

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ З НАЗАЛЬНИМ ПОЛІПОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З ОПИСОМ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

Н. М. Олефіренко^{A,B,C,D,E}, В. В. Царик^{*,A,E,F,D}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. В нашій роботі представлено огляд літератури, присвячений сучасним уявленням про хронічний риносинусит з носовими поліпами, та описано відповідний клінічний випадок. Також наведена характеристика епідеміології, визначення фенотипів та ендотипів хронічного риносинуситу, огляд патогенетичних механізмів його розвитку та підходів до лікування. Хронічний риносинусит є стійким запаленням слизової оболонки носа та навколоносових пазух з наявністю принаймні двох основних симптомів: або закладеність носа та/або виділення з носа з проблемами нюху, або біль у обличчі, або відчуття тиску протягом принаймні 12 тижнів. Основні причини розвитку хронічного риносинуситу вивчені недостатньо, але визначення типу запалення дає змогу персоналізувати терапію пацієнта та досягти найкращого результату лікування.

Ключові слова: хронічний риносинусит, фенотипи, ендотипи хронічного риносинуситу, IgE, моноклональні антитіла.

Вступ

Хронічний риносинусит (ХРС) — це хронічне запальне захворювання, яке уражає понад 10 % дорослого населення, спричиняючи зниження якості життя, продуктивність і втрату робочого часу, що призводить до більш ніж мільйона хірургічних втручань щорічно по всьому світу. Ніс, навколоносові пазухи та пов'язані з ними лімфоїдні тканини відіграють важливу роль у гомеостазі та імунитеті, а ХРС значно погіршує ці нормальні функції. Патогенетичні механізми ХРС нещодавно опинилися в центрі інтенсивних досліджень у всьому світі та було досягнуто значного прогресу в цьому питанні. Дві основні, давно визначені форми ХРС, включають риніт з носовими поліпами та без них. Втрата імунного бар'єру, включаючи підвищену проникність епітелію слизової оболонки та зниження утворення важливих антимікробних речовин є загальною ознакою багатьох форм ХРС. Одна з форм ХРС із поліпами, що поширена в усьому світі, індукується цитокінами IL-5 та IL-13, які продукуються клітинами Th2, вродженими лімфоїдними клітинами 2 типу та, ймовірно, тучними клітинами.

Цитокіни 2 типу активують запальні клітини, включаючи тучні клітини, базофіли та еозинофіли, які в подальшому беруть участь у розвитку та прогресуванні ХРС. Нові класи біологічних препаратів, які блокують продукцію або дію цих цитокінів, дозволяють формувати нові парадигми лікування поліпозного ХРС [8].

Епідеміологія

ХРС уражає 10,9 % населення Європи. Деякі дослідники оцінюють поширеність ХРС приблизно у 2,1 % обстежених в США (тобто тих, хто відповідає критеріям двох основних симптомів), тоді як 13,0 % осіб повідомляють лише про наявність одного симптому. З усіх пацієнтів з ХРС близько 25-30 % мають CRSwNP (хронічний риносинусит з назальними поліпами). У США ХРС з носовими поліпами зазвичай поширений серед пацієнтів віком від 40 до 60 років. Чоловіки частіше мають CRSwNP, при цьому одне дослідження показало його поширеність у 38 % жінок і у 62 % чоловіків. Тим не менш, жінки частіше страждають від тяжчих форм захворювання [33].

Патогенез

ХРС характеризується стійким запаленням слизової оболонки носа та навколоносових пазух із наявністю принаймні двох основних симптомів: або закладеність носа та/або виділення з носа з проблемами нюху, або біль у обличчі, або відчуття тяжкості протягом принаймні 12 тижнів [9]. ХРС асоціюється зі значним погіршенням якості життя [29]. Недавнє дослідження показало, що серед основних ринологічних симптомів є головний біль, закладеність носа та гіпосмія, що найбільше впливають на якість життя пацієнтів [3].

Зазвичай описують два типи ХРС: ХРС з носовими поліпами (CRSwNP) і ХРС без носових поліпів (CRSsNP). Ці два типи мають різні клініко-морфологічні характеристики [41]. CRSwNP характеризується запаленням типу 2, часто є важким та рецидивуючим, а проявляється нерідко супутніми захворюваннями, такими як N-ERD (респіраторне захворювання, яке загострюється під впливом нестероїдних протизапальних препаратів — НПЗП) і астма [2]. Частота рецидивів становить більше половини випадків у пацієнтів із CRSwNP із запаленням типу 2, які мають значно вищу еозинофілію, особливо у тих, хто має рівень еозинофілів периферичної крові 10 % або вище [6, 7].

У західних країнах CRSwNP характеризується переважаючим еозинофільним запаленням, тоді як CRSsNP характеризується переважно запаленням типу Th1. Навпаки, в Японії та Східній Азії переважає нейтрофільне запалення, тоді як останнім часом зросла кількість CRSwNP з еозинофільною інфільтрацією [43, 49]. CRSwNP та астма мають схожу патофізіологію та пов'язані з еозинофільною інфільтрацією та цитокінами запалення типу Th2, такими як інтерлейкін-4, інтерлейкін-5 та інтерлейкін-13 (IL-4, IL-5 та IL-13), а також високим рівнем місцевого імуноглобуліну E (IgE) [16].

