Российская ринология
2024, Т. 32, №3, с. 181–188
https://doi.org/10.17116/rosrino202432031181

Russian Rhinology
2024, vol. 32, No. 3, pp. 181–188
https://doi.org/10.17116/rosrino202432031181

Алгоритм диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей

© И.В. СТАГНИЕВА, П.А. СТАТЕШНАЯ, Н.В. БОЙКО, С.Д. СТАГНИЕВ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Большинство симптомов хронического риносинусита манифестирует в зрелом возрасте, в связи с чем предположить эндотип заболевания по фенотипу у ребенка не всегда представляется возможным. Для оптимизации диагностики и выбора персонифицированной тактики ведения детей с хроническим риносинуситом необходимо раннее определение эндотипа заболевания.

Цель исследования. Разработка алгоритма диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей.

Пациенты и методы. В исследование включено 160 детей с диагнозом «хронический риносинусит». Маркеры воспаления: IL-5, IFN-γ, IL-17α, TNF-α, IL-22, IL-6, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF-β1, общий IgE — определяли в сыворотке крови и в носовом секрете методом иммуноферментного анализа. С помощью кластерного анализа определяли эндотипы хронического риносинусита. Проводили сопряжение эндотипов с фенотипами заболевания и выделяли маркеры с высокой дискриминантной мощностью для каждого эндотипа.

Результаты. После сопоставления сопряжения между фенотипами и всеми эндотипами выявлено, что фенотип хронического риносинусита с полипами и сопутствующими заболеваниями (аллергический ринит и бронхиальная астма) имеет эндотип Th-2 по маркерам носового секрета, но 3 разных субэндотипа по маркерам сыворотки крови. Фенотип хронического риносинусита без полипов и сопутствующей патологии имеет одинаковый набор маркеров в носовом секрете и в сыворотке крови — Th-1-эндотип. Фенотип хронического риносинусита на фоне гипертрофии лимфаденоидного кольца глотки имеет собственный эндотип с высокой степенью сопряжения.

Выводы. Маркерами носового секрета для Th-2-эндотипа являются ECP и IL-33, маркером Th-1-эндотипа — IFN-γ, маркерами эндотипа, ассоциированного с гипертрофией лимфаденоидного кольца глотки, — IL-35, MPO, TGF-β1. Для определения субэндотипов Th-2-эндотипа можно использовать маркеры сыворотки крови: для субэндотипа хронического риносинусита с полипами — IL-17 и IL-22, для субэндотипа с аллергическим ринитом — ECP, для субэндотипа с высоким риском развития бронхиальной астмы — снижение уровня IL-35.

Ключевые слова: *хронический риносинусит, эндотип, фенотип, дети.*

Информация об авторах:

Стагниева И.В. — https://orcid.org/0000-0002-2894-2062
Статешная П.А. — https://orcid.org/0000-0002-7035-4344
Бойко Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-1316-5061
Стагниев С.Д. — https://orcid.org/0000-0001-5682-8294
Автор, ответственный за переписку: Стагниева И.В. — e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

Как цитировать:

Стагниева И.В., Статешная П.А., Бойко Н.В., Стагниев С.Д. Алгоритм диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей. *Российская ринология*. 2024;32(3):181–188. https://doi.org/10.17116/rosrino202432031181

Diagnostic algorithm for endotypes of chronic rhinosinusitis in children

© I.V. STAGNIEVA, P.A. STATESHNAYA, N.V. BOIKO, S.D. STAGNIEV

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Most symptoms of chronic rhinosinusitis manifest in adulthood, in this connection it is not always possible to assume the endotype of the disease by phenotype in a child. An early identification of the disease's endotype is necessary for optimization of diagnosis and choice of personalized management of children with chronic rhinosinusitis.

Objective. To develop an algorithm for diagnosis of endotypes of chronic rhinosinusitis in children.

Patients and methods. The study included 160 children diagnosed with «chronic rhinosinusitis». Inflammatory markers, namely IL-5, IFN-γ, IL-17α, TNF-α, IL-22, IL-6, IL-33, IL-35, ECP, MPO, TGF-β1, total IgE, were determined in the blood serum and nasal secretion by enzyme immunoassay. The endotypes of chronic rhinosinusitis were determined by cluster analysis. The coupling of the endotypes with the phenotypes of the disease was done and markers with high discriminant power for each endotype were identified.

Results. After comparison of the coupling between phenotypes and all endotypes, it has been found that the phenotype of chronic rhinosinusitis with polyps and concurrent diseases (allergic rhinitis and bronchial asthma) has the Th-2 endotype by nasal secretion markers, but 3 different subendotypes by blood serum markers. The phenotype of chronic rhinosinusitis without polyps and concomitant pathology has the same set of markers in nasal secretion and in blood serum — Th-1 endotype. The phenotype of chronic rhinosinusitis associated with hypertrophy of the pharyngeal lymphatic ring has its own endotype with high degree of coupling.

