Применение иммуномодуляторов местного действия позволит повысить иммунную защиту в полости носа.

Цель. Изучить уровень цитокинов в назальном секрете и сыворотке крови у больных хроническим полипозным риносинуситом после терапии интерфероном гамма.

Материал и методы исследования. Для изучения иммунологических показателей обследованы 32 пациента с хроническим полипозным риносинуситом, которых лечили интерфероном гамма для интраназального применения, и 30 здоровых людей (контрольная группа). В группе больных в назальном секрете и сыворотке крови до лечения и через 1 мес после него иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкинов-4, -10 и -18, фактора некроза опухоли α , секреторного иммуноглобулина А. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. Проверка на нормальность распределения по выборке осуществлена при помощи критерия Шапиро–Уилка. Большинство параметров не имело нормального распределения, поэтому для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Описание полученных в исследовании результатов производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей ($Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$). Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах выполняли по критерию Манна–Уитни, в зависимых группах — по методу Уилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническую эффективность оценивали по 4-балльной шкале: отличный результат лечения, хороший результат, удовлетворительный и неудовлетворительный. Хороший эффект от терапии составил 78,1% (25 больных). Неудовлетворительный эффект зарегистрирован у 7 (21,9%) больных. После лечения произошло снижение содержания интерлейкина-4 ($p_2=0,000034$), интерлейкина-18 ($p_2=0,000075$), повышение уровня интерлейкина-10 ($p_2=0,033$), снижение количества секреторного иммуноглобулина А в назальном секрете ($p_2=0,0001$). Показатели фактора некроза опухоли α в сыворотке крови были снижены как до лечения по сравнению с контрольной группой ($p_1=0,005$), так и после терапии ($p_2=0,000075$).

Вывод. Повышение содержания интерлейкина-10 в назальном секрете и снижение уровня провоспалительных цитокинов — интерлейкина-18, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-4 — в сыворотке крови после лечения интерфероном гамма у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом могут свидетельствовать о снижении активности иммунного воспаления в полости носа.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, цитокины, иммунотерапия, интерферон гамма.

Для цитирования: Баранова Н.И., Ащина Л.А., Шкурова Н.А., Молотиллов Б.А. Изучение эффективности терапии интерфероном гамма и оценка его влияния на уровень цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):561–567. DOI: 10.17816/KMJ2022-561.

*Для переписки: pushino2008@yandex.ru

Поступила 23.11.2021; принята в печать 11.01.2022;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: pushino2008@yandex.ru

Submitted 23.11.2021; accepted 11.01.2022;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-561

Study of the effectiveness of interferon gamma therapy and evaluation of its effect on the level of cytokines in patients with chronic polypous rhinosinusitisN.I. Baranova¹, L.A. Ashchina^{1*}, N.A. Shkurova^{1,2}, B.A. Molotilov¹¹Penza Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia;²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia**Abstract**

Background. Chronic polyposis rhinosinusitis is characterized by an immune-dependent type of polyp formation with a defect in local protective factors. The use of local immunomodulators will improve immune protection in the nasal cavity.

Aim. To study cytokine levels in nasal secretion and blood serum in patients with chronic polyposis rhinosinusitis after therapy with interferon gamma.

Material and methods. To study immunological indices, 32 patients with chronic polyposis rhinosinusitis, who were treated with intranasal interferon gamma, and 30 healthy people (control group) were examined. In the group of patients with the disease, the levels of interleukins-4, -10 and -18, tumor necrosis factor α , and secretory immunoglobulin A were determined in the nasal secretion and blood serum before treatment and 1 month after it. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 12.0 software package. The test for normality of distribution in the sample was carried out using the Shapiro–Wilk test. Most of the parameters did not have a normal distribution; therefore, nonparametric statistical methods were used for further analysis. The description of the results obtained in the study was carried out by calculating the median (Me) and the interquartile range in the form of the 25th and 75th percentiles ($Q_{0.25}$ and $Q_{0.75}$). Comparative analysis of quantitative signs in independent groups was performed according to the Mann–Whitney test, in dependent groups — using the Wilcoxon method. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Clinical efficacy was assessed according to a 4-point scale: excellent treatment result, good result, satisfactory and unsatisfactory. A good effect of the therapy was 78.1% (25 patients). Unsatisfactory effect was registered in 7 (21.9%) patients. After treatment, a decrease in the content of interleukin-4 ($p_2=0.000034$), interleukin-18 ($p_2=0.000075$), an increase in the level of interleukin-10 ($p_2=0.033$), a decrease in the amount of secretory immunoglobulin A in the nasal secretion ($p_2=0.0001$) took place. The levels of tumor necrosis factor α in blood serum were reduced both before treatment compared with the control group ($p_1=0.005$) and after therapy ($p_2=0.000075$).

