

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо–Западный государственный медицинский университет
имени И.И.Мечникова»

На правах рукописи

АФЛИТОНОВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ
И КОМОРБИДНАЯ ВНУТРЕННЯЯ ПАТОЛОГИЯ:
МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

3.1.3. Оториноларингология

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные Консультанты:

Сергей Анатольевич Артюшкин
доктор медицинских наук, профессор

Сергей Александрович Парцерняк
доктор медицинских наук, профессор

Санкт–Петербург– 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Коморбидность хронического полипозного риносинусита	17
1.2 Роль коморбидности в развитии устойчивых форм хронического полипозного риносинусита при терапии с использованием инГКС и ГИБТ	26
1.3 Качество жизни пациентов с коморбидными и устойчивыми формами ХПРС.....	31
1.4 Диагностика коморбидных и резистентных форм ХПРС... ..	34
1.5 Современные возможности оказания медицинской помощи пациентам с коморбидными и устойчивыми формами ХПРС	38
1.6 Перспективы терапии коморбидных и устойчивых форм ХПРС.....	41
1.7 Заключение по обзору литературы.....	46
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов	55
2.2 Методы исследования	61
2.2.1 Бланковые методы исследования.....	62
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	62
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	67
2.3 Методы лечения.....	71
2.4 Методы статистической обработки результатов исследований.....	73
ГЛАВА III. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ГКС ДЛЯ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЪЕКТИВНОЙ КОРРЕКТИРОВКИ ТЕРАПИИ ИНГКС ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЙ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	75
3.1 Результаты исследования интерстициальной жидкости пациентов с	

полипозным риносинуситом полученной методиками микродиализа и аспирационного пузыря <i>in vitro</i>	75
3.2 Результаты определения мометазона фууроата в интерстициальной жидкости полученной методикой аспирационного пузыря <i>in vivo</i>	87
3.3 Сравнение суточных профилей концентрации инГКС при разных режимах дозирования <i>in vivo</i>	94
3.4 Стратификация гормончувствительной, гормонзависимой, гормонустойчивой форм полипозного риносинусита на основе объективных методов диагностики.....	110
ГЛАВА IV. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В ТКАНЯХ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЯХ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	120
4.1 Характеристика гистологических паттернов при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС	120
4.2 Оценка процессов конденсации внутри ОНП, влияющих на биодоступность инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС	135
ГЛАВА V. КЛИНИКО–ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ КОМОРБИДНОЙ ВНУТРЕННЕЙ ПАТОЛОГИИ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА.....	166
5.1 Сравнительная характеристика результатов обследования в группах пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения	167
5.1.1 Оценка показателей оториноларингологического обследования у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения.....	167
5.1.2 Оценка показателей цитокинового звена у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической	

болезнью до лечения

.....173

5.1.3 Оценка показателей сердечно–сосудистой системы, метаболического обмена, психологического статуса у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения.....178

5.1.4 Оценка показателей дыхательной системы у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения.....183

5.2 Корреляционный анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжесть течения коморбидной внутренней патологии.....184

ГЛАВА VI. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ФОРМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЙ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, ИНГКС И ГИБТ.....194

6.1 Корреляционный анализ оториноларингологического обследования у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.....194

6.2 Корреляционный анализ цитокинового звена у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.....201

6.3 Оценка результатов бактериологического исследования у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.....209

6.4 Корреляционный анализ сердечно–сосудистой системы, метаболического обмена, психологического статуса у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.....213

6.5 Корреляционный анализ дыхательной системы у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.....219

6.7 Заключение по результатам корреляционного анализа оценки лечения

пациентов с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.....221

ГЛАВА VII. СРАВНЕНИЕ УСИЛИТЕЛЕЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЦЕЛЯХ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ФОРМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЙ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....224

7.1 Экспериментальное исследования интерстициальной жидкости полученной методикой микродиализа *in vitro* при аппликации мометазона фууроата на площадку обмена с различными видами усилителей проницаемости.....225

7.2 Полученные (мкг) интраназальные и пиковые достигнутых (нг/мл) интерстициальные концентраций мометазона (экстраполяция) при аппликации мометазона фууроата на площадку обмена с различными видами усилителей проницаемости.....238

7.3 Анализ результатов исследования различных видов усилителей проницаемости.....243

ГЛАВА VIII. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ФОРМ ХПРС И АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ХПРС.....246

8.1 Анализ наличия устойчивых к инГКС форм заболевания в структуре монотечения ХПРС и коморбидного сочетания ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.....246

8.2 Анализ результатов лечения коморбидных форм ХПРС.....249

8.3 Анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжесть течения коморбидной внутренней патологии после лечения после лечения.....264

8.4 Анализ результатов лечения устойчивых форм	чувствительных, зависимых и	
ХПРС.....		269
8.5 Анализ приверженности при лечении устойчивых форм ХПРС.....		282
8.6 Анализ результатов ретроспективной оценки историй болезни.....		286
8.7 Схема оптимального комплекса рациональной диагностики и терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита.		287
ВЫВОДЫ		291
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		293
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		294
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		298
ПРИЛОЖЕНИЕ 1		341
ПРИЛОЖЕНИЕ 2		351

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Полипозные формы риносинусита с каждым годом увеличивают свою распространенность в структуре заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Консервативная терапия с помощью интраназальных глюкокортикостероидов является стандартом поддержания ремиссии и стабилизации обострения при хроническом полипозном риносинусите [Павлуш Г.Д. и соавт., 2022; Chen S. et al., 2020; Derek W. et al., 2024]. По типу ответа на терапию интраназальными глюкокортикостероидами полипозный риносинусит разделяют на гормончувствительную форму (стабильна при низкодозовых курсах глюкокортикостероидов), гормонзависимую форму (стабильна при рекомендованных дозах глюкокортикостероидов) и гормонустойчивую форму (нестабильна при высокодозовых курсах глюкокортикостероидов). Устойчивые, рецидивирующие формы полипозного риносинусита на фоне применения максимальных доз глюкокортикостероидов проявляют клиническую резистентность в виде прогрессирования роста полипозной ткани и ухудшения качества жизни, даже при комбинации глюкокортикостероидов с оперативным лечением [Пестова Р.М. и соавт., 2019; Монге С. et al., 2005; Aversa S. et al., 2012].

Устойчивость полипозного риносинусита по данным литературы может быть истинной (первичной/ генетической) в 3-9% случаев и вторичной (приобретенной) 21-30% случаев. Генетическая фармакорезистентность к глюкокортикостероидам обусловлена дисфункцией глюкокортикостероидных рецепторов, дисфункцией ядерных факторов транспортировки, изменением транспортировки или метаболизма глюкокортикостероидов и другими изменениями регуляции генов иммунного ответа и воспаления (молекулы адгезии, гены цитокинов и их рецепторов) [Безрукова Е.В. и соавт., 2019; Shao S. et al., 2022; Laidlaw T. et al., 2020; Bachert C. et al., 2021]. Приобретенная (вторичная) устойчивость развивается как правило при длительном воздействии комплекса неблагоприятных факторов, возникающих при одновременном наличии у пациента коморбидных внутренних

заболеваний: бронхиальной астмы, синдрома Самтера, бронхоэктатической болезни, сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, синдрома обструктивного ночного апноэ сна [Zhang Y. et al., 2022; Nam J. et al., 2020].

Несмотря на достижения в терапии полипоза, за последние годы устойчивость полипозного риносинусита к терапии глюкокортикостероидами остается на уровне 38% [Li Y. et al., 2022]. Эффективно повысить клиническую результативность лечения возможно, как применением генно-инженерной биологической терапии [Agarwal A. et al., 2020], так и модификацией фармакокинетики уже существующих лекарственных форм путем применения усилителей проницаемости слизистой для интраназальных глюкокортикостероидов. Применение усилителей проницаемости позволит разработать режимы дозирования с низким содержанием глюкокортикостероидов, малым количеством нежелательных реакции и высоким клиническим эффектом [Hirsch A. et al., 2023].

Изучение объективных концентраций интраназальных глюкокортикостероидов в полипозной ткани, при различных временных и нагрузочных режимах применения, возможно с помощью лекарственного мониторинга топических глюкокортикостероидов [Yang, Q. et al., 2021]. Оптимизация использования глюкокортикостероидов и генно-инженерной биологической терапии на основе лекарственного мониторинга интраназальных глюкокортикостероидов даст возможность пациентам находиться на базовой терапии в течение долгого времени, без развития устойчивости и отсутствия нежелательных побочных реакций. Разработка методики лекарственного мониторинга интраназальных глюкокортикостероидов позволит усовершенствовать критерии для назначения или отмены генно-инженерной биологической терапии, повысит результативность стандартной терапии глюкокортикостероидами, обоснует необходимость «бережливых центров» терапии полипозного риносинусита с использованием генно-инженерной биологической терапии [Del Pozo, V. et al., 2024; Ma, S. et al., 2021].

Степень разработанности исследования

Прогрессивное ухудшение качества жизни пациентов с устойчивыми формами хронического полипозного риносинусита обусловлено коморбидными заболеваниями, которые синергетически связаны друг с другом патологическими механизмами цитокиновых типов воспаления [Atayik, E. et al., 2024; Bachert, C. et al., 2020]. Наличие коморбидных заболеваний при полипозном риносинусите, приводит к увеличению нагрузки цитокинами Th2⁺ профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и формированию устойчивой формы течения как основного заболевания, так и сопутствующих коморбидных нозологий [Esmailzadeh, H. et al., 2024]. Под устойчивыми формами полипозного риносинусита принято подразумевать варианты заболевания, при которых максимально агрессивная терапия глюкокортикостероидами (разрешенными дозами) в комбинации с оперативным лечением приводит к прогрессированию заболевания. Препараты генно-инженерной биологической терапии в основном рекомендованы пациентам с Th2⁺ типом воспаления, которых по данным литературы не более 60%. При использовании генно-инженерной биологической терапии у пациентов с Th2-фенотипами, положительная динамика от лечения отсутствует, что выдвигает повышенные скрининговые критерии для ее назначения, а также оставляет до 40% пациентов с Th2- профилем без возможности индукции ремиссии полипоза препаратами генно-инженерной биологической терапии [Rosso, C. et al., 2024]. Оптимизация использования интраназальных глюкокортикостероидов и генно-инженерной биологической терапии на основе лекарственного мониторинга даст возможность пациентам Th2- фенотипа находиться на базовой терапии в течении долгого времени, без развития устойчивости и отсутствия нежелательных побочных реакций. Еще одним направлением достижения ремиссии устойчивых форм полипозного риносинусита, является применение веществ повышающих проницаемость барьеров слизистых оболочек для инГКС и увеличивающих тканевую концентрацию интраназальных глюкокортикостероидов [Yang, Q. et al., 2024].

Цель исследования

Повышение эффективности комплексной диагностики и рациональной терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита у взрослых.

Задачи исследования

1. Оценить взаимосвязь показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем с показателями тяжести изолированного течения ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

2. Провести анализ встречаемости устойчивых к инГКС форм заболевания и их потребности в терапии генно-инженерными биологическими препаратами при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

3. Разработать методику лекарственного мониторинга инГКС для возможности проведения объективной корректировки терапии инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

4. На основе экспериментальной биологической модели провести сравнение существующих усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

5. Разработать эффективные схемы преодоления резистентности коморбидных форм полипозного риносинусита на основе: монотерапия инГКС (мометазона фураат), инГКС и оперативное лечение, инГКС и терапия с применением генно-инженерных биологических препаратов (дупилумаб).

6. На основе клинико-экономического анализа затрат учреждения здравоохранения, разработать оптимальный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита.

Научная новизна исследования

Установлена взаимосвязь показателей дыхательной (ОФВ1), сердечно-сосудистой (САД Д), иммунной (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО-α) систем с показателями тяжести изолированного ХПРС (анамнез приема ГКС и

хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund– Mackay, показателей эозинофилии и аносмии) и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Доказана клиническая эффективность режима применения интраназальных глюкокортикостероидов с пониженной нагрузочной дозой (300 мкг) по сравнению со стандартной (400мкг) при базовой терапии полипозного риносинусита.

Обоснованы схемы назначения интраназальных глюкокортикостероидов на основе лекарственного мониторинга для преодоления резистентности Th2- и Th2+ форм полипозного риносинусита.

Показана роль физических факторов в интерстициальном клиренсе интраназальных глюкокортикостероидов и эффективности терапии полипозного риносинусита.

Разработана биологическая модель и метод забора интерстициальной жидкости с помощью методики аспирационного пузыря, позволяющие проводить сравнение существующих усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС в целях повышения эффективности лечения полипозного риносинусита (патент № RU2821647C1 от 25.06.2024).

Обоснован новый способ оценки полипозного риносинусита с использованием бланкового опросника для определения специфичности воспалительного процесса в ОНП (патент № RU2772686C1).

Доказана эффективность комбинированного местного применения ипратропия бромиды и мометазона фуроата при полипозном риносинусите по сравнению с монотерапией мометазоном фуроата.

Показана структура устойчивых к интраназальным глюкокортикостероидам форм полипозного риносинусита способствующая рациональному планированию объема медикаментозного лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ взаимосвязи показателей дыхательной, сердечно–сосудистой, иммунной систем, с показателями тяжести изолированного ХПРС и коморбидных

сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью позволил уточнить роль коморбидной патологии в формировании устойчивых форм ХПРС.

Выполненное диссертационное исследование выявило альтернативные режимы для базовой (2 дозы 2 раза в день) схемы дозирования мометазона фууроата: 1 доза 3 раза в день, с достижением более высокой максимальной концентрации инГКС.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2+ фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, оперативное лечение в комбинации с инГКС, а при их неэффективности Дупилумаб.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2– фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, двойная четырехкратная доза мометазона фууроата, а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС.

Результаты сравнения усилителей проницаемости слизистой полости носа и ОНП для инГКС выявили максимальное повышение концентрации мометазона фууроата при использовании мочевины, с последовательным уменьшением концентрации от ипратропия бромиды к дупилумабу, по сравнению с изолированной аппликацией мометазона фууроата.

Полученные в исследовании данные используются на лекционных и практических занятиях, проводимых в рамках учебных занятий на кафедрах оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Основой реализованного диссертационного исследования явились индексированные в международных базах статьи и позиционные документы отечественных и зарубежных авторов, включающие вопросы устойчивости к

инГКС хронического полипозного риносинусита, коморбидных сочетаний ХПРС, терапии изолированных и коморбидных форм ХПРС с использованием генно– инженерной биологической терапии, топических глюкокортикостероидов, хирургических методов.

Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России протокол №1, от 15.01.2025.

Поставленные в исследовании задачи решались использованием специальных методов познания. В исследовании использовались: эндоскопия полости носа с оценкой по шкале NPS, оценка обоняния по шкале Loss of Smell (LoS), комплекс психологических (PHQ–9, GAD–7) опросников, опросник качества жизни при хроническом риносинусите (SNOT–22), оценка мукоцилиарного транспорта, передняя активная риноманометрия, компьютерная томография околоносовых пазух, исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) и ЭКГ (СМ ЭКГ)) и лабораторных (общеклинический анализ крови и мочи (в том числе количественное определение в интерстициальной ткани мометазона фууроата методом ВЭЖХ), биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, протеинограммы, липидограммы, количественное определение цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра) методов исследования. Обработка данных производилась комплексом компьютерных программ для обработки статистических данных. Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. Исследование является открытым одноцентровым, рандомизированное проспективное клиническим исследованием.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее информативными маркерами тяжелого (устойчивого) коморбидного полипозного риносинусита являются показатели дыхательной (ОФВ1) и сердечно-сосудистой (САД Д) систем, анамнез приема ГКС и

хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund- Maskay, уровни эозинофилии и аносмии, а также тест с аспирационным пузырем на концентрацию инГКС ($C_{\max} < 75,46 \pm 0,9$ нг/мл спустя 3 часа после аппликации 50 мкг мометазона фууроата).

2. Схемы лечения на основе методики лекарственного мониторинга инГКС позволяют достигать высоких интерстициальных концентрации инГКС (C_i 82 нг/мл; C_{ss} 119 нг/мл; C_{ss} 140 нг/мл) и вызывать ремиссию заболевания у коморбидных пациентов с Th2+ и Th2- фенотипами заболевания.

3. Максимальная концентрация мометазона фууроата в интерстиции наблюдается при комбинированном использовании мочевины ($C_{\max}$ $221 \pm 4,13$ нг/мл) в сравнении с ипратропия бромидом ($C_{\max}$ $207 \pm 2,41$ нг/мл), дупилумабом ($C_{\max}$ $188 \pm 2,37$ нг/мл) и изолированной аппликацией мометазона фууроата ($C_{\max}$ $170 \pm 3,92$ нг/мл).

4. Разработанный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм ХПРС состоящий из тестов на вторичную устойчивость, оперативного лечения в комбинации с инГКС, инГКС и генно-инженерными биологическими препаратами (дупилумаб) на основе лекарственного мониторинга инГКС позволяет оптимизировать противорецидивную терапию коморбидных форм ХПРС.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена методологически обоснованным планированием и проведением исследования, а также репрезентативной выборкой испытуемых. Для анализа применены современные методы статистической обработки с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0 (Лиц. BXXR310F964808FA – V). Диссертационная работа выполнена с включением 447 пациентов с ХПРС в возрасте от 18 до 55 лет, проходивших обследование и лечение в Ленинградской областной клинической больнице.

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы

и шеи 2020, 2021, 2022, 2023, 2024; Всероссийских научно–практических конференциях «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (Санкт–Петербург, 2023, 2024), научно–практической конференции с международным участием «Полиморбидность патологии – важнейшая проблема современного скорпомощного стационара» (Санкт–Петербург, 2015), Конгрессах Российского общества ринологов 2020, 2021, 2022, 2023, 2024; Петербургском форуме оториноларингологов России 2021, 2022, 2023, 2024, 2025; конгрессе по медицинской микробиологии Кашкинские чтения 2021, 2022, 2023; заседаниях секции «Интегративная медицина» Санкт–Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина (38 заседание, 2017; 41 заседание, 2018; 42 заседание, 2019; 55 заседание, 2023; 58 заседание, 2024; 59 заседание, 2025).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского протокол № 3 от 5 марта 2025 г., научной проблемной комиссии «Смежные хирургические специальности» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова протокол № 1 от 28 февраля 2025 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 14 статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, аккредитованных по специальностям: Оториноларингология, 3.1.18. Внутренние болезни, в том числе 11 в изданиях, относящихся к категориям K1 и K2, а также 5 публикаций в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus и относящихся к квартилям Q1 и Q3. Получено 2 патента на изобретение. Оформлено 2 патента РФ: способ забора интерстициальной биологической жидкости из слизистой оболочки № RU2821647C1; способ диагностики риносинусита № RU2772686C1.

Внедрение результатов работы

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, используются в практической деятельности отделений

оториноларингологии Ленинградской областной клинической больницы, Калининградской областной клинической больницы, Жуковской Клинической больницы Московской области, ГБУЗ «Городская больница № 26» г. Санкт-Петербурга, а также в учебном процессе кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов

Автор работы принимал непосредственное участие в обследовании пациентов Ленинградской областной клинической больницы. Диссертантом самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, детально разработаны дизайн и программа исследования, первичные учетные статистические документы. Диссертант провел сбор и обработку первичной медицинской документации, отчетных материалов. Диссертант лично участвовал во всех клинических и инструментальных исследованиях. Автором лично подобран статистический инструментарий, выполнено формирование базы данных, статистическая обработка полученных результатов и их обобщение. Доля участия в сборе и обработке материала – 90%, в анализе результатов исследования – 100%.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 366 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, VII глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 404 источников, из которых 167 – отечественных и 237 – зарубежных. Работа иллюстрирована 91 рисунком и 163 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Коморбидность хронического полипозного риносинусита

Хорошо известно, что хронический полипозный риносинусит (ХПРС) является коморбидным заболеванием, поскольку у значительного количества пациентов он протекает одновременно с астмой, аспирином-индуцированным респираторным заболеванием (АИРЗ), бронхоэктатической болезнью, сердечно-сосудистой патологией и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Это подтверждают эпидемиологические, клинические и патофизиологические исследования [14,17,18,21,79,177,180,223]. От 40% до 67% пациентов с ХПРС страдают астмой, метаболический синдром встречается примерно у 8% – 26% пациентов с ХПРС, от 4% до 23% встречаемость сердечно-сосудистой патологии. Частота встречаемости более трех таких патологий у одного пациента достигает до 15% и является одним из наиболее трудно поддающихся лечению патологических состояний. Такие пациенты имеют высокие показатели рецидива полипоза, чаще переносят повторные операции и имеют высокую зависимость от кортикостероидов по сравнению с пациентами без коморбидного состояния (страдающие только ХПРС) [21,23,36,37,176,177,193].

Синергическое влияние патологических механизмов, связанных идентичными цитокиновыми типами воспаления при коморбидных заболеваниях не просто арифметически складывается, а геометрически умножается. Коморбидное течение хронического полипозного риносинусита при таком варианте прогрессивно снижает качество жизни [183,186,192,300]. Носовые полипы связаны с воспалительными заболеваниями Th2+ и Th2– профиля гиперпродукции цитокинов. Воспалительные реакции Th2– типа участвуют в защите хозяина от вирусных, бактериальных и грибковых патогенов. Ключевые цитокины, участвующие в этих воспалительных реакциях, включают интерферон гамма и фактор некроза опухолей альфа. Воспаление Th2+ типа является основным фактором аллергических заболеваний и участвует в защите от паразитарных инфекций. Воспаление Th2+ типа опосредуется различными иммунными клетками,

включая эозинофилы, тучные клетки, базофилы и клетки, секретирующие иммуноглобулин Е (IgE). Ключевыми цитокинами, участвующими в воспалительных реакциях Th2+ типа, являются интерлейкины ИЛ–4, ИЛ–5 и ИЛ–13. Сигнализация посредством ИЛ–4 и ИЛ–13 запускает переключение В–клеток на продукцию IgE. Пациенты с Th2+ типом имеют более стойкие симптомы астмы, аспирин–индуцированного респираторного заболевания, бронхоэктатической болезни, сердечно–сосудистой патологии и синдрома обструктивного ночного апноэ сна [174,183,186,192,300,311].

Многие патогенетические связи, опосредованные цитокиновым звеном между локальным воспалением и сердечно–сосудистыми заболеваниями уже выявлены [18,174,196,220,241,258,268,274,278,279,293,299]. Хронический полипозный риносинусит является источником высокой цитокиновой нагрузки. В современном представлении, гиперпродукция цитокинового звена при ХПРС индуцирует патогенетические звенья сердечно–сосудистой патологии и эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [174,220,258,261,340,342,268,274]. При ХПРС доминирует гиперпродукция ИЛ–4, а люди с повышенным уровнем ИЛ–4 подвержены более высокому риску фиброзного ремоделирования и дисфункции сердечно–сосудистой системы. [168,175,175,349]. Определенные аллели, генотипы и гаплотипы в генах ИЛ–4 сверхэкспрессируются у многих пациентов с сердечной недостаточностью. В экспериментах, у мышей Balb/c высоким уровнем ИЛ–4 развивается фиброзное ремоделирование сердечной мышцы и сосудистой стенки [305]. Во многих работах продемонстрированы причинно–следственные связи между ИЛ–4 и ремоделированием сердечно–сосудистой системы. В сердцах мышей Balb/c при ремоделировании и дисфункции сердечно–сосудистой системы наблюдалось значительное количество CD4 + клеток, одного из главных источников ИЛ–4. Интерлейкин 4 также индуцирует выработку MCP–1 (в эндотелиальных клетках сердца и фибробластах) и активных форм кислорода (ROS) продуцируемых оксидазами НАДФН (Nox2 и Nox4) [340]. Повышенные уровни ИЛ–4 при гипертензии наблюдаются как у пациентов, так и в экспериментальных моделях животных. Сигнальные пути интерлейкина 4

довольно сложны. Связывание интерлейкина 4 приводит к образованию двух типов рецепторных комплексов, а именно IL-4R α и IL-13R α 1. Активация IL-4R α запускает набор цепи IL-4R γ для формирования комплекса рецептора типа I, тогда как IL-13R α 1 активирует комплекс рецептора типа II. Интерлейкин 13 участвует в наборе цепи IL-4R α . Связывание IL-4 с рецепторами и гетеродимеризация приводят к активации семейства ферментов янус-киназы (JAK). Активированные JAK фосфорилируют сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (STAT6), который затем мигрирует в ядро и связывается с промоторами IL-4 и IL-13 [387]. Роль ИЛ-4 в сердечно-сосудистых заболеваниях не вызывает сомнения [268–275,279,322,321]. Источником интерлейкина 4, доминирующего цитокина Th2⁺ опосредованного фенотипа, способствующего фиброзу тканей, являются заболевания, затрагивающие легкие, полость носа и кожу. Ингибирование фиброзного ремоделирования тканей в легких и коже, прерыванием действия ИЛ-4 было продемонстрировано в различных исследованиях на животных. Широко используемый в Японии пациентами с астмой суплатаст тозилат ингибирует фиброз дыхательных путей за счет снижения уровня ИЛ-4 [219]. В клинических исследованиях повышенный уровень ИЛ-4 тесно связан с фиброзным ремоделированием сердца как у экспериментальных животных, так и у людей с гипертонией. Сильный полиморфизм гена ИЛ-4 был зарегистрирован у пациентов с ишемической болезнью сердца. Профибротическая роль ИЛ-4 в сердце была недавно продемонстрирована в исследовании с использованием модели мышей с гипертонией [356]. Кроме того, показано, что ИЛ-4 индуцирует экспрессию гена проколлагена посредством активации пути STAT6 в сердечных фибробластах. В результате данных исследований доказана причинно-следственная связь между ИЛ-4 и фиброзом миокарда. Вопросы, на которые еще предстоит ответить относительно роли ИЛ-4 в сердечно-сосудистой системе, включают молекулярный ответ на ИЛ-4, а также локальные клеточные источники ИЛ-4 при сердечном фиброзе [269,273–275]. На рисунке 1 показаны молекулярные механизмы, посредством которых ИЛ-4 приводит к сердечным заболеваниям и сердечному фиброзу.

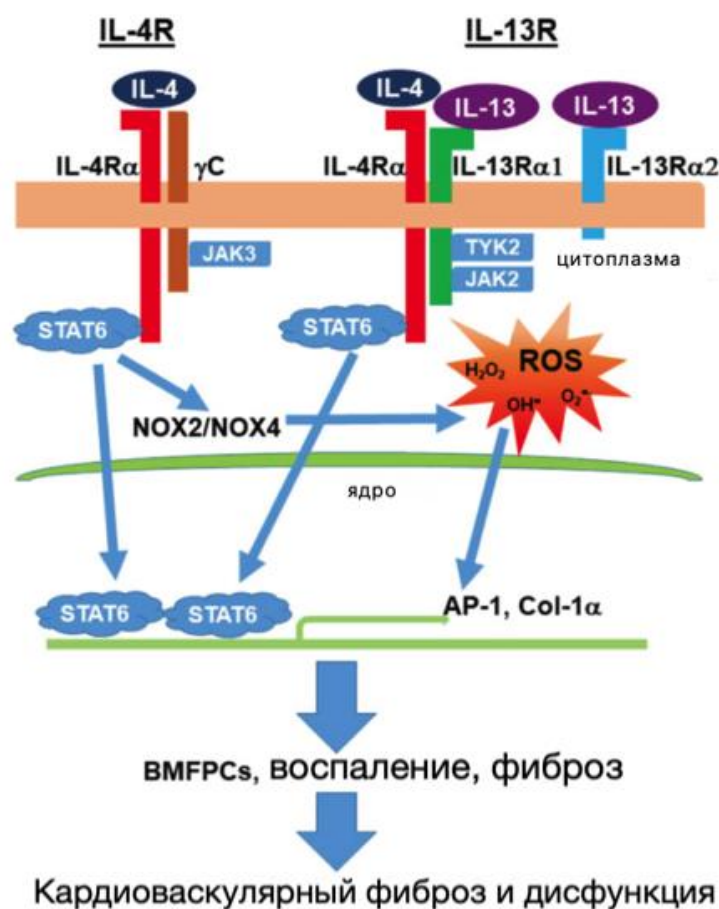


Рисунок 1 – Сигнальные пути интерлейкина 4 в сердечно–сосудистой системе

Роль ИЛ–4 при гипертонии широко документирована [279,271]. Гипертоническая болезнь поражает около 20% взрослых людей во всем мире, и существует множество факторов, которые способствуют ее развитию. Роль воспалительных цитокинов в патогенезе гипертонической болезни и связанными с ней повреждениям и дисфункцией органов–мишеней широко показана в научной литературе [278,279,348]. В частности, одно исследование показало, что введение антитела против ИЛ–4 подавляет гипертензию у крыс. Существуют и другие цитокины, которые были исследованы на предмет их роли в патогенезе гипертонии. Исследования показали, что дефицит ИЛ–1, ИЛ–6, ИЛ–10, ИЛ–4 у мышей облегчает гипертензию, возникающую в результате инфузии ангиотензина II [174–176]. Это иллюстрирует, что иммунная реактивность при многих

заболеваниях, характеризующихся гиперпродукцией цитокинов, является движущей силой патогенеза гипертонической болезни. Недавно опубликованные результаты показывают, что высокие уровни ИЛ-4 делают сердце более восприимчивым к повышенной постнагрузке при гипертонической болезни, вызванной ангиотензином II, что приводит к дилатационной кардиомиопатии [174,268,278,271,272,307]. Мыши с накаутированным ИЛ-4 защищены от хронической гипертензии и связанного с ней повреждения органов. Ретроспективное исследование показало, что женщины, у которых ранее диагностировали астму, также имели хроническую гипертензию, что приводило к повышенному риску гестационной гипертензии и преэклампсии. Это доказывает, что поддержание хорошего контроля астмы может предотвратить развитие тяжелой гипертензии [299]. Исследования уточняют, что существует положительная корреляция между уровнем сывороточного ИЛ-4, неконтролируемой астмой и уровнем артериального давления. Другое ретроспективное когортное исследование показало, что персистирующая астма увеличивает риск хронической болезни почек и не зависит от других установленных факторов риска, таких как ожирение, диабет и гипертония. Механизм того, как астма увеличивает заболевание почек, не ясен, но увеличение ИЛ-4 может быть значимым механизмом, учитывая, что предыдущие исследования показали появление гипертонии [333]. Было показано, что Th2+ воспалительные заболевания кишечника, увеличивают риск ишемической болезни сердца и астмы [279]. Недавнее исследование показало, что инфузия ИЛ-4 при сниженном давлении перфузии матки у крыс уменьшала артериальное давление и снижала уровень воспалительных маркеров. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше выявить роль ИЛ-4 при различных типах гипертонической болезни [274]. Роль ИЛ-4 при атеросклерозе и в патогенез сосудистых заболеваний сложна. Многие воспалительные состояния запускают неадаптивные пути в ответ на различные внутренние и внешние повреждения, что приводит к повреждению эндотелия сосудов, а затем к воспалительному каскаду реакций и в конечном итоге к формированию атеросклероза. Интерлейкин 4 присутствует в высоких уровнях у

пациентов с хроническими воспалительными состояниями и атеросклеротическими поражениями. Появляется все больше доказательств того, что ИЛ-4 также может играть важную роль в эндотелиальной дисфункции и развитии атеросклероза, создавая провоспалительную сосудистую среду и вызывая апоптоз сосудистого эндотелия. Было высказано предположение, что интерлейкин 4 создает провоспалительное состояние посредством нескольких механизмов. ИЛ-4 вызывает опосредованную окислительным стрессом индукцию воспалительных медиаторов, таких как цитокины, хемокины и молекулы адгезии в эндотелиальных клетках сосудов. Сам по себе интерлейкин 4 не вызывает окислительный стресс, а скорее усиливает окислительный потенциал различных клеток, включая сосудистые клетки [349]. Обработка эндотелиальных клеток сосудов человека ИЛ-4 усиливает внутриклеточный окислительный потенциал. Окислительный стресс приводит к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза и приводит к активации сигнальных путей JAK/STAT, фосфоинозитид-3-киназы и митоген-активируемой протеинкиназы p38. Это вызывает активацию и сверхэкспрессию провоспалительных медиаторов, включая ИЛ-6, MCP-1, VCAM-1 и E-селектина. Молекулы адгезии позволяют прикрепляться воспалительным элементам к сосудистым эндотелиальным клеткам, а MCP-1 облегчает интернализацию и трансэндотелиальную миграцию этих клеток. ИЛ-4 таким образом, усиливает эффекты VCAM-1 и MCP-1 [277,385,387]. E-селектин также является молекулой адгезии, которая опосредует ранние лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия и контролируется ИЛ-4 посредством повышения регуляции мРНК и экспрессии белка E-селектина. Этот процесс происходит в раннюю стадию атерогенеза и приводит к воспалению интимы связанному с повышением экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR), которые интернализуют окисленные частицы липопротеинов низкой плотности [340,342]. Если они недостаточно метаболизируются, эти частицы накапливаются в виде цитоплазматических капель в макрофагах, которые в конечном итоге трансформируются в пенистые клетки. Активированные макрофаги также выделяют цитокины и металлопротеиназы, которые приводят к разрушению интимы и пролиферации гладкомышечных клеток

из-за высвобождения фактора роста из макрофагов и тромбоцитов. Все это создает высокую протромботическую среду, пролиферацию гладкомышечных клеток, пролиферации пенистых клеток, атеросклероз и дестабилизацию бляшек. IL-4 увеличивает транскрипцию гена 15-липоксигеназы в эндотелиальных клетках сосудов, что напрямую создает воспалительную сосудистую среду и вызывает каскад внутриклеточного окислительного стресса, приводящего к атерогенезу [269]. Интерлейкин 4 вызывает ускоренный апоптоз эндотелиальных клеток сосудов посредством активации пути каспазы 3, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток сосудов и, таким образом, способствует атеросклерозу, создавая воспалительную среду [349]. Интерлейкин 4 привлекает клетки-предшественники фибробластов костного мозга к сердцу. Недавнее исследование показало, что количество циркулирующих клеток-предшественников фибробластов костного мозга значительно увеличилось у пациентов с гипертонией, имеющих заболевание легких [220]. Повышенные уровни IL-4 наблюдаются у пациентов с гипертонией и у экспериментальных моделей животных. Эти результаты указывают на то, что повышенный уровень IL-4 способствует привлечению клеток-предшественников фибробластов костного мозга в сердце, что значительно увеличивает фиброзную кардиомиопатию, вызванную IL-4 [307]. Клетки-предшественники фибробластов костного мозга используют различные пары лигандов хемокинов-рецепторов для тканевого хоуминга. Эти клетки экспрессируют хемокиновые рецепторы. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) опосредует сердечный фиброз при гипертонии, вызванной ангиотензином II и IL-4, способствуя привлечению клеток-предшественников фибробластов в сердце [332]. Уровень MCP-1 и IL-4 в лизатах левого желудочка взрослых мышей значительно повышен при Th2+ заболеваниях. Это свидетельствует о том, что индуцируемое ИЛ-4 перемещение клеток-предшественников фибробластов в сердце зависит от MCP-1 [340]. Роль активных формы кислорода в сердечном фиброзе не подлежит сомнению, НАДФН-оксидазы 2 (Nox2 и Nox4) являются двумя основными изоформами Nox, экспрессируемыми в сердце. Они продуцируют активные формы кислорода, которые участвуют в

дифференциации сердечных фибробластов в миофибробласты и играют важную роль в сердечном фиброзе и кардиоваскулярной дисфункции [242]. Известно также, что активные формы кислорода участвуют в индуцированном IL-4 высвобождении и активации цитокинов, таких как провоспалительные медиаторы, MCP-1, молекулы адгезии эндотелиальных клеток. Показано, что сердечные фибробласты мышей экспрессируют IL-4 α R и что IL-4 увеличивает экспрессию и выработку коллагена через опосредованный активными формами кислорода AP-1 зависимый механизм. Таким образом, возможно, что повышенная активность AP-1 является результатом повышенного уровня ROS [260]. Кроме того, IL-4 повышает секрецию MCP-1 в сердечных фибробластах и эндотелиальных клетках. Потенциальный процесс того, как IL-4 инициирует, стимулирует и поддерживает фиброзное ремоделирование сердца описан в литературе [340]. Клеточный источник сердечного IL-4 в большинстве случаев имеет периферическое происхождение. При повышенном IL-4 наблюдается значительное увеличение количества тучных клеток, макрофагов, CD4⁺ клеток в миокарде мышей. Обнаружено значительное увеличение количества клеток-предшественников фибробластов и повышение MCP-1 в сердцах мышей с высокими уровнями IL-4. Различные биологические медиаторы, высвобождаемые этими клетками, способствуют развитию и прогрессированию фиброза сердца, делая сердце более восприимчивым к воспалению, индуцированному ИЛ-4 и MCP-1 в сердечных клетках, способствуя фибротической кардиомиопатии, индуцированной ИЛ-4. Известна роль ИЛ-4 в патогенезе заболеваний клапанов сердца. Фактор некроза опухоли α (TNF)- α , интерферон γ (IFN- γ) и высокие уровни IL-4 были обнаружены в воспалённых тканях клапанов сердца. Заболевания клапанов сердца связаны с аутоиммунным гуморальным и клеточным ответом, который нацелен на собственные ткани человека, как и в случае ревматической болезни сердца. На заболевание клапанов могут влиять многочисленные факторы, включая иммунный ответ самого человека. Хроническое Th2⁺ индуцированное воспаление играет важную роль в прогрессировании повреждения клапанов сердца. Было обнаружено, что высокие

уровни ИЛ–4 и ИЛ–10 предсказывали неблагоприятный исход у пациентов с поражением клапанов сердца. Изучение профиля циркулирующего цитокина ИЛ–4 может являться потенциальным биомаркером стратификации риска у пациентов при ревматической болезни сердца [203,257,].

Прослеживается очевидная роль ИЛ–4 при легочной гипертензии, поскольку высокие показатели ИЛ–4, коррелируют с выраженным прогрессированием легочной гипертензии. Интерлейкин 4 играет роль в воспалении сосудистой стенки в легких, которое приводит к развитию легочной гипертензии и связанной с ней гипертрофии правого желудочка и фиброза миокарда. Индуцированный гипоксией митогенный фактор (HIMF) играет важную роль в развитии легочной гипертензии. Было показано, что инъекция HIMF вызывает слабый выраженный апоптоз эндотелиальных клеток у мышей с нокаутом IL–4. Кроме того, было показано, что HIMF увеличивает экспрессию IL–4 в легких, вызывая раннее воспаление легких путем привлечения макрофагов. Интересно, что HIMF индуцировал несколько связанных генов–маркеров сосудистого воспаления, таких как ангиотензин 2, тромбоцитарный фактор роста–AA и молекул адгезии сосудистых клеток VCAM–1 и IL–4. Следовательно, IL–4 может быть зависимым механизмом, который играет роль в развитии индуцированной HIMF легочной гипертензии и фиброзе легких [258]. Роль ИЛ–4 в активации макрофагов очевидна. Интерлейкин 4 играет важную роль в активации и формировании макрофагов. Поляризация макрофагов в M1 и M2 связана со многими воспалительными и иммунными расстройствами, включая старение, сердечную дисфункцию, гипертонию и высокие уровни IL–4. Макрофаги M1 являются провоспалительными и активируются липополисахаридами, INF– γ и цитокинами. Поляризованные макрофаги M1 выделяют большое количество провоспалительных медиаторов, включая белок группы высокой подвижности (HMG) B1, который передает свои сигналы путем взаимодействия с рецептором конечных продуктов продвинутого гликирования (RAGE), TLR2 и TLR4. Активированные TLR2/TLR4 и RAGE индуцируют сигнализацию ядерного фактора NF– κ B, который запускает выработку воспалительных цитокинов, таких

как ИЛ-4, IFN γ , IL-6, IL-1 β и TNF α , и приводит к воспалению, разрушению тканей миокарда. Подобный патогенез, как полагают, ответственен за повреждение миокарда и при гиперпродукции IL-4 [271,302,304,380].

1.2 Роль коморбидности в развитии устойчивых форм хронического полипозного риносинусита при терапии с использованием инГКС и ГИБТ

В случае прогрессирования ХПРС на фоне базовой терапии с использованием сиГКС/ инГКС и оперативного лечения, говорят о наличии устойчивой формы ХПРС [33,52,97,153,170,177,180,374,386]. Поэтому под устойчивыми формами ХПРС принято подразумевать варианты заболевания, при которых максимально агрессивная терапия глюкокортикостероидами (разрешенными дозами) в комбинации с оперативным лечением приводит к прогрессированию заболевания. Наличие коморбидного состояния при ХПРС в виде астмы, аспирин-индуцированного респираторного заболевания (АИРЗ), бронхоэктатической болезни, сердечно-сосудистой патологии и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), приводит к увеличению нагрузки цитокинами Th2+ профиля (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) и прогрессивному ухудшению течения как основного заболевания, так и сопутствующих коморбидных нозологий [48,68,96,101,154,176,188,205]. Устойчивость ХПРС к сиГКС/ инГКС по данным литературы может быть истинной (генетически обусловленной) в 3–9% случаев и вторичной (приобретенной) 21–30% случаев [96,249,277,294,377]. Истинная устойчивость обусловлена дисфункцией ГКС-рецепторов, снижением активности комплекса ГКС/ГКС-рецептор, дисфункцией ядерных факторов транспортировки, изменением транспортировки и метаболизма ГКС и другими изменениями регуляции генов иммунного ответа и воспаления (молекулы адгезии, гены цитокинов и их рецепторов). Глюкокортикостероиды проявляют свои эффекты через глюкокортикоидный рецептор (GR). Ген глюкокортикоидных рецепторов (GR, NR3C1) расположен на хромосоме 5q31 и содержит 9 экзонов. Часть кодирования белка начинается со второго экзона. Рецептор состоит из различных доменов, включая N-концевой домен (NTD), центральный домен связывания ДНК и C-

концевой домен связывания лигандов (LBD). При отсутствии лиганда GR находится в цитоплазме в мультибелковом комплексе, содержащем белки теплового шока и другие шапероны. При связывании лиганда GR высвобождается из этого комплекса и перемещается в ядро. В ядре он связывается с ДНК через определенные последовательности и регулирует транскрипцию генов–мишеней. На сегодняшний день выявлено более 15 различных мутаций GR, которые вызывают устойчивость к глюкокортикоидам. Было показано, что мутантные рецепторы могут оказывать доминирующее негативное влияние на рецептор данного типа и уменьшают родство рецептора к лиганду. Кроме того, мислокализация мутантного рецептора, неудачная транслокация в ядро или снижение транскрипционной активности приводит к глюкокортикоидной устойчивости [233,2234].

Приобретенная (вторичная/кондуктивная) устойчивость развивается как правило при длительном воздействии комплекса неблагоприятных факторов: эозинофильная форма полипоза, отсутствие применения инГКС на фоне неоднократного оперативного лечения, применение низких доз инГКС, затруднение доставки инГКС к слизистой ОНП, отсутствие ремиссии гнойного воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП), коморбидная бронхиальная астма. Также вторичные формы ХПР прогрессируют при наличии специфического заболевания–источника воспалительного процесса: цилиарной дискинезии, муковисцидоза, гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (болезнь Черджа–Стросса) [11,137,169,230,307].

К модифицируемым факторам, которые создают коморбидные состояния, влияющими на абсорбцию слизистой носа лекарственного средства (ЛС) являются физико–химические свойства ЛС и физиологическое состояние слизистой ОНП. Определенное влияние, безусловно оказывают факторы окружающей среды: температура и влажность. Поддержание локального гомеостаза в области полости носа и ОНП происходит в том числе за счет физических окружающих сил. Наличие прямого контакта сред воздух/слизистая оболочка, опосредует влияние физических сил на мембранный транспорт. Зона полости носа и ОНП в верхних дыхательных

путях контактирует с воздухом и водяными парами, растворенными в нем. При изменении значений показателей физических окружающих сил, может создаваться дифференциал давления для повышенной конденсации водяного пара на поверхности слизистой и увеличения его диффузии в интерстициальное пространство слизистой, что приведет к повышенному бактериальному росту и изменению фармакокинетики лекарственных средств. Многие патофизиологические изменения, такие как насморк, сезонный ринит, респираторные заболевания и гипертрофия слизистой сильно влияют на биодоступность ЛС в полости носа. Продемонстрировано что вирусная инфекция вызывает отторжение эпителиальных клеток и разрушение эпителиального слоя [217]. Исследование биопсии слизистой оболочки у здоровых пациентов с простудными заболеваниями выявили аномалии реснитчатых клеток [259]. Мукоцилиарный клиренс (МК) является важным фактором физиологической защиты дыхательных путей от вдыхания опасных частиц и состоит из сочетанного механизма биения ресничек и слизистого слоя. Состав, функция и клинические аспекты носовой слизи хорошо изучены. Предположительно, скорость мукоцилиарного клиренса у здоровых людей составляет 5 мм/мин. Функция МК находится в прямой зависимости от физиологического состояния или наличия воспаления в верхних дыхательных путях, а также от ксенобиотиков переносимых по воздуху и добавок, используемых в рецептуре ЛС [298]. Показатели мукоцилиарного клиренса напрямую влияют на биодоступность ЛС. Назальное введение инГКС позволяет избежать печеночного метаболизма ЛС, однако широкий спектр метаболических ферментов, расположенных в слизистой оболочке носа, ограничивает биодоступность ЛС, особенно тех, которые содержат пептиды или белки [310]. Среди ферментов в слизистой носа и носовой слизи присутствуют ферменты окислительной фазы I (например, цитохром P-450), неокислительные ферменты, конъюгативные ферменты фазы II и протеолитические ферменты, такие как эндо- и экзопептидазы [399]. Назальная популяция ферментов сильно влияет на локальный метаболизм. Физико-химические характеристики (молекулярная

масса, растворимость, скорость растворения, заряд, размер частиц) вводимого препарата, влияют на процессы абсорбции [318].