Conclusions. ECP and IL-33 are nasal secretion markers for the Th-2 endotype, IFN-γ is the Th-1 endotype marker, IL-35, MPO and TGF-β1 are markers for the endotype associated with hypertrophy of the pharyngeal lymphatic ring. The blood serum markers can be

used for the identification of subendotypes of the Th-2 endotypes: IL-17 and IL-22 — for the subendotype of chronic rhinosinusitis with polyps, ECP — for the subendotype with allergic rhinitis, a decrease in the IL-35 level — for the subendotype with high risk of bronchial asthma development.

Keywords: *chronic rhinosinusitis, endotype, phenotype, children.*

Information about the authors:

Stagnieva I.V. — https://orcid.org/0000-0002-2894-2062
Stateshnaya P.A. — https://orcid.org/0000-0002-7035-4344
Boiko N.V. — https://orcid.org/0000-0002-1316-5061
Stagniev S.D. — https://orcid.org/0000-0001-5682-8294
Corresponding author: Stagnieva I.V. — e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

To cite this article:

Stagnieva IV, Stateshnaya PA, Boiko NV, Stagniev SD. Diagnostic algorithm for endotypes of chronic rhinosinusitis in children. *Russian Rhinology*. 2024;32(3):181–188. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosrino202432031181

Сокращения:

ГЛК — гипертрофия лимфаденоидного кольца
ХРС — хронический риносинусит
ECP — эозинофильный катионный белок
IgE — общий иммуноглобулин Е
IL — интерлейкин
IFN — интерферон
MPO — миелопероксидаза
TGF — трансформирующий фактор роста
TNF-α — фактор некроза опухолей альфа

Введение

При хроническом риносинусите (ХРС) воспалительный процесс приводит к ремоделированию слизистой оболочки цитокинами, медиаторами, ферментами и другими факторами, включается механизм повреждения эпителиального барьера. Многие вопросы остаются без ответа, включая механизм инициации ХРС, однако, по-видимому, развитие этой патологии является результатом сочетания факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и случайных событий, которые в совокупности способствуют разрушению эпителиального барьера. Большое число исследований не привело к пониманию этиологии ХРС, т.к. сочетание триггерных факторов является очень индивидуальным [1, 2]. Кроме того, терапия, направленная на устранение агентов окружающей среды, редко бывает успешной для лечения ХРС. У взрослых пациентов для некоторых эндотипов ХРС были определены типичные клинические симптомы [3] и лабораторные маркеры, что облегчает выбор лечебной тактики. В отношении детей однозначной позиции по диагностике ХРС на сегодняшний день нет. Более того, в большинстве случаев некоторые симптомы ХРС (например, полипы) манифестируют в зрелом возрасте, поэтому определить эндотип заболевания по фенотипу у ребенка не всегда представляется возможным. Для оптимизации диагностики и выбора персонифицированной тактики ведения детей с ХРС необходимо раннее определение эндотипа заболевания.

Цель исследования — разработка алгоритма диагностики эндотипов ХРС у детей.

Пациенты и методы

Определение маркеров воспаления в носовом секрете было проведено у 160 детей с ХРС в возрасте от 5 до 17 лет, находившихся на лечении в клинике кафедры оториноларингологии РостГМУ в период с января 2018 г. по февраль 2022 г., из которых была сформирована основная группа. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей в возрасте 5—17 лет, не имеющих жалоб на нарушение носового дыхания, без хронических заболеваний, из групп диспансерного наблюдения. Пациенты основной группы были разделены на 5 подгрупп по фенотипам ХРС: 42 больных ХРС без полипов и коморбидной патологии, 40 больных ХРС с полипами, 28 больных ХРС с аллергическим ринитом, 16 больных ХРС и бронхиальной астмой, 34 больных ХРС с гипертрофией лимфаденоидного кольца (ГЛК) глотки. Всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование, компьютерная томография околоносовых пазух. При обследовании особое внимание уделяли анализу медицинской документации (амбулаторная карта ребенка, выписки из истории болезни при госпитализации по поводу коморбидной патологии), подтверждающей сопутствующий ХРС диагноз. Для определения эндотипов ХРС у детей было выбрано 12 биологических

маркеров воспаления: интерлейкин (IL)-5, интерферон (IFN)-γ, IL-17α, фактор некроза опухолей (TNF)-α, IL-22, IL-6, IL-33, IL-35, эозинофильный катионный белок (ECP), миелопероксидаза (MPO), трансформирующий фактор роста (TGF)-β1, общий иммуноглобулин E (IgE). Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови и в носовом секрете. Носовой секрет собирали с помощью рассасывающейся полиуретановой губки NasoPore (Polyganics, Нидерланды) размером 20×10×5 мм в течение 10 мин. Удаленные кусочки губки полностью погружали в 20 мл физиологического раствора на 10 мин. После удаления губки раствор центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Центрифугат хранили при температуре −70 °C [4].