Conclusion. An increase in the content of interleukin-10 in the nasal secretion and a decrease in the level of proinflammatory cytokines — interleukin-18, tumor necrosis factor α and interleukin-4 — in the blood serum after treatment with interferon gamma in patients with chronic polyposis rhinosinusitis may indicate a decrease in the activity of immune inflammation in the nasal cavity.

Keywords: chronic polyposis rhinosinusitis, cytokines, immunotherapy, gamma interferon.

For citation: Baranova NI, Ashchina LA, Shkurova NA, Molotilov BA. Study of the effectiveness of interferon gamma therapy and evaluation of its effect on the level of cytokines in patients with chronic polypous rhinosinusitis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):561–567. DOI: 10.17816/KMJ2022-561.

Актуальность

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой проблему современного общества, и по статистическим данным его распространённость у взрослого населения составляет в среднем 1–4% [1, 2]. Заболевание характеризуется непрерывным рецидивирующим течением и плохо поддаётся различным терапевтическим и хирургическим методам лечения [3].

Доказано, что среди многочисленных пусковых механизмов развития ХПРС иммунозависимый тип формирования полипов бывает доминирующим [4]. Причём иммунные нарушения в слизистой оболочке сопровождаются

дефектом как местного, так и системного иммунитета. Неоспорим также факт наличия в носу и околоносовых пазухах хронического Th2-эозинофильного воспаления, приводящего к ремоделированию слизистой оболочки носа с формированием полипа [5]. Однако появляются данные о смешанном типе воспаления с участием Th1-типа иммунного ответа [6].

Кроме того, есть попытки деления ХПРС на фенотипы с определением эндотипов заболевания, что свидетельствует о поиске персонализированной терапии [7, 8]. Тем не менее, отсутствие до настоящего времени единой точки зрения на патогенетические механизмы фор-

мирования полипов и стандартных подходов к выбору методов лечения указанных больных затрудняет прогноз заболевания, что негативно сказывается на эффективности лечения [9].

К настоящему времени накоплен довольно значительный опыт использования различных иммуномодуляторов системного и местного действия для лечения больных ХПРС [10–12]. Однако далеко не всегда их применяют с учётом всех фенотипов и эндотипов болезни, что, разумеется, отражается на результатах лечения [13]. Считаем, что при назначении иммуномодуляторов пациентам с ХПРС следует, в первую очередь, учитывать показатели местного иммунитета и отдавать предпочтение тем препаратам, которые оказывают влияние на местный иммунитет.

В этом плане для лечения больных ХПРС был назначен отечественный препарат — интерферон гамма человеческий рекомбинантный для интраназального применения (ингарон, ООО «НПП «Фармаклон», Россия). Данный препарат обладает противовирусным и иммуностимулирующим действием. Его применяют у взрослых и детей для профилактики и лечения вирусных инфекций [14]. Как известно, вирусы обладают токсическим действием на клетки иммунной системы, а также не исключена их роль в развитии ХПРС [15].

Цель

Цель работы — изучить уровень цитокинов в назальном секрете и сыворотке крови у больных ХПРС после терапии интерфероном гамма.

Материал и методы исследования

Было проведено клиническое исследование с ноября 2020 г. по сентябрь 2021 г. на базе Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Под наблюдением находились 32 пациента (12 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст $47,6 \pm 10,5$ года) с ХПРС. В качестве контрольной группы были обследованы 30 здоровых человек в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст $41,6 \pm 5,1$ года): 11 мужчин и 19 женщин.

Диагноз ХПРС устанавливали согласно Европейским рекомендациям по лечению риносинусита и назальных полипов (EPOS 2020). Больные получали амбулаторно лечение интерфероном гамма рекомбинантного для интраназального применения по данной схеме: 2 капли в обе половины носа 3 раза в день в течение 14 дней.