Останнім часом встановлені певні ендотипи ХРС. Ендотипування є корисним для прогнозування природного перебігу ХРС, а також для прийняття рішень щодо проведення фармакотерапії та хірургічного втручання, а також для відбору пацієнтів для лікування біопрепаратами [6]. Кілька факторів, що беруть участь у патогенезі ХРС, сприяють утворенню носових поліпів та імунній відповіді типу Th2, що призводить до розвитку ендотипу Th2. Нижче ми розглянемо детально складові хронічного запалення носа.

1. Клітини Th1, Th2 і Th17

CRSwNP і CRSsNP мають різні морфологічні характеристики [41]. Гістологічно CRSwNP супроводжується еозинофільною та нейтрофільною інфільтрацією [44]. Назальні поліпи з інфільтрацією нейтрофілами супроводжуються експресією Th1, Th17 та IL-17A, фактора росту пухлини $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), інтерферону- γ (IFN- γ) та IL-22 [1, 30].

Фактор росту пухлини $\beta 1$ відіграє значну роль у формуванні та рості носових поліпів і ремодельованні слизової оболонки носа, разом з інтерфероном вони індукують епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) [23, 24]. В дослідженнях було продемонстровано, що експресія мРНК IL-17A є значно вищою в поліпах з нееозинофільним ХРС (не ЕХРС), ніж у поліпах еозинофільного типу при ХРС у контрольній групі пацієнтів з Японії, і була підвищена в групі китайських пацієнтів із CRSwNP, які мали низький рівень IL-5 [1, 46].

IL-17A опосередковує залучення нейтрофілів до вогнища запалення, тому існує позитивна кореляція між IL-17A та кількістю нейтрофілів у дихальних шляхах [47]. Тим не менш, повідомляється, що IL-17A відіграє важливу роль у гіперплазії келихоподібних клітин у еозинофільному ХРС [45].

Високий рівень IL-8 спостерігався в поліпах з переважаючим нейтрофілів у обстежених в Японії. Крім того, тучні клітини, тканинний активатор плазміногену та фактор XIII-A відіграють важливу роль у сприянні утворенню поліпів і прогнозі захворювання, особливо після проведення функціональної хірургії [43].

Носові поліпи з інфільтрацією еозинофілами супроводжуються запаленням типу Th2, що експресує IL-4, IL-5 та IL-13, і високим рівнем циркуляторного, але особливо локального IgE [3]. Ці цитокіни є ключовими та центральними рушійними силами запалення типу Th2, активуючи та рекрутуючи тучні клітини, еозинофіли [34], базофіли, келихоподібні клітини, макрофаги та В-клітини, котрі відповідальні за багато запальних реакцій тканин [18]. Як правило, CRSsNP характеризується в основному нейтрофільним запаленням з підвищеним рівнем цитокінів Th1, тоді як CRSwNP часто асоціюється з еозинофільним запаленням і підвищеним рівнем цитокінів Th2 [26]. Проте японські пацієнти продемонстрували підвищені рівні цитокіну Th1 із переважною нейтрофільною інфільтрацією при CRSwNP [1]. Тим не менш, нещодавні дослідження показали значну зміну картини CRSwNP з посиленням еозинофільної інфіль-

трації та розвитком коморбідної астми у пацієнтів із CRSwNP [49].

Ступінь еозинофільної інфільтрації слизової оболонки дає прогностичну інформацію для діагностики та визначення тяжкості захворювання. За даними японського епідеміологічного дослідження, при рефрактерному перебігу еозинофільного ХРС є значуща кореляція між еозинофілією слизової оболонки (70 % або більше еозинофілів) з рецидивом ХРС після ендоскопічної синус-хірургії та підслизової пластики решітчастої порожнини або поліпа носа [43].

2. Регуляторні Т-клітини (Tregs)

Treg-клітини — це субпопуляція Т-клітин, які регулюють імунну відповідь. Treg-клітини виконують важливу функцію в регуляції та експресії підтипу Т-клітин у пацієнтів із CRSwNP в європеїдній та азійській популяції [1]. Клітини Treg секретують IL-10 і фактор росту пухлин- β [19]. Експресія Forkhead box P3 має важливе значення для утворення Treg клітин, їх стабільності та функції [11]. З іншого боку, GATA3-зв'язуючий білок, необхідний для підтримки їх експресії [35], сприяє накопиченню Treg клітин [27].

Експресія мРНК GATA3 та IL-10 знижується при еозинофільному ХРС, тоді як експресія FOXP3, IL-10 і TGF β значно підвищується при нееозинофільному ХРС [1, 27]. Крім того, фактор транскрипції GATA3 відіграє важливу роль у розвитку та проліферації Th2 клітин і контролює експресію IL-4 та IL-10. Treg-клітини контролюють баланс між клітинами Th1 і Th2 і зменшують залучення еозинофілів при CRSwNP, однак роль Treg-клітин не є вирішальною при ХРС з носовими поліпами [1, 7, 27].