Результаты и обсуждение

Ранее авторами настоящей статьи было проведено исследование маркеров сыворотки крови [5], в ходе которого с помощью кластерного анализа выделено 5 кластеров (эндотипов ХРС). По маркерам носового секрета с помощью кластерного анализа было выявлено 3 кластера. Более того, по сравнению с распределением больных по эндотипам сыворотки крови по показателям носового секрета наметилась более четкая тенденция распределения больных по 3 эндотипам **(рис. 1)**.

При сравнительном анализе средних значений уровня маркеров в кластерах сыворотки крови и носового секрета установлено, что Th-2-эндотип (1-й эндотип) по показателям носового секрета схож по диагностическим показателям с 3 субэндотипами по показателям сыворотки крови — это субэндотипы с полипами (1.1), с аллергическим ринитом (1.2), и бронхиальной астмой (1.3). Th-1-эндотип (2-й эндотип) носового секрета аналогичен 2-му эндотипу сыворотки, а 3-й эндотип носового секрета полностью соответствует 3-му эндотипу сыворотки **(табл. 1)**. Распределение фенотипов в кластерах эндотипов представлено на **рис. 2**.

Анализ сопряжения между фенотипами и всеми эндотипами подтвердил, что фенотип ХРС с полипами и сопутствующими заболеваниями (аллергический ринит и бронхиальная астма) имеет один эндотип по маркерам носового секрета, но разные субэндотипы (1.1, 1.2 и 1.3) по маркерам сыворотки крови. Паттерн изменения уровня маркеров имеет сходные векторы **(рис. 3 б)**. Достаточно четко прорисовывается Th-2 иммунный ответ, связанный с экспрессией IL-5, IL-17, IL-33, играющих значительную роль при эозинофильном ХРС и других формах ХРС с проявлением воспаления 2-го типа. Аллергическое воспаление может изменить физиологический механизм слизистой оболочки и способствовать развитию ХРС. Известно, что рас-

Таблица 1. **Средние значения уровня маркеров в сыворотке крови и носовом секрете больных для каждого эндотипа**
Table 1. **Mean values of markers in blood serum and nasal secretion levels of patients for each endotype**

Маркер	Эндотипы по маркерам сыворотки крови					Эндотипы по маркерам носового секрета			
	1.1	1.2	1.3	2	3	контроль	1	2	3	контроль
IL-6, пг/мл	3,86±0,24	1,22±0,39	1,70±0,45	0,59±0,06	5,49±0,58	0,5218±0,06	0,73±0,08	6,75±0,53*	3,75±0,59	1,5466±0,16
MPO, пг/мл	158,13±12,10	118,83±16,16	177,91±17,99	257,92±8,63	641,8±15,7*	90,691±12,34	212,59±14,84	385,13±17,19	677,2±31,5*	182,50±14,09
IL-5, пг/мл	14,94±1,31	29,08±2,71*	8,32±1,89	4,82±0,67	5,07±0,42	4,1125±0,51	22,61±1,37	9,40±1,23	9,80±0,88	10,8990±1,25
ECP, мкг/л	8,52±0,70	25,27±4,31*	5,38±0,72	4,74±0,61	3,82±0,37	2,4403±0,40	16,13±1,22	6,24±0,68	8,31±0,76	8,4407±0,88
Ig E МЕ/мл	191,23±13,21	466,8±40,7*	152,0±18,90	120,3±4,64	120,80±3,86	123,9267±6,08	342,6±19,9*	144,63±11,78	166,72±8,93	166,031±11,1
TGF-β1 пг/мл	29,43±1,58	24,62±2,65	19,29±1,76	40,11±0,74*	52,23±0,6*	17,9447±1,84	46,23±3,13	33,18±3,37	89,38±6,33*	35,0320±3,36
IL-17α пг/мл	8,65±0,24*	4,23±0,56	2,98±0,35	2,14±0,24	2,89±0,28	2,7350±0,37	29,96±2,32*	7,19±0,83	7,69±0,69	7,6170±0,76
IL-22 пг/мл	109,87±6,7*	23,07±6,44	12,16±1,36	11,76±1,08	8,68±1,00	10,1003±1,32	70,83±2,08*	37,49±4,41	35,21±3,45	33,7833±3,75
TNF-α пг/мл	45,05±0,88*	25,39±2,64	14,36±1,75	16,81±1,95	13,94±1,49	9,3393±1,75	109,14±3,9*	40,75±5,18	48,41±4,27	54,0727±5,08
IL-33 пг/мл	13,58±0,24*	7,65±1,00	2,51±0,31	2,45±0,25	2,97±0,30	2,7573±0,32	22,86±0,85*	8,62±0,83	8,34±0,77	7,7123±0,92
IFN-γ пг/мл	52,41±3,60	151,47±37,99	72,26±16,42	848,3±42,6*	46,61±5,24	24,9217±2,87	123,93±11,04	1211,4±10,0*	89,92±8,70	108,19±10,84
IL-35 пг/мл	¯0,51±0,05*	5,28±0,48	¯3,18±1,70*	11,89±1,78	24,67±0,47*	8,4227±1,32	¯1,33±0,52*	37,8±3,62*	43,38±0,74*	18,1327±1,91

Примечание. * — значимые отличия по сравнению с контрольной группой $p<0,001$.