Клиническую эффективность оценивали по 4-балльной шкале: отличный результат лече-

ния, хороший результат, удовлетворительный и неудовлетворительный [16]. Оценивали следующие клинические критерии: снижение количества респираторных вирусных инфекций в течение года, восстановление обоняния, прекращение роста полипов, улучшение носового дыхания.

Иммунологические исследования были выполнены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Назальный секрет для исследования подготавливали согласно методике Ю.Н. Емелиной и соавт. [17]. Перед началом лечения у больных проводили оценку гуморальных факторов иммунной защиты — интерлейкина-18 (ИЛ-18), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-4, ИЛ-10 и секреторного иммуноглобулина А (SIgA) — в назальном секрете и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Повторное обследование по тем же параметрам проводили через 1 мес после лечения.

Забор крови для получения сыворотки осуществляли у пациентов и здоровых людей натощак в объёме 5 мл, из кубитальной вены, в вакуумные пробирки «Vacuette» с активатором свёртывания крови. В изучаемых группах больных и контрольной группе в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО α и SIgA (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для измерения концентрации цитокинов использовали иммуноферментный анализатор Stat Fax 3200, полученные величины выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей (протокол №4 от 08.12.2020).

Статистический анализ результатов проведён с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка на нормальность распределения по выборке осуществлена при помощи критерия Шапиро–Уилка. Большинство параметров не имело нормального распределения, поэтому для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Описание полученных в исследовании результатов производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей ($Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$). Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах выполнен по критерию Манна–Уитни, в зависимых группах — по методу

Таблица 1. Динамика показателей цитокинов в назальном секрете и сыворотке крови у больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) в процессе проведения терапии интерфероном гамма

Показатели	Контрольная группа (n=30), Me (Q _{0,25} –Q _{0,75})	Больные ХПРС до лечения (n=32), Me (Q _{0,25} –Q _{0,75})	Больные ХПРС после лечения (n=32), Me (Q _{0,25} –Q _{0,75})
ИЛ-18 (назальный секрет), пг/мл	13,75 (12,5–38,0)	14,0 (8,1–21,5)	10,1 (3,8–42,8)
ФНОα (назальный секрет), пг/мл	4,65 (3,65–4,85)	0,5 (0–1,4)* p ₁ =0,000082	1,4 (0,1–8,8)
ИЛ-4 (назальный секрет), пг/мл	2,0 (1,3–4,1)	2,45 (1,45–4,1)	1,3 (0,1–16,9)
ИЛ-10 (назальный секрет), пг/мл	0,05 (0,02–0,1)	1,25 (0,65–1,65)* p ₁ =0,0044	2,9 (1,9–8,2)** p ₂ =0,033
SIgA (назальный секрет), мг/мл	38,0 (20,0–56,5)	76,5 (48,5–88,5)* p ₁ =0,002	17,0 (14,0–23,0)** p ₂ =0,0001
ИЛ-18 (сыворотка), пг/мл	90,0 (81,0–97,0)	204,0 (197–235,3)* p ₁ =0,000032	158,3 (123,1–194,8)** p ₂ =0,000075
ФНОα (сыворотка), пг/мл	7,1 (5,75–13,5)	5,8 (0,7–9,9)* p ₁ =0,005	0,25 (0–1,2)** p ₂ =0,000075
ИЛ-4 (сыворотка), пг/мл	5,0 (5,0–5,15)	8,5 (4,9–21,4)* p ₁ =0,023	0,1 (0,05–0,15)** p ₂ =0,000034
ИЛ-10 (сыворотка), пг/мл	1,95 (1,8–2,3)	1,8 (0–3,4)	1,75 (1,1–2,8)

Примечание: *достоверно значимые различия при сравнении группы больных ХПРС и контрольной группы (p₁); **достоверно значимые различия при сравнении групп больных до и после лечения (p₂); ИЛ — интерлейкин; ФНОα — фактор некроза опухоли α; SIgA — секреторный иммуноглобулин А.

Уилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 25 (78,1%) пациентов длительность заболевания составляла от 3 до 8 лет, при этом каждые 2 года все больные подвергались операции по поводу удаления полипов, после чего им назначали местно глюкокортикоиды, но без эффекта. У 7 (21,9%) пациентов длительность заболевания составляла от 9 до 15 лет.