Многие патофизиологические изменения, такие как метаболический синдром, артериальная гипертензия, ревматические поражения, аутоиммунные состояния сильно влияют на биодоступность моноклональных антител (МА) [205,288]. Моноклональные антитела при сопутствующих нозологиях могут быть распознаны иммунной системой пациента после их введения, с последующим образованием антилекарственных антител. Образование антител против биологических агентов может привести к их элиминации через ретикулоэндотелиальную систему, поэтому препараты, которые действуют на иммунную систему пациента, также будут влиять на метаболизм моноклональных антител. Несколько клинических испытаний показали изменение фармакокинетики моноклональных антител, когда они вводятся пациентам одновременно с иммунодепрессантами, такими как метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин [265,320]. Ингибирование иммунной системы иммунодепрессантами изменяет клиренс МА за счет снижения образования аутоантител. Влияние сопутствующих иммунодепрессантов на клиренс МА, может требовать корректировки дозировки МА. Маломолекулярные препараты, такие как статины и фибраты влияют на экспрессию мишени некоторых моноклональных антител, таких как алирокумаб и эволокумаб, изменяя их клиренс. Статины и фибраты изменяют клиренс алирокумаба и эволокумаба индукцией экспрессии пропротеин-конвертазы и кексин-подобного белка (PCSK9). PCSK9 представляет собой секретируемый гликопротеин, который транскрипционно регулируется уровнем холестерина. Различия в цепях полисахаридов (гликанов) могут вызывать фармакодинамические и фармакокинетические различия в моноклональных антителах [218]. Критически важным компонентом способности антител индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность, является его сродство к FcγR и C1q. Fc-область в антителах отвечает за индукцию антителозависимой клеточной цитотоксичности посредством взаимодействия с рецептором FcγIIIA (CD16) на поверхности иммунных клеток, например, NK-клеток, которые инициирует выработку цитотоксических гранул, что приводит к

деградации мембраны аффекторной клетки. Кроме того, другие мононуклеарные лейкоциты и полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы) могут опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность. Фактически, перекрестное связывание FcγRIIIa также специфически вовлечено в высвобождение цитокинов из адгезивных человеческих моноцитов и макрофагов. В любом случае, у людей FcγRI (CD64), FcγRIIa и FcγRIIc (CD32) также способны вызывать антителозависимую клеточную цитотоксичность [386]. Рецептор FcγRIIb подавляет развитие антителозависимой клеточной цитотоксичности. Таким образом, баланс между активирующими и ингибирующими сигналами от FcγR является важным фактором, определяющим величину ответа антителозависимой клеточной цитотоксичности. Взаимодействие системы комплемента C1q с фрагментом Fc антитела инициирует каскад реакций, вызывающих разрушение мембраны клетки-мишени. Масса тела является клинически значимым ковариантом, который может изменять фармакокинетику МА тогда как возраст, пол и история курения не оказывают явного влияния на фармакокинетику моноклональных антител [244]. Было показано, что изоэлектрическая точка и локальные заряженные участки влияют на распределение антител, где увеличение положительного заряда антител, вероятно, увеличивает их распределение из-за взаимодействия с отрицательно заряженными компонентами в ткани. Однако, поскольку CYP450 или транспортеры лекарственных средств, такие как Р-гликопротеин, не опосредуют метаболизм, распределение и выведение моноклональных антител, моноклональные антитела не конкурируют с химически полученными лекарственными средствами, хотя есть доказательства того, что TNFα, IL-6 и IL-1β являются ингибиторами экспрессии CYP3A4, CYP2B6 и CYP2C8, поэтому при введении моноклональных антител, ингибирующих TNF-α, IL-6 или IL-1β, будет наблюдаться увеличение экспрессии этих изоформ с последующим увеличением деградации лекарственных средств, в метаболизме которых они участвуют [153,320,377]. Однако, поскольку воспаление, связанное с инфекцией или другими болезненными состояниями, подавляет экспрессию множества ферментов P450, существуют убедительные доказательства того, что

характер регуляции различается в зависимости от выраженности воспаления [384].

Инфекционные агенты также играют роль в развитии устойчивых к инГКС форм заболевания. Полости носа и околоносовых пазух интенсивно колонизированы бактериями как у здоровых субъектов, так и у лиц с ХПРС. Исследования подтверждают наличие связей высокого уровня достоверности между бактериальной культурой и устойчивостью к инГКС [46]. Связь между золотистым стафилококком и устойчивостью полипоза носа к инГКС оценивалась в нескольких исследованиях. Байрак Мулук сообщил о значительно более высокой стафилококковой нагрузке при ХПРС с полипами (60%), чем при ХРС без полипов (27%) и в контрольной группе (33%) [184]. Энтеротоксины, высвобождаемые золотистым стафилококком, действуют как суперантигены, вызывая сильный иммунный ответ. Инициация комплекса гистосовместимости II класса и рецепторов Т-клеток, стимулирует иммунные клетки и тем самым вызывает большой выброс цитокинов, в частности IL–5, который играет ключевую роль в пролиферации полипов [291]. Выявление не менее 27,3% золотистого стафилококка, обычно регистрируется при устойчивых формах хронического полипозного риносинусита [170]. Несколько недавних исследований продемонстрировали высокую контаминацию другими бактериями, в частности грамотрицательной флорой, что также показывает их роль в патогенезе устойчивых форм ХПРС [308]. Это соответствует другим исследованиям [291] которые обнаружили, что патогенные бактерии связаны с тяжелым течением ХПРС по шкале Лунда–Маккея [169,240].

1.3 Качество жизни пациентов с коморбидными и устойчивыми формами ХПРС

Хорошо известно, что все пациенты с ХПРС сообщают о низком качестве жизни (КЖ), которое прогрессивно ухудшается при наличии коморбидных заболеваний (астма, аспирин–индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ), бронхоэктатическая болезнь, артериальная гипертензия, синдром обструктивного

апноэ сна (СОАС)) [22,49] Для оценки КЖ у пациентов с ХПРС в исследованиях чаще всего используются, общие (Short Form–36 (SF–36)) и специфичные для заболевания опросники (Sino–Nasal Outcome Test–22 (SNOT–22)). В большинстве позиционных документов именно SNOT–22 используется для оценки качества жизни и определения показаний для назначения ГИБТ при ХПРС [55]. Хронический полипозный риносинусит является широко распространенным воспалительным заболеванием ОНП, поражающим от 4% до 13% населения в целом, и оказывает значительное влияние на качество жизни (КЖ). В то время как ХПРС чаще поражает мужчин, у женщин зачастую воспаление выражено сильнее и с большей вероятностью имеются сопутствующие заболевания. Хронический полипозный риносинусит разделяется на два основных фенотипа (Th2+ и Th2–), в зависимости от преобладания в иммунологическом ответе различных вовлеченных цитокиновых группировок. Примерно у 35% пациентов с ХПРС выявляется Th2–тип, у 65%– Th2+ тип. Препараты ГИБТ хорошо улучшают качество жизни при Th2+ типе воспаления. Пациенты с Th2– профилем воспаления, особенно при наличии устойчивых его форм, длительно вынуждены пожизненно мириться с низким качеством жизни. Физические симптомы ХПРС включают заложенность носа, ринорею или постназальный затек, давление или боль в области лица и аносмию. Вторичные симптомы чаще всего включают нарушение сна, беспокойство и депрессию. Наибольшее ухудшение качества жизни, испытывают пациенты с коморбидными заболеваниями и устойчивыми формами Th2+, Th2– фенотипов [74,81,183].

Первичные и вторичные симптомы ХПРС существенно влияют на КЖ. Значительное улучшение качества жизни наблюдается не только при применении ГИБТ, сопоставимые результаты по КЖ показывает непрерывное лечение местными кортикостероидами с оперативным лечением, короткие курсы пероральных кортикостероидов и функциональная эндоскопическая хирургия носовых пазух. У многих пациентов в 75% случаев наблюдается улучшение симптомов и качества жизни, у других, особенно при наличии коморбидных заболеваний и устойчивых форм ХПРС стандартное лечение обеспечивает лишь

краткосрочное улучшение качества жизни [171,211,221]. Однако примерно у 1–3% пациентов, использующих ГИБТ также наблюдается устойчивость симптомов заболевания к проводимой терапии. По мере появления новых методов лечения и данных об их эффективности, объективные результаты улучшения качества жизни следует постоянно сравнивать с альтернативными и базовыми методами терапии [250].

В течение последнего десятилетия астма была выявлена как гетерогенное заболевание, которое также может иметь Th2+, Th2– фенотип, фенотипы с поздним началом заболевания, астму, вызванную физическими упражнениями, связанную с ожирением, нейтрофильную астму или связанную с курением [189]. При начале заболевания во взрослом возрасте терапевтический ответ часто остается недостаточным, несмотря на использование различных дополнительных методов лечения (ГИБТ) и редко дает длительную ремиссию. Много исследований о влиянии контроля астмы на качество жизни, проведены в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативой по астме (GINA) и свидетельствуют о сильном снижении КЖ при среднем и плохом контроле астмы [259]. Аналогичным образом, эпидемиологические исследования, оценивающие контроль астмы с помощью теста контроля астмы (АСТ), показали, что недостаточно контролируемая астма связана с низким общим качеством жизни (оценка с помощью тестов SF-36, KIDSCREEN или EQ-5D). Многие исследования показывают, что повышенная тяжесть симптомов астмы при наличии сердечно-сосудистой патологии связана с прогрессивным снижением общего КЖ. В целом, исследования показывают, что частично контролируемая или неконтролируемая астма связана с более низким общим КЖ, особенно на фоне коморбидной патологии в виде ХПРС или метаболического синдрома [248,241]. Артериальная гипертензия (АГ) – хроническое заболевание, поражающее 30–45% населения в целом, с резким увеличением заболеваемости в старшей возрастной группе. Обычно оно протекает бессимптомно, но при наличии осложнений в органах мишенях, артериальная гипертензия сильно влияет на КЖ. Кроме того, подтверждено, что осведомленность о наличии хронического заболевания также

сильно влияет на качество жизни, и даже может оказывать большее влияние на психическое здоровье, чем само заболевание. Согласно исследованиям, люди, которые знают о наличии у них гипертензии, имеют худшее качество жизни в отношении общего здоровья, физического функционирования, жизненной силы и психического здоровья, чем те, кто не знают [348]. Более того, в недавнем исследовании на Кипре артериальная гипертензия была связана с тревогой и депрессией [183]. Есть исследования, подтверждающие, что артериальная гипертензия представляет собой фактор риска развития депрессии и наоборот, то есть депрессия увеличивает риск гипертонии. Очевидно, что при наличии у одного пациента нескольких коморбидных патологий (астмы, аспирина-индуцированного респираторного заболевания (АИРЗ), бронхоэктатической болезни, артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС)) КЖ будет снижаться прогрессивно [176].

1.4 Диагностика коморбидных и устойчивых форм ХПРС

По данным литературы, большинство данных, показывают высокую частоту устойчивых типов заболевания среди коморбидных форм ХПРС, однако сведения о распространенности устойчивых форм среди всех типов ХПРС отсутствуют [353]. Необходимо провести анализ наличия устойчивых к инГКС форм заболевания в структуре монотечения ХПРС и коморбидного сочетания ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью [177]. Это позволит рационально оптимизировать комплекс диагностики и лечения ХПРС путем раннего выявления и лечения устойчивых форм хронического полипозного риносинусита, посредством выявления коморбидных типов заболевания, для улучшения результатов лечения пациентов и преодоления устойчивости к инГКС [364]. Диагностический алгоритм выявления коморбидных форм хронического полипозного риносинусита перспективен, поскольку не требует дополнительных затрат и прост для применения в амбулаторных условиях. В настоящее время существуют критерии выявления Th2+ фенотипов заболевания, с которыми чаще всего связывают наличие устойчивых форм заболевания. В соответствии с EPOS/EUFOREA 2023 к ним относятся: признаки T2-воспаления: число

эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкол или общий IgE ≥ 100 МЕ/мл²; потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов или противопоказания к их применению: ≥ 2 курсов в год или долгосрочное (более 3 месяцев); Статистически значимое снижение качества жизни: SNOT-22 ≥ 40 ; значимое снижение обонятельной функции: тест на anosмию (оценка в зависимости от результатов теста); диагностирование сопутствующей бронхиальной астмы: бронхиальная астма, по поводу которой требуется регулярное применение и ингаляционных глюкокортикостероидов. Однако они не подходят для оценки пациентов с устойчивыми Th2- формами заболевания [227,228].

Новым направлением в диагностике устойчивых форм ХПРС, которое позволит проводить оценку Th2+ и Th2- фенотипов может стать объективная регистрация концентрации инГКС в тканях носа и ОНП для точного понимания причины отсутствия эффекта от применения инГКС. Топические глюкокортикостероиды реализуют свои эффекты в патологической слизистой. Они направлены на доставку терапевтически эффективной концентрации лекарства в ткани-мишени, чтобы оказать локальное воздействие в слизистой носа и ОНП [235]. Появление тканевой полипозной дегенерации, в большинстве случаев замедляет кинетику лекарственного средства. Это затрудняет точную оценку биодоступности и локальной концентрации инГКС в эффекторном звене, а также обеспечивает большой разброс биодоступности у пациентов, в зависимости от тяжести состояния. Фактически существует параллель, обеспечивающая снижение концентрации инГКС, при усилении тяжести проявлений заболевания [252]. Учитывая вышесказанное, существует высокая потребность в объективных методах контроля концентрации инГКС при различном состоянии слизистой (лекарственный мониторинг инГКС). Необходимо разработать методики лекарственного мониторинга инГКС как для повышения результативности стандартной терапии инГКС, так и объективизации показаний назначения/отмены ГИБТ. Это повысит результативность стандартной терапии инГКС, обоснует

возможность организации «бережливых», высокопоточковых центров терапии ХПРС с использованием ГИБТ [23,83].

Достоверным (референсным) методом определения концентрации инГКС в интерстициальной жидкости тканей носовых полипов пациентов, может использоваться методика высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для получения инГКС– содержащей интерстициальной жидкости может использоваться методика микродиализа. При этом методе отбор проб проводится с помощью катетера, который дает возможность отбирать пробы инГКС из межклеточной жидкости в тканях для измерения свободной фармакологически активной концентрации экзогенных или эндогенных соединений в месте, расположенном ближе к локализации их применения. Этот метод широко использовался в исследованиях на животных и людях в течении десятилетий для исследования фармакодинамики. Он помогает оценить связь между концентрацией лекарственного средства и эффектом. Эндогенные вещества могут также действовать в качестве фармакодинамических биомаркеров, для оценки физиологического ответа. Микродиализ (МД) помогает получать эти биологические маркеры, например, лактат (маркер гликолиза) или глицерол (индикатор липолиза) [225]. Однако, микродиализ требует чувствительных аналитических методов для измерения низких концентраций в небольших объемах образцов (к примеру, ВЭЖХ). Он пригоден для исследований сложных взаимодействий лекарственных средств в местах их синтеза в нативной живой ткани и позволяет получать эндогенные метаболитические молекулы в неизменном виде. МД является достоверным методом определения внеклеточных концентраций глюкозы, лактата, глицерина, гормонов и различных нейротрансмиттеров или их метаболитов. Эта информация затем используется для оценки активности различных ферментов и механизмов действия ЛС. Методика микродиализа хорошо воспроизводима и стабильна в эксперименте. Однако для получения проб при ХПРС, МД подходит только для исследований *in vitro*, поскольку требует установки микротрубочек для пропускания диализата [298]. Для

использования данной методики необходима биологическая модель. Альтернативной методикой, лишенной этих неудобств, является методика аспирационного пузыря (АП), которая также позволяет собирать межклеточную жидкость из тканей для измерения свободной фармакологически активной концентрации экзогенных или эндогенных соединений. Аспирационный пузырь слизистой является искусственно индуцированным пузырем, который позволяет получить интерстициальную жидкость и клеточные элементы непосредственно из слизистой. Метод вакуумного аспирационного пузыря является инновационным инструментом в области медицины, используемый для изучения метаболизма слизистой *in vivo* [235]. Принцип, лежащий в образовании аспирационного пузыря прост: легкий вакуум применяется на небольшом участке слизистой. Отрицательное давление в просвете аспирационного шприца заставляет эпителий отделяться от собственной пластинки и подслизистой основы создавая локальный пузырь, заполненный интерстициальной жидкостью и клеточными элементами. Данная методика позволяет легко получать биологические материалы *in vivo* от пациентов, однако разработана и апробирована для эпидермиса кожных покровов. Необходимо адаптировать методику аспирационного пузыря для слизистых оболочек, с целью получения биологического материала, содержащего инГКС в реальном времени и использовании его в лекарственном мониторинге [317].

Применение сложных лабораторных методов (ВЭЖХ) и ресурсоемких методик получения биологических жидкостей из слизистой носа (микродиализ, аспирационный пузырь) может быть затруднено в рутинной работе амбулаторного звена здравоохранения. Для практического применения необходим скрининговый, легко воспроизводимый в лабораторных условиях, клинический тест. В роли такого теста может выступать методика подавления воспалительной реакции в слизистой носа с помощью системных глюкокортикостероидов. Такая методика сможет стать объективным скрининговым инструментом стратификации устойчивых форм ХПР. Другой важной проблемой при лечении ХПРС являются гнойные обострения полисинусита, возникающие при увеличении объема

полипоза в ОНП, обструкции выводящих путей околоносовых пазух носа и создании благоприятных условий для роста патогенной флоры. Создание модели, позволяющей прогнозировать возникновение данных обострений, позволит на ранней стадии применять методики профилактики данных состояний [368].

1.5 Современные возможности оказания медицинской помощи пациентам с коморбидными и устойчивыми формами ХПРС

Нарушение функции эпителиального барьера и мукоцилиарного клиренса оказывают сильное влияние на прогрессирование ХПРС, однако его основные патогенетические пути связаны с врожденным и приобретенным иммунитетом. Различные группы цитокинов, разделяют эндотипы ХПРС на несколько основных подгрупп в зависимости от типа воспаления. Дефект барьерной функции эпителия слизистой ОНП и Th2⁺ паттерн воспаления играют ключевую роль в патогенезе ХПРС, это приводит к продукции некоторых ключевых цитокинов, включая интерлейкин 4 (IL-4), IL-13 [378]. Цитокины IL-4 и IL-13 активируют один и тот же гетеродимерный рецептор, состоящий из двух субъединиц, цепи IL-4R α и IL-13R α 1. Цитокиновая гиперпродукция быстро стала фармакологической мишенью для биологической терапии. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) значительно повышает качество жизни пациентов с ХПРС, снижает выраженность симптомов сопутствующего заболевания (бронхиальной астмы) и минимизируют побочные эффекты пероральных кортикостероидов [393].

Первым биологическим препаратом, разрешенным к применению при ХПРС, стал анти-IL-4R α (дупилумаб) [218]. Полностью человеческое моноклональное антитело для лечения ХПРС, специфически связывающееся с субъединицей рецептора IL-4R α , блокирующее сигнализацию IL-4 и IL-13, ингибирующее синтез IgE и ответ, вызванный цитокинами/хемокинами. ГИБТ терапия хорошо себя зарекомендовала при устойчивых формах ХПР, когда системная терапия кортикостероидами или хирургическое вмешательство не позволяют адекватно контролировать заболевание. Анти- IL-4R α временно увеличивает концентрацию

эозинофилов в крови за счет ингибирования эотаксина-3, что приводит к отсутствию миграции эозинофилов из периферической крови в ткань полипов. Подкожный дупилумаб демонстрирует нелинейную фармакокинетику, опосредованную мишенью, с более чем дозо-пропорциональным увеличением экспозиции (восьмикратное увеличение дозы с 75 до 600 мг привело к 30-кратному увеличению системной экспозиции). После начальной подкожной дозы 600 мг дупилумаба, C_{max} 70,1 мкг/мл достигается примерно через неделю после введения дозы. Стабильные концентрации достигаются к 16 неделе после введения 600 мг в качестве начальной дозы и 300 мг поддерживающей дозы. В ходе клинических испытаний средние равновесные минимальные концентрации варьировались от 73,3 мкг/мл до 79,9,4 мкг/мл для 300 мг, вводимых каждые 2 недели, и от 173 мкг/мл до 193 мкг/мл для 300 мг, вводимых еженедельно. Подкожный дупилумаб имеет предполагаемую биодоступность около 64%. Согласно данным исследований фазы III у пациентов с умеренно-тяжелым атопическим дерматитом, не было никаких изменений фармакокинетики дупилумаба во время длительного (до 68 недель) лечения. Концентрация дупилумаба ниже у пациентов с более высокой массой тела, но корректировка дозировки в зависимости от массы тела, по-видимому, не требуется. Пол и возраст, по-видимому, не влияют на фармакокинетику дупилумаба в клинически значимой степени. Влияние печеночной или почечной недостаточности на фармакокинетику дупилумаба не изучалось, однако не ожидается, что дупилумаб будет подвергаться значительной печеночной или почечной элиминации. Кроме анти-IL-4R α , разработан также препарат ГИБТ действующий путем связывания Fc-рецепторов тучных клеток и базофилов и снижающий общий уровень IgE в сыворотке (омализумаб) [218]. Существуют и другие моноклональные антитела, к примеру анти-ИЛ-5 (меполизумаб), который регулирует активность эозинофилов, снижает количество эозинофилов в крови и тканях. Генно-инженерная биологическая терапия дала возможность пациентам с устойчивым к инГКС вариантам заболевания добиться качества жизни сопоставимого со здоровыми индивидами [336].

Однако, данный вид терапии в настоящее время возможен лишь для пациентов с Th2+ фенотипом, для пациентов с устойчивыми Th2– формами ХПРС по–прежнему отсутствуют возможности для достижения удовлетворительного качества жизни и ГКС остаются основным средством лечения для пациентов этой группы [207]. Глюкокортикостероиды применяемые как системно, так и топически эффективно уменьшают иммунное воспаление в слизистой синоназальной области, и являются препаратами первой линии для лечения пациентов с ХПРС как при Th2+, так и при Th2– фенотипе. Неспецифическая иммуносупрессивная терапия ГКС подтверждена широким рядом международных рандомизированных исследований. Вследствие высокой частоты рецидивов полипоза, базовый подход для достижения ремиссии ХПРС по–прежнему включает комбинацию неспецифической иммуносупрессии глюкокортикостероидами и оперативного лечения. Данный подход приводит к уменьшению объема полипозной ткани и в 80% случаев предотвращает рецидив после хирургических вмешательств [214]. Терапию инГКС часто используют совместно с хирургическим лечением ХПРС. Оперативное лечение дает доступ инГКС широко проникать на слизистую ОНП при коморбидных заболеваниях. После проведения оперативного лечения инГКС имеют доступ к глубоким полостям решётчато лабиринта, клиновидной пазухи, гайморовым пазухам [222]. Эффективность ГИБТ хорошо известна как у неосложненных, так и у устойчивых форм ХПРС. Основной вопрос заключается в том, обеспечивают ли биологические препараты такую же эффективность лечения, как эндоскопическая хирургия околоносовых пазух с инГКС. Все врачи (включая отоларингологов) склонны предлагать терапевтические варианты, основанные как на их профессиональной подготовке, так и на методах лечения, которые они сами могут предложить пациенту. Поэтому врачи терапевтических специальностей, первично контактирующие с пациентом, всегда стремятся предложить ГИБТ вместо хирургического лечения [218]. Эффективность эндоскопической хирургии по сравнению с биологическими препаратами недавно изучалась в многоцентровом проспективном когортном исследовании. Пациенты были разделены на группы, получавших эндоскопическую хирургию, дупилумаб,

меполизумаб или омализумаб. Оценивались различные объективные и субъективные показатели. Пациенты, прошедшие эндоскопическую хирургию, продемонстрировали значительно более выраженные улучшения по качеству жизни (SNOT-22) и более высокое уменьшение объема полипозной ткани по сравнению с дупилумабом ($p < 0,05$, $p < 0,001$) и омализумабом ($p < 0,001$ и $p < 0,001$). Исследование показало сопоставимые улучшения в распознавании запахов между теми, кто получал эндоскопическую хирургию и все биологические препараты ($p > 0,05$). Уменьшение показателей шкалы SNOT-22 было сопоставимо между группами эндоскопической хирургии и дупилумабом ($p = 0,21$), уменьшение объема полипозной ткани было значительно ниже в группе функциональной хирургии по сравнению с группами дупилумаба ($p < 0,001$) и меполизумаба ($p < 0,001$) [170,229]. Очевидно, что эндоскопическая хирургия быстро обеспечивает значительное уменьшение объема полипозной ткани по сравнению с дупилумабом и создает анатомический доступ инГКС к слизистой оболочке околоносовых пазух, улучшая качество жизни пациента. Зачастую пациенты нарушают как прием инГКС так и уколы ГИБТ, получая рецидивы полипозного процесса, хирургия позволяет добиться быстрого результата, даже при плохом комплаенсе с пациентом. Эндоскопическая хирургия может выполняться без госпитализации, позволяя проводить амбулаторное вмешательство в симптоматических случаях рецидива [303,344].

1.6 Перспективы терапии коморбидных и устойчивых форм ХПРС

Специфические пути лечения ХПРС с использованием ГИБТ являются крайне ресурсоемкими, не являясь бережливыми медицинскими технологиями, они увеличивают затраты здравоохранения без сопоставимого повышения эффективности медицинской услуги [244]. Поиск и разработка новых простых мишеней и путей воздействия на них является перспективным направлением для научной деятельности. Достижению ремиссии при ХПРС может препятствовать низкая концентрация инГКС в эффекторном звене и короткое время действия мометазона в интерстиции полипозной или гипертрофированной ткани. Одним из

главных условий для ЛС, применяемых пациентами, является достижение хорошей эффективности и специфичности вместе с низкой токсичностью и рисками развития осложнений. Кроме того, очевидна потребность в недорогих и практичных рецептурах для массового клинического использования. Этим требованиям отвечают топические глюкокортикостероиды демонстрирующие наиболее эффективные противовоспалительные результаты лечения [212]. Эффективность применения неспецифической иммуносупрессии (инГКС) при риносинуситах, опосредована на уровне блокирования инициации путей передачи воспалительных сигналов (NF- κ B, MAPK и JAK-STAT), реализовывая стандартные противовоспалительные каскады с прогнозируемыми тканевыми реакциями. Эффекты инГКС проявляются вне зависимости от фенотипической формы полипоза, определяя популярность, простоту и безопасность их применения. Для преодоления лекарственной устойчивости следует повысить их биодоступность для структур ОНП, этого можно достигнуть модификацией фармакокинетики инГКС [362]. Модификация фармакокинетики может быть достигнута изменением дозировок и режима применения ЛС. Разработка методики терапевтического лекарственного мониторинга инГКС, может позволить создать новые эффективные протоколы и режимы терапии с использованием инГКС. Клиническая необходимость при вторичных формах обусловлена возникновением ситуаций, когда вследствие кондуктивных препятствий экспозиции инГКС, максимальная (разрешенная) нагрузочная доза не обеспечивает достижение минимальной активной концентрации инГКС [403]. Практическая необходимость оценивать целевые значения интерстициальной концентрации инГКС, определяет потребность в разработке методов лекарственного мониторинга инГКС. Терапевтические средства для ХПРС должны проникать в ткани и внеклеточный матрикс, чтобы достичь клеток-мишеней. Затруднение поступления инГКС в ткани, особенно в случае солидных полипов, серьезно ограничивает общую эффективность лечения. Полипозная ткань содержит неоднородную и извилистую сосудистую сеть с высоким интерстициальным давлением, повышенной вязкостью крови. Следовательно, молекулы должны диффундировать против этого градиента

давления, чтобы проникнуть к терапевтическим мишеням как со стороны сосудистого русла, так и со стороны внешней среды [364]. Основным фактором, определяющим скорость диффузии через полипозную ткань, является размер молекулы. Следовательно, большие макромолекулы (используемые при ГИБТ), плохо диффундируют, объясняя, почему большие массы полипов затруднительны для лечения с помощью ГИБТ и перспективны для терапии сиГКС/инГКС [368]. Наличие лекарственного мониторинга инГКС, позволит разработать новые эффективные протоколы и режимы повышенной эффективности без превышения рекомендованных (максимальных) нагрузочных доз.

Еще одним направлением преодоления устойчивости ХПРС может является поиск эксципиентов, увеличивающих локальную биодоступность инГКС, с целью снижения их дозировки и одновременным повышением биодоступности [368]. Модификация фармакокинетики может быть достигнута изменением как проницаемости биологических мембран для инГКС в месте введения, так и трансформацией распределения лекарственного средства из локального места действия. После поступления в полость носа и ОНП лекарственные соединения частично распределяются в объеме мукоцилиарной слизи, частично поступают в нижние отделы ВДП, что приводит к снижению концентрации лекарственного средства в слизистой [362,403]. Снижение концентрации связано с потерей лекарственного средства за счет постоянного оттока насыщенной мукоцилиарной слизи в пищеварительный тракт, частично за счет испарения ЛС вместе с мукоцилиарной слизью, кроме того, постоянный синтез новой слизи без присутствия ЛС снижает концентрацию действующего вещества. Локальная концентрация ЛС в слизистой будет зависеть от того, насколько хорошо оно распределяется в тканевые участки (при патологии находящиеся в измененном состоянии). Для увеличения концентрации ЛС в мукоцилиарной слизи перспективно использовать средства, замедляющие мукоцилиарную механику (уряжающие биение ресничек), вещества модифицирующие физико– химические свойства самой слизи (растворители гелей/золей), увеличивающие растворимость

ЛС в объеме слизи, для лучшей экспозиции ЛС, а также усилители проницаемости (УП) увеличивающие проницаемость слизистой для ЛС [371]. Наиболее перспективным усилителем проницаемости в настоящее время может выступать мочевины [403]. УП были протестированы с помощью перорального и назального введения и в меньшей степени с помощью легочного, буккального, глазного и вагинального пути. Сложности создания и применения УП состоят в том, чтобы понять и контролировать действие УП в динамической среде, наблюдаемой в полости носа, легких, желудочно–кишечном тракте и полости рта (где присутствует мукоцилиарный клиренс) [372]. Возможно, что для повышения эффективности УП требуются инженерные технологии, которые смогут локализовать УП в целевом эпителии. В настоящее время акцент при исследовании УП остается на открытии новых УП, которые улучшают эффективность и безопасность устоявшихся ЛС. Открытие новых УП, которые действуют через сложные параклеточные механизмы без травматизации слизистой оболочки, улучшая эффективность введения ЛС является перспективным направлением улучшения лечения топическими средствами (инГКС). Необходимо, чтобы химическое вещество было в состоянии достичь эффективной концентрации в локальном анатомическом образовании и обеспечить значительную движущую силу для проникновения ЛС в интактную слизистую. Для проведения исследований, изучающих доставку и стабилизации УП в динамической среде, необходимо разработать биологическую модель, позволяющую объективно оценивать концентрацию инГКС в реальном времени в условиях наличия мукоцилиарного клиренса как *in vivo*, так и *in vitro*, производить численное моделирование концентрации инГКС в норме и при патологии в пораженной ткани [245].

Системный путь в настоящее время используется для введения моноклональных антител людям, однако он приводит к очень низким концентрациям моноклональных антител и подвергает остальной организм потенциальной токсичности и серьезным побочным эффектам [170]. Ингаляционный путь поступления МА потенциально безопасен, поскольку такая

доставка антител может увеличить их воздействие и, следовательно, обеспечить целевой подход к предоставлению антителам возможности для ингибирования цитокиновых путей, что может быть лучше при лечении пациента, страдающего коморбидной астмой [245]. Классический метаболизм моноклональных антител представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Метаболизм моноклональных антител

По сравнению с подкожным введением, ингаляция может обеспечить более быстрое начало действия при более низких дозах, чем системное лечение, и может быть пригодна для использования у более широкого круга пациентов. Это также может снизить потенциальную токсичность, связанную с системным воздействием. Фактически, есть доказательства того, что доставка антител через дыхательные пути осуществима, эффективна и хорошо переносится, что приведет к устойчиво высоким уровням накопления молекул, сохраняющих свои физические и иммунологические свойства в тканях, с очень медленной абсорбцией небольших количеств антител в кровообращение. Разработка аэрозольных антител для

доставки в ткани является возможностью, рассматриваемой с реальным интересом главным образом потому, что слизистые верхних дыхательных путей имеют очень большую площадь поверхности и высокую скорость перфузии [218]. Судьба лекарств после доставки через дыхательные пути зависит от места их депонирования в легких. Однако проникновение в кровь моноклональных антител, доставленных через слизистые, происходит медленно и плохо, при этом биодоступность препарата составляет от 1 до 10% от вдыхаемой дозы [277]. Учитывая скорость удержания макромолекул в слизистой после доставки через дыхательные пути, крайне важно четко определить патофизиологические механизмы действия антигена и нацеливаться только на антигены, активные в слизистых, для достижения терапевтического эффекта. Еще одним вопросом использования моноклональных антител в качестве ингаляционных терапевтических средств, является иммуногенность. Было высказано предположение, что вдыхание полноразмерных моноклональных антител может быть менее иммуногенным, чем их парентеральное введение. Фактически, белковые агрегаты, образующиеся в ответ на различные стрессы, могут повышать иммуногенность и стимулировать выработку потенциально нейтрализующих антител к лекарственным препаратам в крови. Клетки эпителия, экспрессируют FcRn, улучшая и способствуя эффективному всасыванию антител, доставленных в легкие. Однако, учитывая небольшие объемы жидкости при ингаляционном введении, только антитела с очень высокой дозовой активностью подходят для доставки в ингаляционной форме [336].

1.7 Заключение по обзору литературы

Чтобы оценить, следует ли внедрять терапию ГИБТ, ее затраты и результаты для здоровья необходимо сравнить с затратами и результатами для здоровья соответствующих групп сравнения на определенной популяции пациентов [183]. Оценка эффективности затрат часто обобщается как коэффициент эффективности затрат (ICER). ICER выражает связь между разницей в затратах и разницей в результатах для здоровья (или эффектах) между исследуемыми альтернативными методами лечения в соответствии с формулой:

$$ICER = \frac{(C_T - C_C)}{(E_T - E_C)} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

где C_T (E_T) — средние затраты (эффекты), связанные с новым лечением, а C_C (E_C) — средние затраты (эффекты), связанные со стандартной терапией. Если ΔC отрицательно, а ΔE положительно (лечение доминирует над стандартной терапией), новое лечение явно экономически эффективно. Точно так же, если ΔC положительно, а ΔE отрицательно, новое лечение явно экономически неэффективно, поскольку оно и более затратно, и менее эффективно. Таким образом, нет необходимости рассчитывать ICER в случаях, когда технология дает положительные результаты для здоровья при более низкой стоимости. ICER необходимо рассчитать и сравнить с пороговым значением или готовностью платить за единицу эффекта. Например, порог в 10 000 рублей означает, что ожидается потеря 1 единицы эффекта на каждые 10 000 рублей, которые лицо, принимающее решение, должно найти, сокращая другие виды лечения для адаптации к новой и более дорогой технологии. Если ICER для новой технологии будет ниже порогового значения, то возможность внедрения нового лечения перспективна. Альтернативой является выражение результатов в виде чистой денежной выгоды (NMB):

$$NMB = \lambda(E_T - E_C) - (C_T - C_C)$$

В NMB результаты перегруппировываются для оценки эффектов лечения в денежном выражении, где λ — пороговое значение. Если NMB положительно, это означает, что стоимость эффекта нового лечения больше, чем понесенные затраты, и лечение должно быть принято. Как отмечалось ранее, ICER необходимо сравнить с пороговым значением или готовностью платить за единицу эффекта, чтобы установить, является ли перспективное лечение экономически эффективным. Год жизни с поправкой на качество (QALY) является мерой ценности результатов в отношении здоровья. Поскольку здоровье является функцией качества жизни и ее продолжительности, QALY был разработан как попытка объединить значения этих параметров в единый индекс. QALY часто используемая мера результата в экономических оценках. QALY объединяет время, прожитое в состоянии здоровья,

и качество жизни. С помощью этой меры время, проведенное в состоянии здоровья, взвешивается с поправкой на качество или полезности, от 0 (смерть) до 1 (полное здоровье). Таким образом, один QALY эквивалентен одному году с полным здоровьем. Поскольку QALY является общим результатом здоровья, лечение, продлевающее жизнь или улучшающее качество жизни, связанное со здоровьем, можно сравнивать с той же мерой. Кроме того, возможно экономическое сравнение различных методов лечения, что делает QALY полезным показателем в экономических оценках, проводимых для информирования о административных решениях относительно распределения общих ресурсов здравоохранения [353].

$$QALY_{conv} = \sum_{t=1...T} \sum_{s=1...S} p_{st} V(H_{st}) (1+r)^{t-1},$$

p_{st} – вероятность, что пациент войдет в состояние здоровья H_s во времени t ; $V(H_{st})$ – мера ценности или предпочтения, приписанная пациенту в состоянии H_s во времени t ; $(1+r)^{t-1}$ – дисконтирующий фактор, введенный для приведения $V(H_{st})$ к рассматриваемому состоянию, в котором r – коэффициент, отражающий временные предпочтения относительно исходов болезни; S – число отдельных возможных для данного пациента состояний здоровья; T – временной горизонт. В настоящее время в Российской Федерации нет фиксированного значения или официального диапазонов QALY, ICER и NMB, поэтому даже приблизительный расчёт показателей для оценки экономического обоснования применения ГИБТ затруднен [186].

Препараты ГИБТ позволяют добиться ремиссии заболевания у 87% устойчивых форм Th2+ хронического полипозного риносинусита [224]. Биологические препараты, очень эффективны при использовании у пациентов с Th2+ типом воспаления. ГИБТ приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов с такими коморбидными заболеваниями, как астма и атопический дерматит, которые не реагируют на базовую терапию. Поскольку частота использования этих препаратов растет, а список показаний расширяется, крайне важно рационально оценивать необходимость использования препаратов ГИБТ у пациентов с ХПРС учитывая показания, возможности хирургии, стоимость и

клинические рекомендации. Обзор нормативных актов как в Соединенных Штатах, так и в Европейском союзе указывает на использование ГИБТ «в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых пациентов с недостаточно контролируемым хроническим риносинуситом с носовым полипозом» при Th2+ типе воспаления [224]. Некоторые нормативные акты применяют иной подход к своим рекомендациям по лечению, изложив список критериев для биологических препаратов (EUFOREA) [285]. Эти критерии включают доказательства воспаления Th2+ типа, системные кортикостероиды $\geq$ двух раз в год, значительное ухудшение качества жизни, значительную потерю обоняния и диагностику сопутствующей астмы. Пациентам, перенесшим операцию, необходимо набрать три из этих критериев для соответствия требованиям применения биологических препаратов. Пациентам без предшествующей операции необходимо четыре из вышеуказанных критериев. Авторы этих рекомендаций отмечают, что биологические препараты следует рассматривать только у пациентов с тяжелым течением ХПРС и астмы. Применение ГИБТ в качестве терапии первой линии без первичной попытки лечения ХПРС интраназальными стероидами считается использованием не по назначению [227]. Необходимо сопоставить объективные правовые, клинические и этические особенности использования ГИБТ при первично выявленном ХПРС и альтернативной возможности проведения хирургического вмешательства [246].

Позиционные документы предлагают некоторые указания по правильному использованию ГИБТ при ХПРС [227,228]. Однако, рекомендации часто носят расплывчатый характер и быстро меняются. Очевидно, что рекомендации должны претерпевать изменения со временем, по мере развития научного обоснования патофизиологии заболевания. Доступная научная база показывает, что эндоскопическая хирургия околоносовых пазух по крайней мере так же эффективна, как биологические препараты, в отношении контроля симптомов, оценке качества жизни и в снижении показателей шкал компьютерной томографии (Lund–Maskay). Хотя хирургическая помощь может быть лучше на уровне популяции, необходимо рассматривать каждого пациента в отдельности. Пациенты могут иметь сопутствующие заболевания, такие как плохо контролируемая астма,

которая приведет к тому, что ГИБТ будет более рациональна, чем хирургическое вмешательство [240]. Применение ГИБТ при лечении пациентов с ХПРС, зачастую происходит у устойчивых случаев заболевания. Однако недавние исследования изучали использование ГИБТ в расширенных популяциях пациентов, включая неосложненные формы ХПРС. Тенденция в научных публикациях предполагает будущий переход к использованию ГИБТ в качестве терапии первой линии для всех пациентов с ХПРС [283]. Существует несколько факторов против рутинного использования ГИБТ у всех пациентов с ХПРС. Обнаружено, что эндоскопическая хирургия околоносовых пазух обеспечивает схожую по сравнению с хирургическим лечением эффективность по качеству жизни для лечения этих групп пациентов [284]. Сравнивая методы лечения со схожей эффективностью, мы не можем игнорировать стоимость. Система здравоохранения, должна быть уверена, в рекомендации методов, не слишком дорогих для отдельных пациентов или создающих чрезмерную нагрузку на систему здравоохранения РФ. Несмотря на убедительные доказательства эффективности ГИБТ в лечении устойчивых форм ХПРС, такие факторы, как стоимость и схожая по сравнению с хирургическим лечением эффективность по качеству жизни, показывают необходимость продолжения поиска эффективных и сопоставимых по стоимости с терапией инГКС методик лечения как устойчивых, так и неосложненных форм ХПРС [285]. Также лечение ГИБТ не направлено против инфекционных агентов, провоцирующих антигенный ответ, в то время как хирургическое воздействие быстро устраняет источник бактериального воспаления и как следствие длительно уменьшает антигенную нагрузку (отсутствуют продукты жизнедеятельности живых и фрагменты погибших колоний бактерий), способствуя долгосрочному отсутствию факторов образования полипов и проявлений клинической симптоматики. Хирургическая модификация анатомии придаточных пазух носа у пациентов, обеспечивает быстрое улучшение качества жизни и реализует возможность для обеспечения широкой экспозиции топических глюкокортикостероидов на слизистую околоносовых пазух в отличие от ГИБТ, не оказывающей позитивного воздействия на аэродинамические

показатели [353]. Несоблюдение врачебных рекомендаций у пациентов, принимающих ГИБТ является не модифицируемой проблемой, при этом хирургическое вмешательство обеспечивает гораздо большую долгосрочную перспективу улучшения качества жизни у пациентов с низким комплаенсом [376]. Потенциальные побочные эффекты ГИБТ плохо изучены. Первоначальные исследования показали приемлемый профиль безопасности, однако появились объективные данные наличия более высокой частоты конъюнктивита и увеличение веса. Долгосрочные данные по безопасности для биологических препаратов отсутствуют, поэтому существует возможность появления серьезных непредвиденных побочных эффектов. Современная научная литература предполагает, что лечение должно быть пожизненным, чтобы оставаться эффективным. Исследования, сравнивающие эндоскопическую хирургию околоносовых пазух с различными биологическими препаратами, показали сопоставимые общие показатели качества жизни с биологическими препаратами, при этом обеспечивая значительно более низкие ожидаемые пожизненные расходы. Стоимость ГИБТ чрезвычайно высока как по сравнению с мототерапией инГКС, так и при комбинации инГКС с оперативным лечением [225].

Препараты ГИБТ в основном рекомендованы пациентам с Th2+ типом воспаления, которых по данным литературы не более 60%, при использовании ГИБТ у пациентов с другими фенотипами положительная динамика от лечения отсутствует, что выдвигает повышенные скрининговые критерии для ее назначения, а также оставляет 40% пациентов с Th2– профилем без возможности получения ГИБТ. Научные данные показывают наличие до 35% устойчивости к ГИБТ при повторном ее использовании. Такие результаты могут поставить использование ГИБТ в ряд «резервных» препаратов, по аналогии с резервными антибактериальными препаратами, использующимися в крайних случаях, ввиду развития устойчивости к ним. Кроме того, отсутствует информация о передаче антител к препаратам ГИБТ от матери к плоду и передача генетической информации иммунитета плоду. В случае выработки передающегося иммунитета к ГИБТ, использование данных препаратов может стать затруднительным.

Препараты ГИБТ демонстрируют неоспоримую эффективность в лечении устойчивых форм хронического полипозного риносинусита. Однако использование препаратов ГИБТ должно оставаться компонентом эффективного лечения для пациентов с устойчивыми формами ХПРС, а в настоящее время для пациентов с устойчивым Th2+ типом воспаления [218]. Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и топические глюкокортикостероиды демонстрируют сопоставимую эффективность и существенно более низкую стоимость, чем биологические препараты. Уже внедрены системы улучшения доставки инГКС, стенты выделяющие топические глюкокортикостероиды, которые можно устанавливать, как для консервативного лечения, так и после хирургического лечения ХПРС [225]. Это опосредует совершенствование терапии ХПРС с помощью глюкокортикостероидов, разработку режимов дозирования с низким содержанием инГКС, малым количеством нежелательных реакции и высоким клиническим эффектом при неосложненных формах и режимов дозирования, направленных на преодоление устойчивости устойчивых форм [263]. Для реализации этих задач необходима разработка методики лекарственного мониторинга инГКС, которая обеспечит потенциальный путь объективизации показаний для назначения/отмены ГИБТ, повысит результативность стандартной терапии инГКС обоснованием возможности повышения нагрузочных доз инГКС [276].

Еще одним направлением достижения ремиссии как неосложненных, так и устойчивых форм ХПРС является поиск веществ (эксципиентов) модифицирующих фармакокинетику уже существующих лекарственных форм, увеличивающих локальную концентрацию инГКС повышением проницаемости их барьеров. Для реализации задач по разработке как методики лекарственного мониторинга инГКС, так и поиска усилителей проницаемости инГКС необходимо создание лабораторной, биологической модели хронического полипозного риносинусита в качестве которой могут выступать фрагменты тканей, полученных в ходе эндоскопической хирургии околоносовых пазух [280].

Методика лекарственного мониторинга инГКС потребует разработки

способов забора инГКС содержащей интерстициальной жидкости. Специфика способов забора интерстициальной жидкости должна обеспечивать возможность забора жидкости как *in vitro*, так и *in vivo*. Устойчивые формы ХПР приводят к значительным затратам на хирургические расходные материалы и лекарственное обеспечение при оказании помощи пациентам этой группы. Оптимизировать затраты возможно ранней верификации данных форм и организацией высокопоточного центра лекарственной терапии. Для успешной идентификации вторичных устойчивых форм необходим набор как скрининговых (клинических) приемов, так и объективные методов лабораторного лекарственного мониторинга терапии инГКС. Такой подход позволит достигать стабильную ремиссию заболевания и снизит применение моноклональных антител. По мере эволюции методов терапии ХПРС, необходимо гарантировать предоставление пациентам наилучшего метода помощи без возможных осложнений и рисков развития нежелательных побочных реакций [235].

Несмотря на достижения в терапии полипоза, за последние годы устойчивость к инГКС остается на уровне 38% [259]. Иммуновоспалительные научные подходы поддерживают ученых в разработке и клиническом применении генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), блокирующей выработку или местное действие цитокинов, поддерживающих воспалительные реакции. Успешное использование ГИБТ при персонализированной терапии заболеваний легких и воспалительных заболеваний другой локализации позволяет добиваться ремиссии у большинства устойчивых пациентов [214]. Задачей современного этапа лечения ХПРС является изучение объективных концентраций инГКС в полипозной ткани, при различных временных и нагрузочных режимах использования инГКС. Необходимо разработать режимы дозирования с низким содержанием инГКС, малым количеством нежелательных реакции и высоким клиническим эффектом [301]. Оптимизация использования инГКС и ГИБТ на основе лекарственного мониторинга инГКС даст возможность пациентам находиться на базовой терапии в течении долгого времени, без развития устойчивости и отсутствия нежелательных побочных реакций. Разработка методики лекарственного мониторинга инГКС

позволит усовершенствовать критерии для назначения или отмены ГИБТ, повысит результативность стандартной терапии инГКС, обоснует необходимость «бережливых», центров терапии ХПРС с использованием ГИБТ [249,311].