3. Вроджені лімфоїдні клітини типу 2

Вроджені лімфоїдні клітини типу 2 (ILC2) присутні значною мірою в тканині носа у пацієнтів з еозинофільним ХРС у порівнянні з обстеженими з неезинофільним ХРС та особами контрольної групи [42]. Нещодавнє дослідження показало стократне підвищення рівня ILC2 у носових поліпах порівняно зі слизовою оболонкою пазух носа в контрольній групі [5, 36]. Активовані ILC2 експресують фактор транскрипції GATA3 і виробляють цитокіни Th2 [15]. ILC2 активуються антиген-незалежними механізмами, а також різними факторами, включаючи IL-25, IL-33 і тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP), які відіграють важливу роль в їх активації [36]. Все це призводить до еозинофілії, гіперсекреції слизу та ремоделювання тканин сли-

зової оболонки [31]. Крім того, ILC2 індукуються та активуються ліпідними медіаторами, включаючи простагландин і цистеїніл-лейкотрієни (лейкотрієни C4, D4 і E4, що сприяє виробленню IL-4, -5, -13 [1, 37]. IL-5 сприяє еозинофілії, а IL-4 та IL-13 підсилюють вироблення хемоаттрактантів еозинофілів (еотаксини-1, -2 та -3) і активують В-клітини, макрофаги, а також відбувається й активація фібробластів, епітеліальних і келихоподібних клітин, що призводить до IgE-опосередкованих реакцій, залучення еозинофілів, продукції слизу, ремоделювання та фіброзу [12, 15, 36].

Крім того, вроджені лімфоїдні клітини 2 типу активуються RANK-L, що в основному експресується в клітинах Th2 у носових поліпах [31]. Також вони відіграють важливу роль в імунній відповіді типу Th2 при CRSwNP [13]. Отже, розкриття різних функцій ILC2 сприятиме кращому розумінню патогенезу ХРС та носових поліпів.

4. Епітелій носа

Виробництво епітеліальних цитокінів IL-25, IL-33 і TSLP індукується у відповідь на пошкодження епітелію носа патогенами, протеазами, алергенами та іншими подразниками [21, 38]. Ці цитокіни сприяють продукції цитокінів Th2 та еозинофільного запалення [25]. IL-25, IL-33 і TSLP активують клітини ILC2s і Th2 в CRSwNP, збільшуючи виробництво цитокінів Th2 [13, 14].

Серед цитокінів, що виробляються пошкодженим епітелієм, TSLP найбільше експресується в тканині ХРС, активуючи ILC2 і тучні клітини, що призводить до значної кількості продукції Th2 цитокінів [38]. Нещодавні дослідження також повідомляють, що в пошкодженій тканині інтерферон- γ підвищує регуляцію IL-33, що, у свою чергу, сприяє переключенню клітин Th1/Th17 на запалення Th2 при поліпозному риносинуситі [39]. IL-25, IL-33 і TSLP сприяють стимулюванню цитокінів Th2 на додаток до їх прямого впливу на хронічний запальний процес при ХРС.

5. Інфекція

У розвитку ХРС потрібно відзначити важливу роль бактерій і грибів. При алергічному грибковому риносинуситі існує імунна відповідь типу Th2 на грибковий антиген, часто пов'язаний з *Aspergillus* [22]. Серед бактерій при ХРС найчастіше виділяють *Staphylococcus aureus* [32]. Повідомляється, що колонізація *Staphylococcus aureus* є вищою в носовій порожнині пацієнтів із CRSwNP порівняно з особами з CRSsNP і здоровими суб'єктами [48].

Ентеротоксини, котрі виділяє *Staphylococcus aureus* (токсин синдрому токсичного шоку-1 (TSST-1), ентеротоксин А), викликають стимуляцію Т-клітин через їх суперантигенну активність [40]. Суперантигени *Staphylococcus aureus* сприяють поляризації імунної відповіді типу Th2 у тканині носового поліпа, що характеризується продукцією цитокінів Th2 і інфільтрацією еозинофілами [28]. Крім того, ентеротоксини *Staphylococcus aureus* викликають продукцію IgE через активацію В-клітин, Т-клітин і вивільнення медіаторів запалення [4]. Крім того, протеаза, що виробляється *Staphylococcus aureus*, а також іншими бактеріями, грибами, вірусами, кліщами та рослинним пилом, руйнує бар'єрну функцію епітеліальних клітин [17]. Він індукує вироблення Th2-стимулюючих цитокінів, включаючи прозапальні цитокіни, і відіграє важливу роль у патогенезі носових поліпів і ХРС [18]. На щастя, цистатин А та інгібітор серинової пептидази типу 5 значно пригнічують секрецію цих прозапальних факторів [46].

Toll-подібні рецептори сприяють запаленню дихальних шляхів, а рівень їх експресії та функції змінюються у відповідь на вплив вірусних та бактеріальних частинок [20]. Показано, що TLR2 і TLR4 підвищуються в епітеліальних клітинах CRSwNP порівняно з нормальними епітеліальними клітинами носа, а ентеротоксин В знижує цілісність епітеліального бар'єру, сприяє виробленню IL-6 та IL-8 і опосередковує порушення щільних з'єднань при активації передачі сигналу через Toll-рецептори [28]. Таким чином, *Staphylococcus aureus* відіграє важливу роль в індукції Th2 імунної відповіді та патогенезі поліпозу носа.

