

УДК 616.216

DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-9-110-117

ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ

(Обзор литературы)

Н.Б. Нуркеев, А.А. Байбориева, Ж.М. Турапова

Аннотация. В данной статье проведен обзор хронического полипозного риносинусита, который считается одним из важных клинических заболеваний в практике оториноларинголога. Данный патологический процесс часто ассоциируется с астмой и аллергическим ринитом, но клеточные и молекулярные механизмы, которые вносят вклад в клинические симптомы, до конца не изучены. Считается, что дефекты барьера эпителиальных клеток носовых пазух, повышенное воздействие патогенных и колонизированных бактерий и нарушение регуляции иммунной системы пациента играют важную роль в патогенезе заболевания. В связи с частыми рецидивами необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения клинических и патофизиологических особенностей полипозного риносинусита, чтобы можно было идентифицировать биомаркеры и сделать новые достижения для улучшения лечения и ведения этого заболевания.

Ключевые слова: хронический риносинусит; полипы; придаточные пазухи носа.

ӨНӨКӨТ ПОЛИПОЗДУК РИНОСИНУСИТ

(Адабияттарга сереп салуу)

Н.Б. Нуркеев, А.А. Байбориева, Ж.М. Турапова

Аннотация. Бул макалада оториноларингологдун практикасында маанилүү клиникалык оорулардын бири болуп саналган мурундун полиптери менен коштолгон өнөкөт риносинуситке сереп берилген. Бул патологиялык процесс көбүнчө астма жана аллергиялык ринит менен байланышкан, бирок клиникалык белгилердин пайда болушуна өбөлгө түзгөн клеткалык жана молекулярдык механизмдер толук изилденген эмес. Эпителий синус клеткасынын тоскоолдук кемчиликтери, патогендик жана колонизацияланган бактериялардын таасиринин жогорулашы жана бейтаптын иммундук системасынын жөнгө салынышы оорунун патогенезинде маанилүү ролду ойнойт деп эсептелет. Оорунун патогенезинде мурун көндөйүнүн эпителий клеткасынын тосмосунун дефекттери, патогендик жана колонизацияланган бактериялардын таасиринин көбөйүшү жана бейтаптын иммундук системасынын бузулушу маанилүү роль ойнойт деп эсептелет. Тез-тез кайталангандыктан, полипоздук риносинуситтин клиникалык жана патофизиологиялык өзгөчөлүктөрүн андан ары изилдөө үчүн көбүрөөк изилдөө жүргүзүү керек, андыктан биомаркерлерди аныктап, ооруну дарылоону жана башкарууну жакшыртуу үчүн жаңы жетишкендиктер жасалышы мүмкүн.

Түйүндүү сөздөр: өнөкөт риносинусит; полиптер; мурун тегерегиндеги көндөйлөр.

CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

(Literature review)

N.B. Nurkeev, A.A. Baiborieva, Zh.M. Turapova

Abstract. This article provides an overview of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, which is considered one of the important clinical diseases in the practice of an otorhinolaryngologist. This pathological process is often associated with asthma and allergic rhinitis, but the cellular and molecular mechanisms that contribute to clinical symptoms are not fully understood. Defects in the sinus epithelial cell barrier, increased exposure to pathogenic and colonized bacteria, and dysregulation of the host immune system are thought to play important roles in the pathogenesis of the disease. Due to frequent relapses more research is needed to further explore the clinical and pathophysiological features of rhinosinusitis with nasal polyps so that biomarkers can be identified and new advances can be made to improve the treatment and management of this disease.

Keywords: chronic rhinosinusitis; polyps; paranasal sinuses.

Введение. Полипы полости носа представляют собой воспалительные разрастания ткани носовых пазух, которые встречаются у 1–4 % населения [1]. Они наблюдаются при различных клинических состояниях, включая муковисцидоз и злокачественные новообразования, но чаще они связаны с подгруппой хронического риносинусита, которая называется хроническим полипозным риносинуситом (ХПР). В этом состоянии назальные полипы являются доброкачественными и обычно развиваются с обеих сторон в полости носа. Среди всех пациентов с хроническим риносинуситом (ХР) только 25–30 % приходится на ХПР [2]. Однако ХПР ассоциируется со значительной заболеваемостью и снижением качества жизни, что делает это заболевание клинически важным для выявления, оценки и лечения.