2.1 Общая характеристика пациентов различных групп исследования

В исследование включены 447 пациентов с ХПРС, ($n=447$ средний возраст $49,29 \pm 1,36$ г., ИМТ= $31,99 \pm 0,89$ кг/м²., женщин: 252 чел.– 52,83%, мужчин: 195–40,88%).

Для выполнения поставленных задач, исследование было разделено на этапы, в каждом из которых формировались различные группы исследования.

На первом этапе для выявления степени влияния коморбидных заболеваний на формирование устойчивых к терапии интраназальными глюкокортикостероидами форм ХПРС, выполняли оценку корреляционных связей между показателями лабораторно–инструментальных методов обследования в группах с ХПРС; ХПРС и бронхиальной астмой; ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией.

I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ



ОЦЕНКА РОЛИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ		
ХПРС $n=447$ человек		
2В $n=79$ (17,67%) ХПРС + бронхиальная астма	1А $n=296$ чел. (65,21%) ХПРС	3С $n=72$ (16,1%) ХПРС +бронхиальная астма +артериальная гипертензией

Схема 1 – Распределение пациентов по группам 1–А, 2–В, 3–С

Стратификацию на исследуемые группы на первом этапе выполняли после оценки анамнеза наличия коморбидной внутренней патологии в основной группе таблица 1.

Таблица 1 –Анамнестические данные в группах 1–А, 2–В, 3–С.

Группа	Анамнез Астма (%)	Анамнез ГБ (%)	Анамнез ИБС (%)	Анамнез МС (%)	Анамнез ГЭРБ (%)	Анамнез СОНАС (%)
1–А	–	–	8,68	30,67	10,53	9,98
2–В	34,11	–	8,09	29,83	15,64	11,7
3–С	34,34	40,54	7,24	29,87	13,37	10,83
Среднее	34,22	40,54	8,01	30,12	13,18	10,83

Примечание: –достоверных различий между пациентами исследуемых групп по анамнезу ИБС, анамнезу МС, анамнезу ГЭРБ, анамнезу СОНАС нет.

1–А группа– пациенты с ХПРС (n=296, 65,21% от общей группы, средний возраст $46,32 \pm 2,53$ г., ИМТ= $24,58 \pm 0,32$ кг/ м2., женщин: 168– 66,66%, мужчин: 128–84,61%);

2–В группа– пациенты с ХПРС и бронхиальной астмой (n=79, 17,67% от общей группы, средний возраст $52,12 \pm 1,94$ г., ИМТ= $34,8 \pm 0,85$ кг/ м2., женщин: 44 чел.–17,46%, мужчин: 35 чел.–84,61%);

3–С группа– пациенты с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией (n=72, 16,1% от общей группы, средний возраст $49,43 \pm 2,14$ г., ИМТ= $36,6 \pm 0,53$ кг/ м2., женщин: 40 чел.–15,87%; мужчин: 32 чел.–84,61%).

Таблица 2 – Сравнение анамнестических данных в группах 1–А, 2–В, 3–С.

Группа	Анамнез терапии инГКС (%)	Анамнез терапии иГКС (%)	Анамнез терапии сиГКС (%)	Анамнез терапии ГИБТ (%)	Анамнез терапии монтелукастом (%)	Анамнез операций по поводу ХПРС (%)
1–А*	76,35	32,54	40,51	0,43	19,61	21,17
2–В*	82,75	42,76	41,22	1,34	42,85	25,14
3–С*	85,98	61,34	57,41	1,34	67,91	32,57
Среднее	81,69	45,54	46,71	1,03	43,45	26,29

Примечание: * –достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп ($p < 0,05$).

На втором этапе исследования выполняли разделение пациентов общей группы (n=447) на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы, на основе анамнестических данных о длительности ремиссии при приеме инГКС за последние 5 лет и результатов эндоскопической шкалы, лучевой шкалы Lund–Maskay, опросника SNOT–22, пиковых концентраций мометазона фуората в интерстициальной жидкости у пациентов с ХПРС.

II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ



РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ		
ХПРС n=447 человек		
Чувствительная n=207 чел. (46,3%)	Зависимая n=115 чел. (25,72%)	Устойчивая n=125 чел. (27,96%)

Схема 2 – Распределение пациентов на группы: чувствительные, зависимые, устойчивые формы

Таблица 3 – распределение пациентов на основе анамнестических данных об эффективности тГКС с указанием значений SNOT–22, Lund–Maskay, NPS при отмене тГКС (фаза обострения)

Показатель	Стабильность при низкодозовых курсах инГКС	Стабильность при рекомендованных дозах инГКС	Нестабильность при высокодозовых курсах инГКС
Количество пациентов	207 чел 46,3%	115 чел 5,72%	125 чел 27,96
SNOT–22	86,66±0,58	91,34±0,89	104,24±0,68
Lund–Maskay	21,47±0,78	21,04±0,81	22,14±0,9
NPS	4–16,49±0,757	4–13,24±0,9–	4–14,61±0,34
	6–55,17±0,68	6–65,49±0,03	6–54,8±0,36
	8–28,02±0,79	8–30,26±0,08	8–30,54±0,57

Примечание: достоверные различия между пациентами стабильными при низкодозовых курсах инГКС, пациентами стабильными при рекомендованных дозах инГКС и пациентами нестабильными при высокодозовых курсах инГКС составляют ($p<0,01$). Полные данные представлены в главе Лекарственный мониторинг инГКС

Сравнение существующих лекарственных средств усилителей проницаемости слизистой носа для интраназальных глюкокортикостероидов проводилось в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. С помощью методики микродиализа нативных тканей получали интерстициальную жидкость из носовых полипов (n=38 фрагментов полипов полученных в процессе полипотомии) при аппликации различных усилителей проницаемости.

СРАВНЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ– КАНДИДАТОВ НА РОЛЬ УСИЛИТЕЛЕЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ДЛЯ инГКС		
1a n=38 фр. (8,5%) аппликация инГКС и мочевины	2b n= фр. (8,5%) аппликация инГКС и ипратропия бромида	3с n= фр. (8,5%) аппликация инГКС и дупилумаба

Схема 3 – Распределение пациентов на группы сравнения усилителей проницаемости: 1А аппликация инГКС и мочевины, 2В аппликация инГКС и ипратропия бромида, 3С аппликация инГКС и дупилумаба

1а группа– фрагменты тканей от пациентов с ХПРС на которые в эксперименте производилась аппликация инГКС и мочевины;

2b группа– фрагменты тканей от пациентов с ХПРС на которые в эксперименте производилась аппликация инГКС и ипратропия бромида;

3с группа– фрагменты тканей от пациентов с ХПРС на которые в эксперименте производилась аппликация инГКС и дупилумаба.

На третьем этапе проводили оценку эффективности применения различных методов достижения ремиссии ХПРС, пациентов стратифицировали в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, инГКС И ГИБТ	
ХПРС n=447 человек	
Пациенты с ХПРС с	Пациенты с ХПРС Th2 –
Ia n=40(8,94%) Оперативное лечение 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза	Ib n=34(7,6%) Оперативное лечение 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза
IIa n=38(8,5%) 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза	IIb n=35(7,82%) 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза
IIIa n=42(9,39%) 1 доза 3 раза в день 300 мкг суточная доза	IIIb n=35(7,82%) 1 доза 3 раза в день 300 мкг суточная доза
IVa n=42(9,39%) 2 дозы 3 раза в день 600 мкг суточная доза	IVb n=34(7,6%) 2 дозы 3 раза в день 600 мкг суточная доза
Va n=33(7,38%) 1 доза 4 раза в день 400 мкг суточная доза	Vb n=36(8,05%) 1 доза 4 раза в день 400 мкг суточная доза
VIa n=45(10,06%) Дупилумаб 300.0 мг., 1 раз в 2 недели	VIb n=33(7,38%) 2 дозы 4 раза в день 800 мкг суточная доза

Схема 4 – Распределение пациентов на группы сравнения в зависимости от схемы применяемой терапии

При выявлении в группах исследования Th2+ воспаления, пациентам назначалась генно–инженерная биологическая терапия (дупилумаб –подкожно–300.0 мг., 1 раз в 2 недели, общий курс 6 месяцев).

Стратификация пациентов на Th2 положительный тип воспаления проводилась с учетом следующих критериев (в соответствии с EPOS/EUFOREA 2023):

1. Признаки T2–воспаления: число эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкол или общий IgE ≥ 100 МЕ/мл²
2. Потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов или противопоказания к их применению: ≥ 2 курсов в год или долгосрочное (более 3 месяцев).
3. Статистически значимое снижение качества жизни: SNOT–22 ≥ 40

4. Значимое снижение обонятельной функции: тест на аносмию (оценка в зависимости от результатов теста).

5. Диагностирование сопутствующей бронхиальной астмы: бронхиальная астма, по поводу которой требуется регулярное применение и ингаляционных глюкокортикостероидов.

Таблица 4 – Характеристика пациентов в группах лечения

Группа	Пациенты с ХПРС Th2 +	Группа	Пациенты с ХПРС Th2 –
Ia	n=40, 8,94%, 49,72± 1,34 г., ИМТ=27,94± 0,34 кг/ м2.	Ib	n=34, 7,6%, 53,71± 1,53 г., ИМТ=36,28± 1,47 кг/ м2.
IIa	n=38, 8,5%, 61,21± 0,64 г., ИМТ=38,71± 1,24 кг/ м2.	IIb	n=35, 7,82%, 49,92± 0,23 г., ИМТ=21,97± 0,46 кг/ м2.,
IIIa	n=42, 9,39%, 39,78± 1,92 г., ИМТ=36,72± 0,69 кг/ м2.	IIIb	n=35, 7,82%, 51,43± 0,94 г., ИМТ=39,92± 0,58 кг/ м2.
IVa	n=42, 9,39%, 34,43± 0,85 г., ИМТ=27,25± 0,69 кг/ м2.	IVb	n=34, 7,6%, 44,34± 1,37 г., ИМТ=24,78± 0,83 кг/ м2.
Va	n=33, 7,38%, 53,92± 0,68 г., ИМТ=39,71± 0,36 кг/ м2.	Vb	n=36, 8,05%, 62,93± 0,69 г., ИМТ=21,72± 0,74 кг/ м2.
VIa	n=45, 10,06%, 43,71± 1,93 г., ИМТ=26,21± 0,86 кг/ м2.	VIb	n=33, 7,38%, 46,45± 1,85 г., ИМТ=42,75± 0,85 кг/ м2.

Таблица 5 – Стратификация пациентов на терапевтические группы в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

	Пациенты с ХПРС Th2 +				Пациенты с ХПРС Th2 –		
Группа	Ч чел.(%)	З чел. (%)	У чел.(%)	Группа	Ч чел.(%)	З чел.(%)	У чел.(%)
Ia	20(4,47)	11(2,4)	9(2,01)	Ib	17(3,8)	9(2,01)	8(1,78)
IIa	17(3,8)	9(2,01)	12(2,68)	IIb	14(3,1)	11(2,46)	10(2,23)
IIIa	19(4,25)	12(2,68)	11(2,46)	IIIb	15(3,3)	8(1,78)	12(2,68)
IVa	22(4,92)	10(2,23)	10(2,23)	IVb	16(3,5)	9(2,01)	9(2,01)
Va	13(2,9)	9(2,01)	11(2,46)	Vb	15(3,3)	9(2,01)	12(2,68)
VIa	23(5,1)	10(2,23)	12(2,68)	VIb	16(3,5)	8(1,78)	9(2,01)
Всего	114(25,5)	61(13,64)	65(14,54)	Всего	93(20,8)	54(12,08)	60(13,42)
Всего	240 (53,69)			Всего	207 (46,30)		

Примечание: Ч–чувствительная, З–зависимая, У–устойчивая формы.

Дексаметазоновый тест для изучения функциональной реакции оси глюкокортикоиды–цитокины. Дексаметазон** в/в капельно 8–12 мг на 200 мл физиологического р–ра 2 р/сут. Курс 6 дней. Либо Преднизолон** внутрь из расчета

0,5–1 мг/кг/сут. Курс 6–8 дней. С 8–10го дня дозу препарата постепенно снижают (на 5 мг ежедневно) до полной отмены. Критерии положительного теста– как минимум 2 из следующих критериев: полное или частичное восстановление обоняния, полное или частичное восстановления носового дыхания, сдвиг по шкале КТ ОНП Lund–Maskaу не менее 30% в сторону уменьшения баллов, уменьшение тканевой эозинофилии.

Диссертационное исследование выполнено на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВПО им. И. И. Мечникова, отделении оториноларингологии Ленинградской областной клинической больницы. Исследование биологического материала проводилось в центральной научно–исследовательской лаборатории ФГБОУ ВПО им. И. И. Мечникова и клинической лаборатории Ленинградской областной клинической больницы.

2.2 Методы исследования

В исследовании использовались: эндоскопия полости носа с оценкой по шкале NPS, оценка обоняния по шкале Loss of Smell (LoS), комплекс психологических (PHQ–9, GAD–7) опросников, опросник качества жизни при хроническом риносинусите (SNOT–22), оценка мукоцилиарного транспорта, передняя активная риноманометрия, компьютерная томография околоносовых пазух, исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) и ЭКГ (СМ ЭКГ)) и лабораторных (общеклинический анализ крови и мочи (в том числе количественное определение в интерстициальной ткани мометазона фууроата методом ВЭЖХ), биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, протеинограммы, липидограммы, количественное определение цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра) методов исследования. Обработка данных производилась комплексом компьютерных программ для обработки статистических данных. Все исследования проводились в стандартных

условиях, по единым методикам. Исследование является открытым одноцентровым, рандомизированное проспективное клиническим исследованием.

Диагноз ХПР устанавливался врачом оториноларингологом по совокупности на основе общепринятых критериев, разработанных целевой группой по риносинуситу и указанных в клинических рекомендациях, ИБС и ГБ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии, МС соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с метаболическим синдромом.

2.2.1 Бланковые методы исследования

Оценку качества жизни проводили с помощью теста SNOT–22. Тест SNOT–22 (Sino– nasal Outcome Test – Тест последствий риносинусита) содержит 22 позиции (нос, ухо, общее состояние, психологический статус) которые тематически объединены в бальную шкалу. Учитывая, насколько серьезна беспокоящая проблема, частоту ее проявления, пациента просят оценить каждый пункт в баллах (от 0 до 5.0) в соответствии с ее интенсивностью. 0 баллов – нет проблем, 1 балл – очень слабая проблема, 2 балла – слабая или незначительная проблема, 3 балла – умеренная проблема, 4 балла – серьезная проблема, 5 баллов – проблема хуже некуда. Тест позволяет дать количественную оценку качеству жизни. Тест SNOT–22 проводился на догоспитальном этапе, затем 16 недель (активный вызов пациента).

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Состояние сердечно–сосудистой системы исследовалось с использованием функциональных методов суточного мониторинга ЭКГ и АД, ВЭМ, ЭХОКГ.

Суточное мониторирование ЭКГ

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на 1–е, 14–е сутки с момента госпитализации автоматической системой мониторинга (класс точности В по BHS) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 часов, с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью используя инструменты программы для анализа. Производилась «ручная» оценка интервала QT используя

отрезки суточной записи ЭКГ в начале каждого часа на скорости 50 мм/с. Корригированный по H.Bazett QT (QTc), QTd и QTcd оценивались в среднем за сутки. Определение QTcd проводили в 3х периодах времени: 07–14:00 часов; 14–22:00 и периоде ночного сна 22–07:00 часов. Разница между максимальной и минимальной продолжительностью интервала QT и QTc, измеренных в двух стандартных каналах записи одного сердечного цикла принималась как QTd и QTcd. Разница между максимальным и минимальным интервалом QTc за весь период регистрации ЭКГ принималась за вариабельность QTc. Использовали классификацию B.Lown, M.Wolf (1971) (модификация M.Ryan (1975)) характеризующую желудочковые экстрасистолы (ЖЭС). Частота экстрасистол высчитывалась от общего числа комплексов QRS: единичные – <0,1%; редкие – <1%; умеренно частые – 1–10%; частые – 10–20%; очень частые – >10%.

Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД (СМ АД) проводили на 1–е, 14–е сутки с момента госпитализации автоматической системой мониторинга (класс точности В по BHS) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 часов, с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью. Для определения профиля и параметров АД использовали инструменты программного анализа. Антигипертензивную терапию отменяли до начала процедуры (с учетом периода полувыведения). Вычисляли: систолическое и диастолическое АД мм рт. ст (среднее) (сутки, дневные/ ночные часы), индекс времени (ИВ), вариабельность АД мм рт.ст., степень ночного снижения систолического и диастолического АД (%). Тип суточного профиля АД высчитывался по суточному индексу (СуТИ). Варианты степеней суточного снижения АД: «dipper»– нормальное (СуТИ = 10 – 25 %), «non-dipper» – недостаточное (СуТИ <10%), «over-dipper» – повышенное (СуТИ > 25 %) и «night peaker»– устойчивое повышенное (СуТИ имеет отрицательные значения).

Исследование функциональных показателей слизистой полости носа

Передняя активная риноманометрия

Всем пациентам проводилась передняя активная риноманометрия с использованием оригинального прецизионного электронного риноманометра

(диапазон измерения расхода воздуха ± 1200 см³/сек, диапазон измерения дифференциального давления ± 1200 Па, частота опроса измерительных каналов—100Гц.).

Оценка мукоцилиарного транспорта

Оценка мукоцилиарного транспорта (МЦ) выполнялась с помощью нанесения «пылевой камерой» частиц–метчиков (угольная пыль) на слизистую полости носа. Расчёт скорости перемещения частиц производился по формуле: $V = L/T$, где L — длина пройденного пути в см, T — время прохождения пути L в секундах, V — скорость. Референсные значения: женщины (18–55 лет) скорость МЦ 3,4–8,5 мм/с, мужчины (18–55 лет) — 2,5 до 5,0 мм/с.

Оценка обоняния

Оценка обоняния производилась с использованием теста «Ежедневная потеря обоняния» (Daily loss of smell test) или (Loss of Smell (LoS)) — это тест, оценивающий тяжесть потери обоняния, регистрируется пациентом за последние 24 часа (обычно утром). Пациентов просят оценить потерю обоняния за предыдущий день и записать ее в дневник. Референсные значения: 0— нет симптомов; 1— легкие симптомы; 2— умеренные симптомы; 3— тяжелые симптомы.

Эндоскопическое исследование полости носа и околоносовых пазух

Наличие или отсутствие полипоза, регистрировалось в соответствии с методикой двусторонней эндоскопической оценки полипов носа (Bilateral Endoscopic Nasal Polyp Score (NPS)). Референсные значения:

0— нет полипоза;

1—Небольшие полипы ограничены средним носовым ходом, не простираются ниже нижнего края средней носовой раковины;

2—Полипы простираются ниже нижнего края средней носовой раковины.

3—Крупные полипы простираются до нижнего края нижней носовой раковины, или полипы располагаются медиальнее средней носовой раковины.

4— Крупные полипы, приводящие к полной закупорке носовой полости.

Значение шкалы от 0 до 8.

Оценка контроля БА

Оценка контроля бронхиальной астмы производилась на основании рекомендаций GINA 2014 года и русскоязычной версии вопросника АСТ [Nathan R.A. et al, 2004].

Тест по контролю над астмой

Контроль над астмой регистрировался с помощью опросника АСТ тест, который содержит 5 вопросов:

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?

За каждый из вопросов можно получить от 1 до 5 баллов.

Референсные значения: 25 баллов– полный контроль; 20–24 балла–астма контролируется хорошо, но не полностью (врач может помочь пациенту добиться полного контроля); 19 баллов и меньше– неконтролируемая астма (возможно следует изменить терапию для достижения оптимального контроля; 14 баллов и меньше– астма серьезно вышла из– под контролем.

Исследование функции внешнего дыхания

Поставленная цель и задачи исследования предусматривали проведение всем пациентам спирометрии для оценки показателей бронхиальной проходимости с тестом для определения обратимости обструкции бронхов. Исследование функции легких проводилось при помощи спирометра «Валента», (Россия) на базе ГБУЗ ЛОКБ. Для оценки обратимости обструкции бронхов проводилась проба с

бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг). После выполнения исходной спирометрии (поток–объем форсированного выдоха), пациенты получали 4 ингаляции сальбутамола по 100 мкг. Исследование повторялось через 15 минут. Проба считалась положительной при величине прироста ОФВ1 по сравнению с исходным показателем на 12 % и более и 200 мл и более. Во избежание погрешности результатов и в соответствии с требованиями теста накануне пациентам была отменена проводимая терапия следующим образом:

- отмена $\beta 2$ агонистов и антихолинергических короткодействующих препаратов за 6–8 часов до проведения тестирования.
- отмена длительно действующих $\beta 2$ –агонистов за 12 часов до выполнения тестирования.
- отмена ультрадлительно действующих $\beta 2$ агонистов и длительнодействующих антихолинергических препаратов за 24 часа до выполнения тестирования

Лучевые методы исследования

Лучевая оценка производилась в соответствии с бальной лучевой системой Lund– Маскау для верхнечелюстной, передней/задней решетчатой, клиновидной, лобной пазух и остиомеатального комплекса. Референсные значения: 0–нет затенения, 1– частичное, 2– полное. Остиомеатальный комплекс: 0–нет затенения, 2– тотальное. Общая оценка: 0 до 24.

Оценка объема хирургического вмешательства

Бальная оценка хирургического лечения производилась отдельно для каждой стороны с учетом объема вмешательства выполненного относительно крючковидного отростка (передняя этмоидотомия, задняя этмоидотомия, максиллотомия, фронтотомия, сфеноидотомия, полипотомия выше/ниже средней носовой раковины). Референсные значения: 0– процедура не проводится, 1– процедура проводилась, 0–7 баллов для стороны, в общей сложности 14 для обеих.

Морфологические и микробиологические методы

Морфологическое исследование проводилось по стандартным методикам с окраской гематоксилин–эозином. Микробиологическое исследование ППН проводилось культуральным методом посева интраоперационного «аспирата»

пораженных ППН (раздельно для каждой ППН и полости носа).

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Методики получения мометазон содержащей интерстициальной жидкости из биологических тканей пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Методика микродиализа нативных тканей

Микродиализ нативных тканей это универсальная методика отбора проб, которую можно использовать для извлечения растворимых эндогенных и экзогенных молекул из интерстициального слоя слизистых человека. Благодаря своему минимально инвазивному характеру она может применяться как в клинических, так и в доклинических исследованиях. Методика микродиализа заключается в получении интерстициальной жидкости из микротрубочек, установленных в нативных тканях человека посредством перфузии их диализатом.

Для получения интерстициальной биологической жидкости, содержащей топические глюкокортикостероиды, использовались фрагменты тканей (полипы, гипертрофированная слизистая оболочка, рубцовая ткань и т.д.) из полости носа пациентов, полученных в процессе удаления полипов.

Средняя глубина установки микротрубочек составляла 5 мм. Диализат получали посредством пропускания перфузата сквозь зонды диаметром 0,55 мм. Перфузат (физиологический раствор NaCl 0,9%) пропускался перистальтическим насосом через нативные образцы до получения 1 мл диализата в центрифужные пробирки Eppendorf. Пробирки хранились в холодильнике до аналитического этапа при температуре -71°C . Схема эксперимента представлена на рисунках 3, 4 а, б.

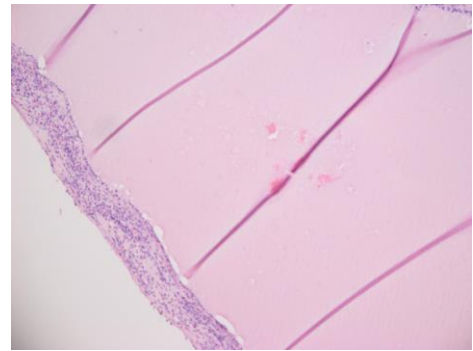
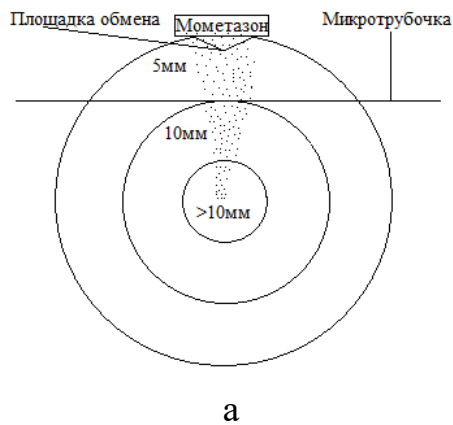


Рисунок 3 – а. Схема установки микроотрубочек; б. Гистологические срезы микропрепаратов содержащие микроотрубочки

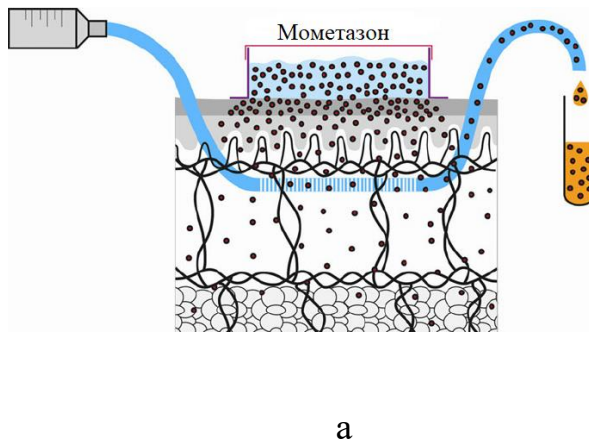


Рисунок 4 – а. Схема установки для микродиализа; б. Фотография установки

Для определения референсных значений содержания интерстициальных тГКС (мометазона фуруат), биологических молекул, электролитов и клеток с помощью методики микродиализа нативных тканей носовых полипов получали биологическую жидкость из гипертрофированных участков слизистой носовых раковин (38 пациентов).

Методика аспирационного пузыря (АП) (Suction blister (SB))

Аспирационный пузырь слизистой является искусственно индуцированным пузырем, который позволяет получить интерстициальную жидкость и клеточные элементы непосредственно из слизистой. Метод вакуумного аспирационного пузыря является инновационным инструментом в области медицины, используемого для изучения метаболизма слизистой *in vivo*.

Принцип, лежащий в образовании аспирационного пузыря прост: легкий вакуум применяется на небольшом участке слизистой. Отрицательное давление в просвете аспирационного шприца заставляет эпителий отделяться от собственной пластинки и подслизистой основы создавая локальный пузырь, заполненный интерстициальной жидкостью и клеточными элементами. При длительной аспирации (более 30 секунд) наблюдается деструкция стенок пузыря с выходом жидкости в полость аспирационного шприца, с возможностью дальнейшего биобанкирования в центрифужных пробирках Eppendorf. Фрагменты тканей (полипы, гипертрофированная слизистая оболочка и т.д.) из полости носа пациентов забирались в процессе полипотомии. Аспират получали посредством создания на поверхности диаметром 3 мм отрицательного давления 4тпа. Для создания вакуума на участке слизистой использовались стерильные шприцы объемом 3мл. Аспират собирался в центрифужные пробирки Eppendorf. Пробирки хранились в холодильнике до аналитического этапа при температуре -71°C . Схема эксперимента представлена на рисунке 5 а, б.

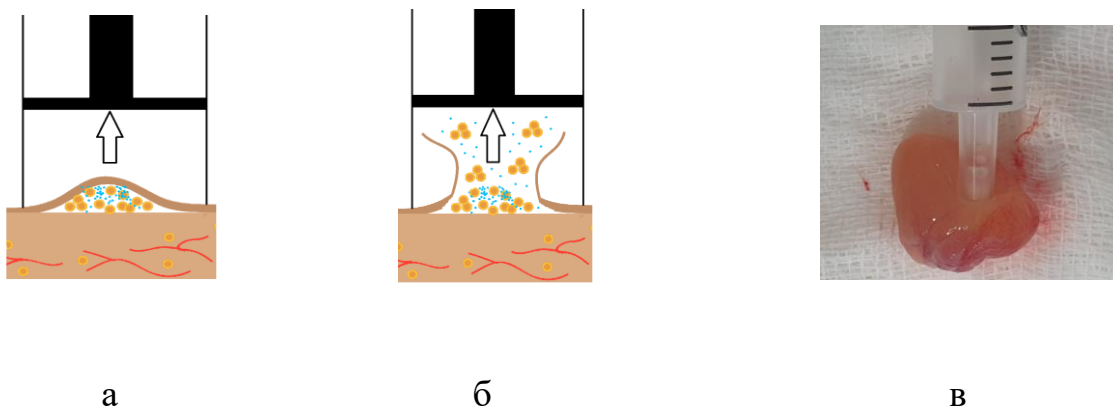


Рисунок 5— а. Схема методики аспирационного пузыря; б. Фотография процесса получения аспирационного пузыря

Для определения возможных референсных значений содержания интерстициальных тГКС (мометазона фуруат), биологических молекул, электролитов и клеток с помощью методики микродиализа нативных тканей

носовых полипов получали биологическую жидкость из гипертрофированных участков слизистой носовых раковин (38 пациентов). Методику аспирационного пузыря возможно применять как на нативных фрагментах тканей пациентов, полученных в процессе операции, так и выполнять забор материала интраназально без удаления фрагментов тканей. Данная методика проста в исполнении и легко переносится пациентами без местной анестезии.

Определение концентрации интерстициального мометазона фууроата в интерстициальной жидкости пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

В качестве достоверного метода определения концентрации мометазона фууроата в интерстициальной жидкости тканей носовых полипов пациентов использовали методику высокоэффективной жидкостной хроматографии. Органический экстракт выпаривали в токе воздуха до сухого остатка. Полученный сухой остаток растворяли в 60 мкл., подвижной фазы и переносили в микровиалы для ВЭЖХ. Хроматографический анализ выполняли на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1260 Infinityc диодно–матричным детектором. Условия проведения анализа: колонка Phenomenex Luna C18 (2), 150x2,00 мм, 5 мкм при температуре 28°C и предколонка Eclipse XDB–C18 4,6*12,5 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы в режиме градиентного элюирования использовали смесь ацетонитрила в бидистиллированной воде (от 25 до 80 % ацетонитрила). Скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Время хроматографирования: 15 мин. УФ–детектирование проводили при длине волны $254 \pm 1,2$ нм (Рис.1). Фармацевтическая лекарственная форма– мометазона фууроат спрей назальный 50 мкг/доза (серия № GLG122), помеченный как содержащий 50 мкг на одно нажатие, был изготовлен (Тева, Израиль) и получен на Российском рынке. Все реагенты, использованные в работе, были аналитической чистоты, а растворители для ВЭЖХ – квалификации ВЭЖХ. Дихлорметан (сорт ос.,ч. «для жидкостной хроматографии», «Экос–1», Россия), ацетонитрил (сорт «0», «Криохром», Россия). Для построения калибровочной зависимости по методу

абсолютной градуировки использовался раствор мометазона фууроата (препарат «Элоком», Канада) различной концентрации.

2.3 Методы лечения

Терапия хронического полипозного риносинусита, бронхиальной астмы, гипертонической болезни, метаболического синдрома проводилась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению данных патологий.

В процессе лечения при обострении гнойного процесса в полости околоносовых пазух, проводилась антибактериальная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по синуситу.

Хирургическое лечение проводилось в соответствии с концепцией функциональной эндоскопической риносинусохирургии (ФЭРСХ), которая предусматривает удаление полипов (полипозно измененной СО полости носа и ОНП), восстановление проходимости естественных соустьев, устранение анатомических нарушений в полости носа, включающее, чаще всего, септопластику и/или резекцию носовых раковин с использованием видеоэндоскопических технологий, резекцию решетчатой буллы с использованием видеоэндоскопических технологий

2.4.1 Медикаментозная терапия

В качестве препарата выбора является глюкокортикостероид для местного применения – назальный спрей мометазон (АТХ: R01AD09) – по 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки.

2.5 Математическое моделирование зон образования конденсата и его количества внутри ОНП

Используя значения температуры, влажности и теплопроводности тканей производили математическое моделирование количества конденсата образующегося внутри ОНП при изолированном течении ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оценки влияния его количества на концентрацию инГКС.

Конденсация в синоназальной среде может происходить в двух формах: на

поверхности слизистой носа, являющейся смачиваемой поверхностью, образуется поверхностная пленочная конденсация, когда данный процесс происходит в толще тканей, (либо на поверхности контактов гистологических слоев, входящих в состав живых тканей), это называется интерстициальной конденсацией рисунок. На рисунке 6 представлена программа использованная для расчета, на рисунке 7 представлены примеры результатов расчета.

Вид:	Влажность	Внутри	Снаружи	R - плотность (кг/м³) , L - теплопроводность (Вт/м/К) , μ - паропрозрачность (min/max) , C - теплоемкость (Дж/кг/К)
Стенка пазухи ▼		77 %	100 %	
снаружи:	Температура	26 °C	5.4 °C	
Улица ▼				

Точка росы. расчет, определение

Внутри						
	Материал	Толщина		R, кг/м³	L, Вт/м/С	C, Дж/кг/С
1.	Слизистая пазухи	sd=2.3 0.1 см.		1108	0.22	3150
2.	Кость	0.1 см.		1990	0.109	2238
3.	Мягкие ткани	sd=0.05 0.1 см.		1041	0.5	3500
4.	Кожа	sd=2.3 0.1 см.		1058	0.5	3645
Снаружи						

Рисунок - 6 Интерфейс программы теплотехнического расчета

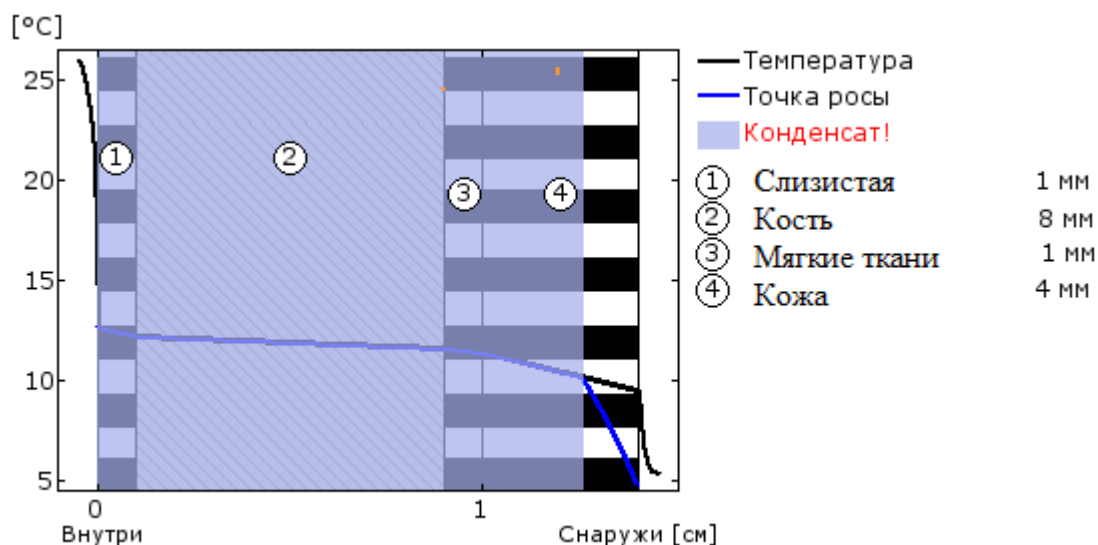


Рис. 7– Пример результата теплотехнического расчета.

Используя значения температуры, влажности, теплопроводности тканей производили математическое моделирование с помощью веб калькуляторов теплотехнических расчетов и программы LIT Thermo Engineer (Тип лицензии: Freeware) вероятных зон образования конденсата и его количества внутри ОНП при монотечении ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оценки влияния на концентрацию инГКС.

2.4 Методы статической обработки полученных результатов

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, с инфекционными и онкологическими заболеваниями, синдромом обструктивного ночного апноэ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 10.0. При сравнении групп, для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок – U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если

распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА III. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ГКС ДЛЯ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЪЕКТИВНОЙ КОРРЕКТИРОВКИ ТЕРАПИИ ИНГКС ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЙ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

3.1 Результаты исследования интерстициальной жидкости пациентов с полипозным риносинуситом полученной методиками микродиализа и аспирационного пузыря *in vitro*.

Результаты биохимического анализа

Результаты исследования, биологических молекул, электролитов и клеток, полученных методикой микродиализа тканей представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Биохимические показатели метаболизма полипозной ткани в различных тканях носа

Показатель	Микродиализат mmol/L		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово– измененная
Na ⁺	139±2,43	140±1,93	148±1,87
K ⁺	4.7±0,23	4.7±0,43	4.7±0,15
Ca ²⁺	2.5±0,12	2.5±0,32	2.5±0,54
Mg ²⁺	0.5±0,23	0.5±0,23	0.5±0,23
Cl ⁻	115 ±0,32	115 ±0,13	115 ±0,17
HCO ₃ ⁻	30±1,14	30±1,13	30 ±1,23
SO ₄ ²⁻	1.2±0,42	1.2±0,16	1.2±0,23
PO ₄ ²⁻	1.0±0,14	1.0±0,11	1.0±0,18
Total Protein g\l	30±2,65 g\l	30±3,54 g\l	30±0,65 g\l
Albumin	0.188±0,57	0.188±0,25	0.188±0,43
pH	7.64±0,21	7.64±0,11	7.64±0,13
Glucose	6.05±2,54	6.05±2,15	6.05±0,79
Organic acid	5.6±0,26	5.6±0,54	5.6±0,78

Результаты исследования, биологических молекул, электролитов и клеток, полученных методикой аспирационного пузыря представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Лекарственные средства, биологические молекулы, электролиты полученные с помощью методики аспирационного пузыря.

Показатель	Микродиализат mmol/L		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово– измененная
Na ⁺	132±1,53	132±1,65	142±2,65
K ⁺	4.5±0,33	4.6±0,24	4.5±0,87
Ca ²⁺	2.3±0,198	2.5±0,52	2.4±0,46
Mg ²⁺	0.6±0,34	0.6±0,36	0.5±0,86
Cl ⁻	113 ±0,65	115 ±0,47	115 ±0,45
HCO ₃ ⁻	30±1,23	30±1,13	30 ±1,86
SO ₄ ²⁻	1.1±0,68	1.3±0,73	1.2±0,34
PO ₄ ²⁻	1.3±0,46	1.0±0,42	1.2±0,86
Total Protein g\l	31±2,63 g\l	29±3,74 g\l	30±0,35 g\l
Albumin	0.183±0,11	0.189±0,68	0.188±0,47
pH	7.61±0,64	7.62±0,13	7.64±0,25
Glucose	6.03±2,34	6.06±2,36	6.05±0,36
Organic acid	5.1±0,24	5.6±0,47	5.4±0,47

Результаты определения мометазона фууроата в интерстициальной жидкости полученной методикой микродиализа in vitro

Мометазон содержащий диализат при перфузии нативных фрагментов полипозной ткани удалось получить во всех исследуемых случаях рисунок 8.

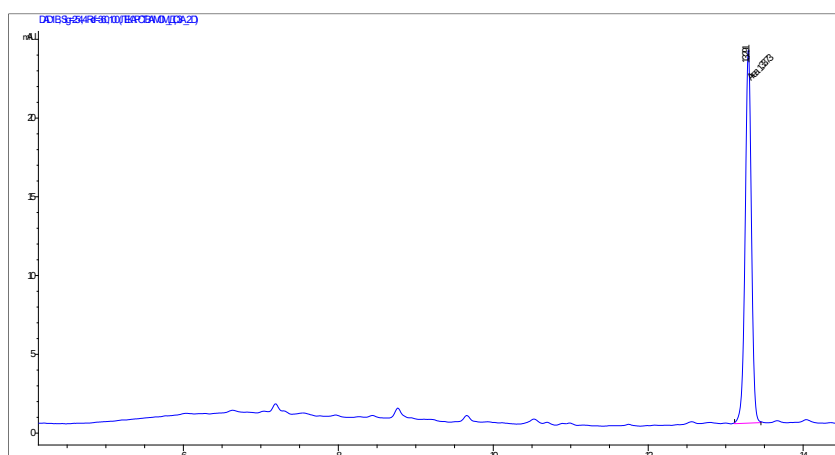


Рисунок 8– Хроматограмма пика, соответствующего стандартному раствору мометазона фууроата полученного методикой микродиализа

На основе результатов исследования интерстициальной жидкости 38 фрагментов нативных тканей разных пациентов выполнено построение фармакокинетических профилей мометазона фууроата для полипозной, гипертрофированной и рубцово–изменённой ткани. Объективные данные на изолированных фрагментах модели микродиализа можно получать в течении $4,5 \pm 0,56$ часов, далее эксперимент неинформативен учитывая резкое падения концентрации мометазона фууроата вследствие прогрессирующего нарушения жизнеспособности тканей. На рисунках 7–12 показан средний профиль данных, полученных в эксперименте и экстраполированные графики.

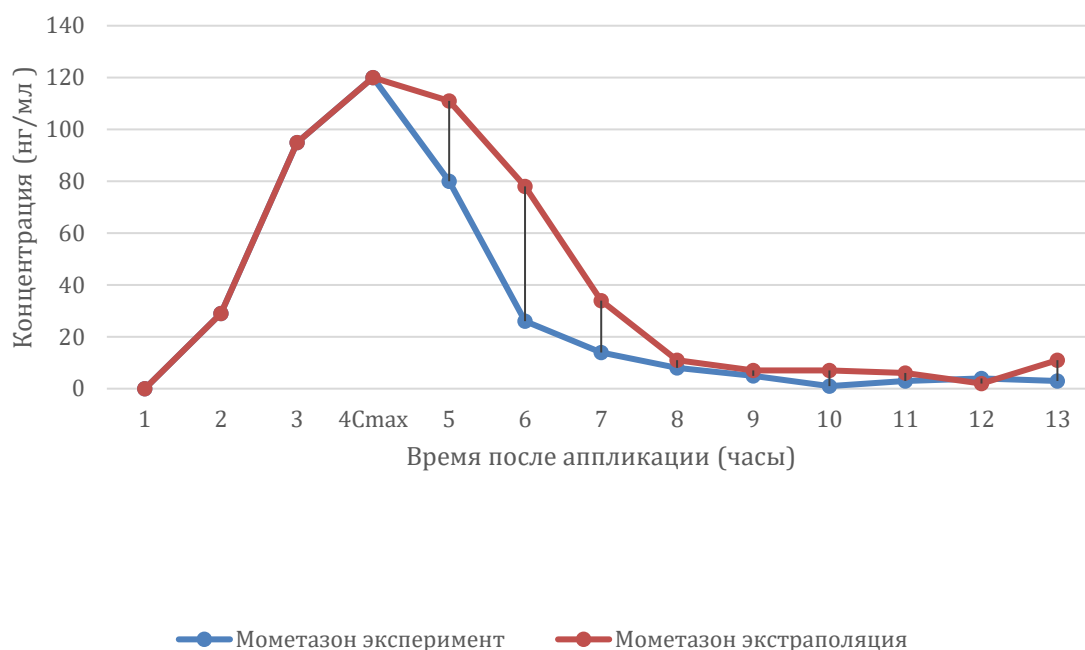


Рисунок 9 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фууроата) на площадку обмена полипозной ткани.

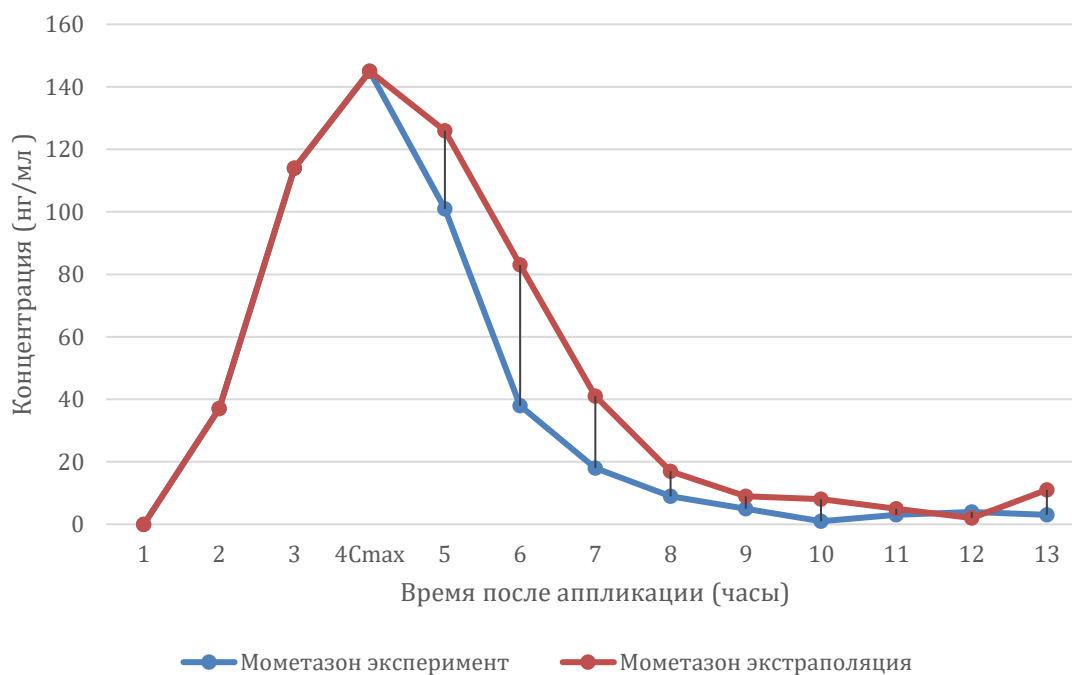


Рисунок 10– Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 2х доз (100000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена полипозной ткани.

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фуруата, позволило увеличить C_i с 120 нг/мл до 145 нг/мл.