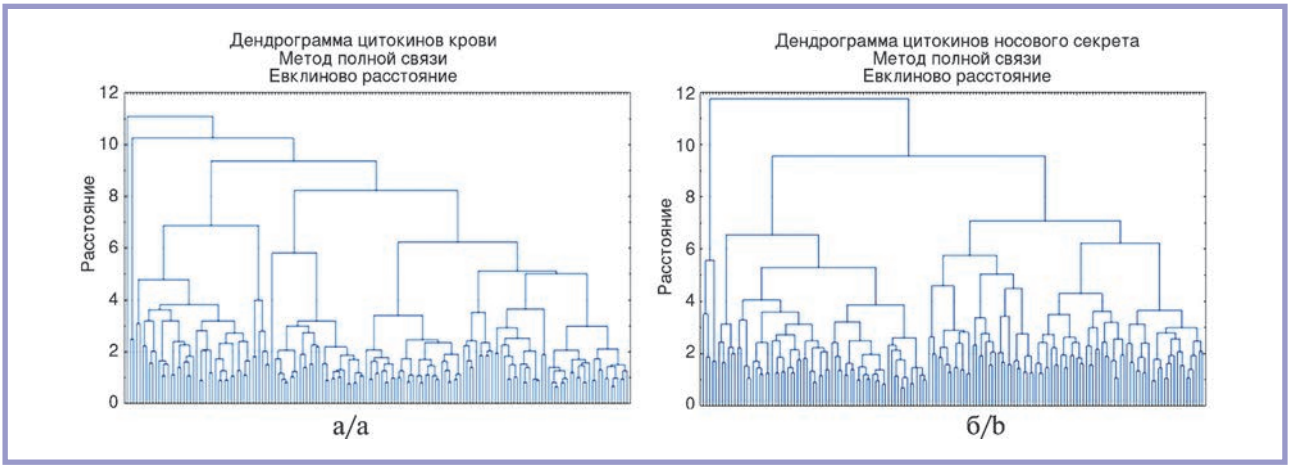

Рис. 1. **Дендрограмма при кластеризации показателей сыворотки крови (а) и носового секрета (б).**
Fig. 1. **Dendrogram in clustering of blood serum (a) and nasal secretion (b) indicators.**

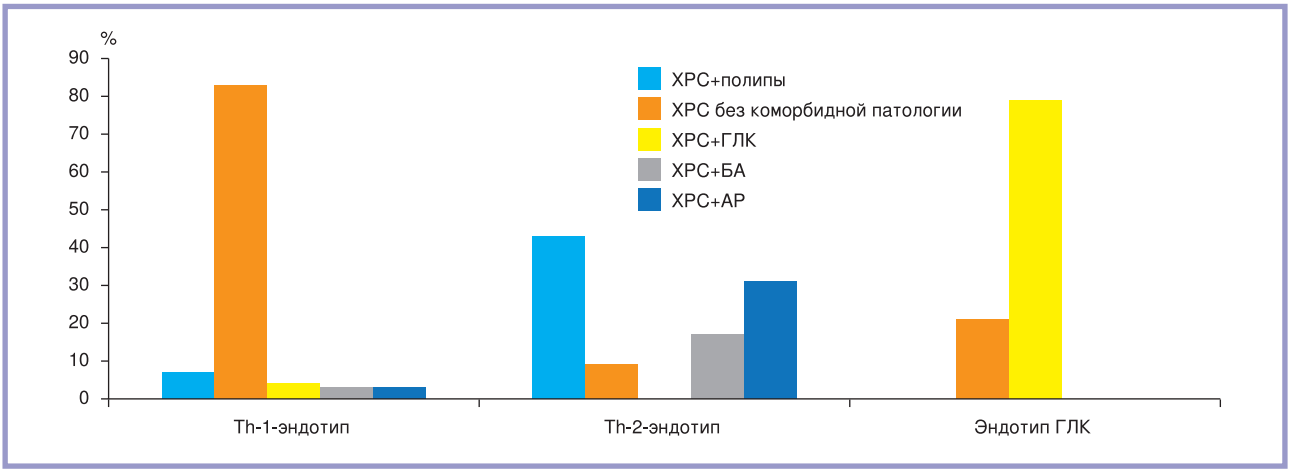

Рис. 2. **Сопряжение между фенотипами и эндотипами по показателям носового секрета (c^2 (Yates)=209,8; p<0,0001).**
Fig. 2. **Coupling between phenotypes and endotypes by nasal secretion indicators (c^2 (Yates)=209,8; p<0,0001).**

пространенность бронхиальной астмы у больных ХРС и аллергическим ринитом достигает 40%, что в 4 раза превышает распространенность этого заболевания в детской популяции [6]. Это подтверждает идею о том, что клинический контроль ХРС может иметь важное значение для оптимизации контроля трудноизлечимой астмы. Верификация Th-2-эндотипа на ранних стадиях ХРС до проявления сопутствующих заболеваний позволит решить эту задачу [7, 8].