ХПР чаще встречается у людей среднего возраста (40–60 лет), в среднем начинает проявляться в 42 года [1]. Чаще всего полипы полости носа представляют собой двусторонние воспалительные поражения, возникающие в пазухах решетчатой кости [2] и выступающие в носовые дыхательные пути под средней носовой раковиной.

На основании некоторых исследований преобладают мужчины, страдающие ХПР, при этом соотношение мужчин и женщин варьируется от 1,3 до 2,2 [3]. По сравнению с ХР без носовых полипов ХПР может сохраняться в течение более длительного времени, быть относительно устойчивым к медикаментозному лечению, чаще приводить к хирургическому лечению или требовать большего количества хирургических вмешательств.

Этиопатогенез. Основные механизмы, которые способствуют хроническому воспалению в придаточных пазухах носа (ППН), наблюдаемому при ХПР, полностью не определены.

Верхние дыхательные пути или пазухи пациентов с ХПР часто хронически колонизированы грибами и бактериями, и эти микроорганизмы могут играть важную роль в патогенезе ХПР [1]. Гипотеза грибковой этиологии была предложена Поникау и соавторами, согласно которой грибок является основной причиной всех патологий ХР [4]. Однако стало известно, что, хотя грибки могут играть роль в подгруппе

пациентов, например, с аллергическим грибковым синуситом, они не играют центральной роли у большинства пациентов с ХР [1]. *Staphylococcus aureus* также стал предметом многих исследований ХПР. Многие исследователи полагают, что данные микроорганизмы и их суперантигены играют решающую роль в патогенезе ХПР, как это было установлено при атопическом дерматите [5]. Было выявлено, что некоторые пациенты с ХПР имеют суперантиген-специфические IgE в их полипозной ткани [6]. Эти данные предполагают, что *Staphylococcus aureus* играет по крайней мере некоторую роль в хроническом воспалительном ответе пациентов с ХПР.

Считается, основная функция эпителиального слоя дыхательных путей – это его способность образовывать плотные соединения между клетками, которые создают физический барьер между просветом дыхательных путей, который постоянно подвергается воздействию чужеродных антигенов, и подлежащей подслизистой тканью. Хорошо известно, что нарушение барьерной функции эпителия дыхательных путей связано с хроническими заболеваниями дыхательных путей, в частности такими, как астма [7]. Важно отметить, что дефекты эпителиального барьера ППН у пациентов с ХПР также были выявлены при исследованиях [3]. К ним относятся пониженная экспрессия или неправильная локализация белков плотных связей и повышенная проницаемость эпителия. На сегодняшний день было продемонстрировано, что цитокины II типа, такие как IL-4 и IL-13, могут играть важную роль в снижении функции плотных связей [3]. По некоторым исследованиям, обнаружено, что провоспалительные цитокины, такие как онкостатин М, также могут играть роль в разрыве плотных связей и повышении проницаемости эпителия [8]. Как было показано при астме, эти дефекты барьерной функции могут играть решающую роль в патогенезе ХПР, способствуя проникновению чужеродных антигенов в подслизистый слой, где они могут запускать или обострять воспалительную реакцию.

Другой механизм, используемый эпителиальным слоем дыхательных путей для предотвращения взаимодействия просветных

антигенов и патогенных организмов с подлежащей тканью, – это выработка слизи и удаление антигенов ресничками. Этот механизм, по видимому, также неисправен при ХПР [9]. Избыточное производство слизи может привести к дисбалансу уровней жидкости на слизистой оболочке, что затрудняет эффективное удаление антигенов и инородных веществ ресничками. Это может привести к накоплению чужеродных антигенов в просвете, что может также способствовать воспалению.

Проведенные исследования подтвердили сообщения и об увеличении количества тучных клеток в назальных полипах, а также идентифицировали повышенные уровни уникальных субпопуляций тучных клеток в полипозной ткани [10]. Как и тучные клетки, базофилы также играют важную роль в иммунных реакциях II типа. Работа Махдавинии и др. выявила, что базофилы действительно повышены в назальных полипах по сравнению с контрольными тканями ППН [11].