6. Аутоімунітет і зв'язування комплементу

Нещодавні дослідження показують, що при ХРС існує дисрегуляція В-клітин, посилене локальне перемикання класів імуноглобулінів, збільшення рівня антитіл і наявність аутоантитіл. Підвищення рівня імуноглобулінів, включаючи рівні загального та специфічного IgA, IgD, IgM, IgG та IgE, що проявляється при ХРС, може пояснити його аутореактивну природу [50]. Так, результати недавнього дослідження продемонстрували підвищені рівні IgG та IgA як в еозинофільних, так і в неоеозинофільних носових поліпах, тоді як підвищені рівні IgE та IgD спостерігалися саме в еозинофільних поліпах [54]. Крім того, носові поліпи секретують ДНК-специфічні IgG та IgA, а також підвищені рівні анти-ДНК IgG та IgA антитіл виявляються в носових поліпах, особливо у пацієнтів, яким потрібні повторні операції з приводу рецидиву поліпозу [41]. IgE та IgD

активують тучні клітини при локальному еозинофільному запаленні, а IgG бере участь в активації класичних шляхів комплементу в тканині носового поліпа. Система комплементу є однією з фундаментальних частин вродженої та адаптивної імунної системи та відіграє важливу роль у збільшенні здатності антитіл протидіяти інфекції та усуненню пошкоджених, апоптичних та аберрантних клітин.

Недавнє дослідження показало підвищену активацію комплементу в тканині носового поліпу і припустило важливу роль класичного опосередкованого антитілами шляху активації комплементу при поліпах носа. Підвищені рівні внутрішньоклітинних депозитів C3 і C3a були продемонстровані в CRSwNP епітеліальних клітинах носових пазух людини, тоді як дефіцит C3aR і антагонізм C3aR, як було показано, зменшують запалення пазух носа. Продукти розщеплення C3 призводять до активації Th2 при астмі та алергії, а C3a рекрутує еозинофіли, тоді як і C3a, і C3b активують еозинофіли.

Крім того, останні дослідження показують, що популяція В-клітин містить високі рівні внутрішньоклітинного C3, а активовані В-клітини виробляють аутоантитіла до базальної мембрани, які відіграють важливу роль в активації комплементу та пошкодженні епітелію. Розуміння механізмів, пов'язаних з аутоантитілами та зв'язуванням комплементу, надасть більше можливостей для розробки нових потенційно перспективних методів лікування пацієнтів з ХРС [3].

Антигенпрезентвальні клітини, включаючи дендритні клітини, активують Th2 клітини для продукції цитокінів Th2, включаючи IL-4, IL-13 та IL-5. Ентеротоксини *Staphylococcus aureus*, пошкоджені епітелій та ILC2 призводять до продукції IL-25, IL-33 та TSLP, які сприяють виробленню цитокінів Th2 та інфільтрації еозинофілами. IL-5 виробляється Th2 клітинами, а ендотоксини виробляються макрофагами, фібробластами та епітеліальними клітинами, які стимулюють еозинофіли. IL-4 та IL-13 активують фібробласти, келихоподібні клітини і збільшують продукцію слизу. IL-4 та IL-13 стимулюють В-клітини, що призводить до перемикання імунної системи на синтез IgE. Простагландини та лейкотрієни вивільняються тучними клітинами за посередництвом IgE і реакції тучних клітин на нього. Простагландини та лейкотрієни впливають на ILC2 і епітелій носа. ILC2 також активуються IL-25, IL-33 і TSLP з епітеліальних клітин, а RANK-L експресується в CXCL16+ DC і Th2 клітинах. IgE також активує базофіли. Це відображено на рисунку 1.