Из 32 пациентов с ХПРС у 22 (68,7%) человек были коморбидные заболевания: бронхиальная астма — у 10 (31,2%) пациентов, у 6 (18,7%) она сочеталась с поллинозом, в 3 (9,4%) случаях сопровождалась непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина), в 2 (6,2%) случаях у больных ХПРС диагностирован поллиноз, в 1 (3,1%) случае у больного была лекарственная аллергия. Лечение коморбидных заболеваний проводили согласно предписанию аллерголога-иммунолога. Наблюдение за больными с участием врача-оториноларинголога вели в течение 1 года.

На момент лечения интерфероном гамма пациенты не получали какую-либо базисную терапию. После проведенного курса лечения был отмечен хороший эффект: у 21 (65,6%) пациента произошло снижение количества простудных заболеваний в году с 5 эпизодов до 1. Также

у 4 (12,5%) пациентов после курса лечения восстановилось обоняние. Следовательно, с учётом хороших результатов эффективность терапии была отмечена у 25 (78,1%) больных.

Были проанализированы 7 (21,9%) больных с неудовлетворительным результатом лечения — пациенты, у которых возник рецидив роста полипов в течение года наблюдения. Среди них 2 человека имелиотягощённый анамнез — пациенты страдали бронхиальной астмой с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Кроме того, у 4 пациентов длительность заболевания составила от 9 до 15 лет. Лишь в 1 случае не было выявлено каких-либо коморбидных заболеваний, пациент постоянно занимался спортом, не был склонен к простудным заболеваниям.

Для оценки влияния терапии интерфероном гамма на уровень ключевых цитокинов (ИЛ-18, ФНОα, ИЛ-4, ИЛ-10, SIgA) в назальном секрете и сыворотке крови было проведено иммунологическое исследование по определению данных показателей у больных ХПРС до лечения и через 1 мес после лечения. Результаты обследования представлены в табл. 1.

При сравнительном изучении в группе больных ХПРС по сравнению с контрольной группой в назальном секрете не было выявлено достоверно значимых изменений показателей ИЛ-18, как до, так и после лечения. Достоверное

снижение было получено по содержанию ФНО α в назальном секрете у больных до лечения, уровень которого составил 0,5 (0–1,4) пг/мл по сравнению с показателями в контрольной группе — 4,65 (3,65–4,85) пг/мл ($p_1=0,000082$). После лечения показатель хотя и увеличился, но остался значительно ниже нормы — 1,4 (0,1–8,8) пг/мл. Данное снижение провоспалительного цитокина ФНО α после лечения может свидетельствовать о снижении местного воспаления под действием лечения.

Анализ показателей ИЛ-4 в назальном секрете не показал достоверных различий в исследуемых группах. Достоверные отличия были получены по уровню ИЛ-10 у больных ХПРС в назальном секрете: содержание было повышено и составляло 1,25 (0,65–1,65) пг/мл по сравнению с данными контрольной группы — 0,05 (0,02–0,1) пг/мл ($p_1=0,0044$). После лечения произошло дальнейшее повышение показателя до 2,9 (1,9–8,2) пг/мл по сравнению с данными до лечения ($p_2=0,033$). Известно, что ИЛ-10 служит основным цитокином регуляторных клеток Th1, которые формируются в ходе иммунного ответа на периферии. Доказано, что они обладают супрессорными свойствами, обеспечивая поддержание иммунологической толерантности в организме [18].

Содержание SIgA в назальном секрете было повышено у пациентов с ХПРС до лечения по сравнению с контрольной группой и составляло 76,5 (48,5–88,5) мг/мл ($p_1=0,002$), однако после лечения показатели SIgA снизились и составили 17,0 (14,0–23,0) мг/мл ($p_2=0,0001$), что может указывать на снижение воспалительного и аллергического процесса.

Результаты исследования ИЛ-18, ФНО α , ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови в изучаемых группах были следующие. Установлено повышение количества ИЛ-18 у больных ХПРС до лечения — 204,0 (197–235,3) пг/мл по сравнению с 90,0 (81,0–97,0) пг/мл в контрольной группе ($p_1=0,000032$). После лечения данный показатель снизился и составил 158,3 (123,1–194,8) пг/мл ($p_2=0,000075$). Известно, что ИЛ-18 входит в семейство ИЛ-1 и выполняет провоспалительные функции [18]. Следовательно, снижение показателей ИЛ-18 можно рассматривать как результат снижения воспалительного процесса в целом после лечения.