Фенотип ХРС без полипов и сопутствующей патологии имеет практически одинаковый набор маркеров в носовом секрете и в сыворотке крови, т.е. это один эндотип **(см. рис. 3, а)**. Характерными маркерами стали цитокины Th-1-воспаления. В отличие от 2-го пути, Th-1-ответ менее прогнозируем. В ответ регулируемые местные сигналы, предшественники Th-0-клетки, могут генерировать характеристики других подтипов (процесс, известный как «пластичность» [9]) под влиянием цитокинов и хемокинов антиген-представляющих или эпителиальных клеток. Однако большинство исследователей связывают этот фенотип с персистенцией вирусной инфекции или другими факторами, вызывающими повреждение клеток эпителиального барьера (например, рефлюкс-синдрома, анатомических причин, др.) [7]. В некоторых случаях диагноз ХРС может быть «маской» других заболеваний.

Фенотип ХРС на фоне ГЛК глотки стал наиболее ярким проявлением собственного эндотипа и по маркерам носового секрета, и по маркерам сыворотки крови с высокой степенью сопряжения **(см. рис. 3, в)**. Недавние обзоры литературы подтвердили гипотезу о роли аденоидов в формировании ХРС [10, 11]. Несмотря на это, никакие исследования не показали корреляции между размером аденоидов и выраженностью симптомов ХРС.