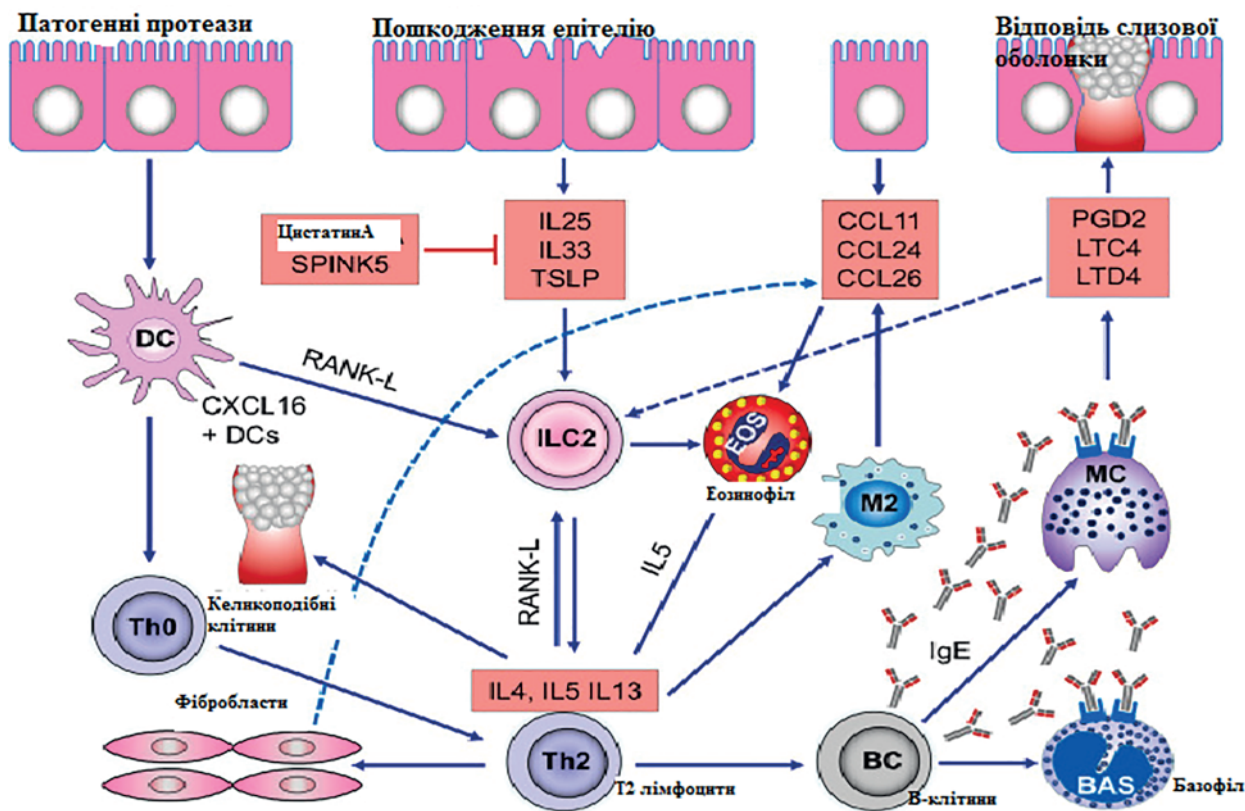


Рис. 1. Механізм запалення Th2 типу при хронічному риносинуситі.

Лікування пацієнтів з ХРС та поліпами носа

Різні ендотипи та фенотипи носових поліпів визначатимуть подальше лікування. Пацієнтам із ХРС із поліпозом носа слід розпочати терапію інтраназальними кортикостероїдами та промиванням носа сольовим розчином протягом 2-3 місяців. Промивання носа сольовим розчином у великому об'ємі під низьким тиском є безпечним, некоштовним і підвищує кліренс антигенів, біоплівок і медіаторів запалення. Інтраназальні кортикостероїди зменшують закладеність носа та зменшують розмір поліпа. Коли CRSwNP не піддається адекватному медикаментозному лікуванню, планується функціональна ендоскопічна хірургія синусів (FESS); однак серед отоларингологів досі точаться дебати щодо того, коли слід проводити хірургічне втручання. Місцеві інтраназальні стероїди є важливою частиною післяопераційного лікування CRSwNP. Хірургічне втручання усуває анатомічну обструкцію та відновлює більш нормальний дренаж слизової оболонки, але необхідно ефективно вплинути на алергічне запалення. Місцеві назальні стероїди +/- місцеві антигістамінні препарати є основою лікування. Також важливе значення має специфічна алергодіагностика та цільова алергенспецифічна імунотерапія, якщо така показана.

На високоспеціалізованому рівні під час проведення оперативного втручання можна імплантувати біорозкладані стенти, що виділяють стероїди. Ці стенти тримають синуси відкритими, вивільняючи стероїди протягом наступних 30 або більше днів, тим самим зменшуючи запалення та його рецидиви. Як наслідок, спостерігається зменшення частоти післяопераційних втручань і використання пероральних стероїдів. Обов'язковим є продовження промивання носа фізіологічним розчином та фармакотерапія інтраназальними кортикостероїдами навіть після операції. Роль хірургічного втручання полягає в зменшенні запального тягаря захворювання та посиленні ефектів місцевих ліків у пазухах носа в післяопераційному періоді.

Якщо у пацієнта симптоми ХРС зберігаються, незважаючи на вищезазначені стратегії, час від часу використовуються пероральні кортикостероїди. Необхідно обережно використовувати системні стероїди, щоб уникнути їх небажаних побічних ефектів. Десенсибілізація до аспірину є ще однією стратегією, яка може бути корисною для пацієнтів із AERD (комбінація носових поліпів, астма та гіперчутливості до ацетилсаліцилової кислоти та інших НПЗП). Антибіотики застосовуються лише тоді, коли у пацієнтів є ознаки гострого бактеріального запалення.

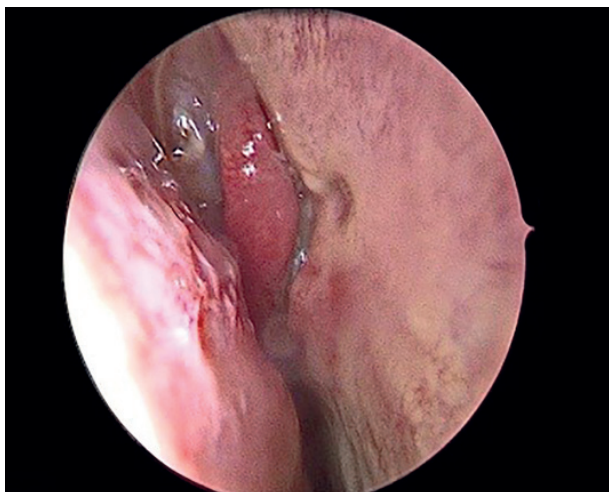


Рис. 2. Ендоскопічна картина до лікування

Роль протигрибкових засобів у лікуванні CRSwNP є суперечливою.