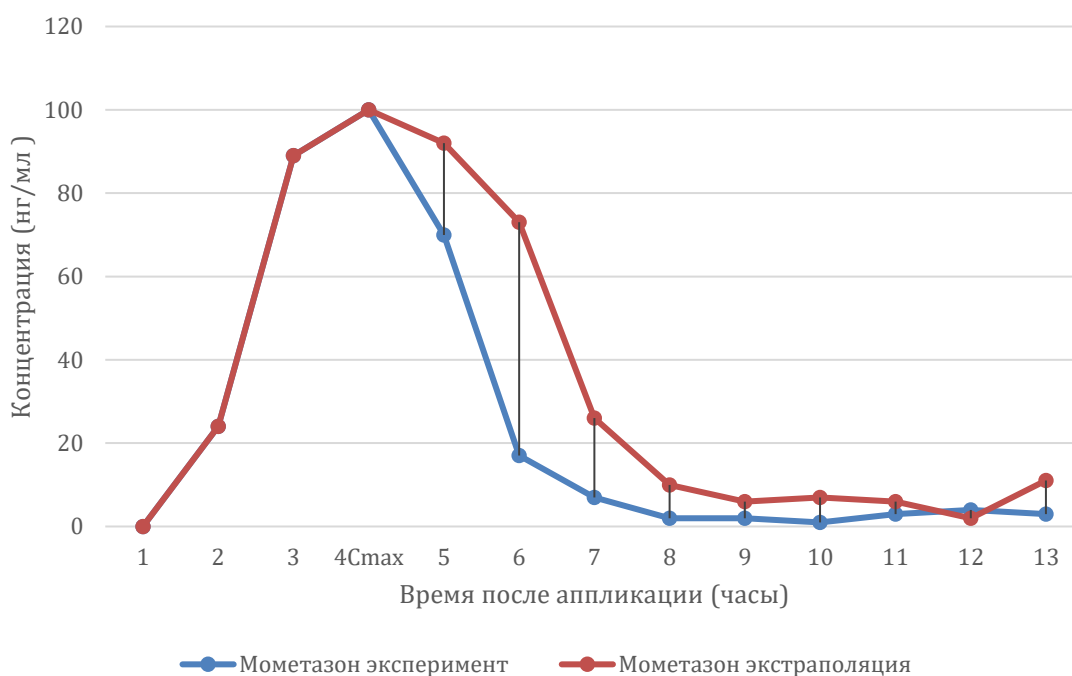


Рисунок 11 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена гипертрофированной ткани.

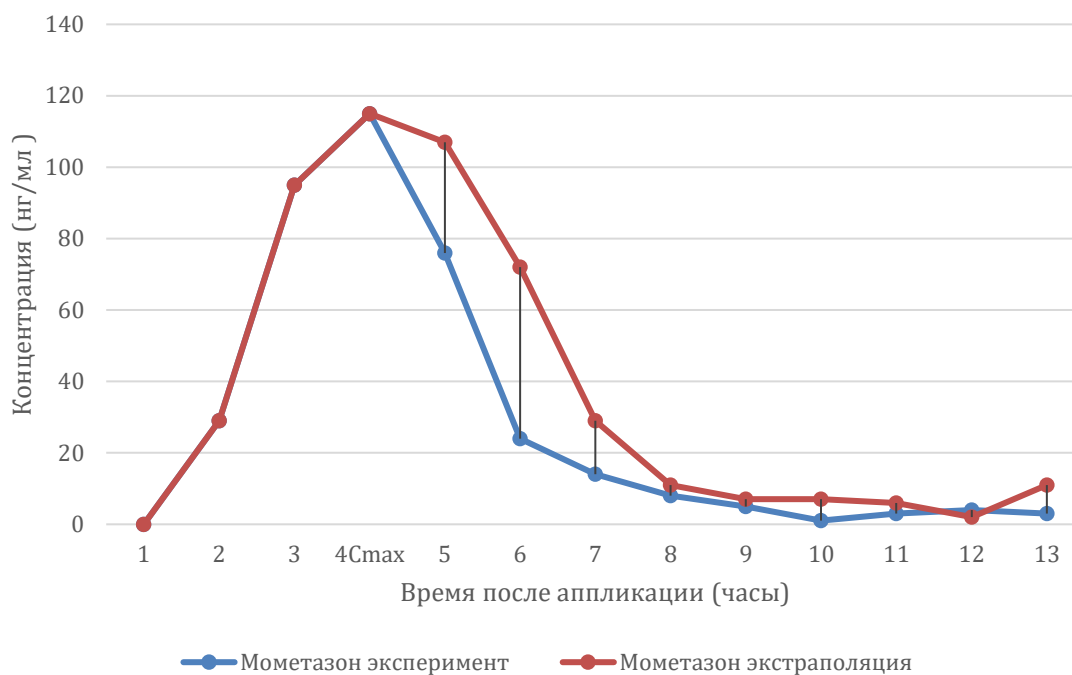


Рисунок 12 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 2х доз (100000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена гипертрофированной ткани.

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фуруата, позволило увеличить C_i с 100 нг/мл до 115 нг/мл.

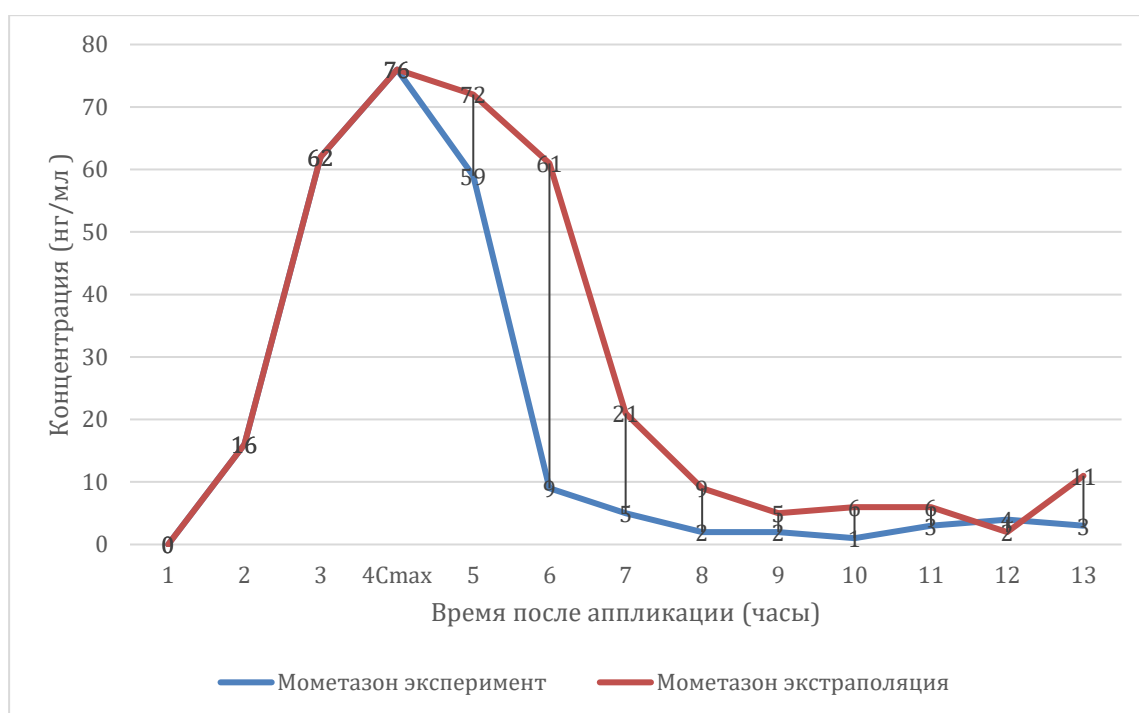


Рисунок 13 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена рубцово-изменённой ткани

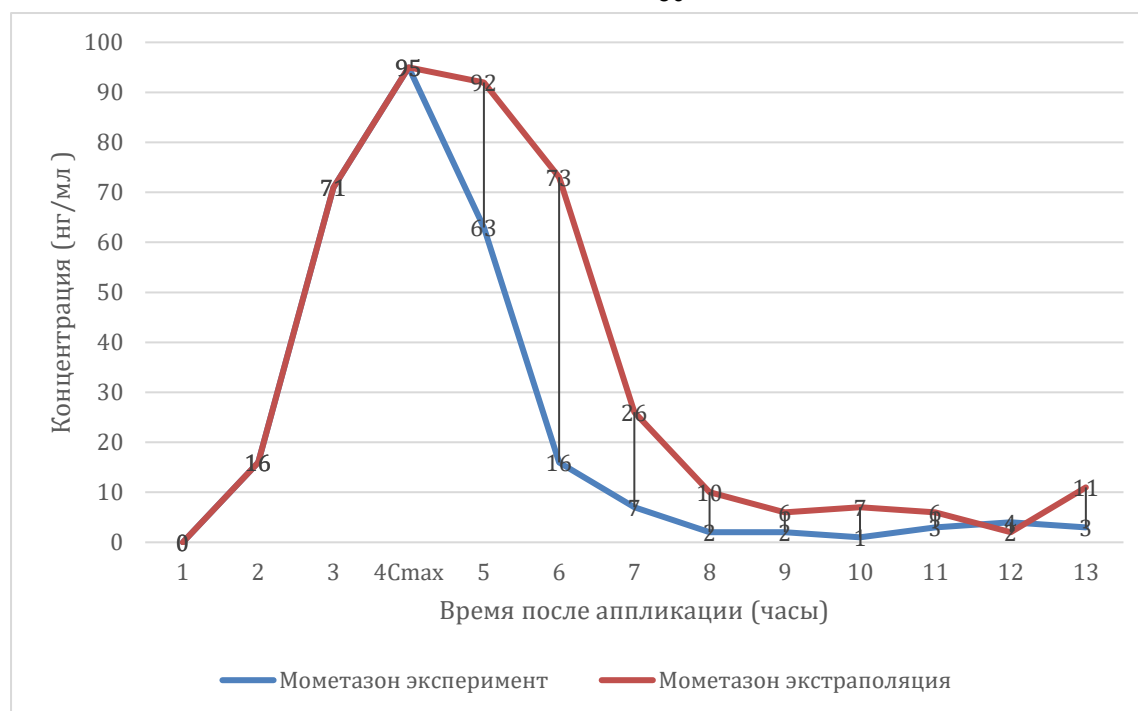


Рисунок 14 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 2х доз (100000 нг мометазона фууроата) на площадку обмена рубцово–изменённой ткани.

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_t с 76 нг/мл до 95 нг/мл.

Результаты исследования 1 дозы (50000 нг мометазона фууроата), 2 доз (100000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 4 доз (200000 нг мометазона фууроата) представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты полученных концентраций мометазона фууроата при инсталляции 1,2,3,4 доз (50000 нг, 100000 нг, 150000 нг, 200000 нг). На площадку обмена *in vitro*. Методика микродиализа

Доза	C _t в тканях нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово– измененная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	120±2,25	100±4,74	76±3,75
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	145±3,74	115±2,63	95±4,63

Продолжение таблицы 8

3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	208±4,18	155±2,85	135±2,36
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	304±3,92	208±3,16	189±2,61

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_i с 120 нг/мл до 145 нг/мл в полипозных фрагментах слизистой; с 100 нг/мл до 115 нг/мл в гипертрофированных фрагментах слизистой; с 76 нг/мл до 95 нг/мл в рубцово–изменённых фрагментах слизистой. Увеличение однократной дозировки с 100000 нг до 150000 нг достоверно не влияло на изменение C_i во всех исследуемых тканях.

Апробирована методика микродиализа тканей. Определены референсные значения концентрации мометазона фууроата при получении интерстициальной жидкости методикой микродиализа тканей. Концентрации имеют дозозависимый характер. Полученные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово–измененной слизистой полости носа. Биодоступность мометазона максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово–измененной ткани. Увеличение однократной дозировки до 100000 нг достоверно повышает C_i мометазона фууроата в слизистой. Чувствительность рубцово–измененных тканей пациентов, подвергнутых оперативному лечению, обосновывает применение у них тГКС. Методику микродиализа легко использовать в эксперименте *in vitro* поскольку она не влияет на деградацию нативной ткани, а окружающие условия биологического объекта легко поддерживаются, поскольку объект неподвижен. Однако данная методика выполнима только *in vitro*.

Результаты определения мометазона фууроата в интерстициальной жидкости полученной методикой аспирационного пузыря *in vitro*

Мометазон содержащий аспират нативных фрагментов полипозной ткани

удалось получить во всех исследуемых случаях рисунок 15.

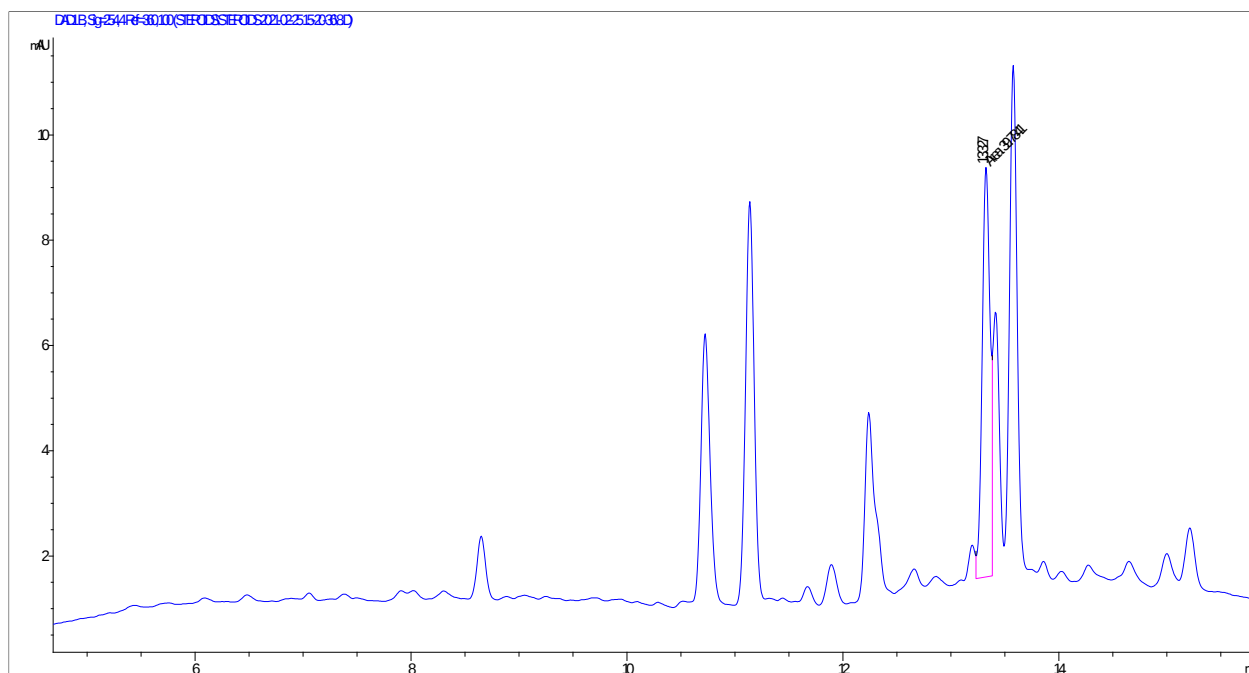


Рисунок 15 – Хроматограмма пика, соответствующего стандартному раствору мометазона фуруата полученного методикой аспирационного пузыря

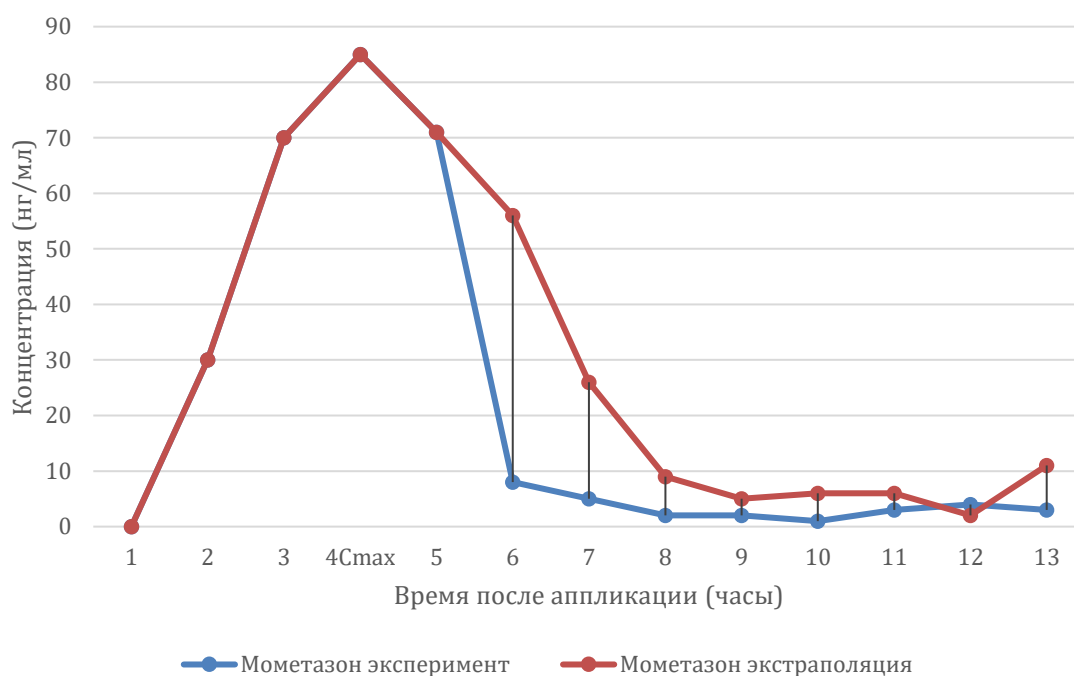


Рисунок 16 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена полипозной ткани.

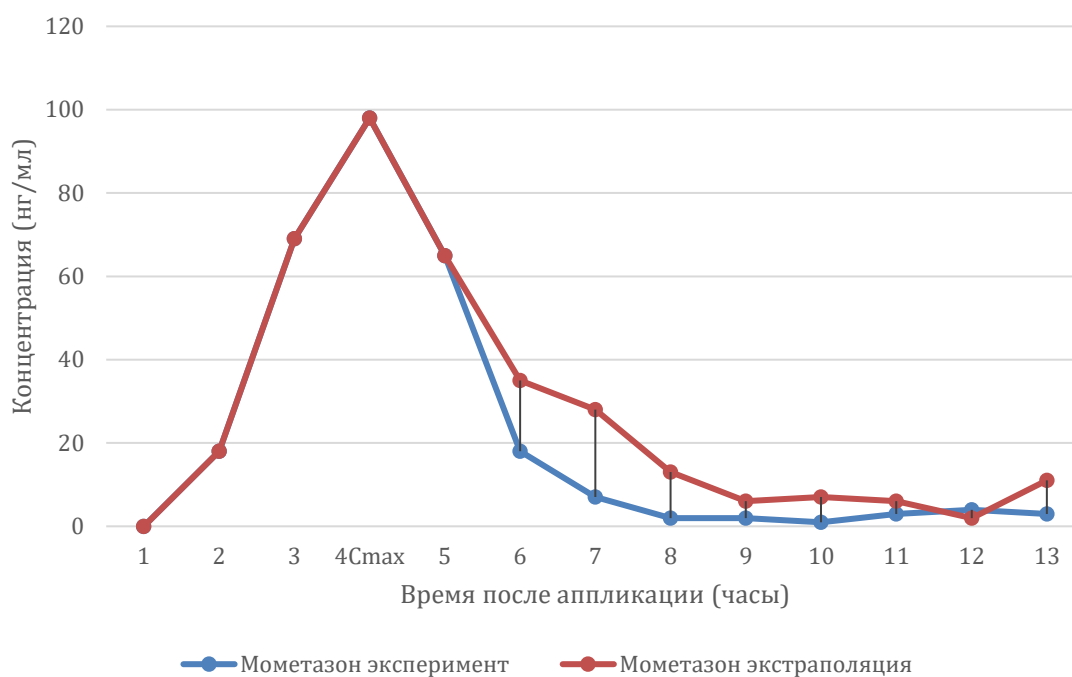


Рисунок 17 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 2х доз (100000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена полипозной ткани.

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фуруата, позволило увеличить C_i с 85 нг/мл до 98 нг/мл.

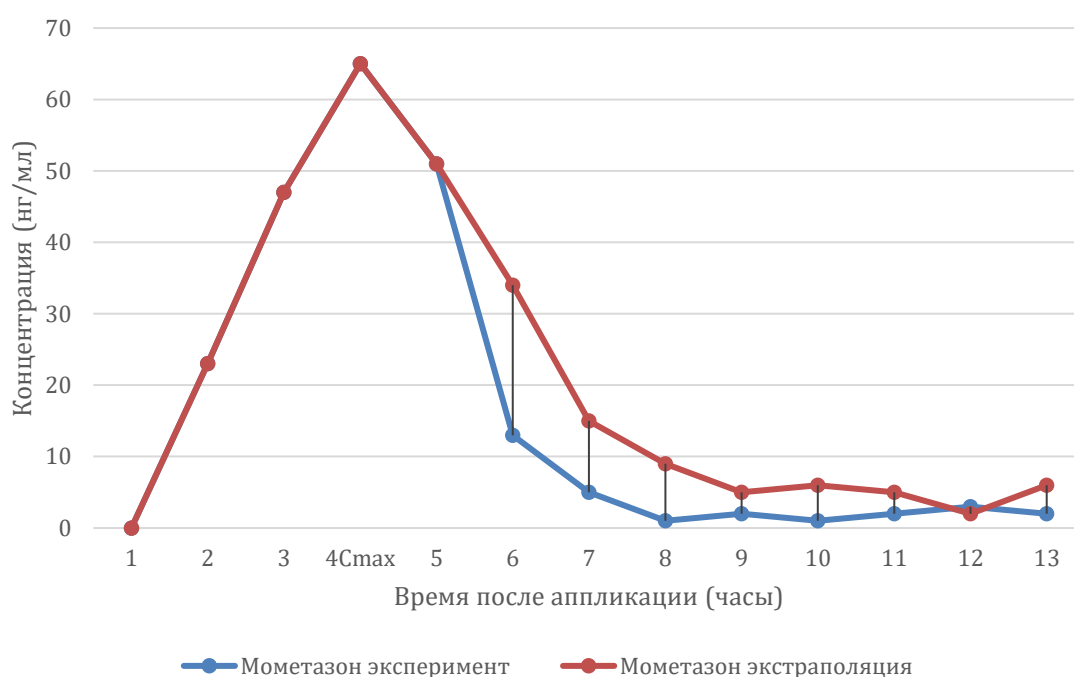


Рисунок 18 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена гипертрофированной ткани.

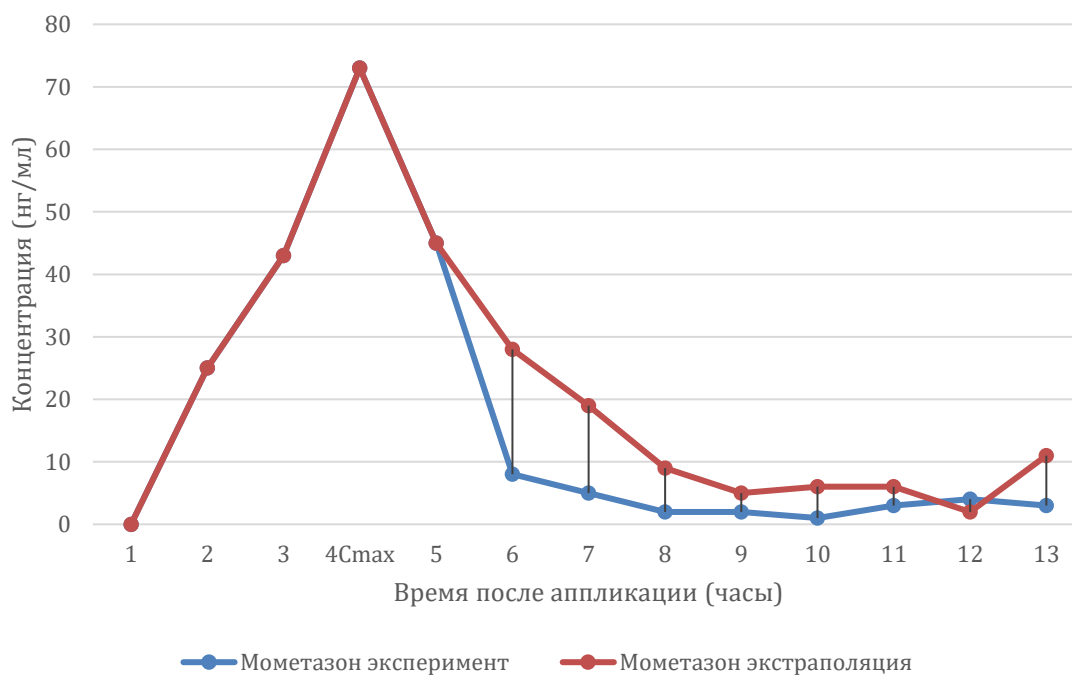


Рисунок 19– Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 2х доз (100000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена гипертрофированной ткани.

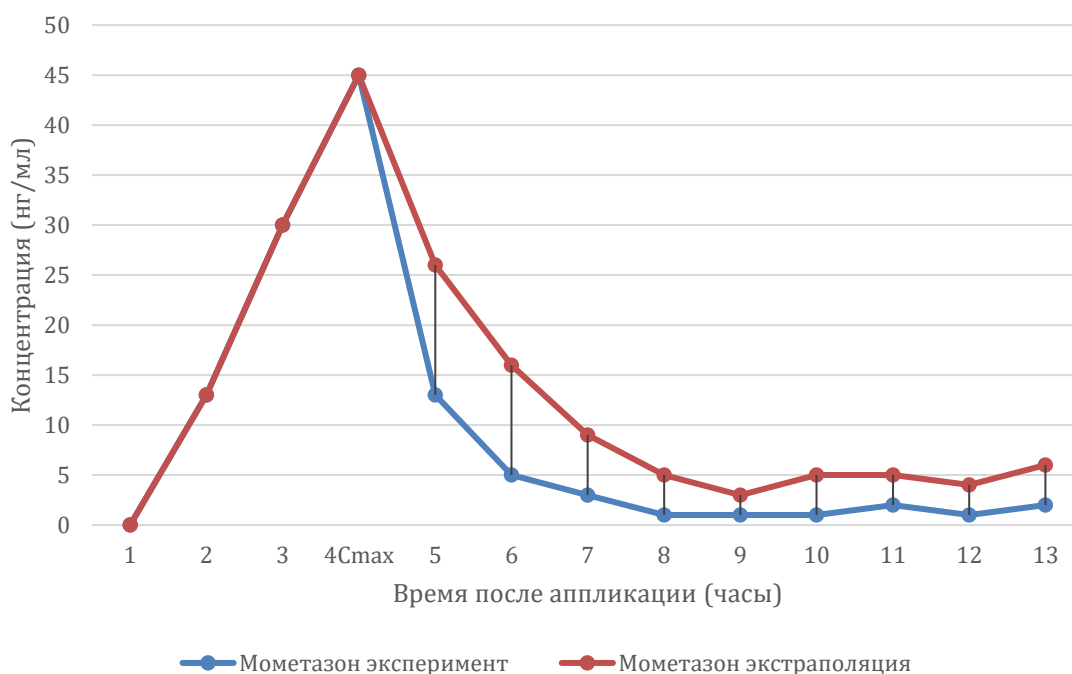


Рисунок 20 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1 дозы (50000 нг мометазона фуруата) на площадку обмена полипозной ткани.

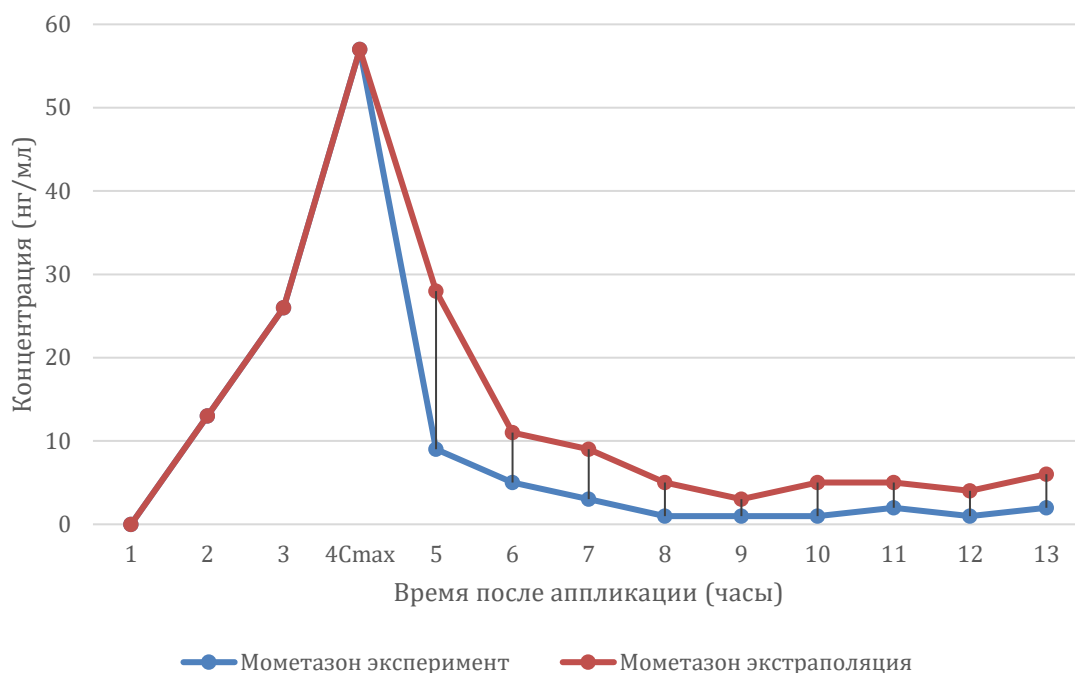


Рисунок 21 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 2х доз (100000 нг мометазона фууроата) на площадку обмена рубцово– измененной ткани.

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_i с 45 нг/мл до 57 нг/мл.

Результаты исследования 1 дозы (50000 нг мометазона фууроата), 2 доз (100000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 4 доз (200000 нг мометазона фууроата) представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты полученных концентраций мометазона фууроата при инсталляции 1,2,3,4 доз (50000 нг, 100000 нг, 150000 нг, 200000 нг). На площадку обмена *in vitro*. Методика аспирационного пузыря

Доза	C_i в тканях нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово– измененная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	85±2,25	65±4,74	45±3,75

Продолжение таблицы 9

2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	98±3,74	73±2,63	57±4,63
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	143±3,21	106±1,35	82±1,25
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	203±1,94	150±2,49	116±1,96

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_i с 85 нг/мл до 98 нг/мл в полипозных фрагментах слизистой; с 65 нг/мл до 73 нг/мл в гипертрофированных фрагментах слизистой; с 45 нг/мл до 57 нг/мл в рубцово–изменённых фрагментах слизистой. Увеличение однократной дозировки с 100000 нг до 150000 нг достоверно не влияло на изменение C_i во всех исследуемых тканях.

Апробирована методика аспирационного пузыря. Определены референсные значения концентрации мометазона фууроата при получении интерстициальной жидкости методикой аспирационного пузыря. Концентрации имеют дозозависимый характер. Полученные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово–измененной слизистой полости носа. Биодоступность мометазона максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово– измененной ткани. Увеличение однократной дозировки до 100000 ннг достоверно повышает C_i мометазона фууроата в слизистой. Чувствительность рубцово– измененных тканей пациентов, подвергнутых оперативному лечению, обосновывает применение у них тГКС. Методика аспирационного пузыря подходит для использования в эксперименте *in vivo*.

Для скрининга лекарственных средств и постановки различных

фармакологических экспериментов, подходит методика микродиализа, для лекарственного мониторинга подходит методика аспирационного пузыря.

3.2 Результаты определения мометазона фууроата в интерстициальной жидкости полученной методикой аспирационного пузыря *in vivo*

Для оценки концентрации мометазона фууроата *in vivo* на нативных образцах тканей использовали методику аспирационного пузыря. Первым этапом выполнялось построение фармакокинетических кривых для сравнения результатов методики аспирационного пузыря, полученных как *in vitro* так и *in vivo*.

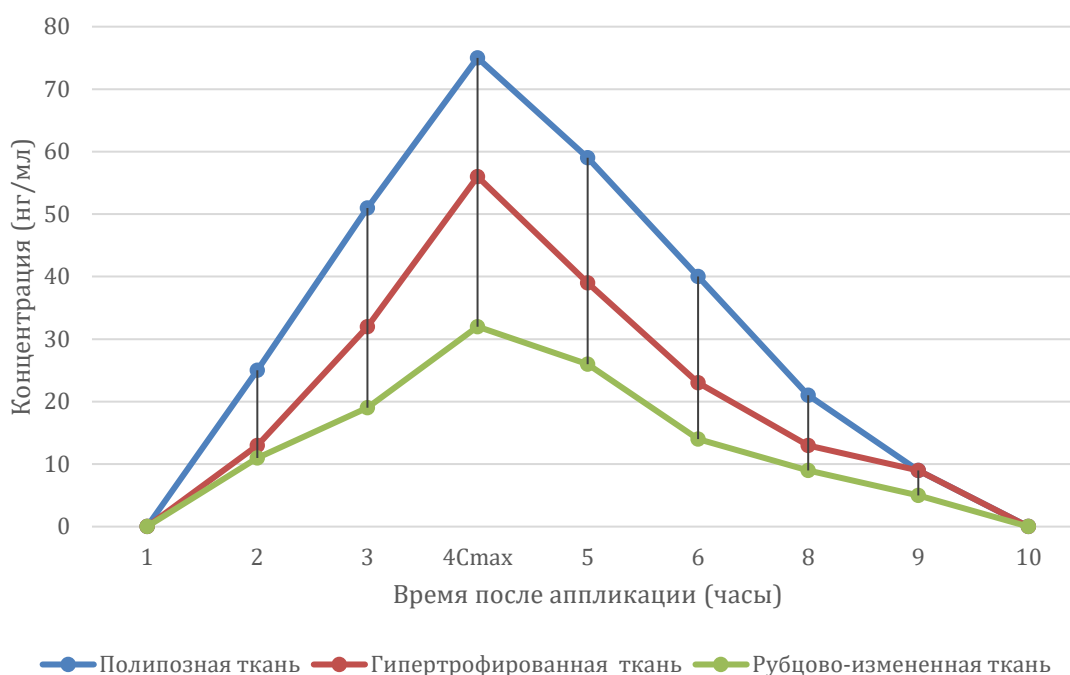


Рисунок 22 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной интраназальной дозы 50000 нг мометазона фууроата (1 доза) в полость носа пациента в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Сравнение концентраций мометазона фууроата полученных методикой аспирационного пузыря, полученных как *in vitro* так и *in vivo* (1доза)

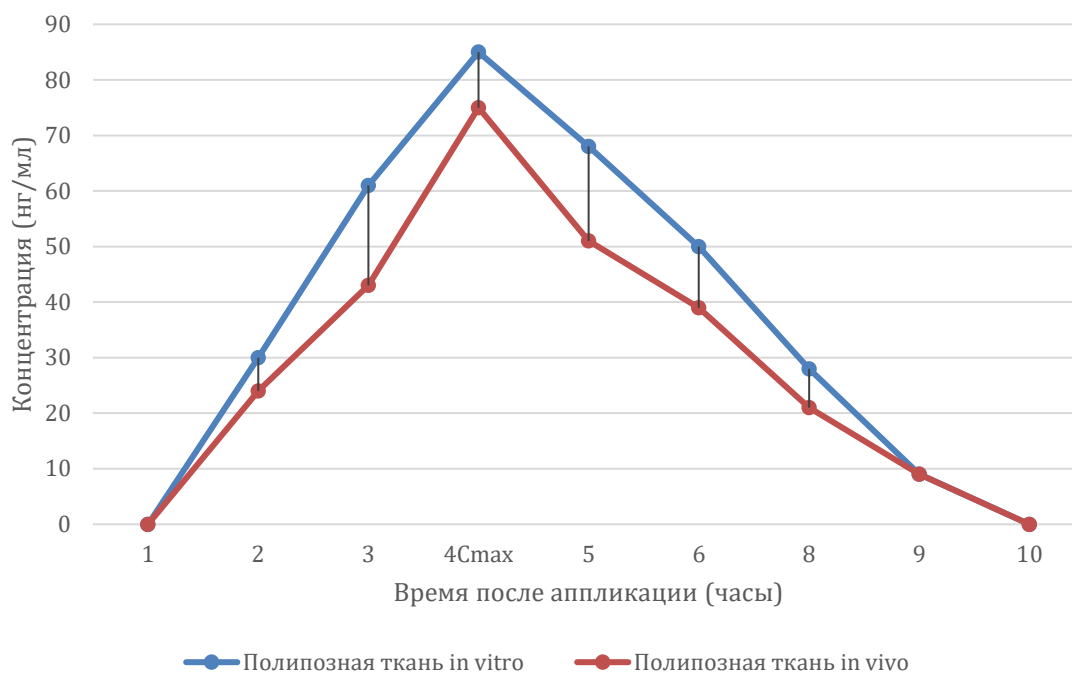


Рисунок 23 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной интраназальной дозы 50000 нг мометазона фуроата (1 доза) в полость носа пациента в полипозной ткани in vitro и in vivo– сравнение при 1 дозе

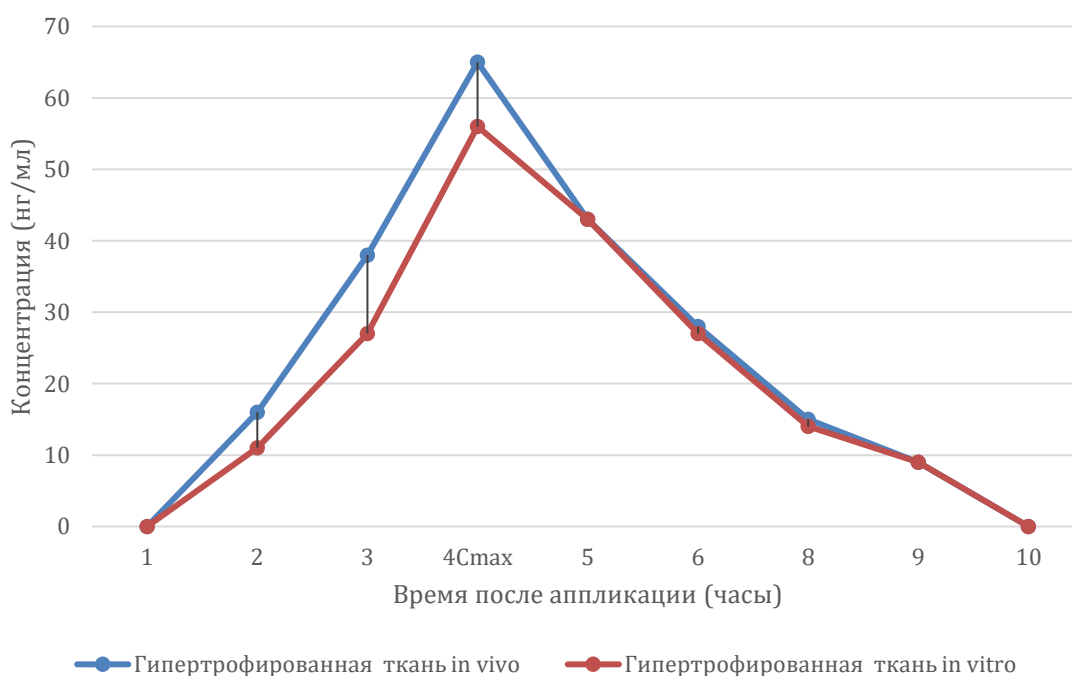


Рисунок 24 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной интраназальной дозы 50000 нг мометазона фуроата (1 доза) в полость носа пациента в гипертрофированной ткани in vitro и in vivo– сравнение при 1 дозе

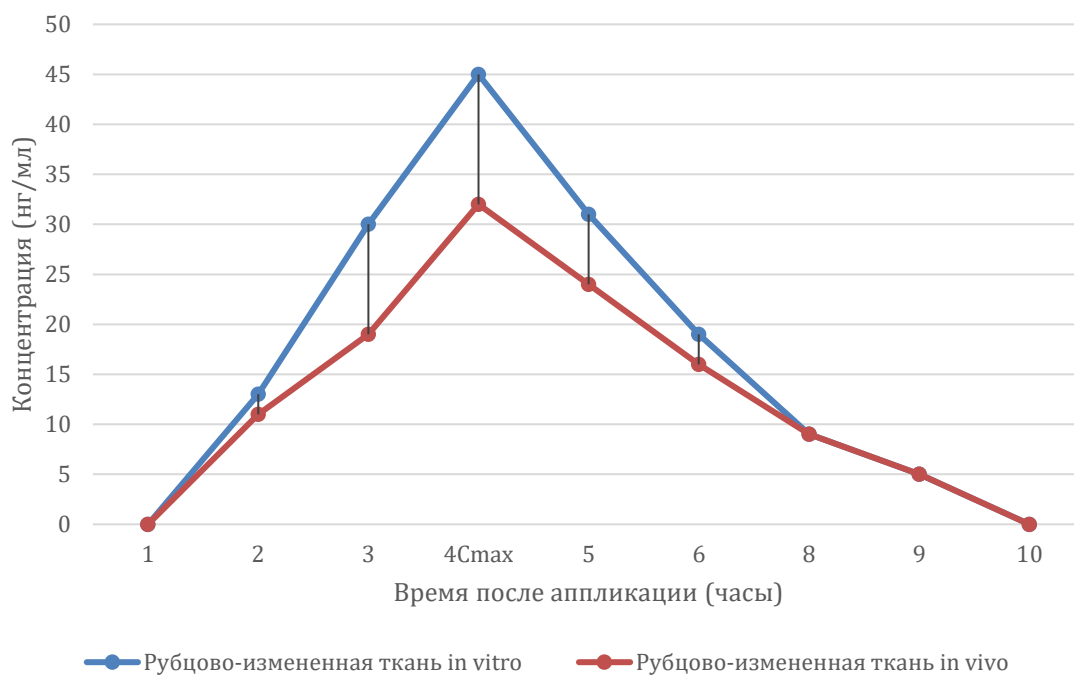


Рисунок 25 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной интраназальной дозы 50000 нг мометазона фуроата (1 доза) в полость носа пациента в рубцовой ткани in vitro и in vivo

Сравнение концентраций мометазона фуроата полученных методикой аспирационного пузыря, полученных как in vitro, так и in vivo (2доз

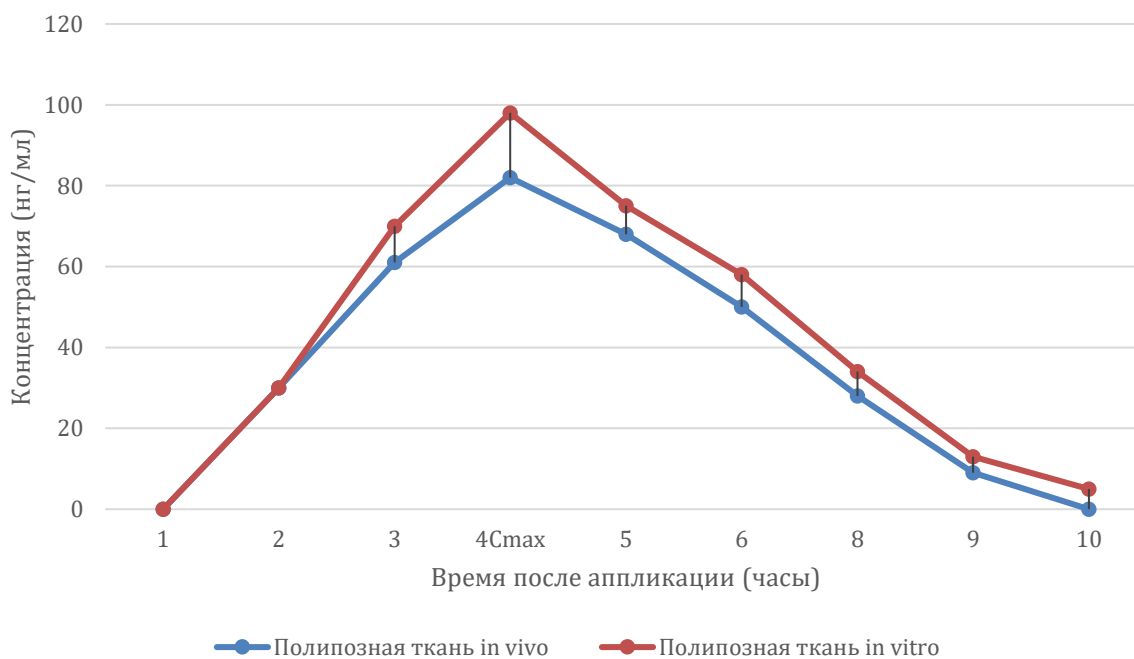


Рисунок 26 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной дозы 100000 нг мометазона фуроата (2 дозы) в полипозной ткани in vitro и in vivo

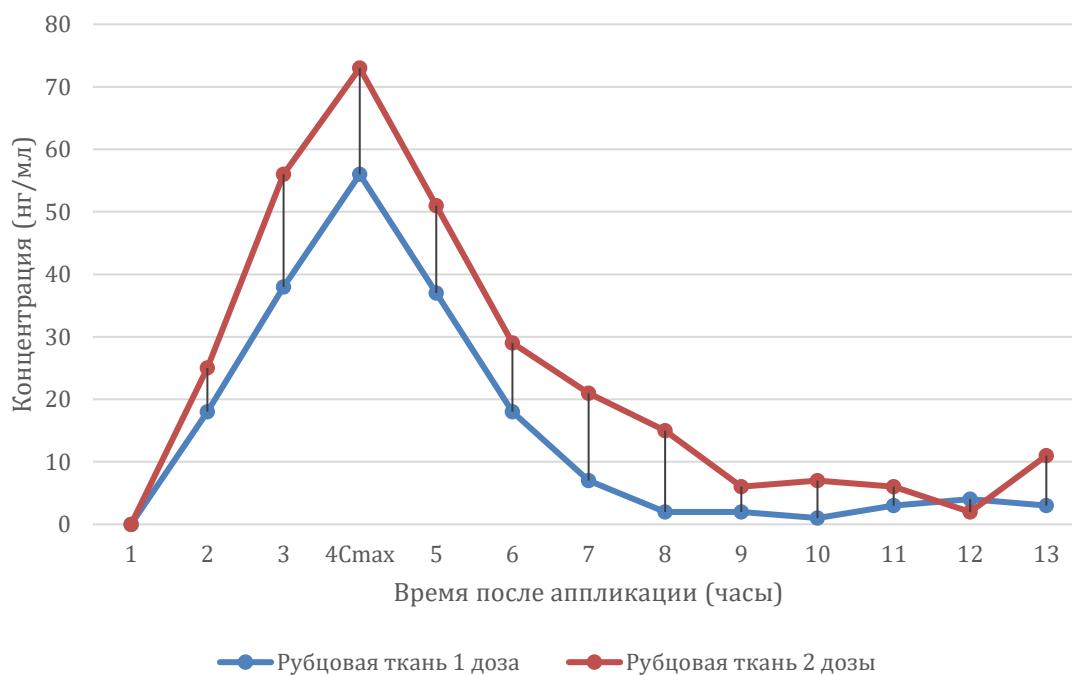


Рисунок 27 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной дозы 100000 нг мометазона фуората (2 дозы) в гипертрофированной ткани *in vitro* и *in vivo*

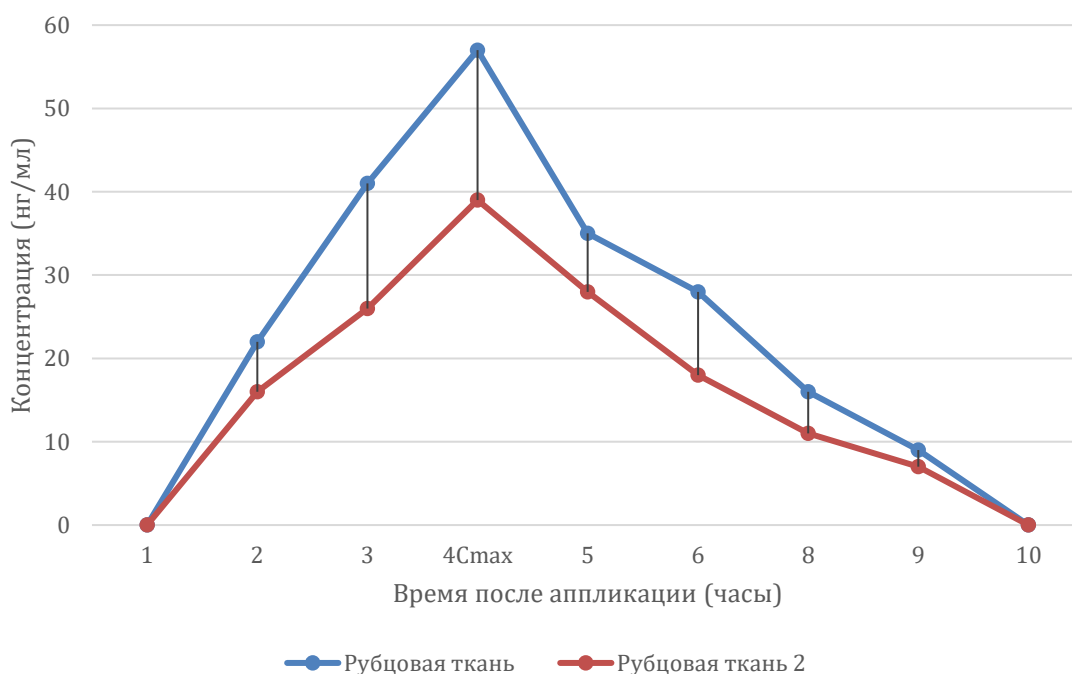


Рисунок 28 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной дозы 100000 нг мометазона фуората (2 дозы) в рубцовой ткани *in vitro* и *in vivo*

Оценка концентраций мометазона фуората полученных методикой аспирационного пузыря *in vivo* (3,4 дозы).