Хорошо известно, что эозинофилы также значительно повышены в тканях НР. Эти клетки, как известно, продуцируют токсичные катионные белки, которые могут повреждать эпителиальные клетки [12]. Совсем недавно было установлено, что эозинофилы не только продуцируют различные провоспалительные молекулы, они также играют важную роль в долгосрочном поддержании плазматических клеток и продукции антител в костном мозге, и было показано, что они активируют Т-клетки во время воспалительных реакций [12]. Было обнаружено, что местные эозинофилы могут вносить дополнительный вклад в аносмию, от которой страдают многие пациенты с ХПР [3]. Было показано, что повышенные уровни эозинофилов в обонятельной ткани носовых пазух значительно положительно коррелировали с потерей обоняния у этих пациентов. Интересно, что антитела против интерлейкина-5 (IL-5) продемонстрировали некоторую эффективность в отношении ХПР, включая улучшение потери запаха, предположительно за счет уменьшения количества эозинофилов [13]. В целом, эти данные предполагают, что эозинофилы играют важную роль в развитии различных аспектов заболевания

ХПР и что исследования, направленные именно на эти клетки, могут быть очень полезными.

Клиника. По определению, у пациентов с ХПР должны быть такие симптомы, как передняя или задняя ринорея, заложенность носа, гипосмия, лицевое давление или боли, длительностью более 12 недель. Однако эти субъективные данные не являются специфичными для ХПР и используются также для характеристики пациентов с хроническим риносинуситом без назальных полипов. Но пациенты с ХПР, как полагаются, имеют более выраженные симптомы, чем пациенты с ХР без полипов.

Чтобы лучше клинически отличать ХПР от других хронических риносинуситов, в нескольких исследованиях сравнивали симптомы пациентов для выявления возможных клинических особенностей, уникальных для каждого состояния. В когорте из 126 пациентов с ХР Банерджи и его коллеги обнаружили, что заложенность носа и гипо- или аносмия были более значимо связаны с ХПР, в то время как лицевая боль или давление были более распространены у пациентов с другими ХР [14]. Дополнительные исследования пациентов с ХР обнаружили, что пациенты с ХПР с большей вероятностью сообщали о ринорее, выраженной заложенности носа и потере запаха или вкуса, чем пациенты с ХР без полипов [15]. Однако в обоих исследованиях все равно наблюдалось значительное совпадение симптомов, о которых сообщали пациенты как с ХПР, так и с ХР без полипов, что подчеркивает необходимость дополнительных критериев для диагностики ХПР.

Сопутствующие заболевания. ХПР часто ассоциируется с другими заболеваниями, которые могут влиять на тяжесть заболевания. В большом ретроспективном исследовании у тех, у кого был диагностирован ХПР, в анамнезе были выявлены острый риносинусит, аллергический ринит, хронический ринит, астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и апноэ во сне [16]. Как эти состояния могут способствовать развитию ХПР остается неясным [2].

Предметом многочисленных исследований была также роль атопии в ХПР. Хотя процент пациентов с аллергическим ринитом и полипами носа аналогичен проценту среди населения

в целом (0,5–4,5 %), 51–86 % пациентов с ХПР сенсibilизированы по крайней мере к одному аэроаллергену [2]. На сегодняшний день ни одно исследование не установило взаимосвязи между сенсibilизацией одним конкретным аэроаллергеном и развитием ХПР, но заболевание ППН может ухудшаться в сезон аллергии.

Еще больше усложняют понимание ХПР противоречивые сообщения о взаимосвязи между атопией и тяжестью заболевания ППН. В некоторых исследованиях сообщается, что компьютерная томография (КТ) ППН и эндоскопические показатели значительно хуже у пациентов, сенсibilизированных к аэроаллергенам [17], в то время как другие исследования не обнаружили разницы в тяжести заболевания у сенсibilизированных и неатопических пациентов [2]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше изучить, как атопия может способствовать развитию ХПР.