Нарешті, біологічні препарати (моноклональні антитіла) можна використовувати при рефрактерних до звичайної терапії випадках. Показами до призначення біологічних препаратів є двосторонні носові поліпи та три з наступних критеріїв: тяжка аносмія, погана якість життя, діагностована астма, потреба в системних стероїдах або протипоказання до них або ознаки запалення типу Th2 (еозинофілія >250 клітин/мкл крові, рівень загального IgE крові >100 UI/мл або тканинні еозинофіли >10 HPF) [10].

Клінічний випадок

Пацієнт М., 34 роки, звернувся за медичною допомогою, у зв'язку з частими рецидивами носових поліпів. З анамнезу відомо, що він з дитинства страждає на atopічний дерматит та бронхіальну астму. Пацієнта турбували цілорічна закладеність носа, аносмія, часті загострення ХРС.

Варто відзначити, що в даному випадку фенотип поліпів носа слід розцінити як еозинофільний/алергічний, оскільки серед причин виникнення частих рецидивів ХРС присутні алергопатологія, часті епізоди інфекції і відповідна генетична схильність до розвитку поліпів. Хірургічне лікування CRSwNP залишається оптимальним на сьогодні, однак частота загострень риносинуситу, рецидивів поліпів носа змусила нас застосовувати персоналізований підхід до лікування пацієнта з використанням біологічних агентів. У пацієнтів з еозинофільним фенотипом поліпів рекомендовано використовувати блокатори IL-4 або IL-5. Менш дієвими є анти-IgE агенти, такі як омалізумаб.

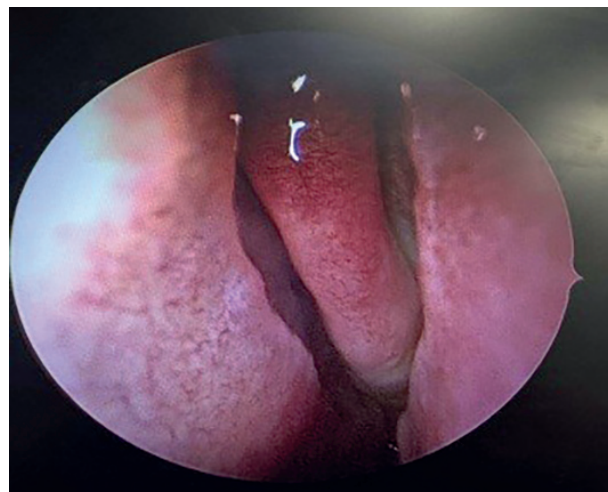


Рис. 3. Ендоскопічна картина після лікування

У цьому клінічному випадку ми хочемо представити пацієнта, котрому раніше було проведено оперативне лікування з видаленням поліпів носа 3 рази за останні 5 років. Однак закладеність носа зберігалася, поліпи рецидивували знову, і якість життя пацієнта погіршувалася. З історії хвороби було також відомо, що пацієнт мав сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу, епідермісу кішок і собак, амброзії. Рівень загального імуноглобуліну Е становив 570 МО/мл, а еозинофілія крові становила 560 клітин/мкл. Після 3-річного курсу алерген-специфічної імунотерапії алергенами кліщів домашнього пилу і амброзії було відзначено незначне клінічне покращення стану, що проявлялося у зменшенні сезонних загострень риніту. Пацієнту було вирішено призначити курс біологічної терапії з використанням блокатору інтерлейкіну-5 дупіумабу. Спочатку використовувалася навантажувальна (600 мг) доза препарату, потім 300 мг дупіумабу щомісяця протягом 6 місяців.

Після курсу лікування у пацієнта відбулося повне розсмоктування поліпів носа без хірургічного втручання, зменшення рівня еозинофілів крові та загального імуноглобуліну Е, покращення якості життя та нормалізація сну. Слід відзначити, що такий клінічний випадок з повним розрішенням поліпів без хірургічного лікування ми спостерігали в нашій клінічній практиці вперше. На рисунку 2 зображено ендоскопічну картину до лікування, на якій візуалізовані носові поліпи в середньому та загальному носовому ході зліва, а ендоскопічну картину після лікування зображено на рисунку 3.

Отже, за результатами нашого клінічного спостереження можна зробити висновок, що пацієнти з частими рецидивами носових поліпів потребують оцінки фенотипу поліпозу носа та персоналізований

підбір таргетної імунобіологічної терапії. Однак не всі пацієнти досягають клінічної ремісії або повного розсмоктування поліпів.

Заключення

Незважаючи на значну кількість експериментальних досліджень, процеси, відповідальні за утворення поліпів, все ще потребують дослідження, і багато питань залишаються поки що без відповіді. Ендотипування та фенотипування дозволяє знаходити персоналізований підхід до лікування пацієнтів в залежності від типу запалення та фенотипового прояву хронічного риносинуситу.

В даний час актуальним є також питання частих рецидивів хронічного риносинуситу у осіб з поліпами носа. Серед причин їх виникнення найпоширенішими є алергопатологія і часті епізоди респіраторних інфекцій, а також відповідна генетична схильність до розвитку поліпів. Хірургічне лікування залишається оптимальним на сьогодні, але частота рецидивів поліпів змушує застосовувати персоналізований підхід до терапії пацієнтів, в якому важливе місце займає імунобіологічна терапія, що й було продемонстровано у нашому клінічному випадку.