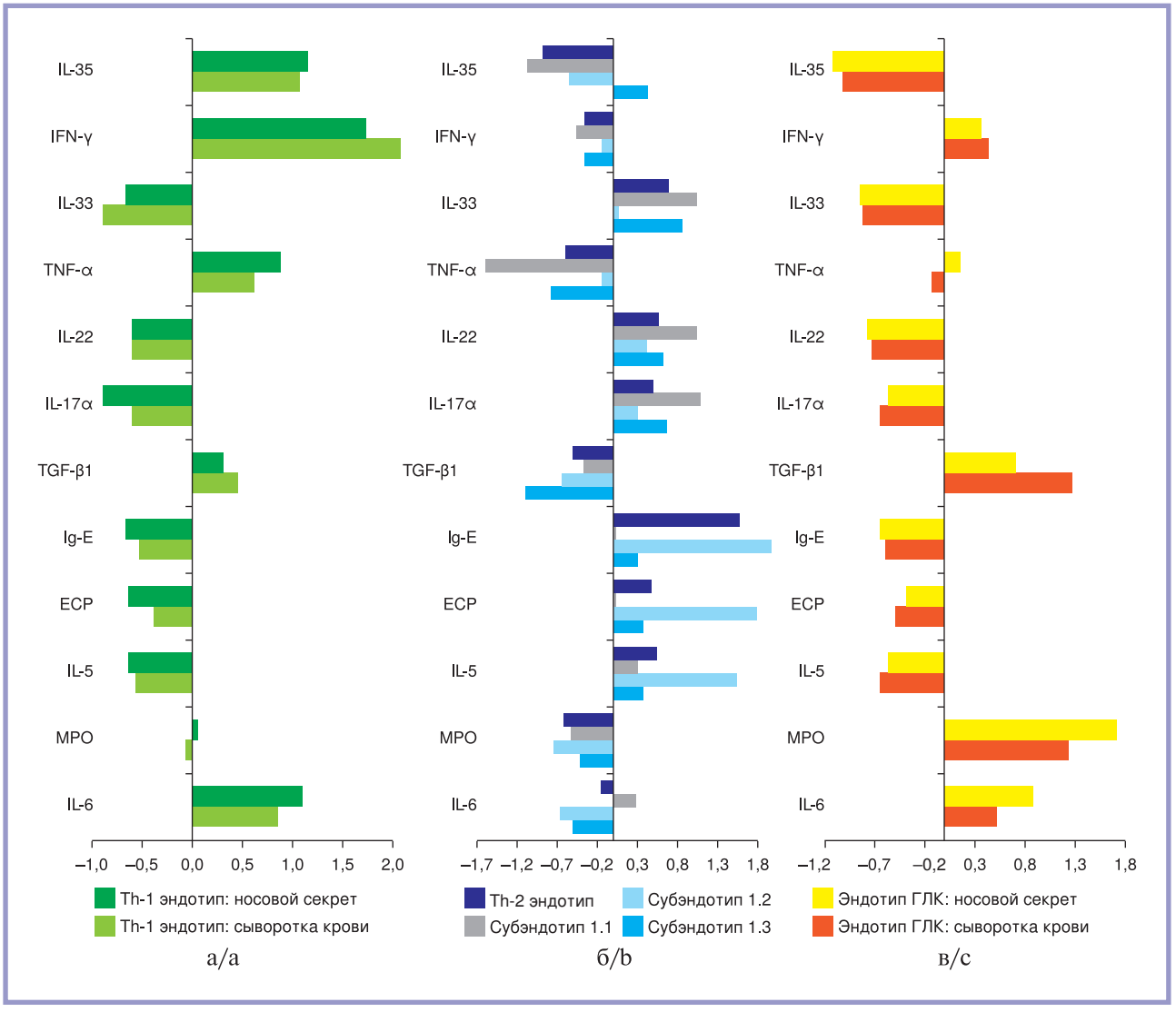

Рис. 3. **Средние стандартизированные значения для показателей каждого эндотипа.**

Fig. 3. **Mean standardized values for indicators of each endotype.**

Эти данные позволяют предположить, что аденоиды способствуют развитию ХРС не только и не столько как механическое препятствие, но и являются бактериальным резервуаром. Данный эндотип характеризуют маркеры ремоделирования тканей TGF-β1, MPO, а также высокие концентрации IL-35. В последнее время широко исследуется роль регуляторных Т-клеток (Treg) в балансировании эффекторного звена иммунной системы. Эти регуляторные реакции используют разные механизмы подавления воспаления. Недавно идентифицированный IL-35 обладает мощной супрессивной функцией *in vitro* и *in vivo* [12], секретируется Treg, может регулировать В- и Т-клетки, индуцировать собственную пролиферацию [13]. Кроме того, IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но и способен расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых Treg [14]. Ремоделирование определяется как ненормальное изменение поврежденных тканей в результате воспаления. Возможно, при недостаточном иммунном ответе на бактериальный возбудитель, за счет подавления воспаления 2-го типа, происходит стимуляция пролиферации в виде гипертрофии элементов лимфокольца глотки.

Как связаны между собой эндотипы и могут ли они заменять друг друга, пока не ясно. У пациентов могут проявляться разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Вероятно, могут существовать подтипы, в которых отдельные факторы воспаления в определенное время выходят на первый план. В настоящее время стала доступна биологическая терапия, нацеленная на определенные аспекты воспаления Th-2-типа. Поэтому весьма актуальными на сегодняшний день являются исследо-

Таблица 2. **Дискриминирующая мощность модели по маркерам носового секрета**
Table 2. **Discriminant power of the model by the nasal secretion markers**

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная лямбда Уилкса	F-статистика	*p*
IL-35	0,060	0,432	97,340	<0,001
MPO	0,040	0,647	40,444	<0,001
IFN-γ	0,043	0,608	47,669	<0,001
ECP	0,032	0,812	17,083	<0,001
IL-17	0,028	0,914	6,947	0,001
TGF-β1	0,031	0,826	15,565	<0,001
IL-22	0,029	0,893	8,870	0,00020
IL-33	0,036	0,598	23,251	<0,001
IL-5	0,027	0,956	3,376	0,036
Ig E	0,027	0,959	3,176	0,044

Таблица 3. **Дискриминирующая мощность модели по маркерам сыворотки крови**
Table 3. **Discriminant power of the model by the blood serum markers**

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F-статистика	*p*
IL-17	0,038	0,339	72,006	<0,001
IFN-γ	0,014	0,921	3,170	0,015
Ig E	0,014	0,916	3,381	0,011
IL-5	0,025	0,522	33,872	<0,001
IL-22	0,016	0,819	8,170	<0,001
IL-33	0,014	0,920	3,220	0,014
ECP	0,020	0,649	20,020	<0,001
IL-35	0,018	0,723	14,149	<0,001

вания, направленные на поиск вариантов персонализированной терапии для пациентов с ХРС, при которой лечение основано на молекулярных биомаркерах эндотипа или субэндотипа, активированных у отдельного пациента.

Полученные нами данные о диагностических маркерах эндотипов ХРС позволяют разработать алгоритм диагностики. Наименее инвазивным способом исследования у ребенка с ХРС, помимо рекомендованных регламентирующими документами, является забор носового секрета. Таким образом, на первом этапе для выявления эндотипа ХРС можно исследовать воспалительные маркеры в носовом секрете, по экспрессии которых определить Th-1- и Th-2-эндотипы и эндотип, ассоциированный с ГЛК глотки.

При разработке математической модели алгоритма были сопоставлены результаты лабораторных исследований с классами эндотипов и с помощью пошагового дискриминантного анализа отобраны показатели, которые в совокупности обладали высокой дискриминантной мощностью и позволили разделить пациентов на подгруппы. Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критериям лямбда Уилкса, частная лямбда Уилкса и по значению F-статистики.