Заболевания нижних дыхательных путей, такие как астма, являются частыми сопутствующими заболеваниями и имеют схожую патофизиологию. ХПР при астме характеризуется тканевой эозинофилией и высокими уровнями IgE. Пациенты с ХПР и аспириновой астмой, как правило, моложе и имеют более высокую частоту рецидивов после операции, чем пациенты с ХПР, толерантные к аспирину. Ретроспективное перекрестное исследование 1393 пациентов с ХПР, показало, что ХПР протекает тяжелее у женщин, чем у мужчин, и что женщины чаще страдают сопутствующей астмой ($P < 0,001$) [18]. Согласно исследованиям, подавляющее большинство астматиков (88 %) имеют хотя бы некоторые рентгенологические доказательства воспаления ППН. ХПР оценивается у 7 % всех астматиков, в то время как астма регистрируется у 26–48 % пациентов с ХПР [1]. Перлман и его коллеги обнаружили, что назальные полипы значительно чаще встречаются у астматиков по сравнению с неастматиками в популяции третичной помощи [19]. Также было показано, что увеличение тяжести астмы связано с усилением воспаления ППН [2].

Клинически ХПР с сопутствующей астмой имеет более выраженные симптомы со стороны полости носа и ППН и худшее качество жизни,

и его труднее лечить как медикаментозно, так и хирургически. Астму при полипозе носа также сложнее контролировать, поскольку она более склонна к обострениям, с повышенной обструкцией дыхательных путей и более обширным эозинофильным воспалением. Пациенты с ХПР и аспириновой астмой относятся к числу пациентов с наиболее тяжелым и трудноизлечимым заболеванием и, как правило, имеют тяжелую форму полипозного риносинусита [20].

Диагностика. Помимо жалоб, необходимо получить подробную историю болезни, чтобы установить наличие основного заболевания нижних дыхательных путей, например, астмы. А такие симптомы, как чихание, зуд и поражение глаз, указывают на основной аллергический ринит, и их следует оценивать с учетом связи с ХПР. Односторонность симптомов, носовое кровотечение в анамнезе, хронический средний отит, рецидивирующий бронхит или пневмония в анамнезе должны предупредить врача о других возможных этиологиях.

Физикальное обследование должно включать переднюю риноскопию, при которой полипы и другие новообразования могут быть легко заметны. Обычно полипы носа диагностируют при эндоскопическом исследовании носа. Визуализирующие исследования, такие как КТ ППН, часто необходимы для оценки степени тяжести заболевания. Наличие полипов носа с двумя основными симптомами подтверждает диагноз хронического полипозного риносинусита.

Биомаркеры. Не существует единого валидированного биомаркера, который мог бы надежно предсказать, есть ли у пациента ХПР по сравнению с другими ХР, острый синусит или полное отсутствие заболевания ППН. Маркеры эозинофилов, такие как эозинофильный катионный белок (ЕСР), IL-5 или эотаксин, могут быть полезны для подтверждения ХПР, но не все пациенты с ХПР будут иметь повышенные маркеры воспаления типа 2, и наоборот. На сегодня нет биомаркеров, которые предопределяют, что ответит на медикаментозное или хирургическое лечение. Однако Лу и его коллеги сообщили, что абсолютное количество эозинофилов в тканях более 55 на поле высокого увеличения или наличие более 27 % эозинофилов от всех клеток,

подсчитанных в образце ткани ППН, предопределяют рецидив назальных полипов в течение 2-х лет после операции на пазухах [21].

При поиске биомаркера важно учитывать клинический образец, на котором он будет измеряться. Периферическая кровь, хотя ее легко получить, может не отражать воспалительные изменения, локально наблюдаемые при полипах носа. В недавнем исследовании изучалось, существует ли прямая корреляция между уровнями медиаторов воспаления, измеренными в жидкости для промывания носа, и тканью полипа носа у одних и тех же людей. Было обнаружено, что из 20 оцененных медиаторов (включая ESR, IL-5, IL-13 и эотаксин) только IL-10 имеет значительную и положительную корреляцию между лаважем носа и полипозной тканью [22]. Это открытие подтверждает, что существует региональная вариабельность экспрессии медиатора воспаления в пределах одной носовой полости. Следовательно, хроническое воспаление в носовых полипах не обязательно может быть отражено при взятии пробы всей носовой полости путем промывания.