Результаты исследований по показателям ФНО α в сыворотке крови были снижены до лечения и составили 5,8 (0,7–9,9) пг/мл по сравнению с контрольной группой ($p_1=0,005$). После лечения отмечено дальнейшее снижение уровня ФНО α , он составил 0,25 (0–1,2) пг/мл

по сравнению с 5,8 (0,7–9,9) пг/мл до лечения ($p_2=0,000075$).

По ИЛ-4 было выявлено повышение его показателей у больных ХПРС до 8,5 (4,9–21,4) пг/мл по сравнению с контрольной группой — 5,0 (5,0–5,15) пг/мл ($p_1=0,023$). После лечения произошло снижение содержания ИЛ-4 до 0,1 (0,05–0,15) пг/мл, по сравнению с больными до лечения ($p_2=0,000034$). Учитывая тот факт, что ИЛ-4 продуцируется Th2-типом Т-клеток, участвующих в запуске аллергического процесса [18], можно предположить, что под влиянием лечения интерфероном гамма произошло снижение аллергического воспаления.

В настоящее время продолжается наблюдение за больными с целью изучения у них длительности ремиссии и необходимости проведения дополнительных курсов иммунотерапии.

Выводы

1. Клиническая эффективность лечения интерфероном гамма для интраназального применения с учётом хороших результатов была отмечена у 25 (78,1%) больных.

2. Неудовлетворительный эффект терапии был отмечен у 7 (21,9%) пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в анамнезе и длительностью заболевания от 9 до 15 лет.

3. Повышение показателей интерлейкина-10 и снижение количества секреторного иммуноглобулина А в назальном секрете после лечения интерфероном гамма у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом может свидетельствовать об уменьшении уровня маркёров активации и иммунного воспаления в полости носа.

4. Уменьшение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкина-18, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-4) в сыворотке крови может указывать на снижение воспалительного и аллергического процессов в целом после лечения.

Участие авторов. Н.И.Б. — концепция и дизайн исследования, проведение исследования, написание текста, обзор литературы; Л.А.А. — анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; Н.А.Ш. и Б.А.М. — отбор больных на лечение, назначение иммунотерапии.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Персонализированная диагностика и лечение пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированных коморбидной патологией на основе молекулярно-генетических и иммуноло-