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSIS (LITERATURE REVIEW WITH DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

N. M. Olefirenko, V. V. Tsaryk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Our work presents a literature review devoted to modern concepts of inflammation in rhinosinusitis with nasal polyps and describes an appropriate clinical case. Additionally, the epidemiological characteristics, definitions of phenotypes and endotypes of chronic rhinosinusitis, a review of pathogenetic mechanisms of its development and treatment approaches are given. Chronic rhinosinusitis is a persistent inflammation of the lining of the nose and paranasal sinuses with at least two main symptoms: nasal congestion and/or nasal discharge with impaired sense of smell, facial pain, or feeling of pressure, lasting for at least 12 weeks. The main causes of the development of chronic rhinosinusitis are not sufficiently studied, but the determination of the type of inflammation allows for personalized treatment and better therapeutic outcomes.

Key words: chronic rhinosinusitis, phenotypes, endotypes of chronic rhinosinusitis, IgE, monoclonal antibodies.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baba S, Kagoya R, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:33. doi: 10.1186/s13223-015-0100-2.
- Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Asthma Allergy.* 2021;14:127-134. doi: 10.2147/JAA.S290424.
- Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1431-1440. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.010.
- Bachert C, Maurer M, Palomares O, Busse WW. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1997-2008. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.01.
- Bartemes KR, Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: the 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1531-1547. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.01.
- Cardell LO, Stjärne P, Jonstam K, Bachert C. Endotypes of chronic rhinosinusitis: impact on management. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):752-756. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.019.
- Chang L, Wang Z, Li S, Chen X, Li X, et al. Type 2 inflammation suppression by T-regulatory cells attenuates the eosinophil recruitment in mucosa of chronic sinusitis. *Clin Sci (Lond.).* 2020;134:123-138. doi:10.1042/CS20190388.
- Delemarre T, Bachert C. Neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(1):14-21. doi:10.1097/ACI.0000000000000868.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58:1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUPHORE consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74:2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.
- Grover P, Goel PN, Greene Regulatory MI. T cells: regulation of identity and function. *Front Immunol.* 2021;12:750542. doi: 10.3389/fimmu.2021.750542.
- Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2019;16:225-235. doi:10.1038/s41423-019-0210-8.
- Golebski K, Ros XR, Nagasawa M, Tol SV, Heesters BA, Aglmous H, et al. IL-1 β , IL-23, and TGF- β drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation. *Nat Commun.* 2019;10:2162. doi:10.1038/s41467-019-09883-7.
- Hong H, Chen FH, Sun YQ, Hu XT, et al. Local IL-25 contributes to Th2-biased inflammatory profiles in nasal polyps. *Allergy.* 2018;73:459-469. doi:10.1111/all.13267.
- Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases. *Chest.* 2019;156:141-149. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.101.
- Klimek L, Jutel M, Bousquet J, Agache I, Akdis CA, Hox V, et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic - an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2021;76:677-688. doi:10.1111/all.14629.
- Kouzaki H, Matsumoto K, Kikuoka H, Kato T, et al. Endogenous protease inhibitors in airway epithelial cells contribute to eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:737-747. doi:10.1164/rccm.201603-0529OC.
- Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1133-1141. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.063.
- Lan F, Zhang N, Bachert CL, Zhang L. Stability of regulatory T cells in T helper 2-biased allergic airway diseases. *Allergy.* 2020;75:1918-1926. doi: 10.1111/all.14257.
- Larsson O, Sunnergren O, Bachert C, Georén SK, Cardell LO. The SP-TLR axis, which locally primes the nasal mucosa, is impeded in patients with allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy.* 2021;11:e12009. doi:10.1002/ct2.12009.
- Laulajainen-Hongisto A, Toppila-Salmi SK, Luukkainen A, Kern R. Airway epithelial dynamics in allergy and related chronic inflammatory airway diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:204. doi: 10.3389/fcell.2020.00204.
- Laidlaw T, Buchhei KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:326-332. doi:10.1016/j.anai.2019.12.001.
- Li X, Li C, Zhu G, Yuan W, Xiao Z. TGF- β 1 induces epithelial-mesenchymal transition of chronic sinusitis with nasal polyps through MicroRNA-21. *Int Arc Allergy Immunol.* 2019;179:304-319. doi: 10.1159/000497829.