Дифференциальная диагностика. Гистологическое подтверждение новообразований в носу в большинстве случаев является обязательным. ХПР следует дифференцировать с антрохоанальным полипом, инвертированной папилломой, папилломой Шнайдера, плоскоклеточным раком, неходжкинской лимфомой, эстеziонейробластомой, гемангиоперицитомой и др. [23]. Все упомянутые выше заболевания могут быть исключены с помощью биопсии в операционной, особенно при одностороннем образовании, что вызывает подозрения по поводу неоплазии. По этой же причине полипы, удаленные во время эндоскопической хирургии ППН по поводу хронического риносинусита, нуждаются в гистопатологическом подтверждении. Тщательное изучение предоперационных визуализационных исследований имеет важное значение.

У пациентов, у которых подозревается злокачественное новообразование в предоперационном периоде, решающее значение имеет тщательное обследование с помощью методов лучевой диагностики. КТ с внутривенным контрастированием помогает оценить костные

контуры, васкуляризацию поражений, а также инвазию мягких тканей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) помогает определить периневральное, орбитальное и внутричерепное распространение новообразований. Например, пациенты с полипозом носа имеют гладкие, выпуклые, увеличивающиеся массы мягких тканей на КТ. Напротив, пациенты с плоскоклеточным раком могут иметь остеодеструкцию на КТ и гипоинтенсивный вид на T2-взвешенной МРТ с однородным усилением на контрастированной МРТ [24].

Лечение. Согласно последним рекомендациям, пациентам с ХПР следует проводить начальную терапию интраназальными кортикостероидами и промываниями носа физиологическим раствором в течение примерно 2–3-х месяцев. Обильное промывание носа физиологическим раствором под низким давлением является безопасным и доступным, а также увеличивает клиренс антигенов, биопленок и медиаторов воспаления. Интраназальные кортикостероиды уменьшают заложенность носа и размер полипов. Когда ХПР невосприимчив к медикаментозному лечению, рекомендуется функциональная эндоскопическая хирургия ППН (FESS) [23].

Было показано, что интраназальные кортикостероиды, такие как флутиказона пропионат, мометазона фураат и будесонид, уменьшают размер полипов. Прежде чем можно будет оценить оптимальный эффект, их следует использовать два раза в день в течение нескольких недель. При более тяжелом заболевании можно назначать пероральные кортикостероиды. Среди отоларингологов нет единого мнения относительно максимальной суточной дозы системных стероидов и режима постепенного снижения дозы [25]. Интраназальные кортикостероиды обычно безопасны при лечении полипов носа и редко вызывают побочные эффекты. Сообщалось о случайных побочных реакциях, включая носовое кровотечение и изъязвление слизистой оболочки носа [23]. Хотя оральные стероиды более эффективны, они чаще вызывают системные побочные эффекты. Их следует с осторожностью назначать пациентам, страдающим сахарным диабетом и гипертонией, поскольку они

могут вызвать неконтролируемый уровень глюкозы в крови и гипертонический криз у уязвимых лиц.

Хотя антибиотики можно использовать при остром процессе, роль антибиотиков при ХПР противоречива. Были сообщения об успехе у пациентов с ХПР с низким уровнем IgE и нейтрофильными заболеваниями, которые получали макролиды. Текущие испытания продолжаются, чтобы изучить дальнейшую эффективность этого класса антибиотиков. Однако макролиды следует использовать с осторожностью, поскольку с ними связаны сердечно-сосудистые осложнения. Доксициклин продемонстрировал успех в литературе: в одном рандомизированном контрольном исследовании было выявлено небольшое уменьшение размера полипа, постназального подтекания и маркеров воспаления [26].

Пациенты с выраженным ХПР или те, кого не удастся вылечить консервативным путем, должны быть обследованы для хирургического вмешательства. FESS может улучшить синоназальные симптомы. Тем не менее назальные полипы могут возникать повторно, несмотря на операцию, в особенности у пациентов с ХПР и астмой, требующих в среднем значительно большего количества операций [2], чем у пациентов только с ХПР.