Для показателей носового секрета в этот комплекс предикторов вошло 10 из 12 маркеров: IFN-γ, IL-5, IL-17, IL-22, IL-33, IL-35, TGF-β1, MPO, ECP, IgE. Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на результат классификации эндотипов. Из всех переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность отмечена для IL-35, MPO, IFN-γ, ECP, TGF-β1, IL-33 **(табл. 2)**.

Методом дискриминантного анализа в математических выражениях для 3 функций, соответствующих 3 эндотипам, были найдены коэффициенты для 10 показателей с целью автоматизированного расчета. Таким образом, основными маркерами 1-го эндотипа (Th-2-эндотип) стали ECP и IL-33, маркером 2-го эндотипа (Th-1-эндотип) — IFN-γ, маркерами 3-го эндотипа (эндотип, ассоциированный с ГЛК) — IL-35, MPO, TGF-β1.

Для определения субэндотипов Th-2-эндотипа можно провести второй этап диагностики — определение маркеров в сыворотке крови. Определение субэндотипов ХРС Th-2-эндотипа позволяет выявлять маркеры риска развития ХРС с полипами (эндотип 1.1), аллергического ринита (эндотип 1.2), бронхиальной астмы (эндотип 1.3). Высокой дискриминантной мощностью среди показателей сыворотки крови обладали 8 из 12 маркеров: IFN-γ, IL-22, IL-33, IL-35, IL-5, IL-17, ECP, IgE. Из этих переменных наиболее выраженная дискриминирующая мощность была отмечена для IL-35, ECP, IL-17, IL-22, IL-5 **(табл. 3)**.

После расчета коэффициентов для 3 функций, соответствующих 3 субэндотипам, было уста-

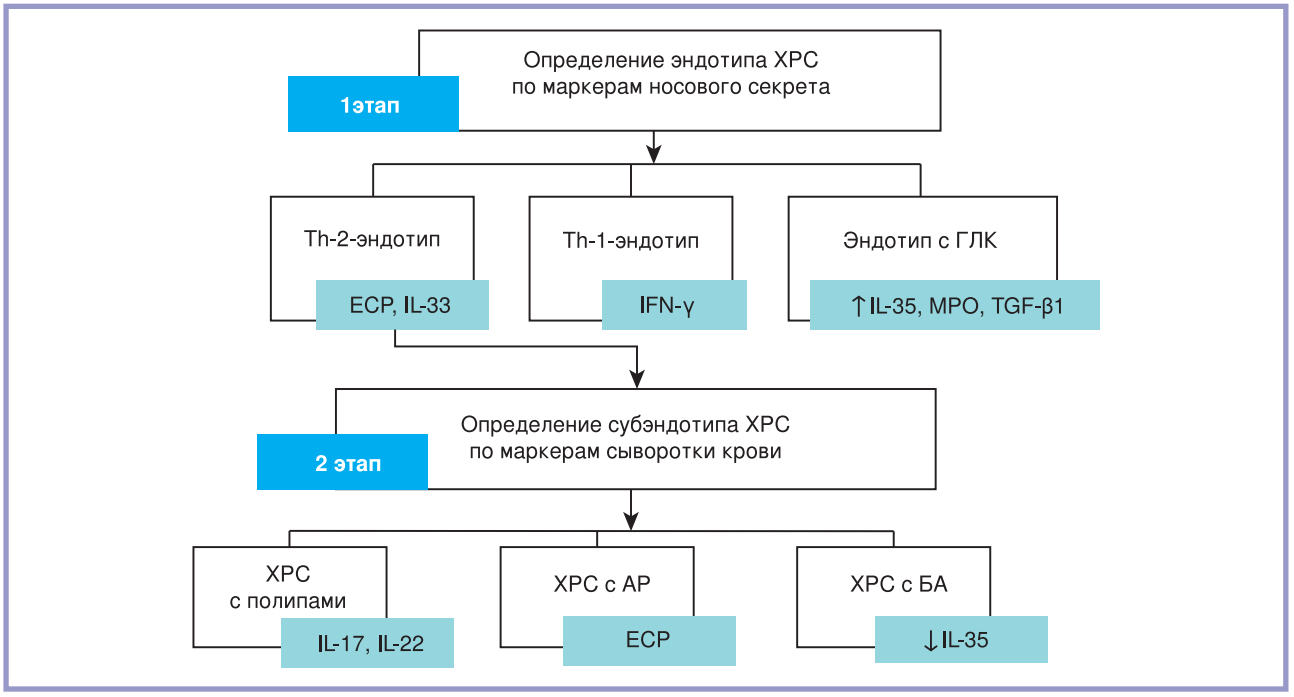

Рис. 4. **Алгоритм диагностики эндотипов ХРС у детей.**

Fig. 4. **Diagnostic algorithm for endotypes of CRS in children.**

новлено, что основными маркерами субэндотипа ХРС с полипами стали IL-17 и IL-22, маркером субэндотипа ХРС с аллергическим ринитом — ECP, маркерами субэндотипа ХРС с бронхиальной астмой — IL-35. Причем для IL-35, в отличие от остальных маркеров, показателем является его значительное снижение **(рис. 4)**.