гических биомаркёров», номер регистрации ААА-А-20-120031090059-8 от 10.03.2020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Chen L. The role of periostin in the occurrence and progression of eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Sci Rep*. 2017; 7(1):9479. DOI: 10.1038/s41598-017-08375-2.
- McCormick JP, Thompson HM, Cho DY, Woodworth BA, Grayson JW. Phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):20. DOI: 10.1007/s11882-020-00916-6.
- Мокроносова М.А. Триггерные факторы хронического рецидивирующего полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2011;(1):25–31. [Mokronosova MA. Triggering factors of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Russian journal of allergy*. 2011;(1):25–31. (In Russ.)] EDN: NDTPMR.
- Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):42–47. [Savlevich EL, Kurbacheva OM, Egorov VI, Dyneva ME, Shilovskiy IP, Khaitov MR. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(6):42–47. (In Russ.)] DOI: 10.17116/otorino20198406142.
- Koennecke M, Klimek L, Muller J, Gevaert P, Woltenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergy J Int*. 2018;27(2):56–65. DOI: 10.1007/s40629-017-0048-5.
- Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(4):95–99. [Kozlov VS, Savlevich EL. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;(4):95–99. (In Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201584095-99.
- Brescia G, Zanotti C, Parrino D, Barion U, Marionni G. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(4):441–444. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.03.020.
- Koennecke M, Böske R, Pfannerstill AC, Reers S, Elsner M, Fell B, Richter A, Bruchhage KL, Schumann S, Pries R. Neuronal differentiation capability of nasal polyps of chronic rhinosinusitis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2017;65(5):431–443. DOI: 10.1007/s00005-017-0456-8.
- Кривопапов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). *Российская ринология*. 2016;24(2):39–45. [Krivopalov AA. Rhinosinusitis: Definitions, classifications, etiology and epidemiology (A review of literature). *Rossiyskaya rinologiya*. 2016;24(2):39–45. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino201624239-45.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;25(1):54–59. [Ryazantsev SV, Budkovskaya MA. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya*. 2017;25(1):54–59. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino201725154-59.
- Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Шачнев К.Н. Целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(3):41–46. [Savlevich EL, Kurbacheva OM, Shachnev KN. The expediency of the application of the immunomodulatory medications for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya*. 2018;26(3):41–46. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino20182603141.
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Muller J, Han J, Lee SE. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595–605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
- Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):423–430. [Stagnieva IV, Simbirtsev AS. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015;17(5):423–430. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430.
- Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Елизарова Т.А., Шуляк М.А., Шейх Саджаде Мохаммад Реза, Пилецкий А.М., Литус В.И., Назаренко А.П., Романюк Л.И., Бездетко Т.В., Зайков С.В., Курченко А.И., Осипова Л.С., Хоменко И.М., Назар О.В., Кузнецов А.Г., Бондаренко Т.Н. *Современные представления об этиологии и патогенезе полипозных риносинуситов, протекающих на фоне круглогодичного аллергического ринита*. Киев: Актавис Украина; 2015. 94 с. [Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kravchun PG, Elizarova TA, Shulyak MA, Sheykh Sadzhade Mokhammad Reza, Piletskiy AM., Litus VI, Nazarenko AP, Romanyuk LI, Bezdetko TV, Zaykov SV, Kurchenko AI, Osipova LS, Khomenko IM, Nazar OV, Kuznetsov AG, Bondarenko TN. *Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze polipoznykh rinosinusitov, protekayushchikh na fone kruglogodichnogo allergicheskogo rinita*. (Modern ideas about the etiology and pathogenesis of polypous rhinosinusitis occurring against the background of year-round allergic rhinitis.) Kiev: Aktavis Ukraina; 2015. 94 p. (In Russ.)]
- Bohman A, Oscarsson M, Holmberg K, Johansson L, Millqvist E, Nasic S, Bende M. Relative frequencies of symptoms and risk factors among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps using a case-control study. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(1):46–49. DOI: 10.1080/00016489.2017.1366052.
- Сепиашвили Р.И. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии и иммунореабилитации. *Аллергология и иммунология*. 2015;16(4):323–327. [Sepiashvili RI. From immunotherapy to personalized targeted immunomodulatory therapy and immunorehabilitation. *Allergologiya i immunologiya*. 2015;16(4):323–327. (In Russ.)]
- Емелина Ю.Н., Зурочка А.В. Цитокиновый профиль назального секрета у детей с сочетанными формами поллиноза. *Цитокины и воспаление*. 2016;15(1):81–85. [Emelina YuN, Zurochka AV. Cytokine profile of nasal secretions in children with combined forms of pollinosis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2016;15(1):81–85. (In Russ.)] EDN: XAHNPL.
- Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018. 512 с. [Simbirtsev AS. *Sitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka*. (Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.) SPb.: Foliant. 2018. 512 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Баранова Надежда Ивановна, докт. биол. наук, проф., зав., Центральная научно-исследовательская лаборатория, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; baranova.nadezhda.2014@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2991-0898>

Ащина Людмила Андреевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Центральная научно-исследовательская лаборатория, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; pushino2008@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4445-5619>

Шкурова Наталья Александровна, врач-оториноларинголог, ГБУЗ «Клиническая больница №6 имени Г.А. Захарьина», г. Пенза, Россия; асс., каф. оториноларингологии и сурдологии-оториноларингологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; lor-dr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0434-1972>

Молотилев Борис Александрович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; borismolotilov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4129-2815>

Author details

Nadezhda I. Baranova, D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Central Research Laboratory, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; baranova.nadezhda.2014@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2991-0898>

Lyudmila A. Ashchina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; pushino2008@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4445-5619>

Natalia A. Shkurova, M.D., Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia; Assistant, Depart. of Otorhinolaryngology and Surdology-Otorhinolaryngology, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; lor-dr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0434-1972>

Boris A. Molotilov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; borismolotilov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4129-2815>