На более специализированном уровне во время операции можно имплантировать биодеградируемые стенты со стероидным покрытием. Эти стенты сохраняют пазухи открытыми, высвобождая стероиды в течение последующих 30 или более дней, тем самым уменьшая воспаление и рецидивы [23]. В результате снижается количество послеоперационных вмешательств и приема пероральных стероидов. Обязательно продолжают орошение носа физиологическим раствором и интраназальные кортикостероиды даже после операции, так как это повышает вероятность долгосрочной ремиссии. Роль хирургического вмешательства заключается в уменьшении воспалительного бремени болезни и усилении воздействия местных лекарств на послеоперационные полости пазух.

Также было проведено несколько многообещающих клинических испытаний, оценивающих безопасность и эффективность различных

биопрепаратов (моноклональных антител) при ХПР. Примечательно, что эти препараты нацелены на факторы, связанные с воспалением II типа, наблюдаемым в ткани полипа. Омализумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело против IgE, значительно уменьшило размер назального полипа и улучшило симптомы по сравнению с плацебо у пациентов с ХПР независимо от атопического статуса [27]. У пациентов с выраженным ХПР, резистентным к терапии кортикостероидами, можно использовать меполизумаб, гуманизированное антитело к анти-IL-5 также значительно уменьшило размеры полипов в носу и улучшило обоняние, заложенность носа (но не ринорею) по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо [28]. Наконец, дупилумаб, человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13, значительно снижает нагрузку на назальные полипы и улучшает синоназальные симптомы при использовании в сочетании с интраназальными кортикостероидами у пациентов с ХПР. Следует отметить, что омализумаб, меполизумаб, и дупилумаб в настоящее время не одобрены для лечения полипов носа. Однако, учитывая отдельные наблюдения, данные препараты также могут уменьшать обострения астмы [29], возможно, что эти биологические агенты потенциально могут иметь еще больший положительный эффект у пациентов как с астмой, так и с ХПР. Кандидаты на прием биопрепаратов должны иметь двусторонние полипы носа и три из следующих критериев: тяжелая anosmia, ухудшение качества жизни, диагностированная астма, потребность в системных кортикостероидах или противопоказания к ним, или признаки воспаления II типа [23].

Выводы. ХПР представляет собой сложное воспалительное заболевание, и многие факторы способствуют его патогенезу. Пациенты с ХПР, характеризующиеся иммунным воспалением II типа, часто имеют тяжелое и рецидивирующее заболевание и сопутствующее поражение нижних дыхательных путей. ХПР с сопутствующими респираторными заболеваниями (астма) ассоциируется с более тяжелыми синоназальными симптомами, включая заложенность носа и потерю обоняния, и ухудшением качества жизни,

и его труднее лечить как медикаментозно, так и хирургически. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения клинических и патофизиологических особенностей ХПР, чтобы можно было идентифицировать биомаркеры и сделать новые достижения для улучшения лечения и ведения этого заболевания.

Поступила: 04.03.22; рецензирована: 18.03.22;
принята: 22.03.22.