Выводы

1. Основными маркерами носового секрета для Th-2-эндотипа ХРС являются ECP и IL-33, маркером Th-1-эндотипа — IFN-γ, маркерами эндотипа ХРС, ассоциированного с ГЛК глотки — IL-35, MPO, TGF-β1.
2. Для определения субэндотипов Th-2-эндотипа ХРС можно использовать маркеры сыворотки крови: для субэндотипа ХРС с полипами — IL-17 и IL-22, для субэндотипа ХРС с аллергическим ринитом — ECP, для субэндотипа ХРС с высоким риском развития бронхиальной астмы — снижение уровня IL-35.
3. Определение эндотипа и субэндотипа ХРС позволит своевременно выявлять и проводить профилактику неконтролируемых форм ХРС и коморбидных состояний.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — И. В. Стагниева
Сбор и обработка материала — И. В. Стагниева, Н.В. Бойко, П.А. Статешная, С.Д. Стагниев
Написание текста — И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, П.А. Статешная
Редактирование — И.В. Стагниева

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy.* 2018;73:993-1002. https://doi.org/10.1111/all.13373
2. Бойко Н.В., Статешная П.А., Гукасян Е.Л., Стагниев С.Д. Хронический риносинусит у детей. *Российская ринология.* 2021;29(3):161-166. Boiko NV, Stateshnaya PA, Gukasyan EL, Stagniev SD. Khronicheskiy rinosinusit u detey. *Rossiyskaya rinologiya*. 2021;29(3):161-166. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosrino202129031161
3. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, Grammer LC, Welch KC, Smith SS, Conley DB, Kern RC, Schleimer RP, Kato A. Associations Between Inflammator y Endotypes and Clin Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2812-2820.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009
4. Lü, Esch RE Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *J Immunol Methods.* 2010;356(1-2):6-17. https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.03.004

5. Стагниева И.В., Статешная П.А., Бойко Н.В., Стагниев С.Д. Эндотипы хронического риносинусита у детей. *Российская ринология*. 2024;32(2):82-88.
Stagnieva IV, Stateshnaya PA, Boiko NV, Stagniev SD. Endotypes of chronic rhinosinusitis in children. *Russian Rhinology*. 2024;32(2):82-88. (In Russ.)
https://doi.org/10.17116/rosrino20243202182

6. Anamika A, Chakravarti A, Kumar R. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(5):586-590.
https://doi.org/10.1177/1945892419854266

7. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, Traidl-Hoffmann C, Nadeau K, O'Hehir RE, O'Mahony L, Pfaar O, Torres MJ, Wang DY, Zhang L, Akdis CA Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020;75(12):3039-3068.
https://doi.org/10.1111/all.14582

8. Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лодочкина О.Е., Киселев В.В., Гукасян Е.Л., Статешная П.А. Эффективность длительного применения препарата на основе моноклональных антител у больного астмой и коморбидным полипозным риносинуситом. *Российская ринология*. 2023;31(3):224-229.
Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kiselev VV, Gukasyan EL, Stateshnaya PA. Effektivnost' dlitel'nogo primeneniya preparata na osnove monoklonal'nykh antitel u bol'nogo s bolezn'yu i komorbidnym polipoznym rinosinusitom. *Russian Rhinology*. 2023;31(3):224-229. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/rosrino202331031224

9. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. *Immunol Rev.* 2018;286:74-85.
https://doi.org/10.1111/imr.12708

10. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(2):35.
https://doi.org/10.3390/medsci7020035

11. Kim CM, Harley EH. A comparative study between adenoids and nasal mucosa for ciliated epithelium in children with recurrent or chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;115:94-96.
https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.09.018

12. Zhang J, Zhang Y, Wang Q, Li C, Deng H, Si C, Xiong H. Interleukin-35 in immune-related diseases: protection or destruction. *Immunology*. 2019;157:13-20.
https://doi.org/10.1111/imm.13044

13. Teng DK, Liu Y, Lv YF, Wang L, Zhang W, Wang JP, Li Y. Elevated interleukin-35 suppresses liver inflammation by regulation of T helper 17 cells in acute hepatitis B virus infection. *Int Immunopharmacology*. 2019;70:252-259.
https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.02.048

14. Cai Z, He Y, Yang J Expression of Interleukin-35 and Type 2 Cytokines in Children with Acute Allergic Asthma. *Iran J Immunol*. 2021;18(3):195-202.
https://doi.org/10.22034/iji.2021.84622.1667

Поступила 24.11.2023
Received 24.11.2023
Принята к печати 28.12.2023
Accepted 28.12.2023