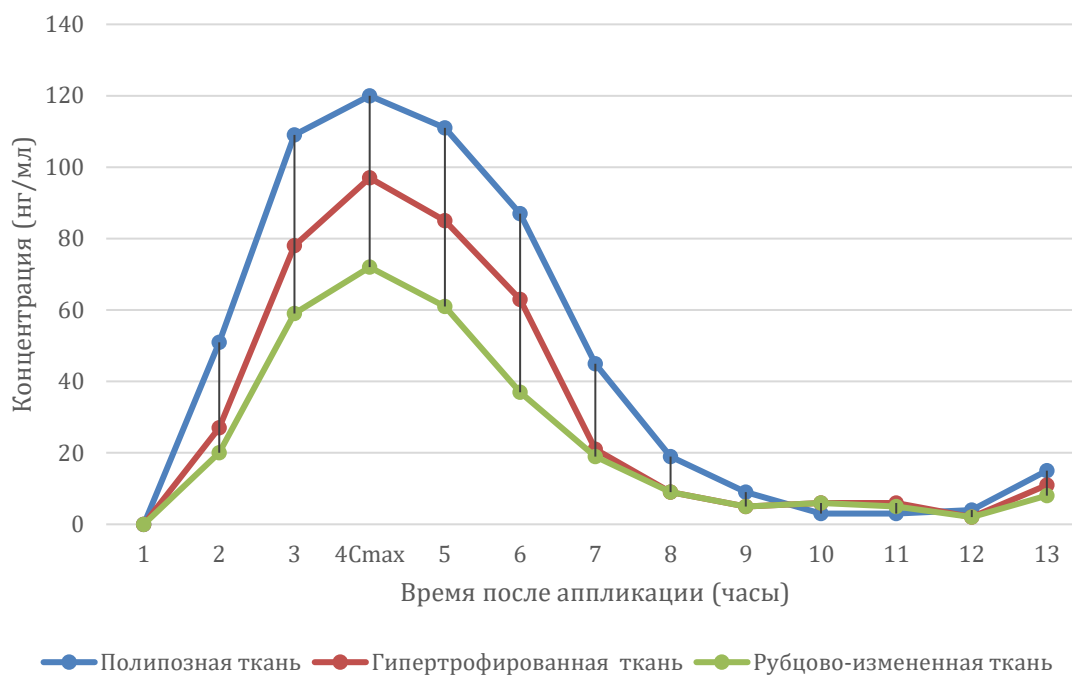


Рисунок 29 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной интраназальной дозы 150000 нг мометазона фуроата (3 дозы) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

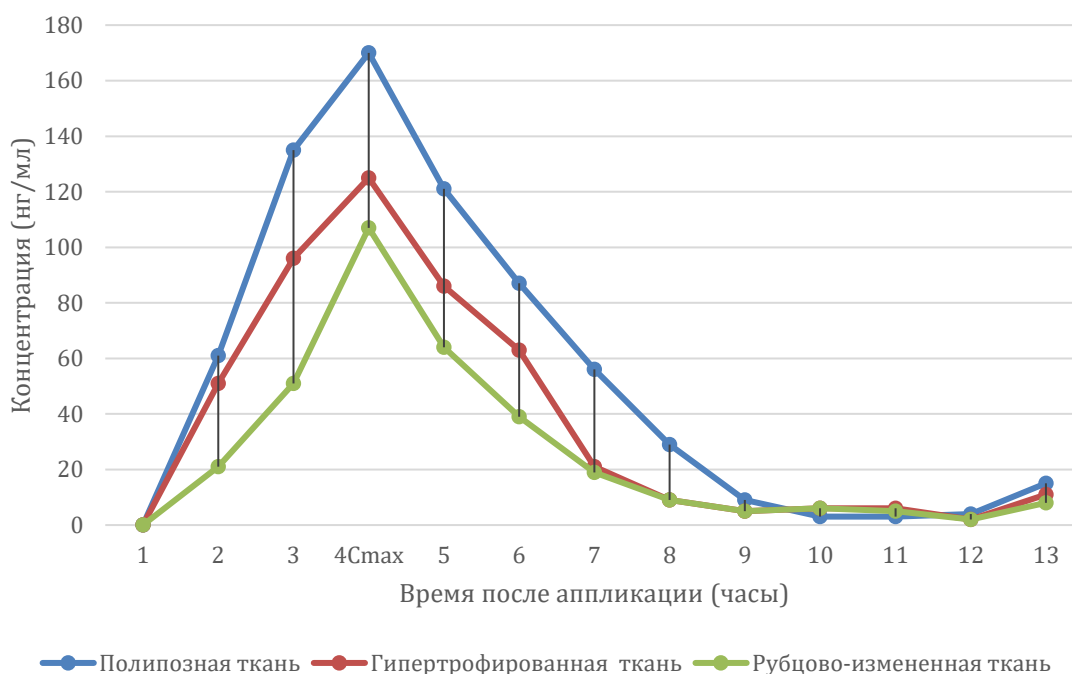


Рисунок 30 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной интраназальной дозы 200000 нг мометазона фуроата (4 дозы) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Сравнение концентраций мометазона фуроата полученных методикой

аспирационного пузыря в полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной слизистой

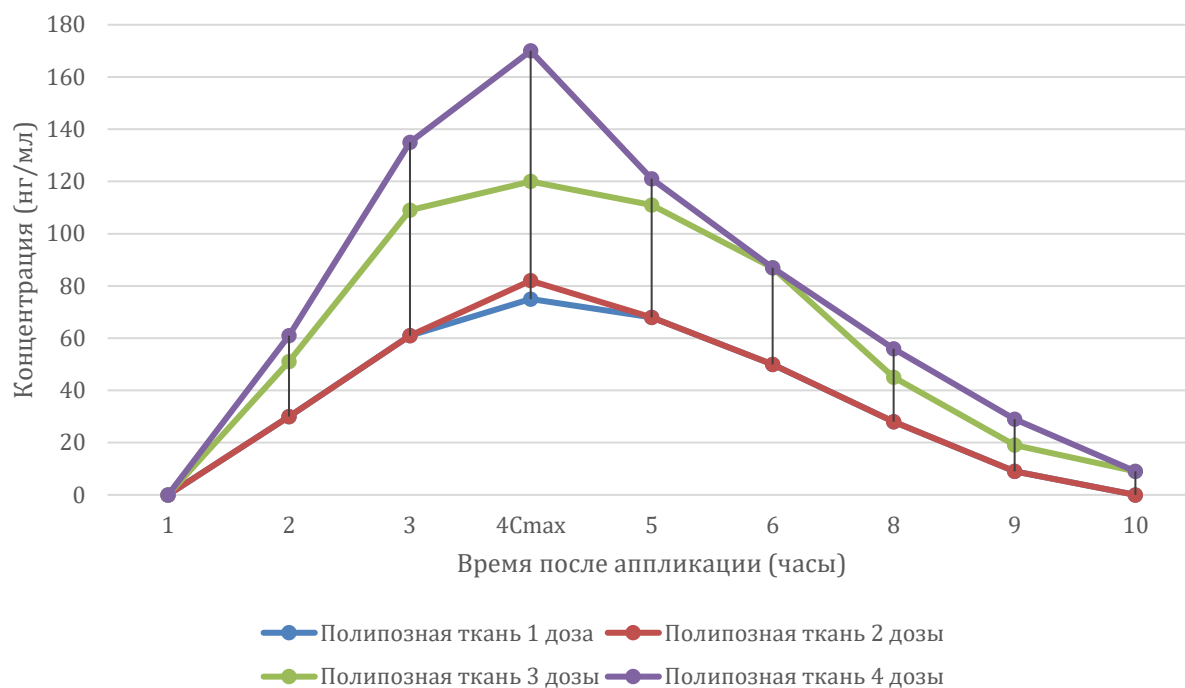


Рисунок 31 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2, 3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуората) на полипозную ткань *in vivo*.

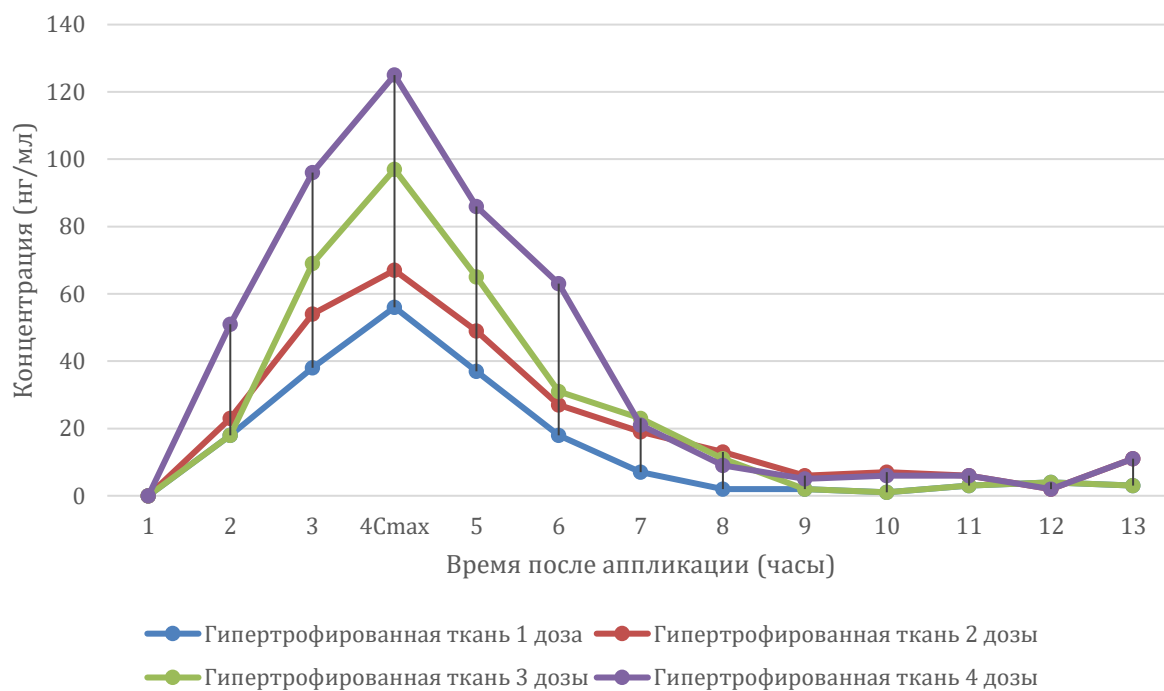


Рисунок 32 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2, 3, 4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуората) на

гипертрофированную ткань *in vivo*.

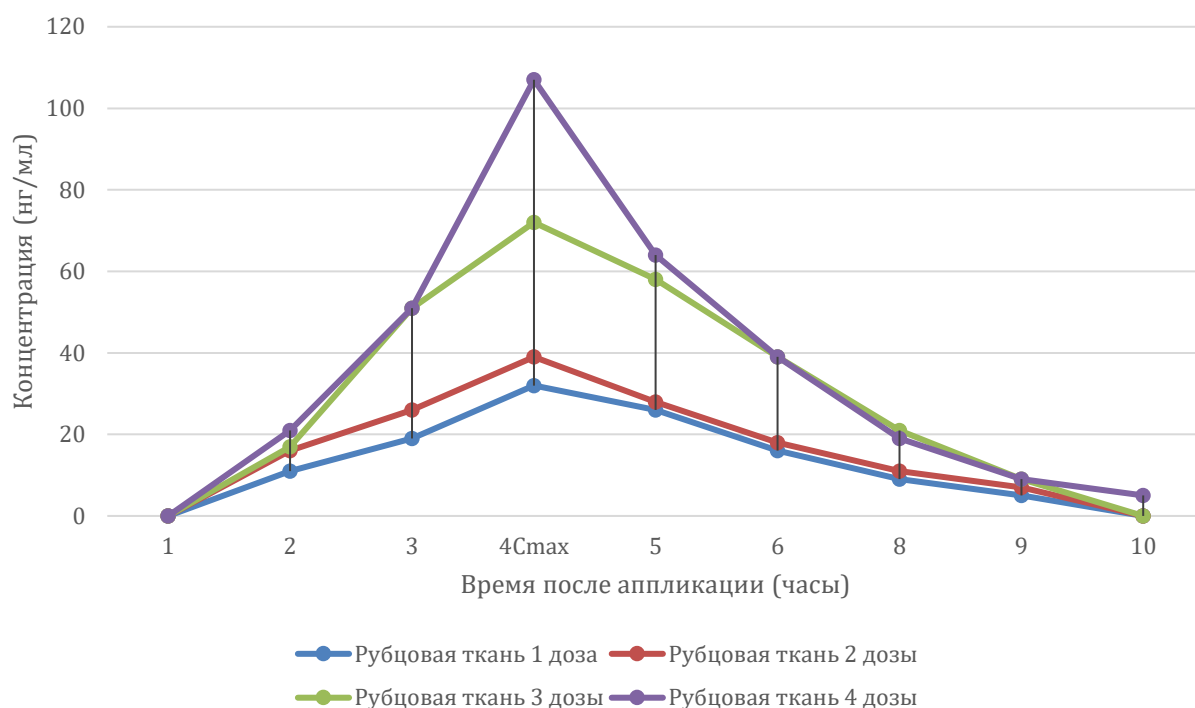


Рисунок 33 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2, 3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуроата) на рубцово– измененную ткань *in vivo*.

Результаты оценки интерстициальной жидкости полученной методикой аспирационного пузыря *in vitro* (из раздела 2.3) и *in vivo*. Наблюдается однотипность фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани полости носа. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты оценки интерстициальной жидкости полученной методикой аспирационного пузыря *in vitro* и *in vivo*.

Доза	C _i в тканях нг/мл					
	Полипозная		Гипертрофированная		Рубцово– измененная	
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	85±2,25	75±2,54	65±4,74	56±1,43	45±3,75	32±2,45
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	98±3,74	82±1,54	73±2,63	67±1,43	57±4,63	39±3,17
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	143±3,21	120±3,45	106±1,35	97±2,54	82±1,25	72±1,98
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	203±1,94	170±2,76	150±2,49	125±1,72	116±1,96	107±2,74

3.3 Сравнение суточных профилей концентрации инГКС при разных режимах дозирования *in vivo*

Для построения суточных фармакокинетических кривых с помощью методики аспирационного пузыря выполняли забор интерстициальной жидкости в течении суток у 42 пациентов (14 из полипозно–измененной слизистой, 14 из гипертрофической слизистой, и 14 из рубцово– измененной ткани). С учетом применяемых пациентами схем использования мометазона фууроата и режима

бодрствования/сна строили суточные фармакокинетические кривые.

Оценка режима дозирования: одна доза 1 раз в день

На примере однократной одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуруата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 100 мкг. мометазона фуруата.

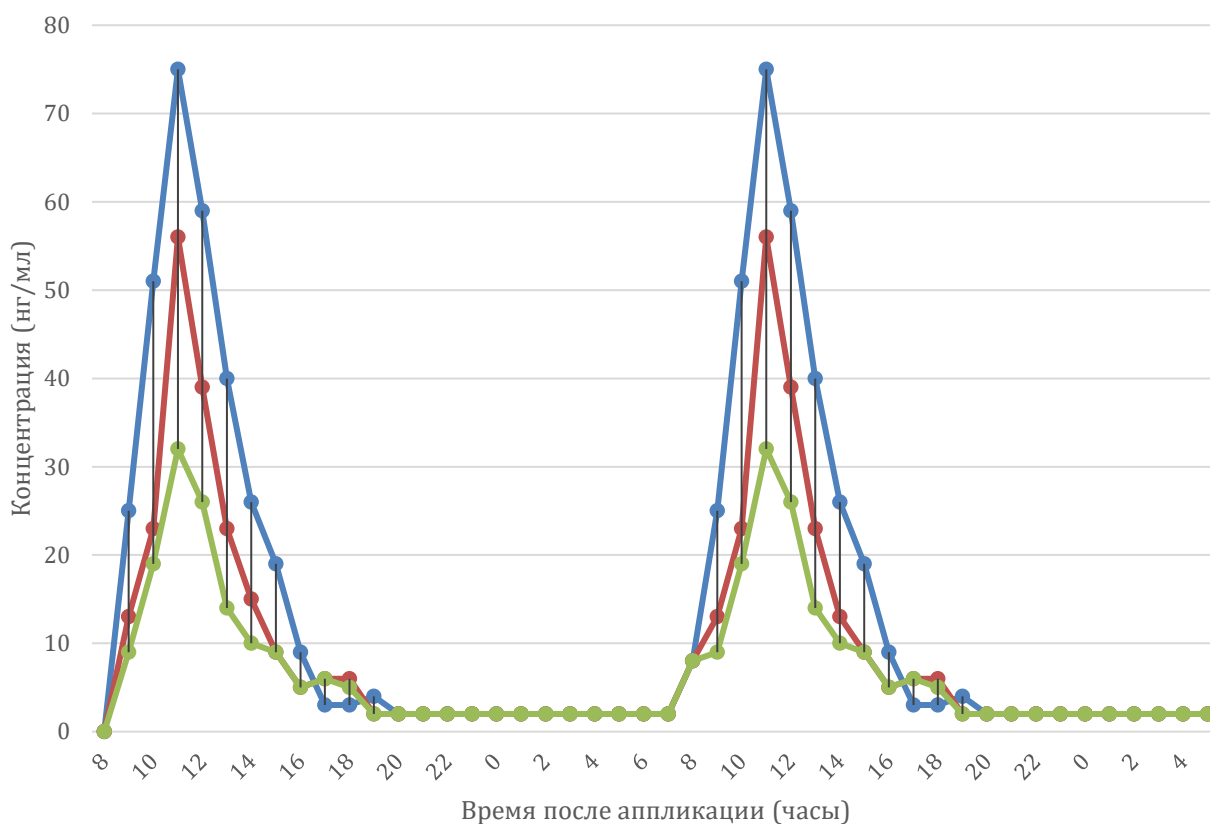


Рисунок 34 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после однократной одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo* (вечерний паттерн 20.00)

Кривые показывают наличие одного пика C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–7 часов, отсутствие концентрации–17 часов.

Оценка режима дозирования: одна доза 2 раза в день

На примере двухкратной (08.00,20.00) одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуруата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 200 мкг. мометазона фуруата.

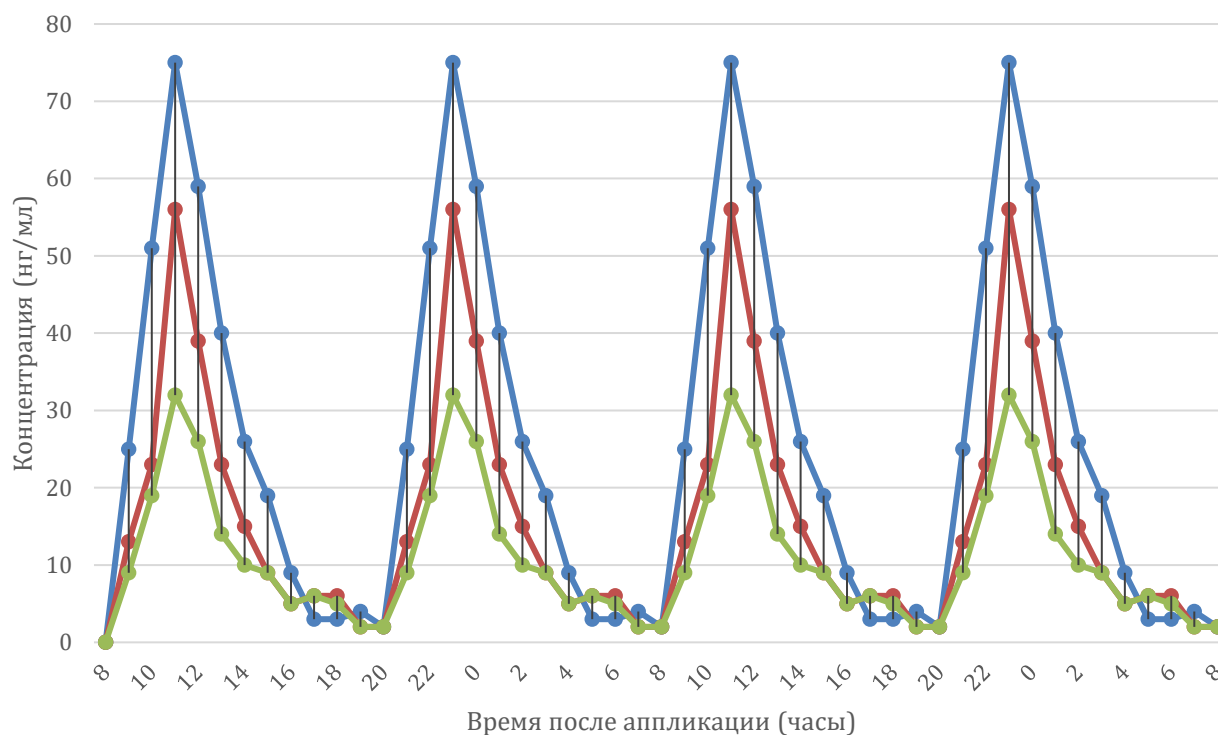


Рисунок 35 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после однократной одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие двух пиков C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–14 часов, отсутствие концентрации–10 часов.

Оценка режима дозирования: одна доза 3 раза в день

На примере трехкратной (8.00, 16.00, 24.00) одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуруата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 300 мкг. мометазона фуруата.

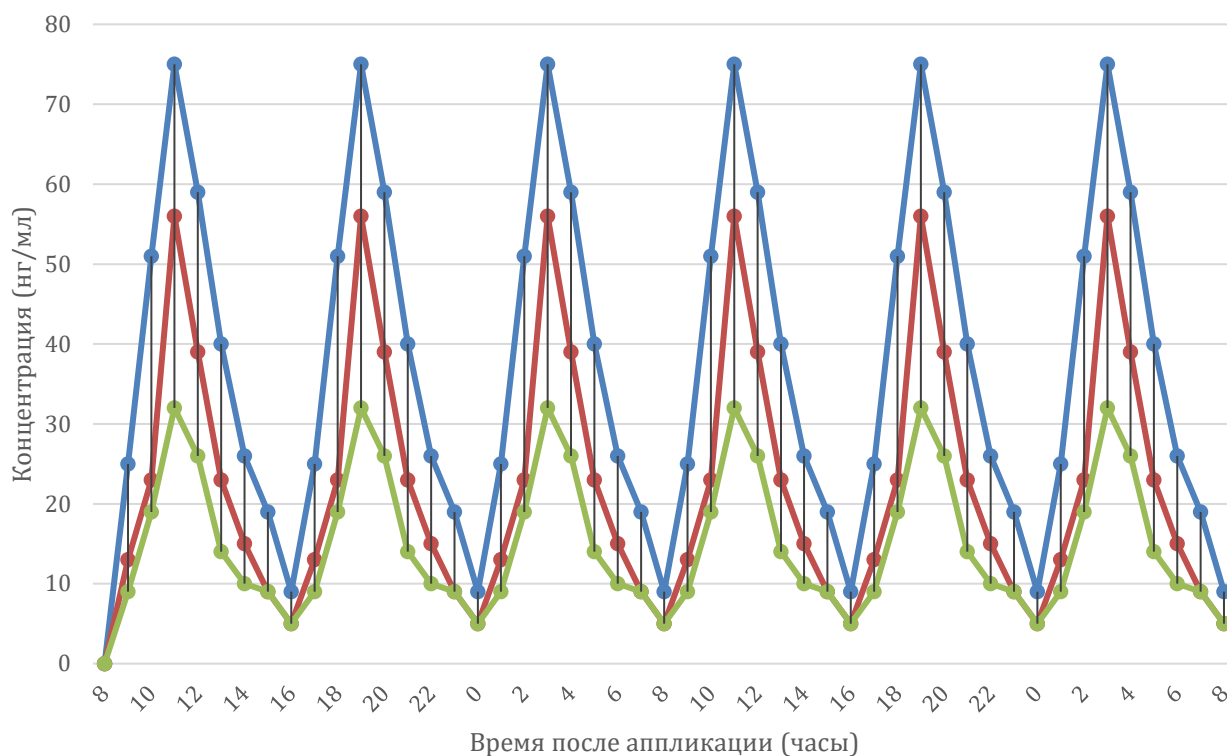


Рисунок 36 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после трехкратной (8.00, 16.00, 24.00) одинарной интраназальной дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие трех пиков C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–21 час, отсутствие концентрации–3 часа.

Оценка режима дозирования: одна доза 4 раза в день

На примере четырехкратной (8.00, 16.00, 24.00) одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуруата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 400 мкг. мометазона фуруата.

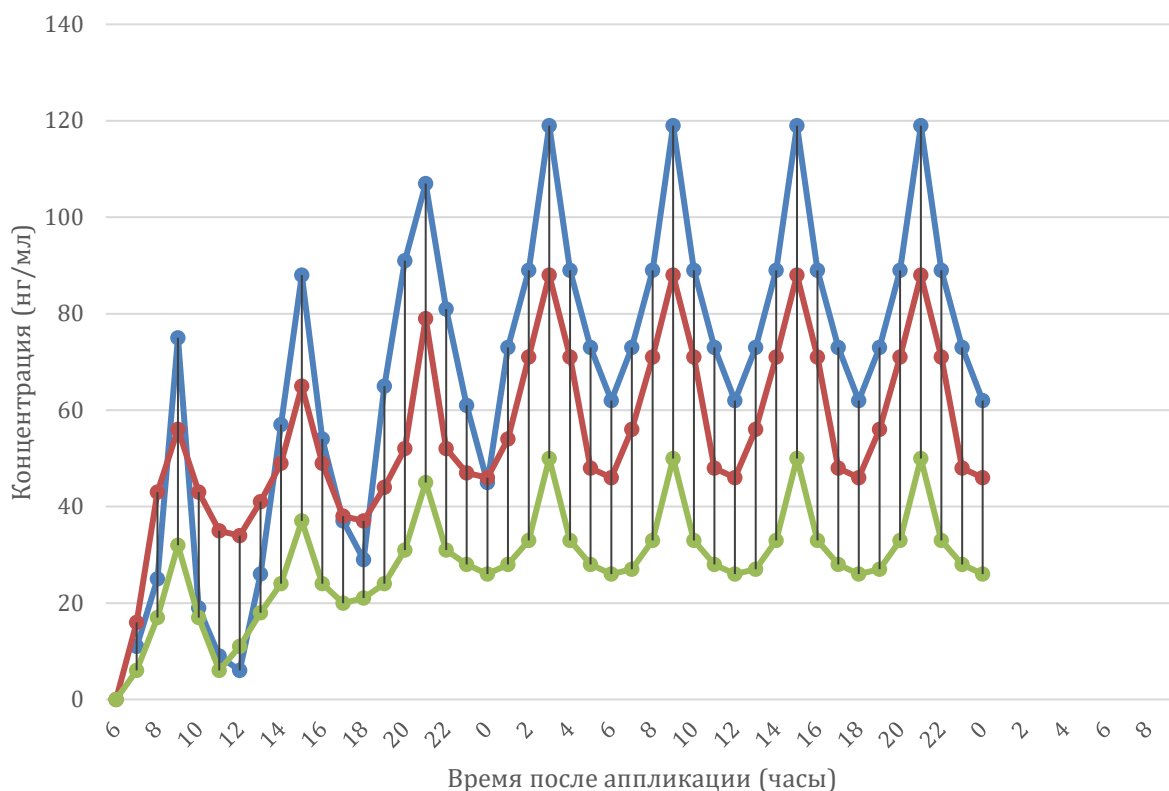


Рисунок 37 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после четырехкратной (6.00, 12.00, 18.00, 24.) одинарной интраназальной дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие четырех пиков C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–24 часа.

Оценка режима дозирования: две дозы 1 раз в день

На примере однократной (08.00) двойной интраназальной дозы (100000 нг мометазона фуроата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 200 мкг. мометазона фуроата.

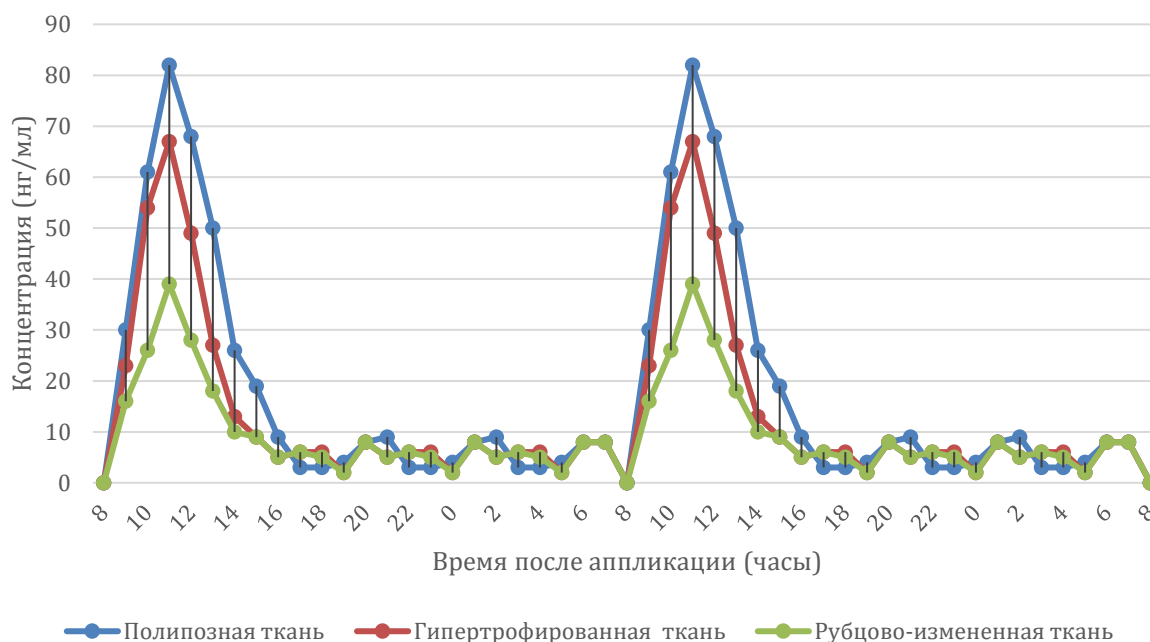


Рисунок 38 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после двойной однократной интраназальной дозы (100000 нг мометазона фуроата) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие одного пика C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–7 часов, отсутствие концентрации–17 часов.

Оценка режима дозирования: две дозы 2 раза в день

На примере двукратной (8.00, 20.00) двойной интраназальной дозы (100000 нг мометазона фуроата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 400 мкг. мометазона фуроата.

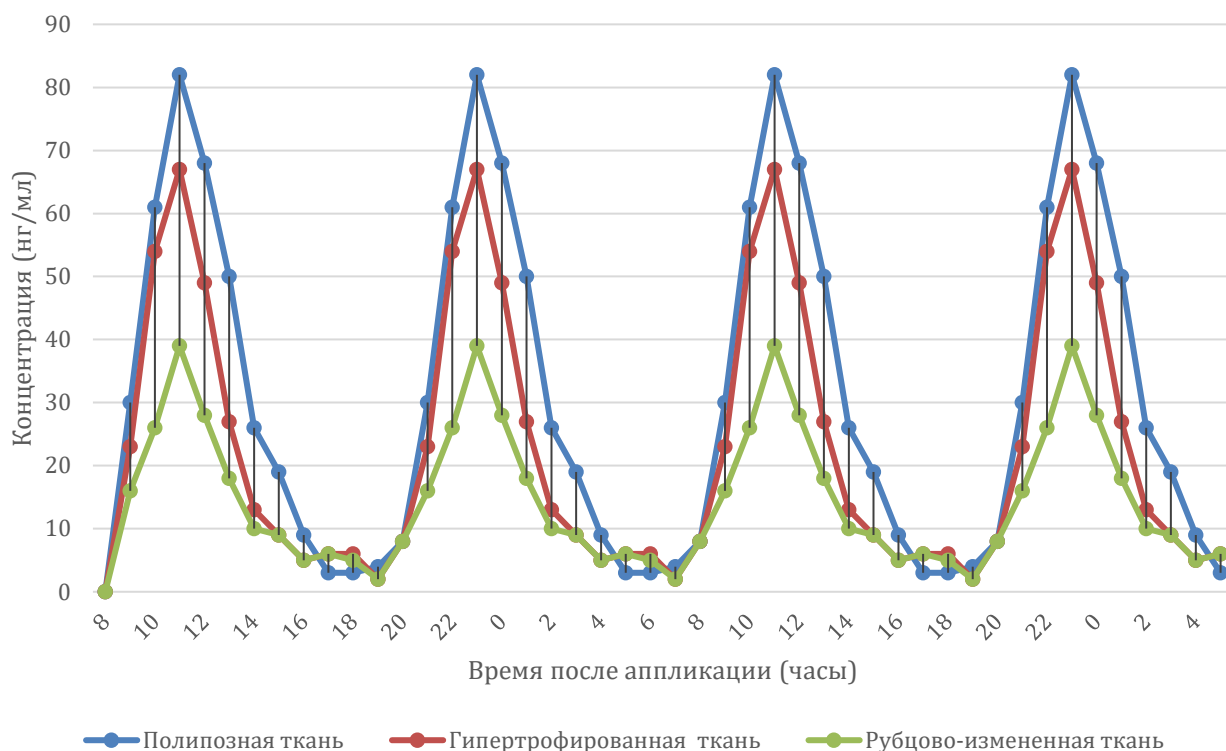


Рисунок 39 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после двойной двухкратной интраназальной дозы (100000 нг мометазона фуроата) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие двух пиков C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–14 часов, отсутствие концентрации–10 часов.

Оценка режима дозирования: две дозы 3 раза в день

На примере трехкратной (8.00, 16.00, 24.00) двойной интраназальной дозы (100000 нг мометазона фуроата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 600 мкг. мометазона фуроата.

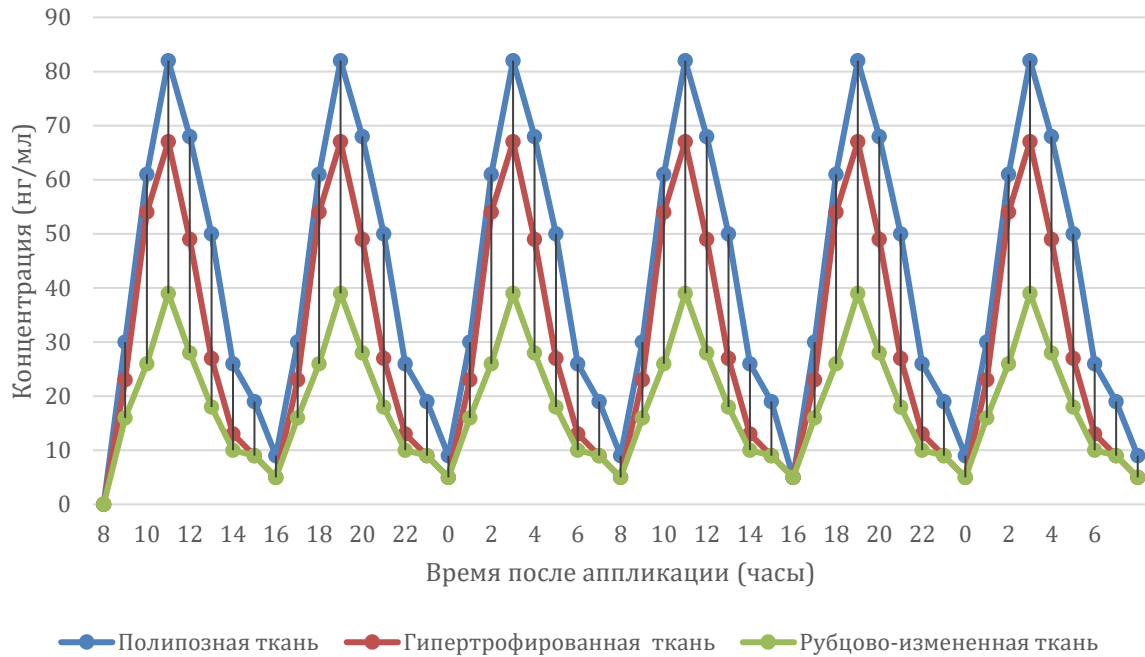


Рисунок 40 – Кривые показывают наличие трех пиков Стах в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–21 час, отсутствие концентрации–3 часа.

Оценка режима дозирования: две дозы 4 раза в день

На примере четырехкратной (8.00, 16.00, 24.00) одинарной интраназальной дозы (50000 нг мометазона фуората) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 800000 мкг. мометазона фуората.

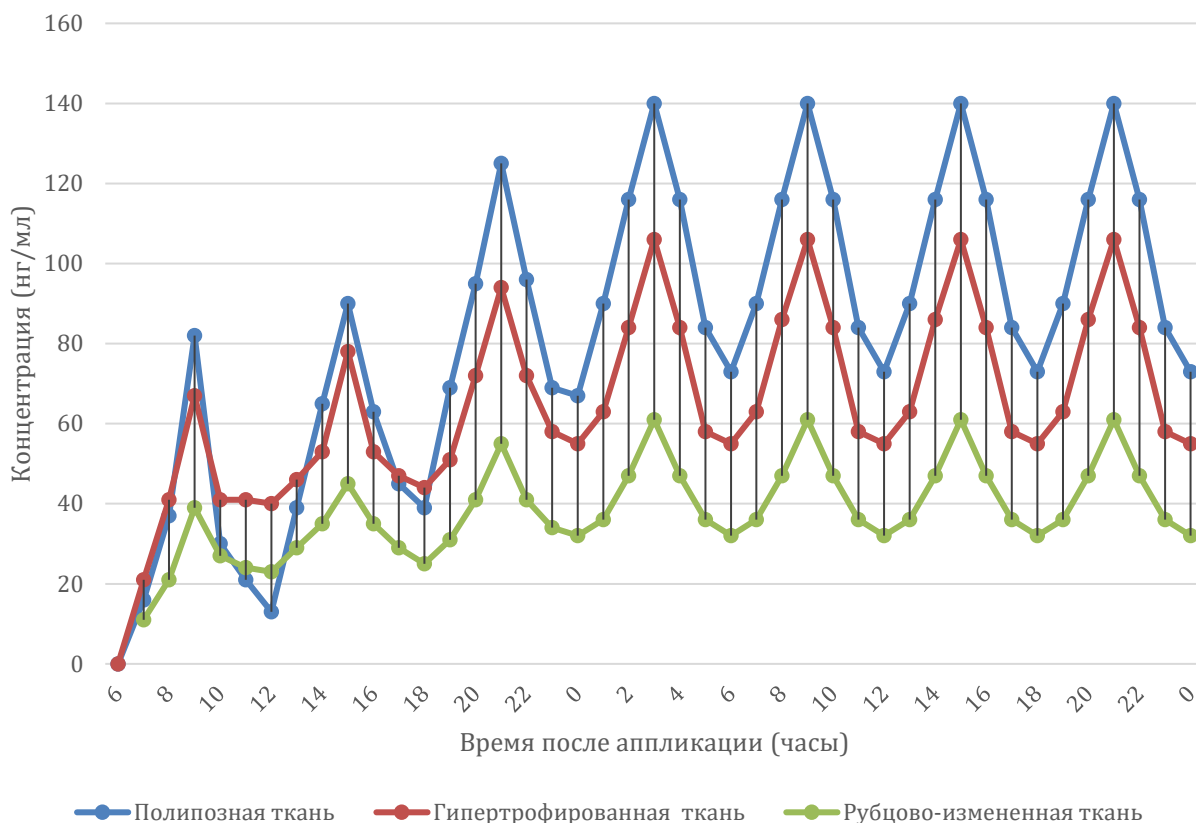


Рисунок 41 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после четырехкратной (6.00, 12.00, 18.00, 24.) двойной интраназальной дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие четырех пиков C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–24 часа.

Оценка режима дозирования: три дозы 1 раз в день

На примере однократной (08.00) тройной интраназальной дозы (150000 нг мометазона фуроата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 300 мкг. мометазона фуроата.

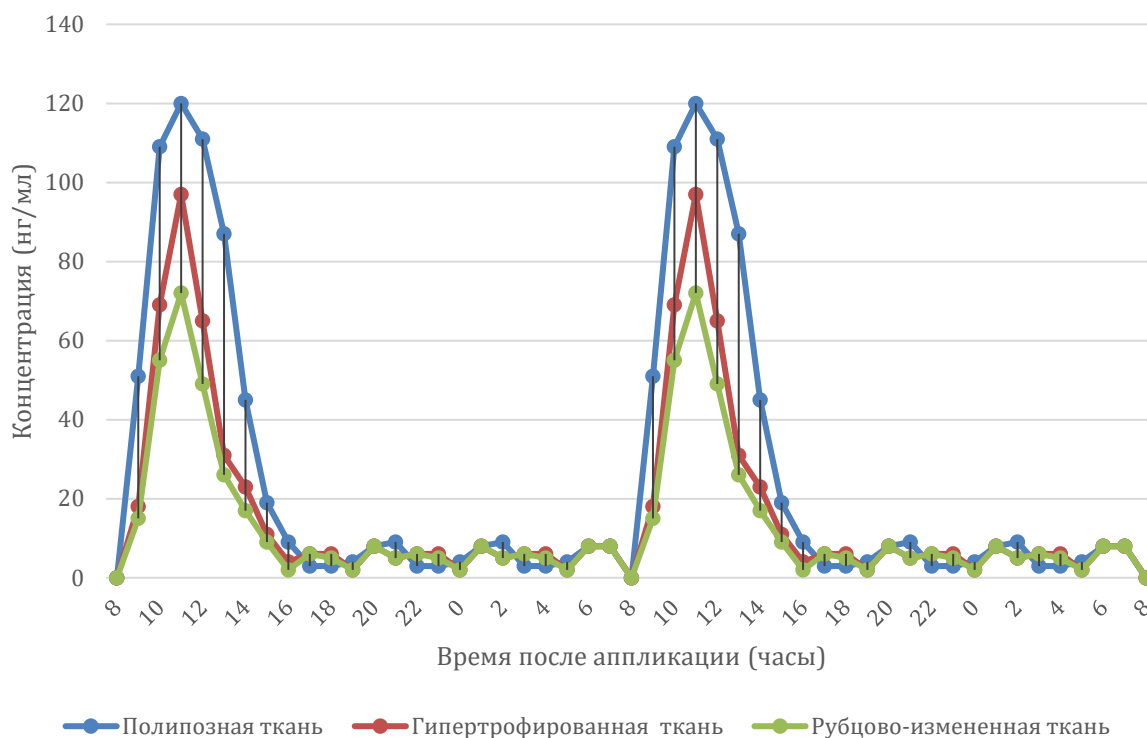


Рисунок 42 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после тройной однократной интраназальной дозы (100000 нг мометазона фуроата) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие одного пика C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–7 часов, отсутствие концентрации–17 часов.

Оценка режима дозирования: три дозы 2 раза в день

На примере двукратной (8.00, 20.00) тройной интраназальной дозы (150000 нг мометазона фуроата) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 600 мкг. мометазона фуроата.