Литература

1. *Fokkens W.J.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol, C. Bachert, I. Alobid, F. Baroody et al. // *Rhinol Suppl.* 2012. Vol. 3. 298 p.
2. *Stevens W.W.* Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / W.W. Stevens, R.P. Schleimer, R.C. Kern // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice.* 2016. Vol. 4 (4). P. 565–572.
3. *Hulse K.E.* Pathogenesis of nasal polyposis / K.E. Hulse et al. // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2015. Vol. 45/2. P. 328–346.
4. *Ponikau J.U.* Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis / J.U. Ponikau, D.A. Sherris, G.M. Kephart et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 116. P. 362–369.
5. *Bernstein J.M.* A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis / J.M. Bernstein, M. Ballow, P.M. Schlievert, G. Rich, C. Allen, D. Dryja // *Am J Rhinol.* 2003. Vol. 17. P. 321–326.
6. *Van Z.T.* Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis / Z.T. Van, P. Gevaert, J.B. Watelet et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 981–983.
7. *Xiao C.* Defective epithelial barrier function in asthma / C. Xiao, S.M. Puddicombe, S. Field et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 128. P. 549–556.
8. *Pothoven K.* Oncostatin M is elevated in chronic rhinosinusitis and decreases barrier function in human airway epithelium / K. Pothoven, C. O'Campo, L. Suh et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133. 237 p.
9. *Gudis D.* Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis / D. Gudis, K.Q. Zhao, N.A. Cohen // *Am J Rhinol Allergy.* 2012. Vol. 26. P. 1–6.
10. *Takabayashi T.* Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. Takabayashi, A. Kato, A.T. Peters et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 130. P. 410–420.
11. *Mahdavinia M.* Basophils are elevated in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis without aspirin sensitivity // M. Mahdavinia, R.G. Carter, C.J. Ocampo et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133. P. 1759–1763.
12. *Schleimer R.P.* Eosinophils and chronic rhinosinusitis. In: Lee J.J., Rosenberg H.F., editors / R.P. Schleimer, A. Kato, R. Kern // *Eosinophils in health and disease.* 2012. P. 508–518.
13. *Gevaert P.* Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps / P. Gevaert, D. Lang-Loidolt, A. Lackner et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 1133–1141.
14. *Banerji A.* Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness / A. Banerji, J.F. Piccirillo, S.E. Thawley, R.G. Levitt, K.B. Schechtman, M.A. Kramer et al. // *Am J Rhinol.* 2007. Vol. 21. P. 19–26.
15. *Thompson C.F.* A pilot study of symptom profiles from a polyp vs an eosinophilic-based classification of chronic rhinosinusitis / C.F. Thompson, C.P. Price, J.H. Huang, J.Y. Min, L.A. Suh, S. Shintani-Smith et al. // *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016. Vol. 6 (5). P. 500–507.
16. *Tan B.K.* Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis / B.K. Tan, R.K. Chandra, J. Pollak, A. Kato, D.B. Conley, Peters AT et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 1350–1360.
17. *Batra P.S.* Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis / P.S. Batra, L. Tong, M.J. Citardi // *Laryngoscope.* 2013. Vol. 123 (Suppl 7). P. 1–11.
18. *Stevens W.W.* A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men / W.W. Stevens, A.T. Peters, L. Suh, J.E. Norton, R.C. Kern, D.B. Conley et al. // *Immun Inflamm Dis.* 2015. Vol. 3. P. 14–22.
19. *Pearlman A.N.* Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy / A.N. Pearlman, R.K. Chandra, D. Chang, D.B. Conley, A. Tripathi-Peters, L.C. Grammer et al. // *Am J Rhinol Allergy.* 2009. Vol. 23. P. 145–148.
20. *Laidlaw T.M.* Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma / T.M. Laidlaw, J. Mullol,

- K.M. Woessner, N. Amin, L.P. Mannent // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9 (3). P. 1133–1141.
21. *Lou H.* Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population / H. Lou, Y. Meng, Y. Piao, C. Wang, L. Zhang, C. Bachert // *Am J Rhinol Allergy.* 2015. Vol. 29. P. 350–356.
22. *Stevens W.W.* Cytokines in Chronic Rhinosinusitis: Role in Eosinophilia and Aspirin Exacerbated Respiratory Disease / W.W. Stevens, C.J. Ocampo, S. Berdnikovs, M. Sakashita, M. Mahdavinia, L. Suh et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2015. Vol. 192 (6). P. 682–694.
23. *Del Toro E.* Nasal Polyps / E. Del Toro, J. Portella // In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
24. *Szewczyk-Bieda, M.J.* A whiff of trouble: tumours of the nasal cavity and their mimics / M.J. Szewczyk-Bieda, R.D. White, M.J. Budak, G. Ananthakrishnan, J.N. Brunton, T.A. Sudarshan // *Clin Radiol.* 2014. Vol. 69 (5). P. 519–528.
25. *Hopkins C.* Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / C. Hopkins // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381 (1). P. 55–63.
26. *Fokkens W.J.* Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins, P.W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma, S. Toppila-Salmi, M. Bernal-Sprekelsen, J. Mullol // *Rhinology.* 2020. Vol. 58 (2). P. 82–111.
27. *Gevaert P.* Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele, K. Blomme, N. De Ruyck, W. Bauters et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 110–116.
28. *Gevaert P.* Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T. Cattaert, K. Van Steen, T. Van Zele, F. Acke et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 128. P. 989–995.
29. *Bachert C.* Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial / C. Bachert, L. Mannent, R.M. Naclerio, J. Mullol, B.J. Ferguson, P. Gevaert et al. // *JAMA.* 2016. Vol. 315. P. 469–479.