24. Lee M, Kim DW, Khalmuratova R, Shin SH, Kim YM, et al. The IFN- γ -p38, ERK kinase axis exacerbates neutrophilic chronic rhinosinusitis by inducing the epithelial-to-mesenchymal transition. *Mucosal Immunol.* 2019;12:601-611. doi: 10.1038/s41385-019-0149-1.
25. Liao B, Cao PP, Zeng M, Zhen Z, et al. Interaction of thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and their receptors in epithelial cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2015;70:1169-1180. doi: 10.1111/all.12667.
26. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1218-1225. doi:10.1002/alf.22214.
27. Ma J, Tibbitt CA, Georén SK, Christian M, et al. Single-cell analysis pinpoints distinct populations of cytotoxic CD4+ T cells and an IL-10 + CD109 + TH2 cell population in nasal polyps. *Sci Immunol.* 2021;6:Eabg6356. doi:10.1126/sciimmunol. Abg6356.
28. Martens K, Seys SF, Alpizar YA, Schrijvers R, Bullens DMA, Breynaert C, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B disrupts nasal epithelial barrier integrity. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:87-98. doi:10.1111/cea.13760.
29. Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: quality of life in the biologics era. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:1434-1453. doi:10.1016/j.jaip.2022.03.00.
30. Noyama Y, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, et al. IL-22/IL-22R1 signaling regulates the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps via alteration of MUC1 expression. *Allergol Int.* 2017;66:42-51. doi:10.1016/j.alit.2016.04.017.
31. Ogasawara N, Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, Hulse KE, Stevens WW, et al. Role of RANK-L as a potential inducer of ILC2-mediated type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Mucosal Immunol.* 2020;13:86-95. doi:10.1038/s41385-019-0215-8.
32. Paramasivan S, Bassiouni A, Shiffer A, Dillon MR, Cope EK, et al. The international sinonasal microbiome study: a multicentre, multinational characterization of sinonasal bacterial ecology. *Allergy.* 2020;75:2037-2049. doi:10.1111/all.14276.
33. Saydy N, Desrosiers SM. Patient perspectives on endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;50:34 doi: 10.1186/s40463-021-00515-z.
34. Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi K. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Inflamm.* 2016;13:11. doi:10.1186/s12950-016-0121-8.
35. Sjaastad LE, Owen DL, Tracy SJ, Farrar MA. Phenotypic and functional diversity in regulatory T cells. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:715901. doi:10.3389/fcell.2021.715901.
36. Stevens WW, Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:110-117. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.001.
37. Salimi M, Stöger L, Liu W, et al. Cysteinyl leukotriene E4 activates human group 2 innate lymphoid cells and enhances the effect of prostaglandin D2 and epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1090-1100. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.958.
38. Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331-357. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401.
39. Soyka M, Holzmann D, Basinski TM, Wawrzyniak M, Bannert C, Bürgler S, et al. The induction of IL-33 in the sinus epithelium and its influence on T-helper cell responses. *PLoS One.* 2015;10:e0123163. doi:10.1371/journal.pone.0123163.
40. Teufelberger A, Broker BM, Krysko DV, Bachert C, Krysko O. *Staphylococcus aureus* orchestrates type 2 airway diseases. *Trends Mol Med.* 2019;25:696-707. doi:10.1016/j.molmed.2019.05.003.
41. Tan BK, Li QZ, Suh L, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1198-1206. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.037.
42. Tojima I, Kouzaki H, Shimizu S, et al. Group 2 innate lymphoid cells are increased in nasal polyps in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Clin Immunol.* 2016;170:1-8. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.010.
43. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy.* 2015;70:995-1003. doi: 10.1111/all.12644.
44. Xie Y, Li M, Chen K, Zhu H, Tang M, Zhou C, et al. Necroptosis underlies neutrophilic inflammation associated with the chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). *J Inflamm Res.* 2021;14:3969-3983. doi: 10.2147/JIR.S322875.
45. Xia W, Bai J, Wu X, Wei Y, et al. Interleukin-17A promotes MUC5AC expression and goblet cell hyperplasia in nasal polyps via the Act1-mediated pathway. *PLoS One.* 2014;9:e98915. doi: 10.1371/journal.pone.0098915.
46. Wang M, Zhang N, Zheng M, Li Y, et al. Crosstalk between TH2 and TH17 pathways in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1254-1264. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.023.
47. Wu D, Wang J, Zhang M. Altered Th17/Treg Ratio in Nasal Polyps With Distinct Cytokine Profile: Association With Patterns of Inflammation and Mucosal Remodeling. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e2998. doi: 10.1097/MD.0000000000002998.
48. Vickery T, Ramakrishnan VR, Suh JD. The role of *Staphylococcus aureus* in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19:21. doi:10.1007/s11882-019-0853-7.
49. Yu J, Xian M, Piao Y, Zhang L, Wang C. Changes in clinical and histological characteristics of nasal polyps in northern China over the past 2-3 decades. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:615-624. doi: 10.1159/000513312.
50. Zhang Y, Gevaert P, Lou X, Wang Zhang L, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1230-1239. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.009.

Цитування: Олефіренко НМ, Царик ВВ. Сучасні аспекти патогенезу та лікування хронічного риносинуситу з назальним поліпозом (огляд літератури з описом клінічного випадку). *Астма та алергія.* 2025;1:55–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-1-55-62.

Cited: Olefirenko NM, Tsaryk VV. Modern aspects of pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (literature review with description of a clinical case). *Asthma and allergy (Ukraine).* 2025;1:55–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-1-55-62. Ukrainian.

Відомості про авторів

Н. М. Олефіренко

Аспірантка кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна
E-mail: ostrovskaya38@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-8379-7757>

В. В. Царик*

Кандидат мед. наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
13, бульвар Шевченка, м. Київ, 01024, Україна
E-mail: tsarykv@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

Information about the authors:

N. M. Olefirenko

PhD student
Bogomolets National Medical University
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

V. V. Tsaryk

PhD, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01024, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 15.02.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 05.03.2025 р.