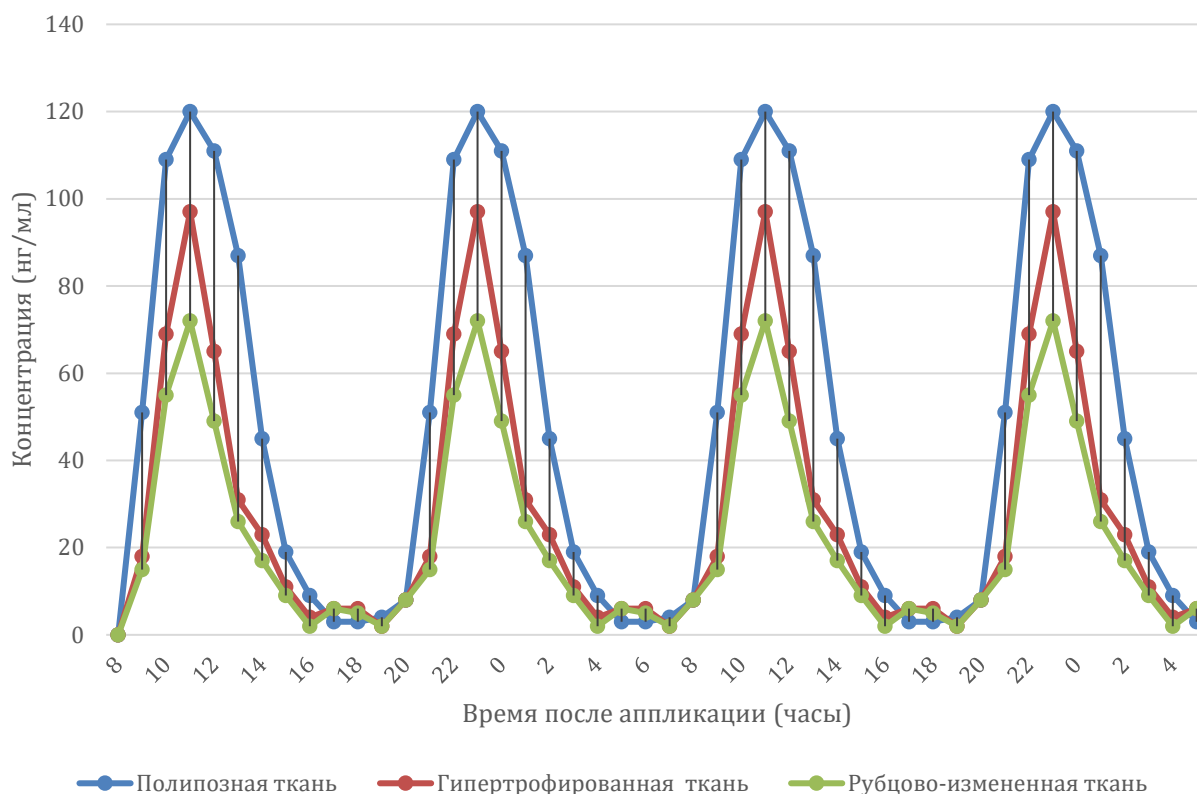


Рисунок 43 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после двухкратной тройной интраназальной дозы (150000 нг мометазона фуроата) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Кривые показывают наличие двух пиков C_{max} в течении 24 часов. Наличие концентрации мометазона в тканях–14 часов, отсутствие концентрации–10 часов.

Как видно из представленных диаграмм концентрация мометазона в тканях при однократной дозе присутствует в течении 7 часов, при двухкратной 14 часов, при трехкратной 21 час. Для стойкого наличия эффектов лекарственного средства в течении суток, необходимо поддержание стабильной концентрации ЛС в тканях в течении длительного времени. Трехкратное применение мометазона обеспечивает наиболее стабильную концентрации ЛС в слизистой полости носа, опосредуя долговременное торможение воспалительного каскада и препятствуя созданию пула провоспалительных интерлейкиновых компонентов.

Однократная суточная доза во всех случаях соответствует наличию плато отсутствия концентрации лекарственного средства в течении 14 часов. Это

негативно сказывается на воспалительном каскаде и проводит к накоплению пула провоспалительных интерлейкиновых компонентов.

Оценка режима дозирования: четыре дозы 1 раз в день

На примере однократной (08.00) четырехразовой интраназальной дозы (200000 нг мометазона фуората) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 400 мкг мометазона фуората.

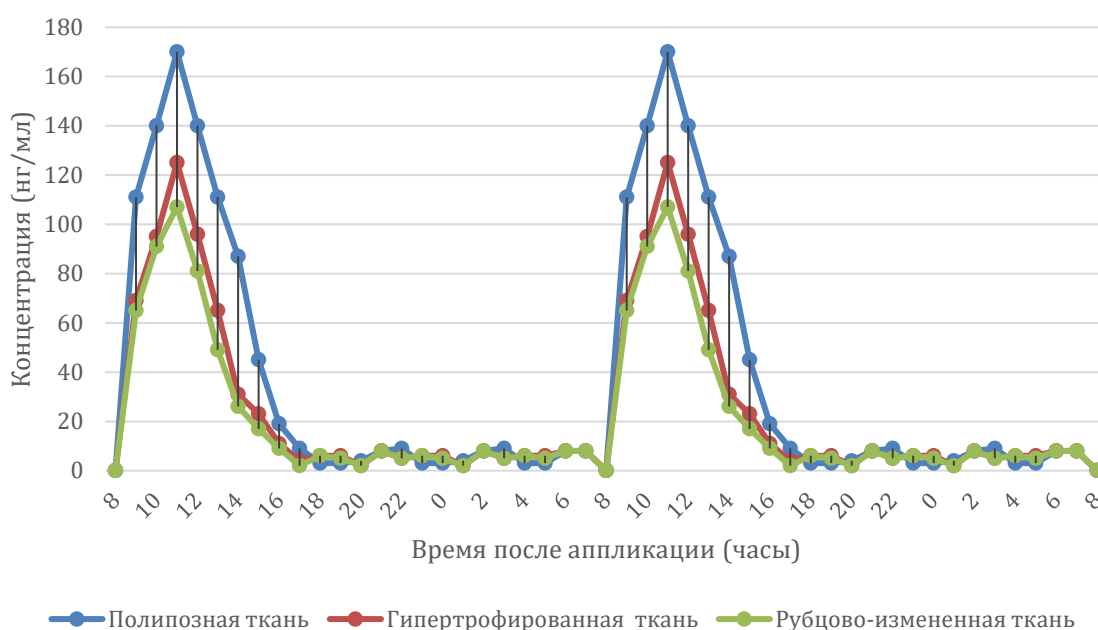


Рисунок 44 – Суточные фармакокинетические кривые, C_t после однократной четырехдозовой интраназальной дозы (200000 нг мометазона фуората) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Оценка режима дозирования: четыре дозы 2 раза в день

На примере двухкратной (08.00, 20.00) четырехразовой интраназальной дозы (400000 нг мометазона фуората) строили графики паттернов концентрации мометазона в течении 24 часов. Общая суточная доза 800 мкг мометазона фуората.

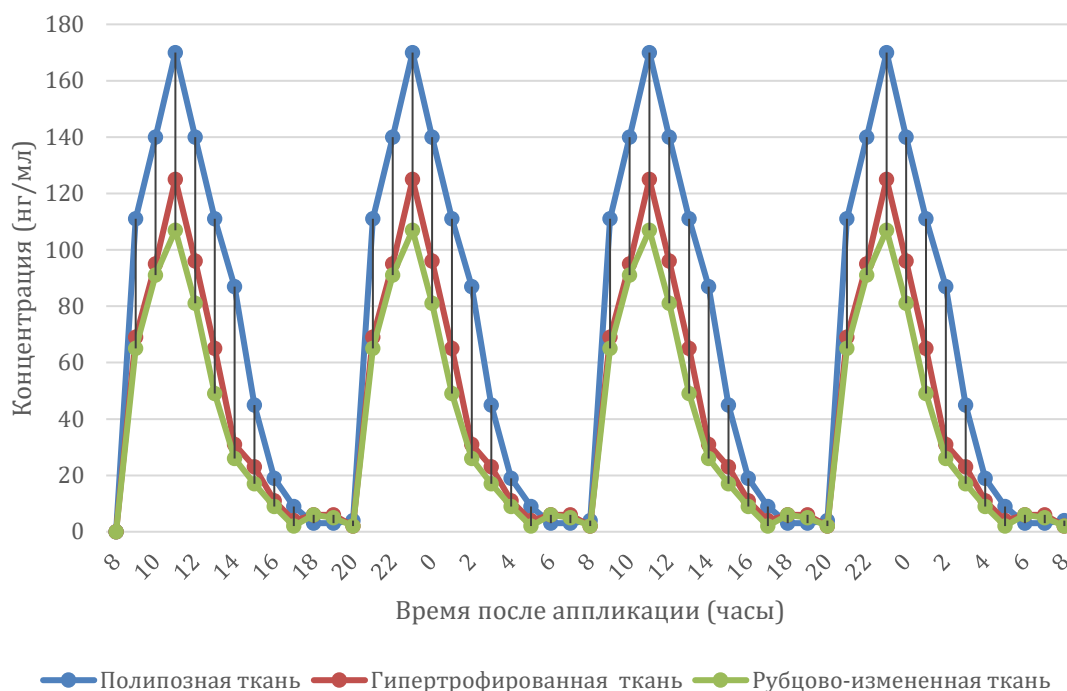


Рисунок 45 – Суточные фармакокинетические кривые, C_i после двукратной четырехдозовой интраназальной дозы (400000 нг мометазона фуората) в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани *in vivo*.

Таблица 11 – Результаты пиковых максимальных и минимамльных значений $C_{ss} \max$ (peak), $C_{ss} \min$ (trough) после четырехкратной одинарной (50000 нг), двойной (100000 нг), тройной (150000 нг) дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово–измененной ткани *in vivo*.

Доза	Интерстициальная концентрация в тканях (C_{ss}) нг/мл					
	Полипозная		Гипертрофированная		Рубцово– измененная	
	$C_{ss} \max$	$C_{ss} \min$	$C_{ss} \max$	$C_{ss} \min$	$C_{ss} \max$	$C_{ss} \min$
1 доза (50 мкг мометазона фуората)	119±1,46	62±1,93	88±1,239	46±1,63	50±1,73	26±1,83
2 дозы (100 мкг мометазона фуората)	140±2,64	73±2,85	106±2,57	55±2,38	61±2,91	32±2,13
3 дозы (150 мкг мометазона фуората)	190±2,64	100±2,65	153±2,74	80±2,83	114±2,26	60±2,91
4 дозы (200 мкг мометазона фуората)	287±3,17	151±3,76	194±3,48	101±3,19	165±3,34	86±3,82

Примечание: для 4 дозы 4 раза в день, 3 дозы 4 раза в день. исследования не выполнялись, т.к. полученные дозировки выше разрешенных инструкцией по применению препарата, данные получены экстраполяцией.

Таблица 12 – Результаты пиковых концентраций после однократной, двукратной, трехкратной, четырехкратной и одинарной (50000 нг), двойной (100000 нг), тройной (150000 нг) дозы в полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной ткани *in vivo*.

Доза	C _i в тканях нг/мл					
	Полипозная		Гипертрофированная		Рубцово– измененная	
	1,2,3 р. д.	4 р. д.	1,2,3 р. д.	4 р. д.	1,2,3 р. д.	4 р. д.
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	75±1,46	119±1,46	56±1,89	88±1,239	32±1,38	50±1,73
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	82±1,73	140±2,64	67±1,69	106±2,57	39±1,39	61±2,91
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	120±1,72	190±2,64	97±1,38	153±2,74	72±1,95	114±2,26
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	170±2,85	287±3,17	125±2,73	194±3,48	107±1,53	165±3,34

Примечание: для 4 дозы 4 раза в день, 3 дозы 4 раза в день, 3 дозы 4 раза в день, 3 дозы 3 раза в день исследования не выполнялись, т.к. полученные дозировки выше разрешенных инструкцией по применению препарата, данные получены экстраполяцией.

Для оценки полученных (мкг) интраназальных и пиковых достигнутых (нг/мл) интерстициальных концентраций мометазона, полученной из полипозной ткани пациентов выполняли построение таблиц с данными концентрации мометазона фууроата.

Таблица 13 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из полипозной ткани пациентов.

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. C _i							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. C _i	Суточная доза	Инт. C _i	Суточная доза	Инт. C _i	Суточная доза	Инт. C _i

Продолжение таблицы 13

1 доза	100	75	200	75	300	75	400	119
2 дозы	200	82	400	82	600	82	800	140
3 дозы	300	120	600	120	900*	120*	1200*	190*
4 дозы	400	170	800	170	1200*	170*	1600*	287*

Примечание: *—значения 900,1200, 1600— построены на основе экстраполяции.

Таблица 14 — Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из гипертрофированной ткани пациентов.

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сі							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі
1 доза	100	56	200	56	300	56	400	88
2 дозы	200	67	400	67	600	67	800	106
3 дозы	300	97	600	97	900*	97*	1200*	153*
4 дозы	400	125	800	125	1200*	125*	1600*	194*

Примечание: *—значения 900,1200, 1600— построены на основе экстраполяции.

Таблица 15 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости полученной из рубцово– измененной ткани пациентов.

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сі							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі
1 доза	100	32	200	32	300	32	400	50
2 дозы	200	39	400	39	600	39	800	61
3 дозы	300	72	600	72	900*	72*	1200*	114*
4 дозы	400	107	800	107	1200*	107*	1600*	165*

Примечание: *–значения 900,1200, 1600– построены на основе экстраполяции.

Полученные данные свидетельствуют, что при однократной, двукратной, трехкратной дозировке пиковые концентрации одинаковы. Равновесная концентрация отсутствует. Различается время наличия концентрации мометазона в интерстиции, при однократном применении оно составляет 7 часов, при двукратном 14 часов, при трехкратном 21 час. Четырехкратное применение мометазона характеризуется появлением равновесной концентрации, что позволяет поднять пиковую концентрацию в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани. Сопоставляя вышепредставленные результаты, концентрации препарата в интерстиции при 1,2,3 кратном применении одинаковы, однако время нахождения препарата в интерстиции максимально при 3 кратном применении (21 час) и 4х кратном применении (24 часа).

Для всех типов характерные одинаковые паттерны концентрации мометазона. Для полипозной ткани представленные результаты показывают рациональное применение мометазона: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 75/82 нг/мл, 300/600 мкг. —общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях—21 час, отсутствие концентрации—3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 119/140 нг/мл, 400/800—общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях—24 часа.

Стойкая ремиссия при ХПРС может отсутствовать вследствие короткого времени нахождения мометазона в интерстиции, при однократном применении оно составляет 7 часов, при двухкратном 14 часов, при трехкратном 21 час. Эти пациенты требуют увеличения режима дозирования тГКС. Лекарственный мониторинг необходим для документации обоснования увеличения дозировки тГКС в целях достижения целевой интерстициальной концентрации. Увеличение интраназальной дозировки позволяет достичь целевых значений интерстициальной концентрации.

В качестве метода преодоления устойчивости следует рассматривать следующие режимы дозирования: трехкратную (8.00, 16.00, 24.00) двойную дозу мометазона (общая суточная доза 600 мкг мометазона фууроата; максимум концентрации C_i 82 нг/мл), четырехкратную (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) одинарную (общая суточная доза 400 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 119 нг/мл) и четырехкратную двойную (общая суточная доза 800 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 140 нг/мл) дозы мометазона.

3.4 Стратификация гормончувствительной, гормонзависимой, гормонустойчивой форм полипозного риносинусита на основе объективных методов диагностики

Для стратификации пациентов на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы, проводилось разделение пациентов общей группы (447)

на основе анамнестических данных о длительности ремиссии при приеме тГКС за последние 5 лет и результатов эндоскопической шкалы, лучевой шкалы Lund–Maskau, опросника SNOT–22, пиковых концентраций мометазона фуората в интерстициальной жидкости у пациентов с ХПРС.

Таблица 16 – распределение пациентов на основе анамнестических данных об эффективности тГКС с указанием кратности приема и суточной дозы мометазона фуората (нг).

Доза		Количество пациентов/ % от общего числа		
		Стабильность при низкодозовых курсах инГКС	Стабильность при рекомендованных дозах инГКС	Нестабильность при высокодозовых курсах инГКС
Кратность приема	Суточная доза (мкг)	Количество, %	Количество, %	Количество, %
1 доза 1 раза в день	100	10 чел, 2,23%	—	—
1 доза 2 раза в день	200	170 чел, 38,03%	—	—
1 доза 3 раза в день	300	—	16 чел, 3,57%	—
1 доза 4 раза в день	400	—	—	—
2 дозы 1 раза в день	200	25 чел, 5,59%	—	—
2 дозы 2 раза в день	400	—	82 чел, 18,34%	—
2 дозы 3 раза в день	600	—	—	11 чел, 2,46%
2 дозы 4 раза в день	800	—	—	31 чел, 6,93%
3 дозы 1 раза в день	300	—	17 чел, 3,8%	—
3 дозы 2 раза в день	600	—	—	85 чел, 19,01%
3 дозы 3 раза в день	900	—	—	—
3 дозы 4 раза в день	1200	—	—	—
Итого	—	207 чел 46,3%	115 чел 25,72%	125 чел 27,96%

По результатам исследования большинство пациентов при ХПРС получают

низкие варианты дозировок тГКС ((100мкг) 2,23% и (200мкг) 43,62%); умеренное количество пациентов получают средние варианты дозировок тГКС ((300мкг) 7,37% и (400мкг) 18,34%); высокие варианты дозировок тГКС получает значительное количество пациентов ((600мкг) 21,47% и (800мкг) 6,93%.

Таблица 17 – распределение пациентов на основе анамнестических данных об эффективности тГКС с указанием значений SNOT-22, Lund– Mackay, NPS при отмене тГКС (фаза обострения)

Показатель	Стабильность при низкодозовых курсах инГКС	Стабильность при рекомендованных дозах инГКС	Нестабильность при высокодозовых курсах инГКС
Количество пациентов	207 чел 46,3%	115 чел (5,72%	125 чел 27,96
SNOT-22	86,66±0,58	91,34±0,89	104,24±0,68
Lund– Mackay	21,47±0,78	21,04±0,81	22,14±0,9
NPS	4–16,49±0,757	4–13,24±0,9–	4–14,61±0,34
	6–55,17±0,68	6–65,49±0,03	6–54,8±0,36
	8–28,02±0,79	8–30,26±0,08	8–30,54±0,57

Примечание: достоверные различия между пациентами стабильными при низкодозовых курсах инГКС, пациентами стабильными при рекомендованных дозах инГКС и пациентами нестабильными при высокодозовых курсах инГКС составляют ($p < 0,01$).

Таблица 18 – Результаты пиковых концентраций после однократной, двукратной, трехкратной, четырехкратной и одинарной (50000 нг), двойной (100000 нг), тройной (150000 нг) дозы у пациентов с ХПРС в полипозной ткани стратифицированных на основе анамнестических данных об эффективности тГКС.

Доза	C _i в тканях нг/мл					
	Стабильность при низкодозовых курсах инГКС		Стабильность при рекомендованных дозах инГКС		Нестабильность при высокодозовых курсах инГКС	
	Однократная Двукратная трехкратная	Четырехкратная	Однократная Двукратная трехкратная	Четырехкратная	Однократная Двукратная трехкратная	Четырехкратная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	93,75	126,65	71,54	116,91	59,34	103,52
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	87,36	153,23	83,34	138,75	75,34	127,15
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	133,34	212,75	120,65	187,45	108,53	169,12
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	183,25	297,45	171,45	288,54	156,34	274,23

Примечание: достоверные различия между пациентами стабильными при низкодозовых курсах инГКС, пациентами стабильными при рекомендованных дозах инГКС и пациентами нестабильными при высокодозовых курсах инГКС

составляют ($p < 0,01$).

После получения данных анамнестических, инструментальных, лабораторных, клинических методов исследований, проводился корреляционный анализ влияния различных факторов на концентрацию мометазона фуората в полипозной интерстициальной ткани.

По результатам выявления факторов с высоким уровнем корреляции, проводилось межгрупповое сравнение схожих зависимостей во всех трех группах для стратификации пациентов с ХПРС на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую, формы. Во всех трех группах выявлены следующие схожие зависимости:

- высокое количество обострений ХПРС имеет различия на высоком уровне статистической значимости с низкими значениями концентрации мометазона ($p < 0,01$).
- высокое количество обострений ХПРС имеет различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p < 0,01$).
- высокое количество обострений ХПРС имеет различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p < 0,01$).
- высокое количество обострений ХПРС имеет различия на уровне статистической значимости с высокими значениями эндоскопической шкалы Lund–Maskay ($p < 0,05$).

Наличие в трех исследуемых группах схожих корреляционных связей высокого уровня статистической значимости ($p < 0,01$), при схожих рентгенологических синдромах, позволило объективно стратифицировать пациентов с ХПРС на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую, формы таблица 36.

Таблица 19 – Распределение пациентов с ХПРС на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы

Формы чувствительности к тГКС у пациентов с ХПРС		
Гормончувствительная форма	Гормонзависимая форма	Гормонустойчивая форма
207 (46,3%)	115 (25,72%)	125 (27,96%)

Таблица 20 – Распределение пациентов с ХПРС на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы с разделением на Th2+ и Th2– ХПРС.

Чувствительная		Зависимая		Устойчивая	
207 чел. (46,3%)		115 чел. (25,72%)		125 чел. (27,96%)	
Th2 +	Th2 –	Th2 +	Th2 –	Th2 +	Th2 –
114(25,5)	93(20,8)	61(13,64)	54(12,08)	65(14,54)	60(13,42)

Сопоставляя результаты значений лучевой шкалы Lund– Маскау при отмене тГКС (фаза обострения), значения эндоскопической шкалы Lund– Маскау при отмене тГКС (фаза обострения), данные концентрации мометазона фуората в интерстициальной жидкости, анамнестические данных о длительности ремиссии при приеме тГКС (нерегулярные курсы низких доз тГКС; регулярные курсы рекомендованных доз тГКС; регулярные курсы высоких доз тГКС), подтверждена стратификация пациентов с ХПРС на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую, формы таблица 19.

Дексаметазоновый тест

В качестве клинического теста на вторичную устойчивость использовали дексаметазоновый тест. Дексаметазоновый тест для изучения функциональной реакции оси глюкокортикоиды–цитокины. Дексаметазон** в/в капельно 8–12 мг на 200 мл физиологического р–ра 2 р/сут. Курс 6 дней. Либо Преднизолон** внутрь из

расчета 0,5–1 мг/кг/сут. Курс 6–8 дней. С 8–10го дня дозу препарата постепенно снижают (на 5 мг ежедневно) до полной отмены. Критерии положительного теста – как минимум 2 из следующих критериев: полное или частичное восстановление обоняния, полное или частичное восстановления носового дыхания, сдвиг по шкале КТ ОНП Lund–Maskau не менее 30% в сторону уменьшения баллов, уменьшение тканевой эозинофилии. Использовали данные 67 получавших дексаметазон пациентов.

Расчет производился по следующим формулам: Чувствительность = $a / (a + b) \times 100$; Специфичность = $c / (d + c) \times 100$; Положительная вероятность болезни = $(\text{Чувствительность} / 100) / (1 - (\text{Чувствительность} / 100))$; Отрицательная вероятность болезни = $(1 - (\text{Чувствительность} / 100)) / (\text{Чувствительность} / 100)$; Распространенность заболевания = $(a + b) / (a + b + d + c) \times 100$; ПЦ (+) = $\text{Чувствительность} / (\text{Чувствительность} + d) \times 100$; ПЦ (–) = $c / (b + c) \times 100$. a = истинно–положительный; b = ложно–отрицательный; c = истинно–отрицательный; d = ложно–положительный; ПЦ (+) – Прогностическая ценность положительного результата, вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате; ПЦ (–) – Прогностическая ценность отрицательного результата, вероятность наличия заболевания при отрицательном (нормальном) результате. Исходные данные для расчета представлены в таблице 21.

Таблица 21. Результаты пациентов–участников исследования.

Тест	Количество пациентов		
	Присутствует	Отсутствует	Общее значение
Положительный	Истинно–положительный 86	Ложно–положительный 46	132
Отрицательный	Ложно–отрицательный 41	Истинно–отрицательный 274	
			315
Общее значение	127	320	

Произведен расчет чувствительности– 67,72%, специфичности– 85,63%. Положительная вероятность болезни 4,71%, отрицательная вероятность болезни 0,38%, распространенность заболевания 28,41%, прогностическая ценность положительного результата 65,15%, Прогностическая ценность отрицательного результата 86,98% таблица 21.

Таблица 22 – Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность дексаметазонового теста у пациентов с полипозом.

Тест	Чувствительность %	Специфичность %	Положительная прогностическая ценность %	Отрицательная прогностическая ценность %
Дексаметазоновый	67,72	85,63	65,15%	86,98%

Дексаметазоновый тест обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в качестве метода скрининга на любом этапе лечения ПР, а учитывая клинические рекомендации по полипозному риносинуситу, он эффективен, безопасен и может применяться у всех пациентов с ПР для клинического тестирования на вторичную (приобретенную) устойчивость к тГКС. Тест на мометазона фуруат с помощью ВЭЖХ может применяться в качестве объективного подтверждения наличия вторичной (приобретенной) лекарственной устойчивости к тГКС.

Стойкая ремиссия при ХПРС может отсутствовать вследствие короткого времени нахождения мометазона в интерстиции, при однократном применении оно составляет 7 часов, при двухкратном 14 часов, при трехкратном 21 час. Эти пациенты требуют увеличения режима дозирования тГКС. Лекарственный

мониторинг необходим для документации обоснования увеличения дозировки тГКС в целях достижения целевой интерстициальной концентрации. Увеличение интраназальной дозировки позволяет достичь целевых значений интерстициальной концентрации.

При зависимой и устойчивой формах объективно доказано отсутствие достижения оптимальных (возможных) значения интерстициальной концентрации. Эти пациенты требуют увеличения интраназальных дозировок тГКС.

Результаты свидетельствуют о высоком нереализованном потенциале возможностей терапии топическими тГКС у пациентов с ХПРС. Не все режимы дозирования используются в клинической практике, это показывает наличие возможности достижения клинического эффекта при использовании режимов дозирования с одинаковой суточной дозой, но более выгодной суточной активностью в тканях 21–24 часов, вместо 7–14 часа

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС рационально использовать следующие режимы дозирования мометазона: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 75/82 нг/мл, 300/600 мкг. —общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях—21 час, отсутствие концентрации—3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 119/140 нг/мл, 400/800—общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях—24 часа.

Разработан терапевтический лекарственный мониторинг на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии мометазона фууроата, позволяющий проводить оценку локального содержания мометазона фууроата в течение всего времени лечения.

Анамнез влияния дозы и кратности приема тГКС на длительность ремиссии у пациентов с ХПРС позволяет стратифицировать гормончувствительную (207 чел., 46,3%), гормонзависимую (115 чел., 25,72%), гормонустойчивую (125 чел., 27,96%) формы.

В качестве метода преодоления устойчивости следует рассматривать следующие режимы дозирования: трехкратную (8.00, 16.00, 24.00) двойную дозу

мометазона (суточная доза 600 мкг мометазона; C_i 82 нг/мл; 21 час активности в тканях), четырехкратную (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) одинарную (суточная доза 400 мкг мометазона; C_{ss} 119 нг/мл; 24 часа активности в тканях) и четырехкратную двойную (суточная доза 800 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 140 нг/мл; 24 часа активности в тканях) дозу мометазона.

ГЛАВА IV. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В ТКАНЯХ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЯХ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1 Характеристика гистологических паттернов при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС

Для изучения локального состояния слизистой полости носа и ОНП при монотечении ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью, производили оценку гистологических снимков с поиском возможных специфических гистологических паттернов, характерных для коморбидных форм заболевания. Вторым этапом выполнялась математическое моделирование влияния морфофункциональных паттернов монотечения ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью на терапию инГКС.

Во всех гистологических препаратах групп Ia n=40 (Th2 +) и Ib n=34 (Th2 –) при ХПРС определялись схожие патоморфологические изменения: выраженные структурные неоднородности с железистыми, эпителиальными и стромальными клетками (фибробласты и другие воспалительные элементы) встроенные во внеклеточный матрикс и питающиеся сосудистой сетью. Компоненты незначительно варьировались от одного места к другому у пациентов всех типов полипоза с формированием эпителиальной инфильтрации (стромальной дегенерации) в разных эволюционных состояниях, с разной степенью выраженности. Строма полипоза была связана с измененным внеклеточным матриксом и повышенным количеством фибробластов. Состояние эпителиального слоя и внеклеточного матрикса сильно различалось среди полипоза как по количеству, так и по составу.

Основной патоморфологической закономерностью при ХПРС являлся отечный (гидратационный) синдром. Оценивая операционные гистологические

препараты пациентов, начальная эпителиальная инфильтрация выявлена у 35,05%. Эпителиальная гипергидратация выявлена у 47,42% пациентов, эпителиальная гипогидратация выявлена у 17,52% пациентов.

Таблица 23–Характеристика гистологических паттернов при ХПРС в зависимости от приема тГКС; $M \pm m$

Показатель	эпителиальная инфильтрация	эпителиальная гипергидратация	эпителиальная гипогидратация.
ХПРС	35,05%*	47,42%*	17,52%*

Примечание: * – достоверные различия между пациентами в подгруппах ($p < 0,05$);

Эпителиальная гипергидратация в 68,34% присутствовала у пациентов с ХПРС и бронхиальной астмой. Эпителиальная инфильтрация в 25,31% присутствовала у пациентов с ХПРС и бронхиальной астмой. Эпителиальная гипергидратация присутствовала в 89,65% у пациентов с ХПРС, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией. Эпителиальная гипогидратация в 65,2% присутствовала у пациентов с изолированными формами ХПРС рисунок 46.

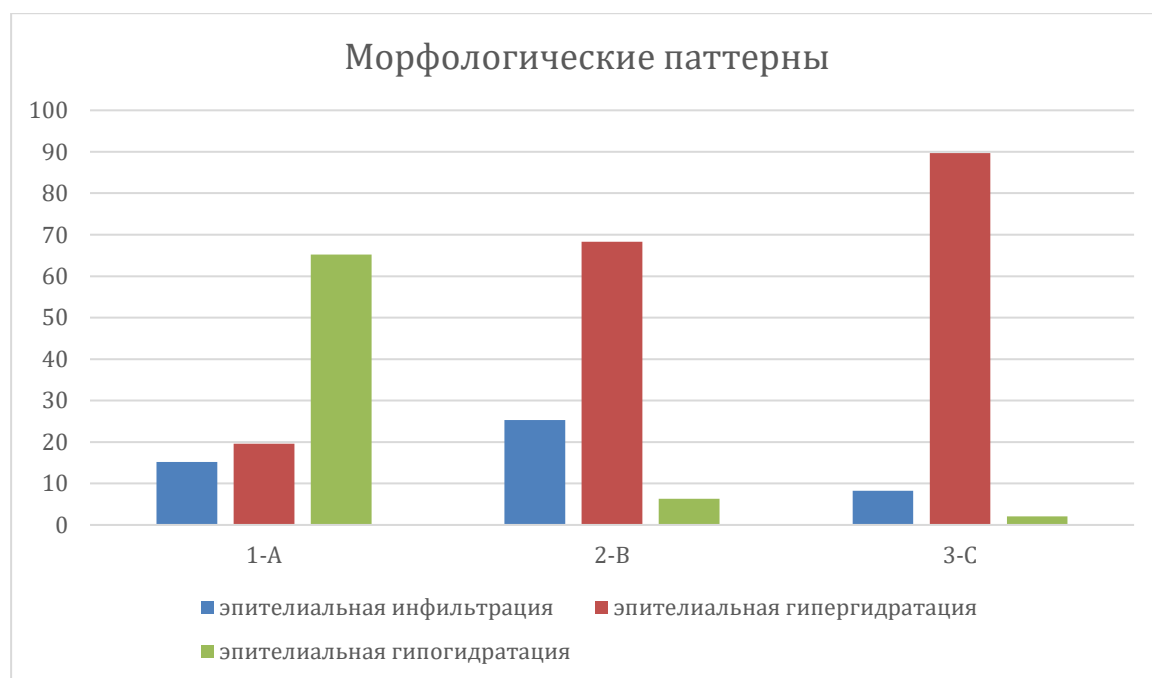


Рисунок 46 – Морфологические паттерны в исследуемых группах

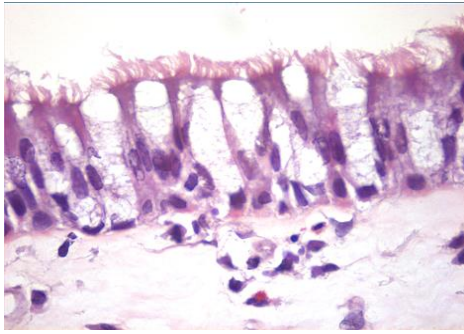
Анализируя операционные гистологические препараты пациентов, произведена оценка частоты встречаемости морфологических паттернов при монотечении и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Данные показаны в таблице 24.

Таблица 24 – Морфологические паттерны в исследуемых группах

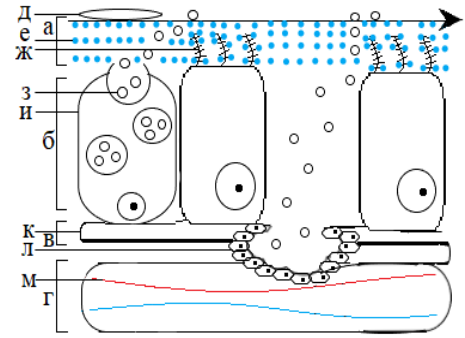
Группы	Морфологические паттерны при чувствительной, зависимой и устойчивой форм			
	До лечения			Статистический вывод
	эпителиальная инфильтрация	эпителиальная гипергидратация	эпителиальная гипогидратация	
1–А	15,18±2,34	19,62±2,53	65,2±2,43	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	25,31±3,54	68,34±3,65	6,35±0,97	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	8,28±1,43	89,65±3,54	2,07±0,32	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	16,2566667	59,205	24,54	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Примеры микрофотографий и схема патоморфологического строения начальной эпителиальной инфильтрации представлены на рисунке 47 а,б.



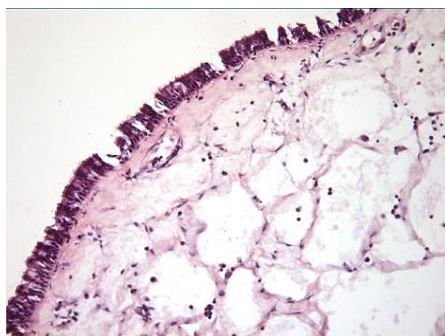
а



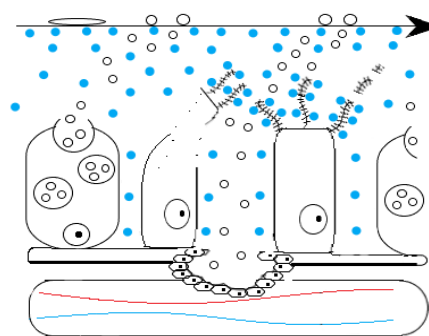
б

Рисунок 47 – а. Микрофотография препаратов полипозной ткани пациента с идиопатическим полипозом (начальная эпителиальная инфильтрация). Эпителиальная выстилка на разных участках полипа и реснички сохранены, гипертрофия бокаловидных клеток. Начальная стадия эпителиальной инфильтрации. Оригинальное увеличение: $\times 1600$ раз. б– схематическое представление гистотканевых слоев пациента с эпителиальной инфильтрацией при ХПРС. а– перицилиарный водянистый слой; б. эпителиальный слой; в– базальная мембрана; г– подслизистый слой; д– слизистый поверхностный слой; е– конденсат жидкости на ресничках; ж– реснички; з– муцин; и– бокаловидная клетка; к– базальная мембрана; л– подслизистые железы; м–сосудистая сеть.

Эпителиальная гипергидратация, больше всего (68,34%) присутствовала у пациентов с ХПРС и бронхиальной астмой и у пациентов с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией (89,65%). Микрофотография и схема патоморфологического строения эпителиальной гипергидратация представлены на рисунке 48 а, б.



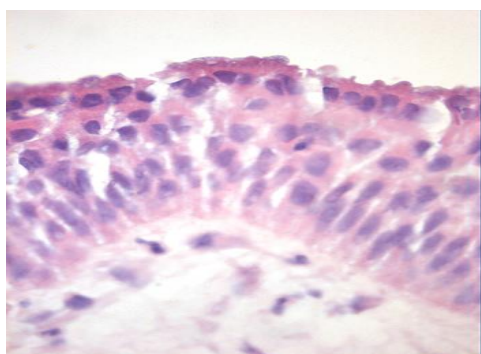
а



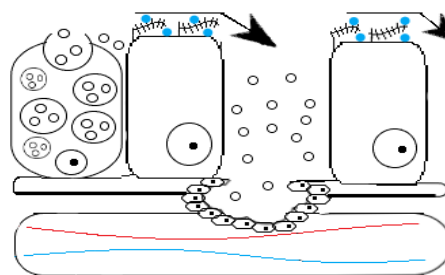
б

Рисунок 48. а– Микрофотография препаратов полипозной ткани пациента с идиопатическим полипозом (эпителиальная гипергидратация). Гипергидратация эпителиального и перилиарного слоя. Оригинальное увеличение: $\times 1600$ раз. б– схематическое представление.

Эпителиальная гипогидратация больше всего ($65,2 \pm 2,43\%$) присутствовала у пациентов с монотечением ХПРС. Микрофотография и схема патоморфологического строения эпителиальной гипогидратации представлены на рисунке 49 а,б.



а



б

Рисунок 49– а. Микрофотография препаратов полипозной ткани пациента с идиопатическим полипозом (эпителиальная гипогидратация). Гипокинезия ресничек. Гипогидратация эпителиального и перилиарного слоя. Оригинальное увеличение: $\times 1600$ раз. б. схематическое представление.

Для анализа характера поражения ультраструктур, выполнялась электронная микроскопия. Анализ показал схожие ультраструктурные изменения при эпителиальной гипогидратации и эпителиальной инфильтрации (отсутствие деструкции придаточного и клеточного аппарата). При детальном ультраструктурном анализе срезов ресничек эпителиальной гипергидратации обнаруживается, что в них сохраняется характерный набор микротрубочек и ассоциированных с ними моторных белков (аксонемальный комплекс), однако полностью утрачивается плазматическая мембрана, окружающая ресничку рисунок 50.

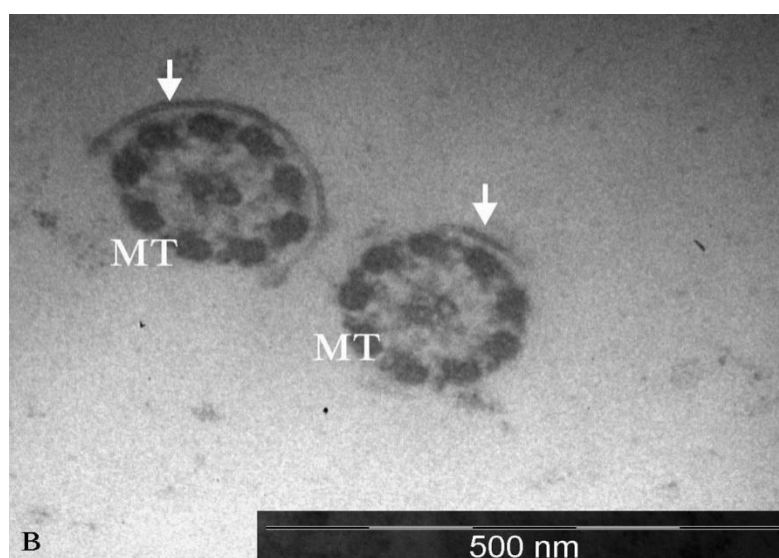


Рисунок 50. Микрофотография ультраструктур полипозной ткани пациента с идиопатическим полипозом (эпителиальная гипергидратация). Утрата плазматических мембран, окружающих ресничку.

Эпителиальная инфильтрация, гипергидратация, гипогидратации присутствовали во всех типах тканей: полипозной, гипертрофированной, рубцово-измененной. Максимальное количество присутствия эпителиальной гипергидратации выявлено в полипозной ткани. Максимальное количество проявлений эпителиальной инфильтрации выявлено в гипертрофированных тканях. Максимальное количество проявлений эпителиальной гипогидратации выявлено в рубцово-измененных тканях

Таблица 25 – Распространенность эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации среди полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани.

Гистологический паттерн	Типы ткани		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово– измененная
Эпителиальная инфильтрация	38,45%	53,01%	8,54%
Эпителиальная гипергидратация	82,85%	13,64%	4,51%
Эпителиальная гипогидратация.	18,97%	17,91%	63,12%

Примечание: * –достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратация ($p<0,01$).

Структура форм ХПРС (чувствительные/ зависимые/ устойчивые) среди пациентов в группах исследования до лечения показала большое количество эпителиальной инфильтрации среди зависимых форм ХПРС. Выявлено 46,85% эпителиальной гипергидратация среди зависимых форм и 39,74% среди чувствительных. Эпителиальная гипогидратация преобладала среди устойчивых форм (42,54%).

Таблица 26 – Распространенность эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации среди чувствительных, зависимых, устойчивых форм ХПРС.

Гистологический паттерн	Формы ХПРС		
	Чувствительные	Зависимые	Устойчивые
Эпителиальная инфильтрация	26,12%	72,34%	1,54%

Продолжение таблицы 26

Эпителиальная гипергидратация	39,74%	46,85%	13,41%
Эпителиальная гипогидратация	36,91%	20,55%	42,54%

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Выраженность эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации в миллиметрах была максимальной в полипозной ткани, минимальной в рубцово–измененной ткани (таблица 27).

Таблица 27 – Выраженность эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной ткани.

Гистологический паттерн	Выраженность эпителиальной инфильтрации в мм.		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово–измененная
Эпителиальная инфильтрация	$0,13 \pm 0,13^*$	$0,7 \pm 0,54^*$	$0,4 \pm 0,25^*$
Эпителиальная гипергидратация	$5 \pm 0,65^*$	$1,7 \pm 0,42^*$	$0,9 \pm 0,35^*$
Эпителиальная гипогидратация.	$10,13 \pm 0,23^*$	$6,2 \pm 0,67^*$	$0,35 \pm 0,43^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Анализируя данные значений мукоцилиарного клиренса у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное снижение мукоцилиарного клиренса при всех гистологических паттернах. Максимальное снижение значений выявлено при гипогидратации, минимальное снижение при инфильтрации. В таблице 28 приведены соответствующие результаты.

Таблица 28 – Значения мукоцилиарного клиренса (мм/с), среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	Мукоцилиарный клиренс (мм/с)
Эпителиальная инфильтрация	$3,11 \pm 0,45^*$
Эпителиальная гипергидратация	$2,86 \pm 0,87^*$
Эпителиальная гипогидратация.	$2,56 \pm 0,23^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau у пациентов с ХПРС до лечения выявили увеличение затенённости ОНП при всех гистологических паттернах. Максимальная затенённости ОНП выявлена при гипергидратации, минимальное снижение при гипогидратации. В таблице 29 приведены соответствующие результаты.

Таблица 29 – Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau, среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau в исследуемых группах
Эпителиальная инфильтрация	$16,93 \pm 0,45^*$
Эпителиальная гипергидратация	$19,82 \pm 0,17^*$
Эпителиальная гипогидратация	$7,26 \pm 0,84^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией,

эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратация ($p<0,01$).

Значения эндоскопической оценки полипов носа у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение объема полипозной ткани при всех гистологических паттернах. Максимальное количество полипозной ткани выявлено при гипергидратации, минимальное снижение при гипогидратации. В таблице 30 приведены соответствующие результаты.

Таблица 30 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа NPS (баллы), среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$

Гистологический паттерн	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS)
Эпителиальная инфильтрация	4–24,62± 0,48*
	6–25,82± 0,14*
	8–49,56± 0,94*
Эпителиальная гипергидратация	4–14,02± 0,51*
	6–26,44± 0,37*
	8–59,54± 0,92*
Эпителиальная гипогидратация	4–29,54± 0,19*
	6–32,85± 0,83*
	8–37,61± 0,74*

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p<0,01$).

Показатели шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы) у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное снижение обонятельной функции при всех гистологических паттернах. Максимальное снижение значений выявлено при

гипергидратации, минимальное снижение при инфильтрации. В таблице 31 приведены соответствующие результаты.

Таблица 31 – Показатели шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы), среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	Шкала LOS (обонятельная функция носа, баллы)
Эпителиальная инфильтрация	2–49,65± 0,63* 3–50,35± 0,45*
Эпителиальная гипергидратация	2–33,76± 0,23* 3–66,24± 0,57*
Эпителиальная гипогидратация.	2–38,76± 0,34* 3–61,24± 0,25*

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Изучая шкалу SNOT–22 у пациентов с ХПРС до лечения, выявили снижение качества жизни при всех гистологических паттернах. Максимальное снижение качества жизни выявлено при гипергидратации, минимальное снижение при гипогидратации. В таблице 32 приведены соответствующие результаты.

Таблица 32 – Показатели шкалы SNOT–22 (баллы), среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС;

Гистологический паттерн	Показатели шкалы SNOT–22 (баллы)
Эпителиальная инфильтрация	89,76± 0,12*
Эпителиальная гипергидратация	101,93± 0,43*
Эпителиальная гипогидратация.	76,82± 0,83*

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Анализируя данные значений дневного систолического артериального давления у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение САД

Д при паттернах гипергидратации и инфильтрации. Максимальное повышение значений выявлено при гипергидратации. В таблице 33 приведены соответствующие результаты.

Таблица 33 – Показатели СМАД (САД Д, мм рт.ст), среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	САД Д, мм рт.ст
Эпителиальная инфильтрация	$148,45 \pm 0,34^*$
Эпителиальная гипергидратация	$161,74 \pm 0,81^*$
Эпителиальная гипогидратация	$134,24 \pm 0,64^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Значения ОФВ1, (% от должного), у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное снижение ОФВ1 при паттернах гипергидратации и инфильтрации. Максимальное снижение ОФВ1 выявлено при гипергидратации, минимальное снижение при инфильтрации. В таблице 34 приведены соответствующие результаты.

Таблица 34 – Показатели ОФВ1, %, от должного., среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	Показатели ОФВ1, %, от должного
Эпителиальная инфильтрация	$78,4 \pm 0,24^*$
Эпителиальная гипергидратация	$57,87 \pm 0,53^*$
Эпителиальная гипогидратация.	$98,56 \pm 0,53^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Показатели шкалы АСТ (баллы) у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное снижение шкалы АСТ (баллы) при паттернах гипергидратации и инфильтрации. Минимальное снижение значений выявлено при инфильтрации,

минимальное снижение при гипергидратация. В таблице 35 приведены соответствующие результаты.

Таблица 35 – Показатели АСТ (баллы), среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	Показатели АСТ (баллы)
Эпителиальная инфильтрация	$19,45 \pm 0,45^*$
Эпителиальная гипергидратация	$17,34 \pm 0,53^*$
Эпителиальная гипогидратация	$24,93 \pm 0,42^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Анализируя данные значений пиковых концентраций C_i в тканях (нг/мл) у пациентов с ХПРС до лечения выявили при эпителиальной гипогидратации значение C_i $102,98 \pm 0,23$ нг/мл, при эпителиальной гипергидратации значение C_i $81,87 \pm 0,25$ нг/мл, при эпителиальной инфильтрации C_i $73,23 \pm 0,76$ нг/мл. В таблице 36 приведены соответствующие результаты.

Таблица 36 – Показатели пиковых концентраций C_i в тканях нг/мл (мометазона фураат), после однократной (50000 нг) полученной дозы в полипозной ткани среди эпителиальной инфильтрации, гипергидратации, гипогидратации при ХПРС; $M \pm m$.

Гистологический паттерн	C_i в тканях нг/мл
Эпителиальная инфильтрация	$81,87 \pm 0,25^*$
Эпителиальная гипергидратация	$73,23 \pm 0,76^*$
Эпителиальная гипогидратация	$102,98 \pm 0,23^*$

Примечание: * – достоверные различия между эпителиальной инфильтрацией, эпителиальной гипергидратацией, эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).

Во всех трех группах выявлены следующие схожие закономерности:

- эпителиальная гипогидратация характеризуется самым высоким качеством жизни (SNOT-22) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$);
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми низкими показателями КТОНП Lund-Mackay по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$);
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми низкими показателями значений шкалы NPS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми высокими показателями (ОФВ1, %, от должного) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется более низким показателями значений шкалы LoS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми показателями САД Д по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипогидратация характеризуется самыми высокими показателями Ci в тканях (нг/мл) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипергидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым низким качеством жизни (SNOT-22) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самыми высокими показателями КТОНП Lund-Mackay по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).

- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями значений шкалы NPS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым низкими показателями (ОФВ1, %, от должного) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями значений шкалы LoS по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым высокими показателями САД Д по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная гипергидратация характеризуется самым низкими показателями C_i в тканях (нг/мл) по сравнению с эпителиальной инфильтрацией и гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более низким качеством жизни (SNOT-22) по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями КТОНП Lund-Mackay по сравнению с гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями значений шкалы NPS по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более низкими показателями (ОФВ1, %, от должного) по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями САД Д по сравнению с эпителиальной гипогидратацией ($p < 0,01$).
- эпителиальная инфильтрация характеризуется более высокими показателями C_i в тканях (нг/мл) по сравнению с гипергидратацией ($p < 0,01$).

Объективно подтверждено наличие характерных морфологических паттернов в тканях слизистой носа и околоносовых пазухах при монотечении ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической

болезнью. Для коморбидных сочетаний ХПРС характерно доминирование эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации, характеризующимися разной степенью стромальной инфильтрации.

Паттерны эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации доказанно имеют более сильные морфологические признаки деградации и плохого функционального состояния слизистой, а также имеют низкие показатели Si (инфильтрация 81,87 нг/мл, гипергидратация 73,23 нг/мл) инГКС (мометазона фураат) в тканях синоназальной области. Паттерны эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации доказано связаны с тяжестью показателей, характеризующих ХПРС и коморбидную патологию.

4.2 Оценка процессов конденсации внутри ОНП, влияющих на биодоступность инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС

Вторым этапом выполнялась математическое моделирование влияния морфофункциональных паттернов монотечения ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью на терапию инГКС.

Формирование и поддержание локального гомеостаза в синоназальной области происходит как за счет вышеописанных верифицированных эндогенных факторов организма, так и за счет физических окружающих сил. Околоносовые пазухи представляют из себя полости, заполненные воздухом. Воздух в норме включает большое количество влаги в виде частиц водяного пара. Когда воздух охлаждается, его способность «удерживать» влагу уменьшается. При достижении влажности 100%, воздух насыщен, и это обозначается как его «точка росы» или «температура насыщения». Продолжая охлаждаться, влага начинает конденсироваться.

Нагрузка объемом вследствие повышенной конденсации водяных паров на поверхности слизистой ОНП перегружает возможности мукоцилиарного дренажа слизистой полости носа и ОНП, снижая как биодоступность инГКС, так и

увеличивая элиминацию топических глюкокортикостероидов. От количества конденсации и объема жидкости, в котором они растворяются, зависит не только локальная доступность инГКС. Рост бактериальных колоний также зависит от количества питательной среды и окружающих физических условий. Большое количество питательной среды и благоприятные физические условия, безусловно будут потенцировать бактериальный рост. Контактируя с воздухом на всем своем протяжении, слизистая оболочка ОНП всё время подвергается воздействию водяных паров, растворенных в нем, и при определенных условиях создаются условия для возникновения как пленочной конденсации жидкости на поверхности слизистой, так и интерстициальной конденсации при нахождении точки росы в толще ткани. Используя значения температуры, влажности, теплопроводности тканей производили математическое моделирование вероятных зон образования конденсата и его количества внутри ОНП при монотечении ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оценки влияния на концентрацию инГКС. Пример результата теплотехнического расчета рисунок 51.

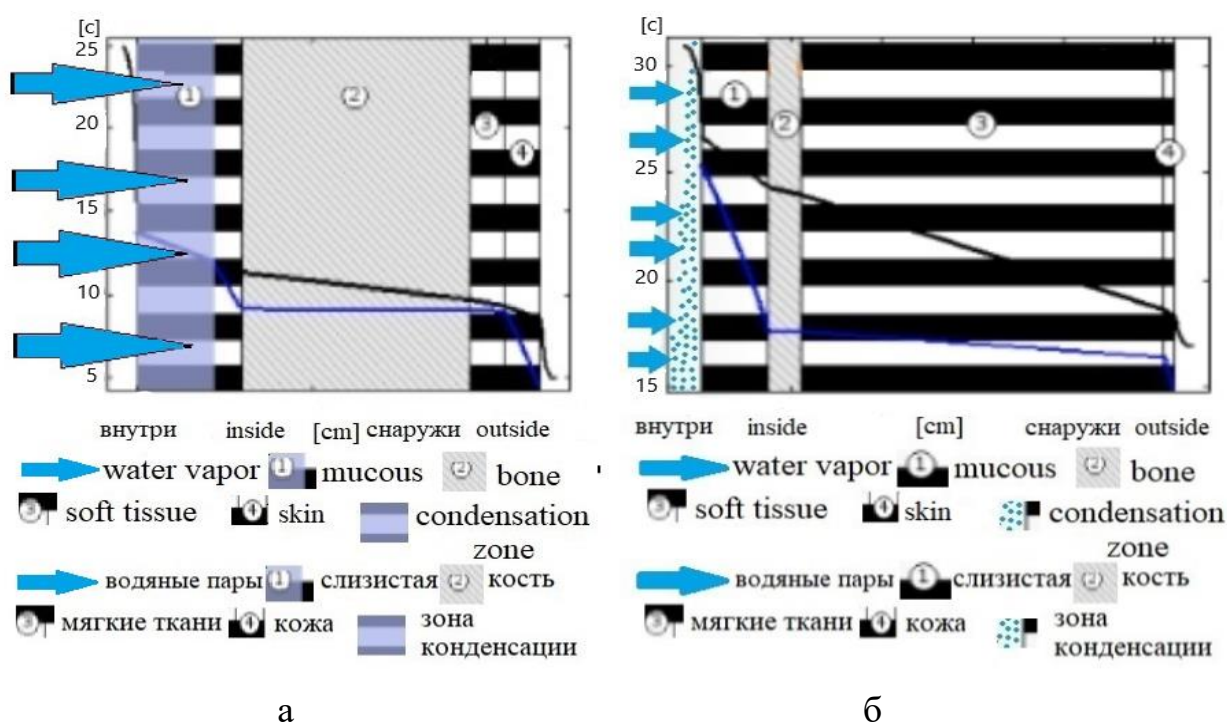


Рисунок 51 – а. интерстициальная конденсация; б. пленочная конденсация

Для расчетов использованы следующие размеры стенок ВЧП (мм). 1. Точка – латеральная стенка – средняя толщина 23,4 (0,5 – слизистая оболочка, 12 – мягкие ткани, 9,4 – кость, 2 – кожа). 2. Точка – латеральная стенка – средняя толщина 25 (0,5 – слизистая оболочка, 20 – мягкие ткани, 3 – кость, 2 – кожа). 3. Точка – альвеолярный отросток – средняя толщина 17 (0,5 – слизистая оболочка, 2 – мягкие ткани, 13 – кость, 2 – кожа). 4. Точка – медиальная стенка – средняя толщина 6 (0,5 – слизистая оболочка, 2 – мягкие ткани, 2 – кость, 2 – слизистая оболочка). 5. Точка – орбитальная стенка – средняя толщина 89 (0,5 – слизистая оболочка, 80 – мягкие ткани, 7 – кость, 2 – кожа). 6. Точка – задняя стенка – средняя толщина 81,7 (0,5 – слизистая оболочка, 77 – мягкие ткани, 27 – кость, 2 – кожа). 7. Точка – передняя стенка – средняя толщина 16 (0,5 – слизистая оболочка, 10 – мягкие ткани, 4 – кость, 2 – кожа). Значения для теплопроводности [Вт/(м · С): слизистая оболочка – 0,20; кость – 0,109; мышцы – 0,5; кожа – 0,4. Цифры и параметры физических условий окружающей среды получали из данных архива фактической погоды официального сайта Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды www.meteorf.ru. Значения внутренней температуры рассчитаны с использованием программного теплотехнического пакета. Пациенты производили замеры влажности и температуры, в жилых помещениях с внесением результатов замеров в дневник физических условий. С помощью программы теплотехнического расчета производили расчет температуры, влажности, расположение точки росы и величины конденсации. За толщину слизистого слоя при эпителиальной гипогидратации бралась величина 0.1 мм., эпителиальной инфильтрации 5 мм., эпителиальной гипергидратации 10 мм. Значения теплопроводности тканей человека, использованные для расчетов представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Значения теплопроводности тканей человека, использованные для расчетов

Ткань	Плотность кг/м ³	Теплоемкость Дж/ (кг·о С)	Теплопроводность Вт/ (м·о С)	Коэффициент перфузии мл/(100г·мин)	Энергия метаболизма Вт/м ³
Слизистая оболочка	1108	3150	0.20	12	1125
Кость	1990	2238	0.109	3	0
Мышцы	1041	3500	0,49–0.5	5	758
Кожа	1058	3645	0.4–0,51	1000	0

Расположение точки росы, опосредует конденсацию водяных паров как на поверхности, так и внутри слизистой в различных тканевых слоях и определяет тип конденсации, происходящей внутри околоносовых пазух. Нахождение точки росы на поверхности слизистой вызывает пленочную конденсацию, нахождение точки росы в толще тканей вызывает интерстициальную конденсацию рисунок 4 (а, б). Различные комбинации зон конденсации определяют различные типы патологических процессов рисунок 5 (а, б, в, г, д). Полипозно–гипертрофический тип риносинусита опосредован интерстициальной конденсацией, экссудативно–катаральный– вызывается пленочной поверхностной конденсацией. Две точки конденсации определяют комбинацию этих процессов в разных сочетаниях (к примеру, значительная гипертрофия слизистой с экссудативным компонентом или значительная экссудация со слабым пристеночным утолщением слизистой). Зоны возможного образования конденсата и типы конденсации представлены на рисунке 52.

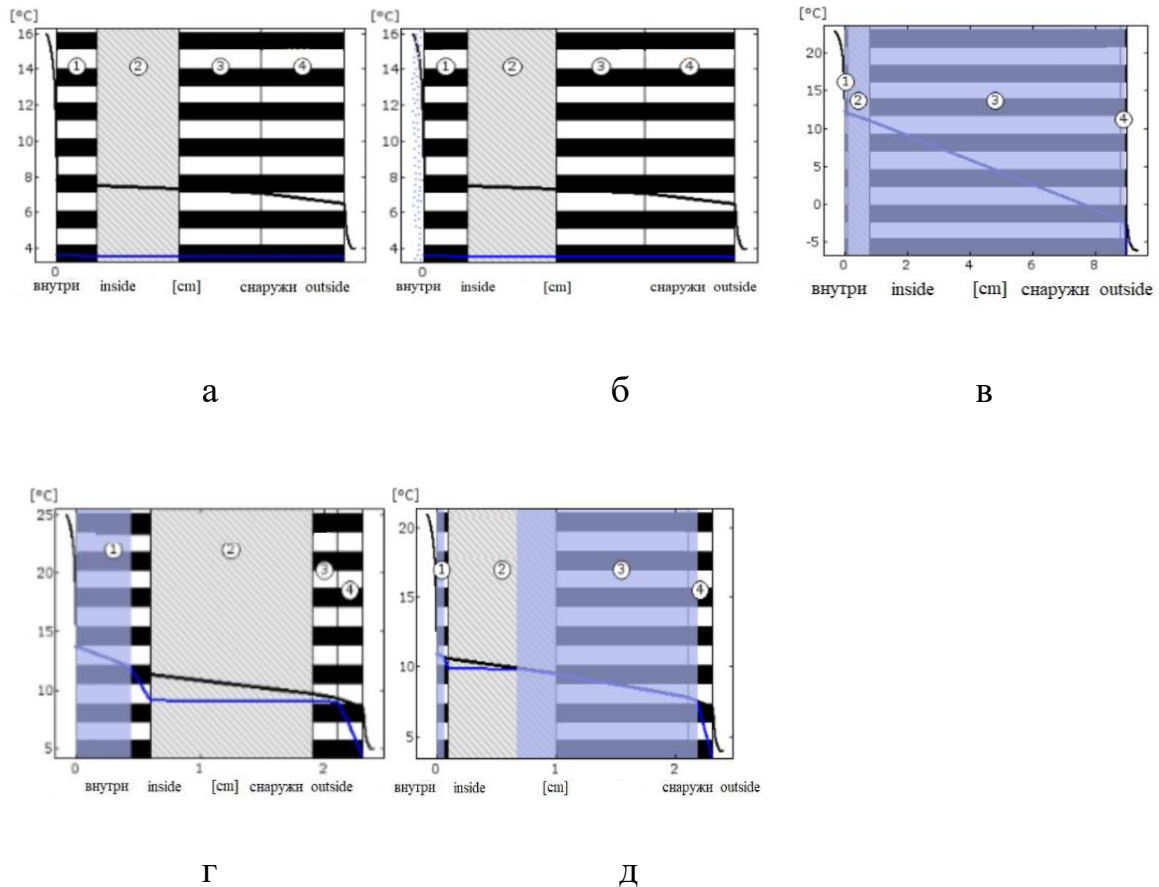
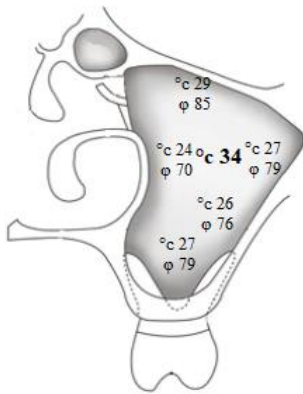


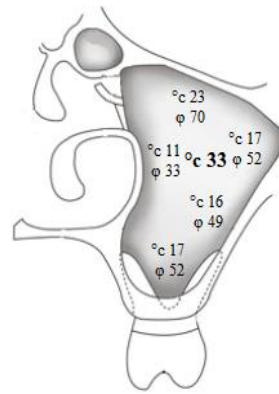
Рисунок 52 – Зоны возможного образования конденсата и типы конденсации а – Конденсата нет; б – Конденсат в интерстиции (равномерное распределение в зонах); в – Конденсат на поверхности слизистой; г – Конденсат в интерстиции (одна зона); д – Конденсат в интерстиции (несколько зон).

Далее проводился расчёт физических условий внутри верхнечелюстной пазухи и снаружи рассчитанный с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга рисунок 53.



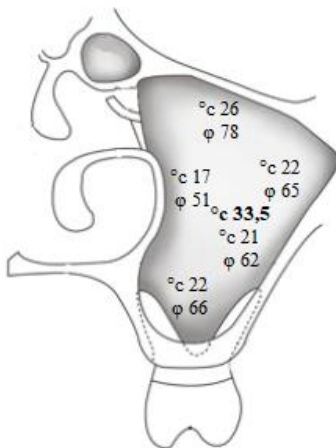
Лето— 16,6 °C

а



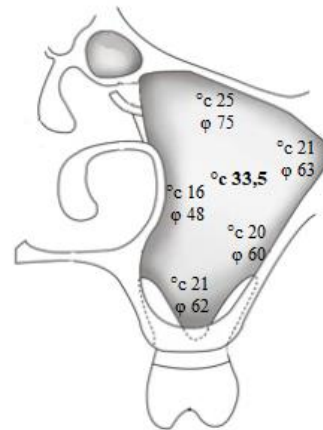
Зима— 6,4 °C

б



в

Осень— 5,4 °C



г

Весна— 3,9 °C

Рисунок 53 – Физические условия внутри верхнечелюстной пазухи и снаружи рассчитанные с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга. а – Лето 16,6 °C. б – Зима –6,4 °C; в – Осень 5,4°C; г – Весна 3,9°C.

На основании полученных данных из рисунка 53 проводили расчет средней величины конденсата на поверхности слизистой для пациентов с эпителиальной гипогидратацией (0.1 мм) при разных временах года, с помощью программы

теплотехнического моделирования. Результаты представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Значения конденсации внутри верхнечелюстной пазухи у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, рассчитанные с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга (а– Лето 16,6 °с; б– Зима –6,4 °с; в– Осень 5,4°с; г– Весна 3,9°с)

Времена года	Точки конденсации внутри верхнечелюстной пазухи							Средне е
	гр/м2 час							
	1	2	3	4	5	6	7	
Осень	39.99	20.48	47.06	0	63.54	54.55	3.79	32,77
Весна	30.56	14.4	36.31	0	55.66	47.37	5.69	27,14
Лето	40.54	12.63	47.54	0	47.22	49.39	1.14	28,35
Зима	26.05	13.01	31.78	0	62.08	54.05	91.76	39,81
12 Месяцев	—	—	—	—	—	—	—	30.51

На основании полученных данных проводили расчет объема конденсата для каждой околоносовой пазухи отдельно. Средний объем пазухи: R=1,5, V=14,137, S= 28,27 см², Средняя конденсация 30.51 гр/м² час. Площадь верхнечелюстной пазухи – 0.002827 м². Объем конденсата для верхнечелюстной пазухи в час –0,0862 мл. Объем конденсата для верхнечелюстной пазухи в сутки 2,07 мл.

Проводили расчет объема конденсата для всех околоносовой пазухи в сутки. Объем конденсата для верхнечелюстных пазух (2 пазухи)– 4.14 мл. Объем конденсата для решетчатого лабиринта (16 клеток) в сутки 2,07 мл. Объем конденсата для лобных синусов (2 пазухи) =4.14 мл. Объем конденсата для клиновидных синусов (2 пазухи) =4.14 мл. Общей объем конденсационной жидкости за сутки 14,49 мл. Зоны образования конденсата и типы конденсации в

разные времена года у пациентов с эпителиальной гипогидратацией представлены на рисунках 54–57.

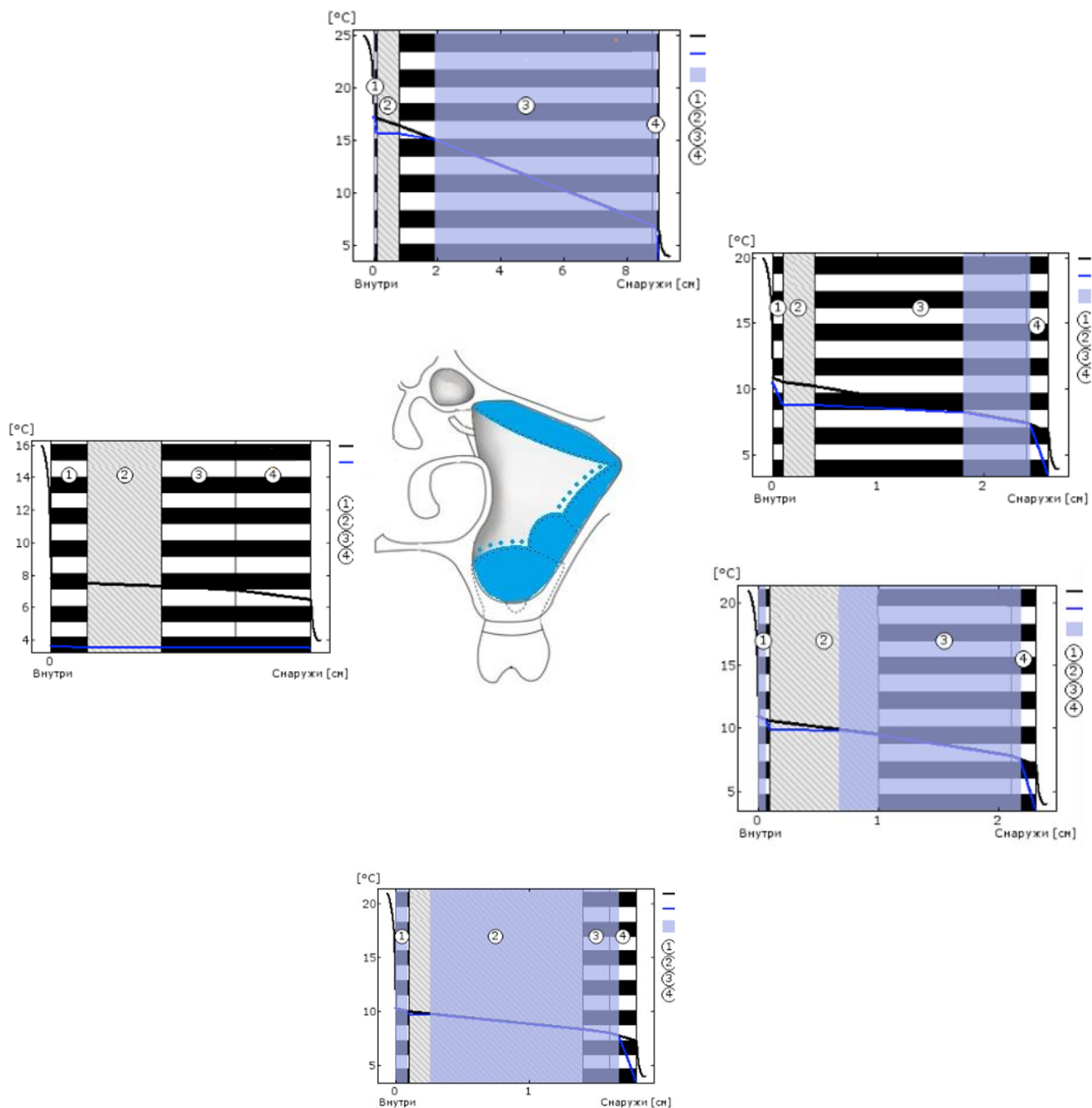


Рисунок 54 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП весной. Эпителиальная гипогидратация

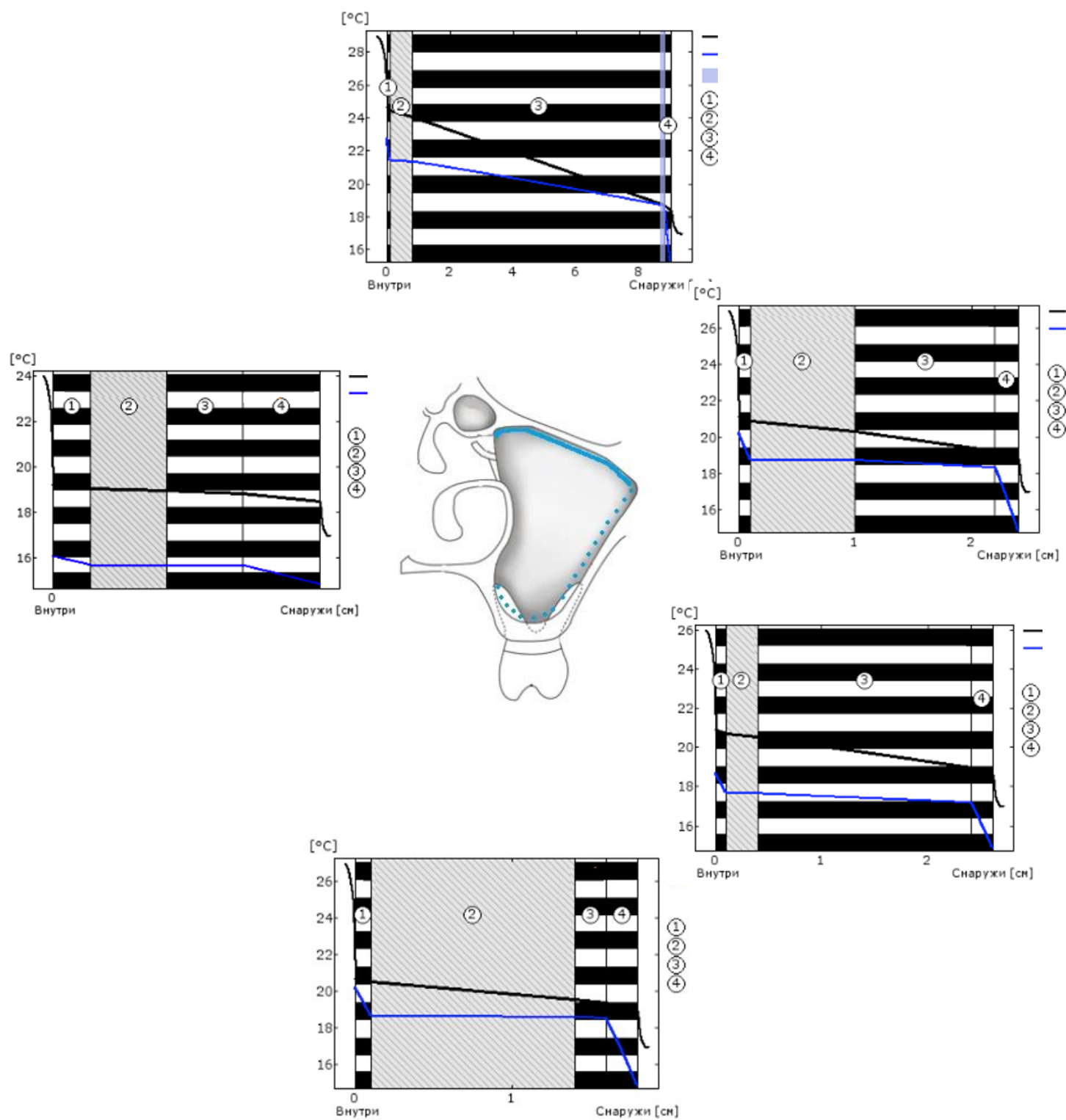


Рисунок 55 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Летом. Эпителиальная гипогидратация

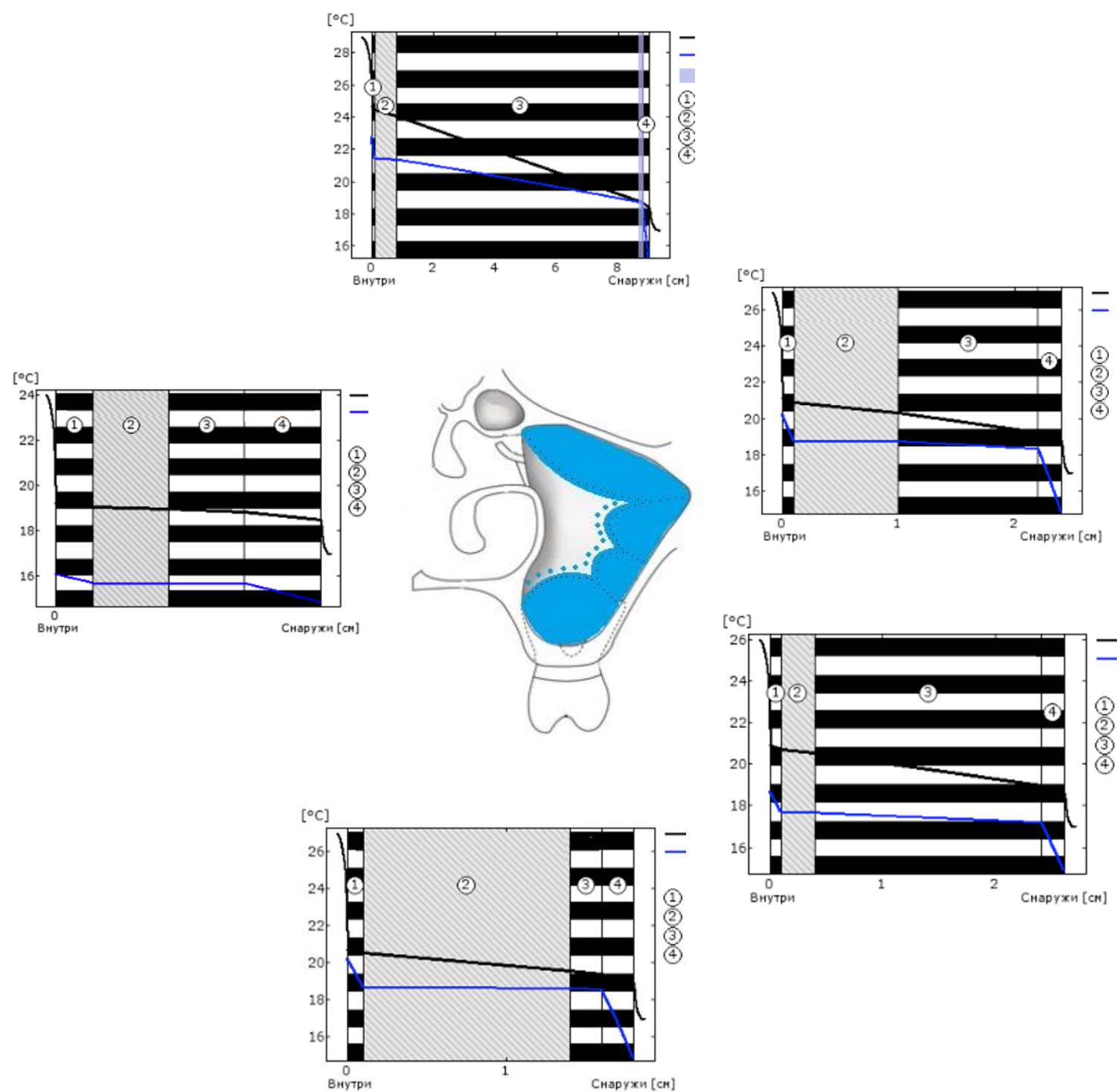


Рисунок 56 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Осенью. Эпителиальная гипогидратация

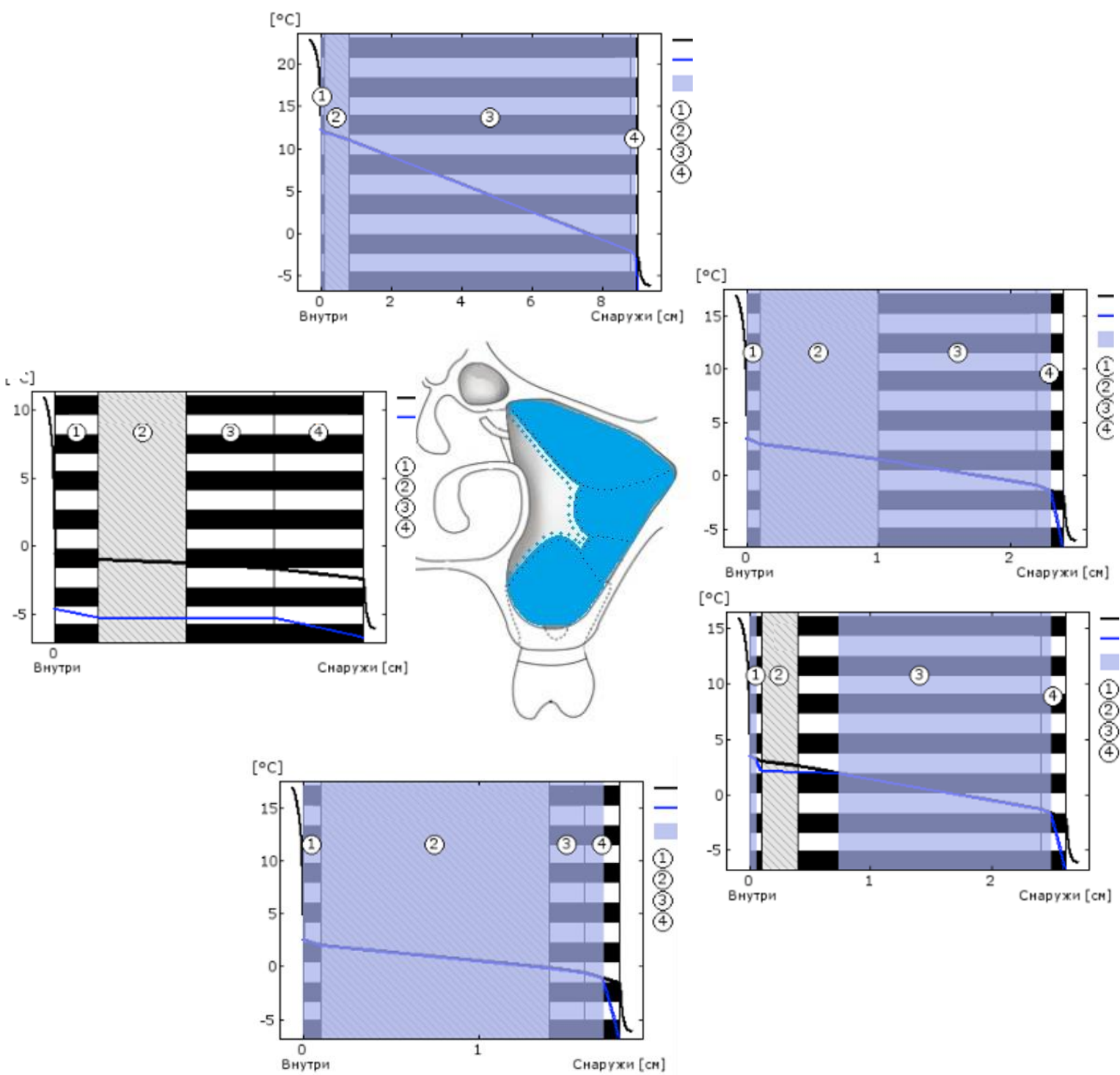


Рисунок 57 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Зимой. Эпителиальная гипогидратация

Оценивая пациентов с эпителиальной гипогидратацией, при помощи теплотехнического расчёта подтверждено наличие поверхностной пленочной и интерстициальной конденсации в ОНП. Произведен качественный и количественный расчет величины конденсации. Средний суточный объем конденсата для одной (верхнечелюстной) пазухи 2,07 мл. Общей объем конденсационной жидкости всех пазух может достигать за сутки до 14,49 мл.

Оценивая группу с эпителиальной гипогидратацией, подтверждено наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров на поверхности слизистой ОНП и в ее толще.

Нагрузка объемом жидкости на поверхности слизистой перегружает возможности мукоцилиарного дренажа слизистой ОНП, снижая как биодоступность инГКС, так и увеличивая элиминацию топических глюкокортикостероидов

Данные процессы также способствуют повышенному росту бактериальных культур внутри ОНП. Температурно– влажностные деформации могут являться существенным фактором, определяющим фармакокинетику инГКС и гнойные обострения хронического полипозного риносинусита. С помощью теплотехнического расчета возможно моделировать и прогнозировать как биодоступность инГКС, так и локализацию бактериального обострения при ХПРС внутри околоносовых пазух.

На основании полученных данных из рисунка 53 проводили расчет средней величины конденсата на поверхности слизистой для пациентов с эпителиальной инфильтрацией (5мм) при разных временах года, с помощью программы теплотехнического расчета. Результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Значения конденсации внутри верхнечелюстной пазухи у пациентов с эпителиальной инфильтрацией, рассчитанные с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга (а– Лето 16,6 °с; б– Зима –6,4 °с; в– Осень 5,4°с; г– Весна 3,9°с)

Време на года	Точки конденсации внутри верхнечелюстной пазухи							средне
	гр/м2 час							
	1	2	3	4	5	6	7	
Осень	65.87	43.69	75.55	0	96.88	66.53	34.65	54.73
весна	53.94	32.63	59.84	0	79.8	51.76	24.61	43.22
лето	77.43	47.6	84.94	16.4	81.09	74.1	31.19	58.96
зима	42.07	26.61	47.93	0	90.89	64.4	74.7	49.51
12 Месяц ев	—	—	—	—	—	—	—	51,6

На основании полученных данных проводили расчет объема конденсата для каждой околоносовой пазухи отдельно. Средний объем пазухи: R=1,5, V=14,137, S= 28,27 см², Средняя конденсация 51.6 гр/м² час. Площадь верхнечелюстной пазухи – 0.002827 м². Объем конденсата для верхнечелюстной пазухи в час – 0,14587 мл. Объем конденсата для верхнечелюстной пазухи в сутки 3,5 мл.

Проводили расчет объема конденсата для всех околоносовой пазухи в сутки. Объем конденсата для верхнечелюстных пазух (2 пазухи)– 7 мл. Объем конденсата для решетчатого лабиринта (16 клеток) в сутки 3,5 мл. Объем конденсата для лобных синусов (2 пазухи) =7 мл. Объем конденсата для клиновидных синусов (2

пазухи) = 7 мл. Общий объем конденсационной жидкости за сутки 24,5 мл. Зоны образования конденсата и типы конденсации в разные времена года у пациентов с эпителиальной инфильтрацией представлены на рисунках 58–61.

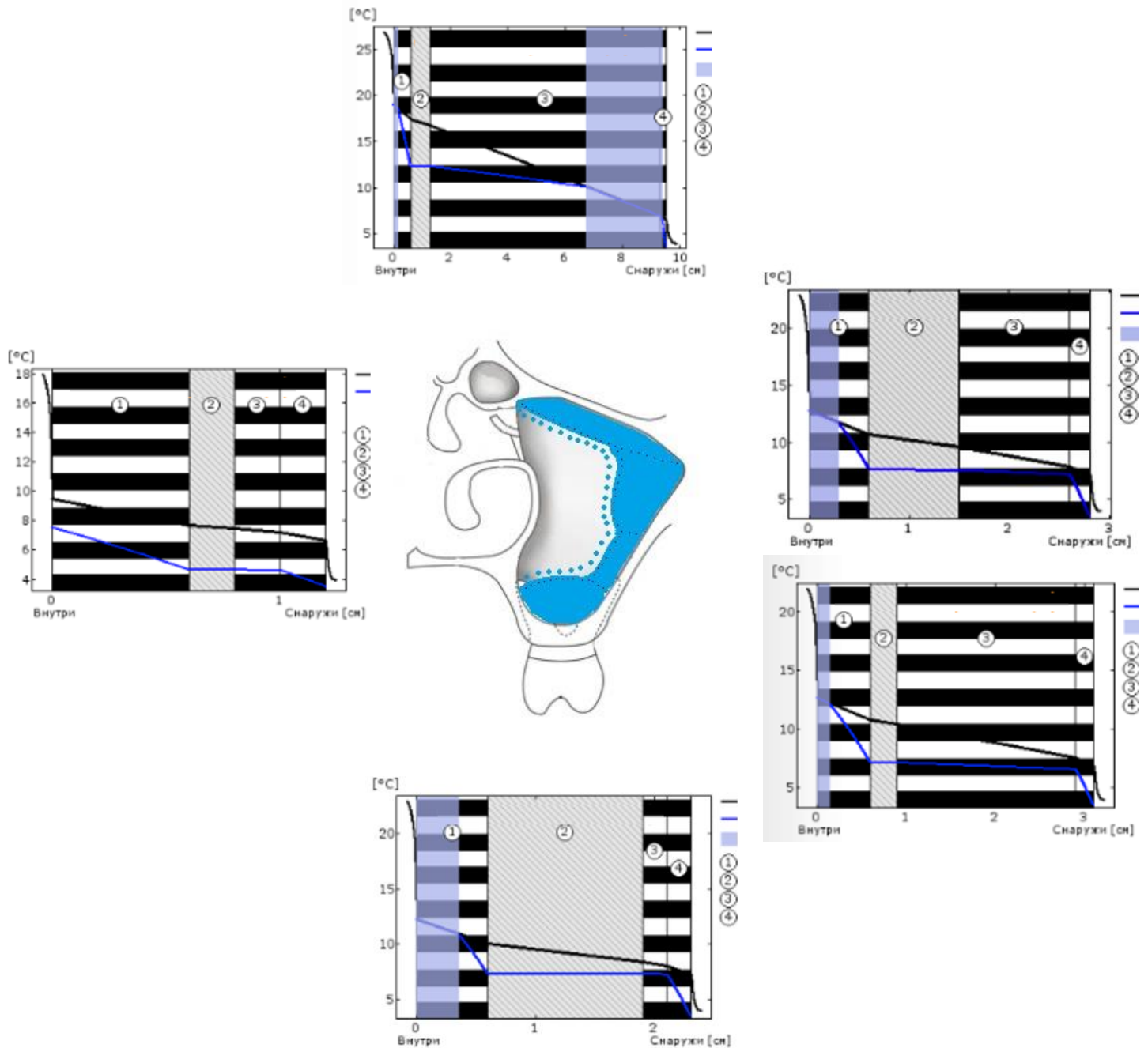


Рисунок 58 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Весной. Эпителиальная инфильтрация

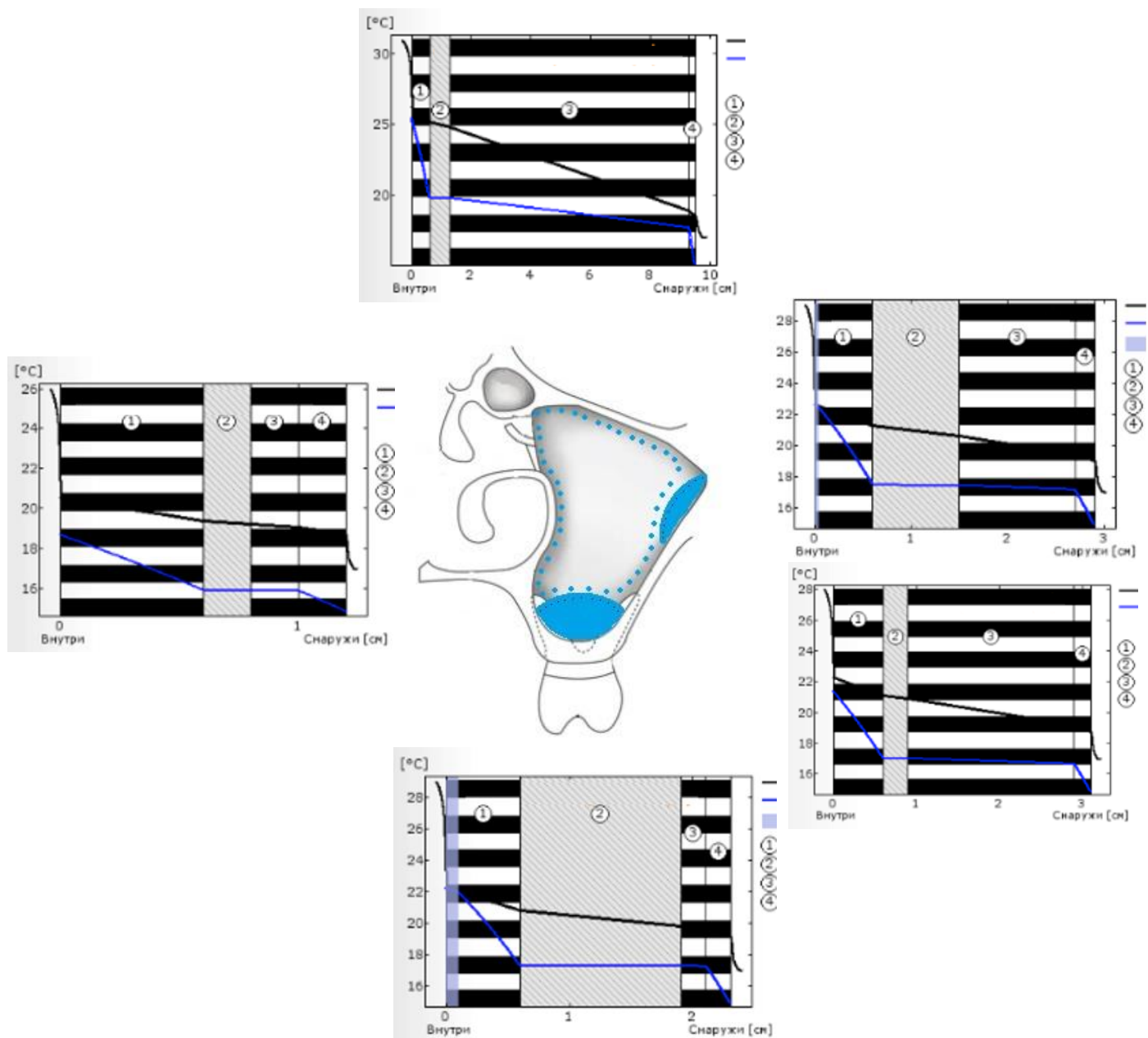


Рисунок 59 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Летом. Эпителиальная инфильтрация

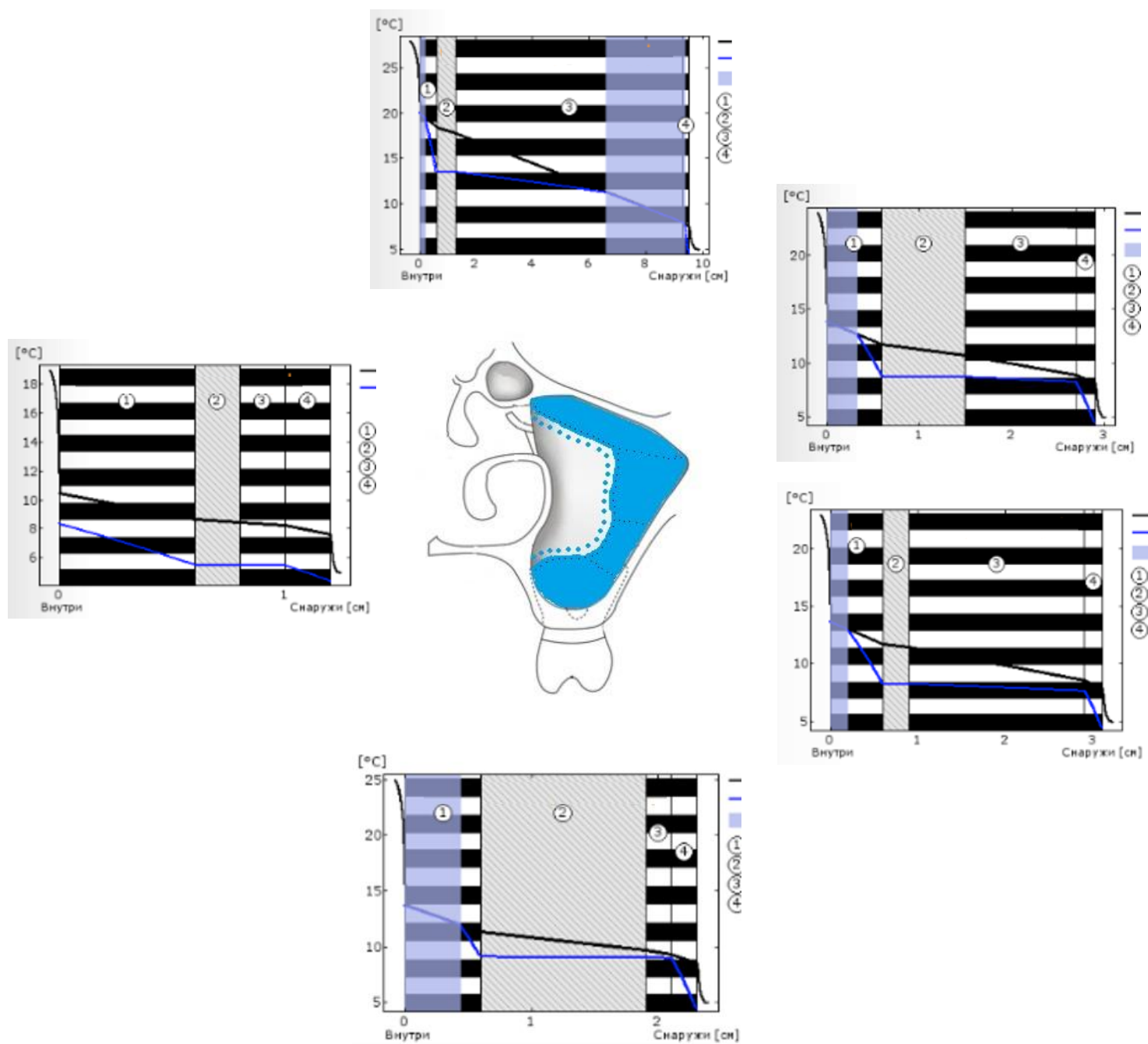


Рисунок 60 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Осенью. Эпителиальная инфильтрация

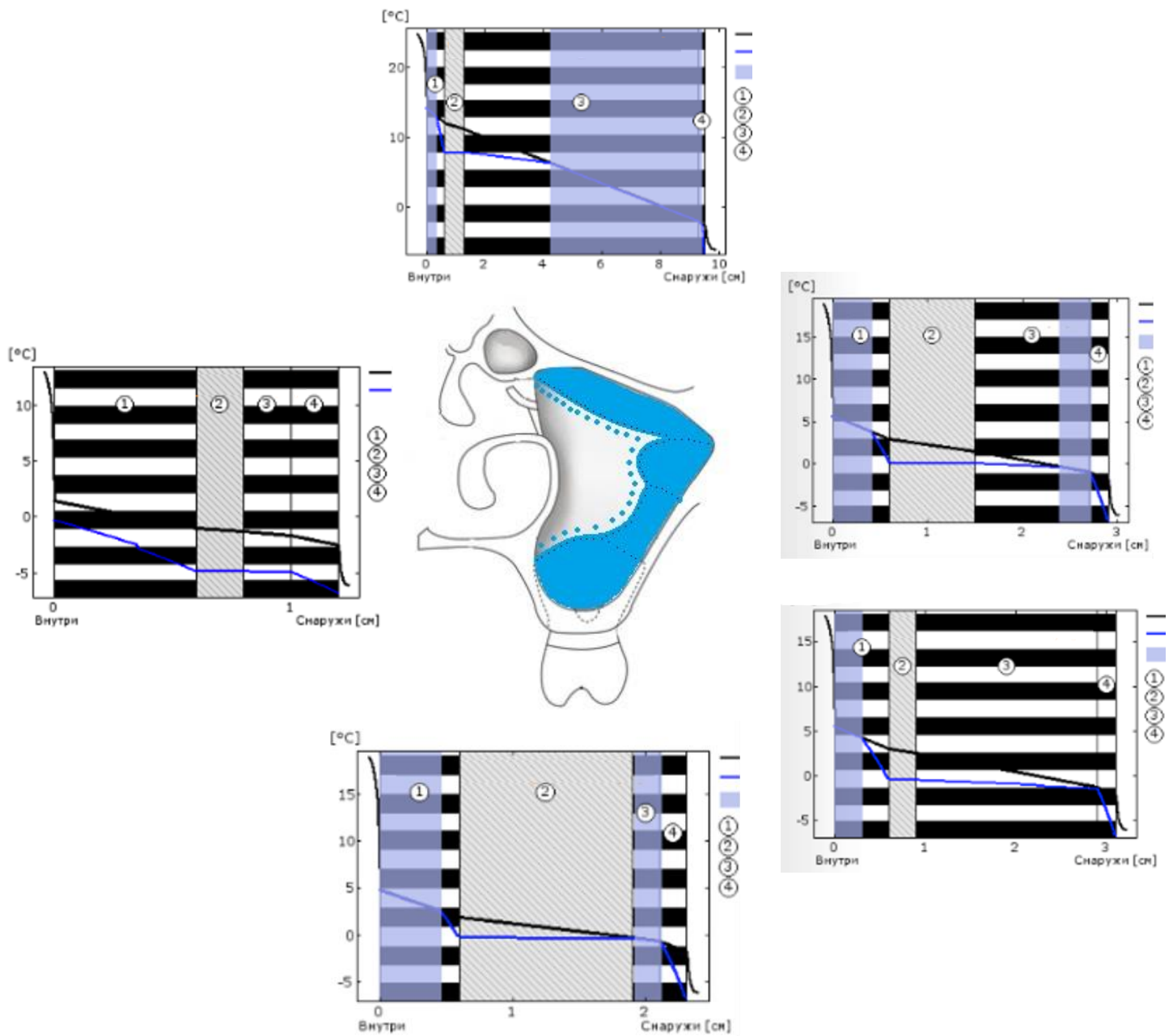


Рисунок 61– Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Зимой. Эпителиальная инфильтрация

Произведен качественный и количественный расчет величины конденсации. Средний суточный объем конденсата для одной (верхнечелюстной) пазухи 3,5 мл. Общий объем конденсационной жидкости всех пазух может достигать за сутки до 24,5 мл.

Оценивая группу с эпителиальной инфильтрацией, подтверждено наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров на поверхности слизистой ОНП и в ее толще.

Нагрузка объемом жидкости на поверхности слизистой перегружает возможности мукоцилиарного дренажа слизистой ОНП, снижая как биодоступность инГКС, так и увеличивая элиминацию топических глюкокортикостероидов.

Данные процессы также способствуют повышенному росту бактериальных культур внутри ОНП. Температурно– влажностные деформации могут являться существенным фактором, определяющим фармакокинетику инГКС и гнойные обострения хронического полипозного риносинусита. С помощью теплотехнического расчета возможно моделировать и прогнозировать как биодоступность инГКС, так и локализацию бактериального обострения при ХПРС внутри околоносовых пазух.

На основании полученных данных из рисунка 5 проводили расчет средней величины конденсата на поверхности слизистой для пациентов с эпителиальной гипергидратацией (10мм) для разных времен года (с помощью программы теплотехнического расчета таблица 40).

Таблица 40 – Значения конденсации внутри верхнечелюстной пазухи у пациентов с эпителиальной гипергидратацией, рассчитанные с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга (а– Лето 16,6 °с; б– Зима – 6,4 °с; в– Осень 5,4°с; г– Весна 3,9°с)

Времена года	Точки конденсации внутри верхнечелюстной пазухи							Средне
	гр/м2 час							
	1	2	3	4	5	6	7	
Осень	156.33	152.29	144.04	175.65	97.75	90.21	163.23	139.92
весна	164.32	159.13	171.8	182.8	103.47	95.62	170.27	149.62
лето	116.24	112.98	123.32	132.63	69.79	64.07	122.07	105.86
зима	193.34	189.25	180.52	213.05	129.88	220.66	200.56	189,60
12 Месяце в	—	—	—	—	—	—	—	146,25

На основании полученных данных проводили расчет объема конденсата для каждой околоносовой пазухи отдельно. Средний объем пазухи: R=1,5, V=14,137, S= 28,27 см², Средняя конденсация 146.25 гр/м2 час. Площадь верхнечелюстной пазухи – 0.002827 м2. Объем конденсата для верхнечелюстной пазухи в час – 0,413444 мл. Объем конденсата для верхнечелюстной пазухи в сутки 9,92 мл.

Проводили расчет объема конденсата для всех околоносовой пазухи в сутки. Объем конденсата для верхнечелюстных пазух (2 пазухи)– 19,84 мл. Объем конденсата для решетчатого лабиринта (16 клеток) в сутки 10,01 мл. Объем конденсата для лобных синусов (2 пазухи) =19,84 мл. Объем конденсата для клиновидных синусов (2 пазухи) =19,84 мл. Общей объем конденсационной жидкости за сутки 69,53 мл. Зоны образования конденсата и типы конденсации в разные времена года у пациентов с эпителиальной гипергидратацией представлены на рисунках 62–65.

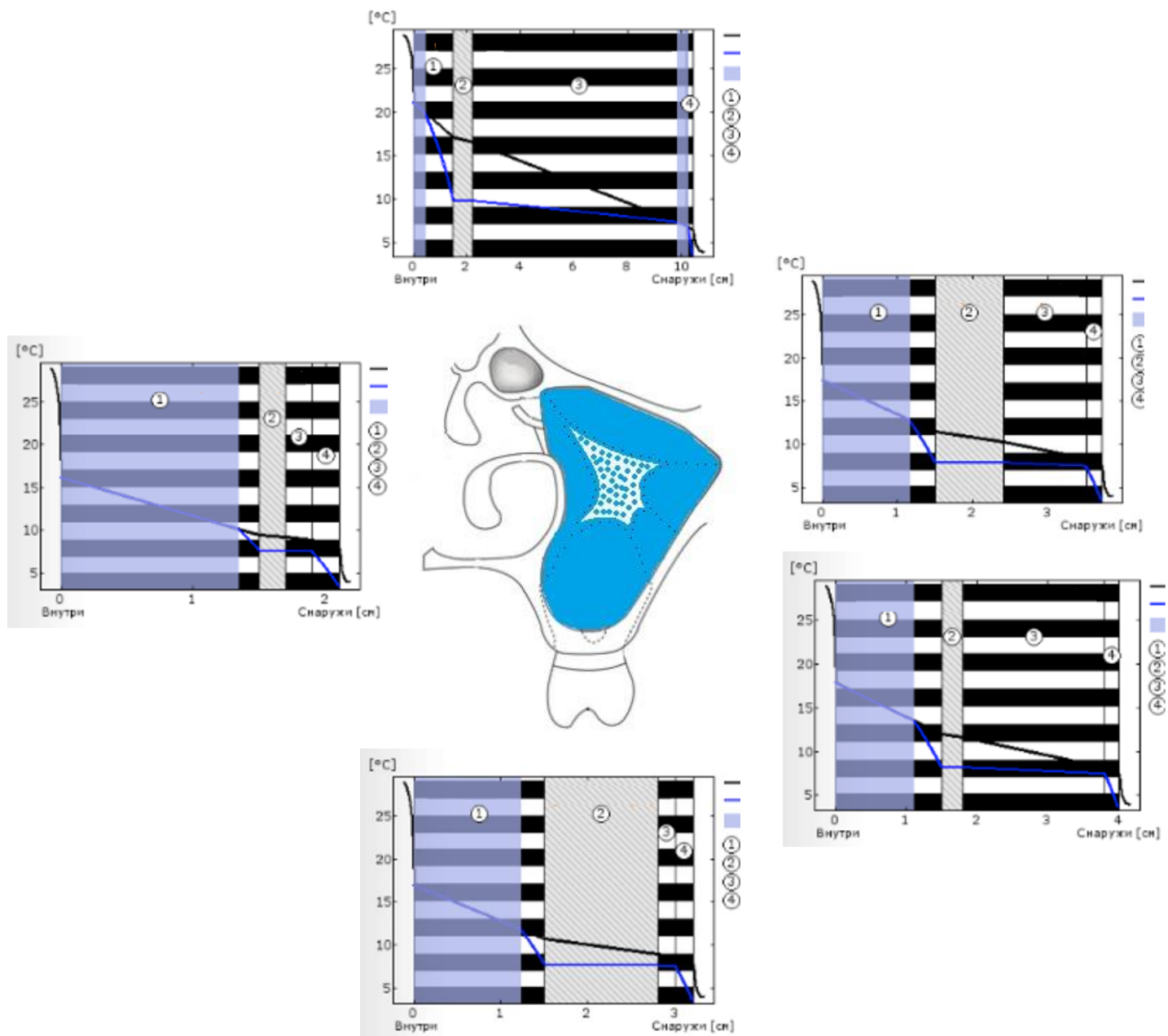


Рисунок 62 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Весной. Эпителиальная гипергидратация

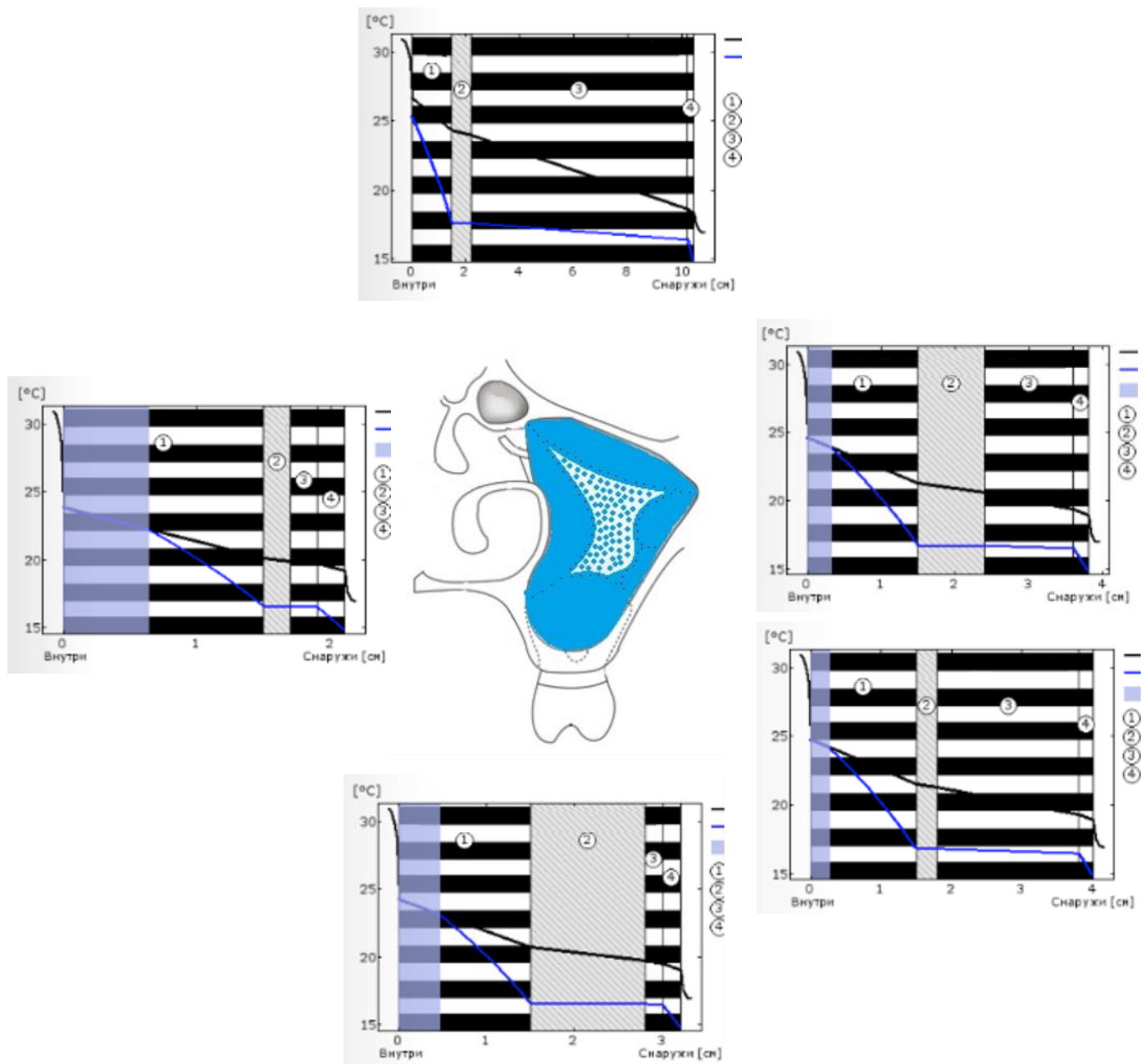


Рисунок 63 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Летом.

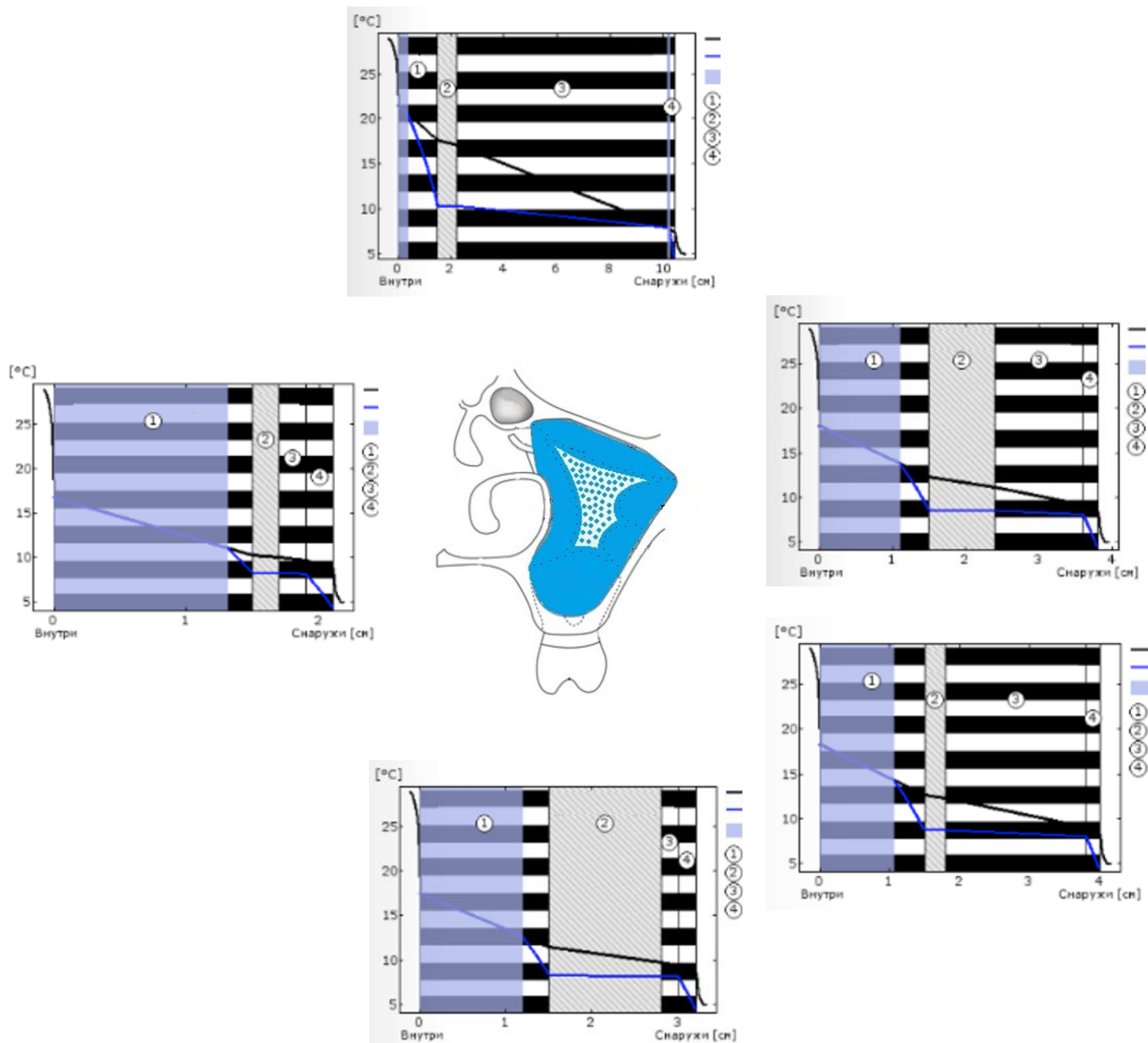


Рисунок 64 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Осенью.

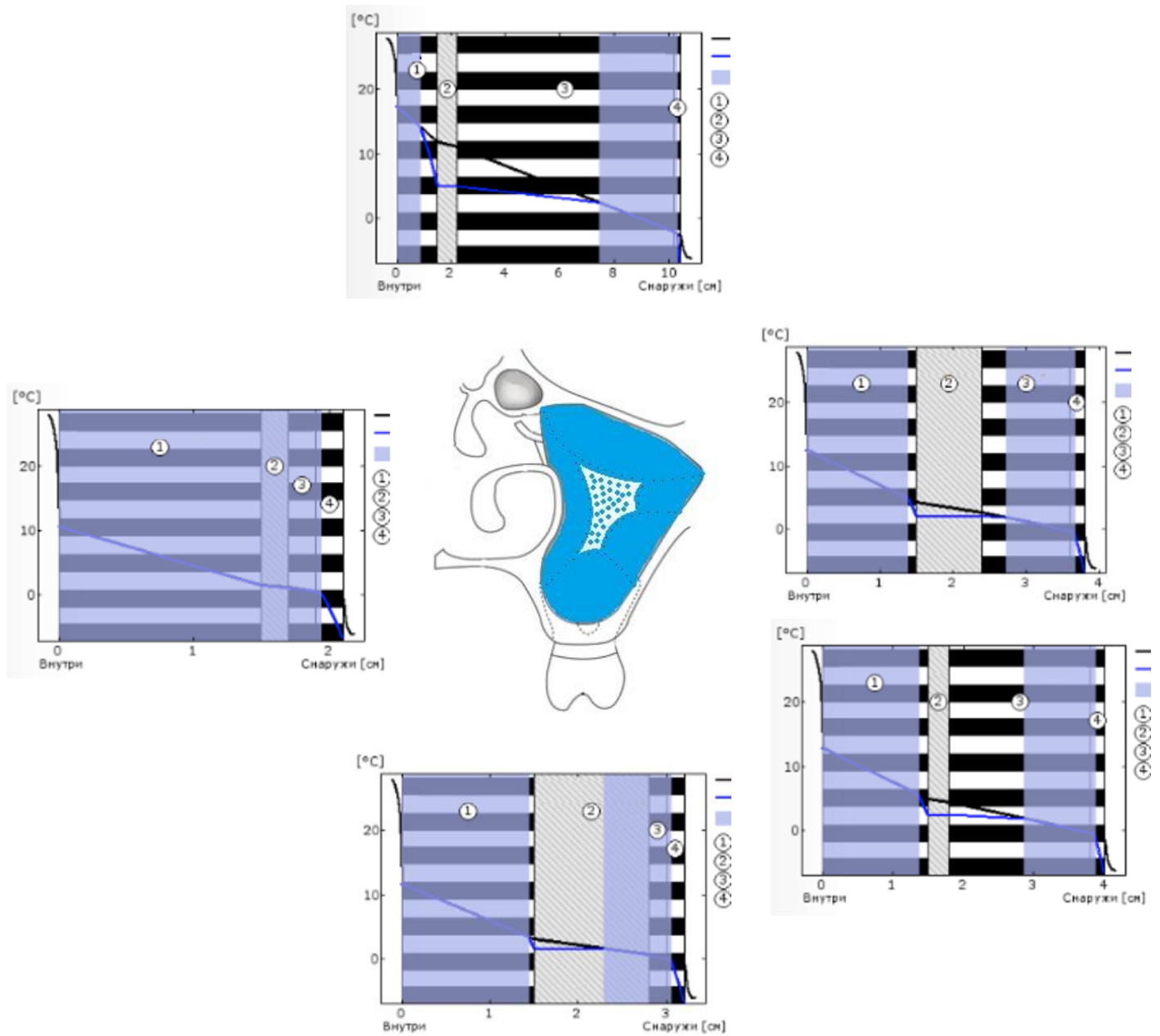


Рисунок 65 – Визуализация результатов теплотехнического расчета конденсации внутри ОНП Зимой.

Произведен качественный и количественный расчет величины конденсации. Средний суточный объем конденсата для одной (верхнечелюстной) пазухи 9,92 мл.

Общей объем конденсационной жидкости всех пазух может доходить за сутки до 69,53 мл.

Оценивая группу с эпителиальной гипергидратацией, подтверждено наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров на поверхности слизистой ОНП и в ее толще.

Нагрузка объемом жидкости на поверхности слизистой перегружает возможности мукоцилиарного дренажа слизистой ОНП, снижая как биодоступность инГКС, так и увеличивая элиминацию топических глюкокортикостероидов

Данные процессы также способствуют повышенному росту бактериальных культур внутри ОНП. Температурно– влажностные деформации могут являться существенным фактором, определяющим фармакокинетику инГКС и гнойные обострения хронического полипозного риносинусита. С помощью теплотехнического расчета возможно моделировать и прогнозировать как биодоступность инГКС, так и локализацию бактериального обострения при ХПРС внутри околоносовых пазух.

Теплотехнический расчет процессов конденсации у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией показывает наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров на поверхности слизистой ОНП и в ее толще. Величина конденсации напрямую зависит от степени утолщения слизистой оболочки околоносовых пазух (максимальная конденсация при эпителиальной гипергидратации 10 мм, и минимальная эпителиальной гипогидратации 5 мм., таблица 41.

Таблица 41 – Средняя конденсация внутри верхнечелюстной пазухи у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией, рассчитанная с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга (а– Лето 16,6 °с; б– Зима –6,4 °с; в– Осень 5,4°с; г– Весна 3,9°с)

Время года	Средняя конденсация внутри верхнечелюстной пазухи у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией гр/м2 час		
	Гипогидратация 0.1 мм.	Инфильтрация 5 мм.	Гипергидратация 10 мм.
Осень	32,77	54.73	139.92
Весна	27,14	43.22	149.62
Лето	28,35	58.96	105.86
Зима	39,81	49.51	189,60
12 Месяцев среднее	30,51	51,6	146,25

Произведен качественный и количественный расчет объема суточного экссудата во всех пазухах с учетом среднемесячной конденсации (гр/м2 час). Общей объем конденсационной жидкости во всех пазухах может доходить за сутки при гипогидратации (0.1 мм.) до 14,49 мл., при инфильтрации (5 мм.) до 24,5 мл., при гипергидратации (10 мм.) до 69,53 мл. Во всех паттернах подтверждено наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров. Нагрузка объемом жидкости на поверхности слизистой перегружает возможности мукоцилиарного дренажа слизистой ОНП, снижая как биодоступность инГКС так и увеличивая элиминацию топических глюкокортикостероидов. Отмечается

последовательное увеличение как среднемесечной конденсации, так и объема суточного эксудата во всех паттернах с максимальным значением при гипергидратации, минимальным при гипогидратации.

Моделирование процессов конденсации у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией показывает наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров на поверхности слизистой в синоназальной зоне. Величина конденсации, напрямую зависит от локального морфологического паттерна с увеличением значений от эпителиальной гипогидратации к эпителиальной гипергидратации таблица 42.

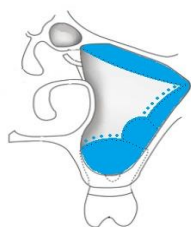
Таблица 42 – Значения конденсации и объема конденсата внутри пазух у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией исследования, рассчитанные с учетом средних температур времен года для жителей Санкт–Петербурга (а– Лето 16,6 °с; б– Зима –6,4 °с; в– Осень 5,4°с; г– Весна 3,9°с)

Показатель	Средние значения конденсация и объема жидкости внутри пазух у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией гр/м2 час		
	Гипогидратация 0.1 мм.	Инфильтрация 5 мм.	Гипергидратация 10 мм.
12 Месяцев средняя конденсация (гр/м2 час)	30,51	51,6	146,25

Продолжение таблицы 42

Объем экссудата в 1 пазухе (мл)	2,07	3,5	9,92
Объем экссудата в 2х пазухах (мл)	4,14	7	19,84
Объем экссудата во всех пазухах (мл)	14,49	24,5	69,53

Зоны образования конденсата и типы конденсации в разные времена года у пациентов с эпителиальной гипогидратацией, инфильтрацией, гипергидратацией представлены на рисунках 66–69.



а



б



в

Рисунок 66 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов Весной. а – гипогидратация. б – инфильтрация. в – гипергидратация

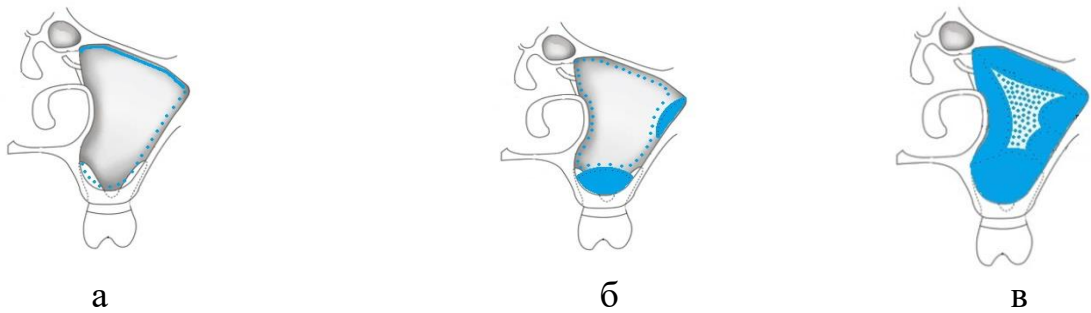


Рисунок 67 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов Летом. а – Гипогидратация. б – Инфильтрация, в – Гипергидратация

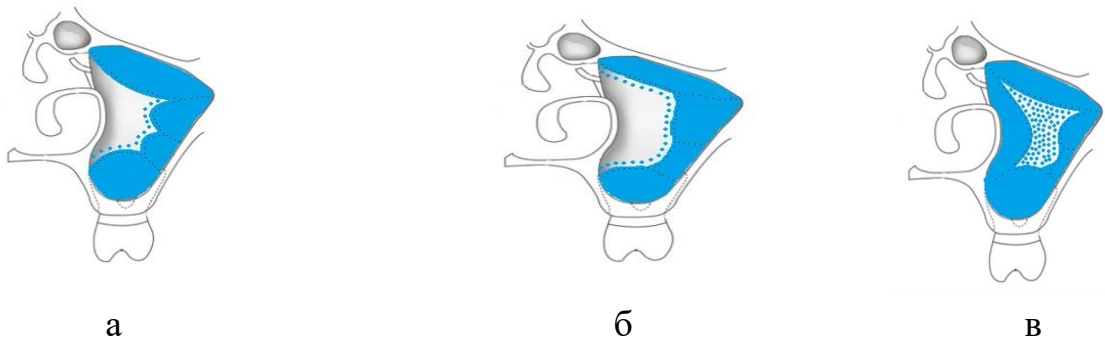


Рисунок 68 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов Осенью. а – Гипогидратация, б – Инфильтрация, в – Гипергидратация

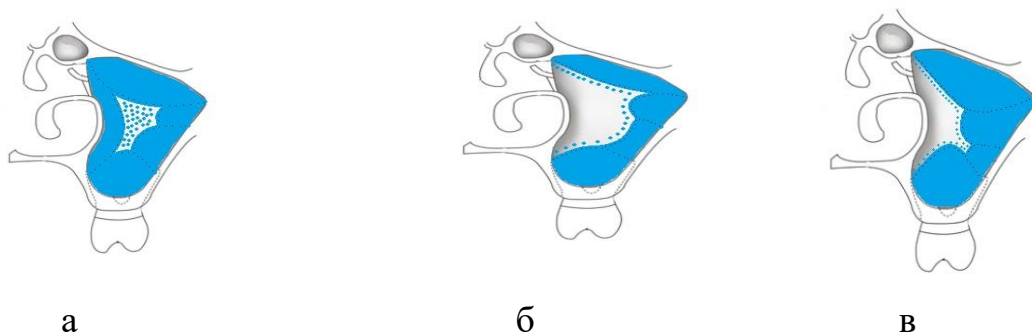


Рисунок 69 – Визуализация результатов теплотехнического расчета пациентов Зимой. а – Гипогидратация. б – Инфильтрация. в – Гипергидратация

Произведено изучение локального состояния слизистой полости носа и ОНП при монотечении ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью, произведена оценка гистологических снимков с поиском возможных специфических гистологических паттернов, характерных для коморбидных форм заболевания.

В результате исследований объективно подтверждено наличие характерных морфологических паттернов в тканях слизистой носа и околоносовых пазухах при монотечении ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Для коморбидных сочетаний ХПРС характерно доминирование эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации, характеризующимися разной степенью стромальной инфильтрации. Паттерны эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации доказано имеют более сильные морфологические признаки дегенерации и плохого функционального состояния слизистой оболочки, а также имеют низкие показатели Si (нг/мл) инГКС (мометазона фууроа) в тканях синоназальной области. Паттерны эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации доказано связаны с тяжестью показателей, характеризующих ХПРС и коморбидную патологию.

Выполнено математическое моделирование влияния морфофункциональных паттернов монотечения ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью на терапию инГКС. В результате качественного и количественного расчет объема суточного экссудата во всех пазухах с учетом среднемесячной конденсации (гр/м² час), общий объем конденсационной жидкости во всех пазухах может достигать за сутки при гипогидратации (0.1 мм., ср. конд. 30,51 гр/м² час) до 14,49 мл., при инфильтрации (5 мм., ср. конд. 51,6 гр/м² час) до 24,5 мл., при гипергидратации (10 мм., ср. конд. 146,25 гр/м² час) до 69,53 мл. Во всех паттернах подтверждено наличие нагрузки объемом жидкости вследствие повышенной конденсации водяных паров. Нагрузка объемом жидкости на поверхности слизистой перегружает возможности мукоцилиарного дренажа синоназальной слизистой, снижая как биодоступность инГКС, так и увеличивая

элиминацию топических глюкокортикостероидов.

Отмечается последовательное увеличение как среднемесечной конденсации, так и объема суточного эксудата во всех паттернах с максимальным значением при гипергидратации, минимальным при гипогидратации. Коморбидные сочетания ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью имеют специфические морфологические паттерны с доминированием эпителиальной инфильтрации и эпителиальной гипергидратации. Эпителиальная инфильтрация и эпителиальная гипергидратация связаны с тяжестью показателей, характеризующих ХПРС и коморбидную патологию и отличающиеся более сильными морфологическими признаками деградации и плохого функционального состояния слизистой, а также имеют низкие показатели C_i (инфильтрация 81,87 нг/мл, гипергидратация 73,23 нг/мл) инГКС (мометазона фураат), высокие показатели конденсации жидкости (при инфильтрации ср. конд. 51,6 гр/м² час, объем жидкости до 24,5 мл., при гипергидратации ср. конд. 146,25 гр/м² час, объем до 69,53 мл.).

Чувствительность к физическим силам опосредована наличием и величиной прямого контакта сред воздух/слизистая оболочка. Синоназальная зона верхних дыхательных путей контактирует с воздухом и водяными парами, растворенными в нем на всем своем протяжении. При изменении значений параметров как внутренних показателей, так и физических окружающих сил, изменяется дифференциал давления, способствующий при определенных условиях повышению конденсации водяного пара на поверхности слизистой и увеличению его диффузии в интерстициальное пространство слизистой. Нагрузка объемом перегружает возможности мукоцилиарного дренажа слизистой синоназальной области способствуя снижению концентрации инГКС, выступая комфортной питательной средой для бактериального роста. Температурно– влажностные процессы являются существенным фактором, определяющим гнойные обострения хронического риносинусита. С помощью теплотехнического расчета возможно моделировать и прогнозировать локализацию бактериального обострения риносинусита внутри околоносовых пазух.

Дальнейшее изучение показателей относительной влажности, температуры, выраженности морфологического паттерна слизистой и процессов конденсации в синоназальной среде позволит разработать патогенетические подходы преодоления устойчивости устойчивых форм хронических полипозных риносинуситов, а также обоснует принципы патогенетические подходы к профилактике обострений хронического гнойного инфекционного процесса внутри ОНП.

ГЛАВА V. КЛИНИКО – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ КОМОРБИДНОЙ ВНУТРЕННЕЙ ПАТОЛОГИИ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Стратификацию на исследуемые группы выполняли после оценки анамнеза наличия коморбидной внутренней патологии в основной группе. Выявлено отсутствие достоверных различий между 1–А и 2–В группой по анамнезу терапии сиГКС (%) и отсутствие достоверных связей между 1–А, 2–В, 3–С группой по анамнезу терапии ГИБТ (%).

Таблица 43 – Сравнение анамнестических данных в группах 1–А, 2–В, 3–С.

Группа	Анамнез Астма (%)	Анамнез ГБ (%)	Анамнез ИБС (%)	Анамнез МС (%)	Анамнез ГЭРБ (%)	Анамнез СОНАС (%)
1–А	–	–	8,68	30,67	10,53	9,98
2–В	34,11	–	8,09	29,83	15,64	11,7
3–С	34,34	40,54	7,24	29,87	13,37	10,83
Среднее	34,22	40,54	8,01	30,12	13,18	10,83
	Анамнез терапии инГКС	Анамнез терапии иГКС	Анамнез терапии сиГКС (%)	Анамнез терапии ГИБТ (%)	Анамнез эозинофилии в крови $\geq$ 150 клеток/мкл	Анамнез операций по поводу ХПРС (%)
1–А	76,35	32,54	35,51	0,43	19,61	21,17
2–В	82,75	42,76	47,22	1,34	42,85	25,14
3–С	85,98	61,34	57,41	1,34	67,91	32,57
Среднее	81,69	45,54	46,71	1,03	43,45	26,29

Примечание: –достоверных различий между пациентами исследуемых групп по анамнезу ИБС, анамнезу МС, анамнезу ГЭРБ, анамнезу СОНАС получено не было.

Самыми распространенными патологиями, достоверно встречающимися в группах в различных сочетаниях, были бронхиальная астма, артериальная гипертензия и метаболический синдром. Однако включение метаболического синдрома в групповую стратификацию не производилось вследствие наличия при метаболическом синдроме повышенного сердечно–сосудистого внефакторного риска и внефакторного риска для дыхательной системы.

Далее для выявления степени влияния коморбидных заболеваний на формирование устойчивых к терапии интраназальными глюкокортикостероидами форм ХПРС, формировали группы и выполняли оценку корреляционных связей между показателями лабораторно–инструментальных методов обследования в группах с ХПРС; ХПРС и бронхиальной астмой; ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией:

1–А группа– пациенты с ХПРС 296 человека– 65,21%, (женщин: 168– 66,66%, мужчин: 128–84,61%;

2–В группа– пациенты с ХПРС и бронхиальной астмой 79 человека– 17,67%, женщин: 44 чел.–17,46%, мужчин: 35 чел.–84,61%)

3–С группа– пациенты с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией 72 человека– 16,1%, женщин: 40 чел.–15,87%; мужчин: 32 чел.–84,61%)

5.1. Сравнительная характеристика результатов обследования в группах пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения

5.1.1 Оценка показателей оториноларингологического обследования у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения

Изучение суммарного сопротивления при риноманометрии у всех обследуемых пациентов до лечения показало значительную вариабельность этого

показателя. Статистически значимых различий между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С не было получено.

Таблица 44 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПРС до и после лечения (фиксированное давление 150 Па); $M \pm m$

Группы	Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПРС до лечения			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	0,66±0,34	0,64±0,57	0,65±0,13	–
2–В	0,61±0,64	0,7±0,66	0,65±0,24	–
3–С	0,64±0,67	0,67±0,34	0,65±0,54	–
Среднее	0,63±0,78	0,67±0,57	0,65±0,75	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

В результате исследования пациентов с ХПРС были выявлены специфические нарушения значений показатели мукоцилиарного клиренса. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, и 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 45 приведены соответствующие результаты.

Таблица 45 – Показатели мукоцилиарного клиренса (мм/с) у пациентов с ХПРС до лечения; $M \pm m$.

Группы	Мукоцилиарный клиренс (мм/с) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	2,31±0,45	2,81±0,32	2,54±0,45	$p_{1,3}=0,01$
2–В	2,59±0,67	3,44±0,45	2,99±0,56	–
3–С	2,65±0,87	3,57±0,66	3,14±0,67	$p_{1,3}=0,01$
Среднее	2,51±0,57	3,27±0,67	2,89±0,87	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы) у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительную вариабельность показателя обонятельной функции в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 46 приведены соответствующие результаты.

Таблица 46 – Показатели шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы) у пациентов с ХПРС до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы)			
	До лечения (балл–%)			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	2–54,75±0,65	2–51,46±0,76	2–53,1±0,26	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,3}=0,01$
	3–45,25±0,25	3–48,54±0,34	3–46,89±0,76	

Продолжение таблицы 46

2–В	2–47,78±0,76	2–39,46±0,35	2–43,62±0,16	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
	3–52,22±0,24	3–60,54±0,84	3–56,38±0,84	
3–С	2–31,46±0,15	2–35,67±0,37	2–33,56±0,46	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
	3–68,54±0,76	3–64,33±0,96	3–66,43±0,83	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительную вариабельность показателя заполнения полости носа полипами в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 47 приведены соответствующие результаты.

Таблица 47 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у пациентов с ХПРС до лечения; M±m.

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS)			
	До лечения (балл–%)			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	4–35,46±0,56	4–38,67±0,56	4–37,06±0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
	6–29,24±0,56	6–31,65±0,56	6–30,44±0,56	
	8–35,3±0,56	8–29,68±0,56	8–32,49±0,56	

Продолжение таблицы 47

2–В	4–25,76±0,56	4–29,76±0,56	4–27,76±0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
	6–23,65±0,56	6–25,67±0,56	6–24,66±0,56	
	8–50,59±0,56	8–44,57±0,56	8–47,58±0,56	
3–С	4–22,45±0,56	4–20,76±0,56	4–21,6±0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
	6–21,64±0,56	6–24,65±0,56	6–23,14±0,56	
	8–55,91±0,56	8–54,59±0,56	8–55,25±0,56	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя лучевой шкалы Lund– Маскау у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительную вариабельность показателя затенения на компьютерной томографии в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 48 приведены соответствующие результаты.

Таблица 48 – Показатели лучевой шкалы Lund– Маскау у пациентов с ХПРС до и после лечения; M±m.

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund– Маскау (баллы)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	18,57±0,77	19,98±0,78	19,27±0,15	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	21,19±0,68	21,89±0,98	21,54±0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Продолжение таблицы 48

3–С	23,79±0,56	23,85±0,76	23,82±0,79	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	21,18±0,34	21,92±0,54	21,55±0,32	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное снижения качества жизни в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 49 приведены соответствующие результаты.

Таблица 49 – Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с ХПРС до лечения; M±m.

Группы	Показатели шкалы SNOT–22 (баллы)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	86,98±0,75	81,57±0,57	84,275±0,76	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	94,33±0,35	95,25±0,57	94,79±0,54	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	101,58±0,76	104,64±0,34	103,11±0,23	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	94,29±0,14	93,88±0,56	94,08±0,54	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

5.1.2 Оценка показателей цитокинового звена у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения

Результаты сравнительного анализа показателя интерлейкина ИЛ-1 α у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение уровня ИЛ-1 α в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, и 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 50 приведены соответствующие результаты.

Таблица 50 – Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	2,32 $\pm$ 0,45	2,86 $\pm$ 0,75	2,59 $\pm$ 0,76	$p_{1,3}=0,01$
2–В	2,84 $\pm$ 0,55	3,16 $\pm$ 0,45	3 $\pm$ 0,44	–
3–С	3,35 $\pm$ 0,67	3,62 $\pm$ 0,53	3,485 $\pm$ 0,64	$p_{1,3}=0,01$;
Среднее	2,86 $\pm$ 0,34	3,21 $\pm$ 0,65	3,03 $\pm$ 0,15	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя интерлейкина ФНО- α у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение уровня ФНО- α в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 51 приведены соответствующие результаты.

Таблица 51 – Показатели ФНО– α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели ФНО– α (пг/мл)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	19,46 $\pm$ 0,46	20,01 $\pm$ 0,47	19,73 $\pm$ 0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	23,75 $\pm$ 0,35	23,03 $\pm$ 0,35	23,39 $\pm$ 0,78	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	27,68 $\pm$ 0,64	28,01 $\pm$ 0,56	27,84 $\pm$ 0,46	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	23,63 $\pm$ 0,12	23,63 $\pm$ 0,57	23,63 $\pm$ 0,35	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя интерлейкина ИЛ– 8 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение уровня ИЛ– 8 в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 52 приведены соответствующие результаты.

Таблица 52 – Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	36,04 $\pm$ 0,57	36,13 $\pm$ 0,25	36,08 $\pm$ 0,14	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Продолжение таблицы 52

2–В	41,01±0,69	39,78±0,63	40,39±0,25	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	46,03±0,25	47,16±0,47	46,59±0,47	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	41,02±0,58	41,02±0,58	41±0,58	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя интерлейкина ИЛ– 5 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение уровня ИЛ– 5 в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 53 приведены соответствующие результаты.

Таблица 53 – Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до лечения; М±m.

Группы	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	13,72±0,47	12,24±0,68	12,98±0,85	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	17,69±0,58	18,16±0,58	17,92±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	21,98±0,69	22,39±0,64	22,18±0,25	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	17,79±0,27	17,59±0,35	17,69±0,34	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя интерлейкина ИЛ– 10 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение уровня ИЛ– 10 в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе,

минимальным значением в 1–А группе. В таблице 54 приведены соответствующие результаты.

Таблица 54 – Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	7,46±0,46	8,83±0,86	8,14±0,57	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	12,68±0,86	13,53±0,51	13,1±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	16,13±0,77	17,46±0,57	16,79±0,74	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	12,09±0,08	13,27±0,36	12,68±0,33	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателя интерлейкина ИЛ– 4 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное повышение уровня ИЛ– 4 в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3– С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 55 приведены соответствующие результаты.

Таблица 55 – Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл)			
	До лечения			Статистический вывод
	aTh2 +	ATh2–	Общ	
1–А	5,87±0,75	7,41±0,52	6,64±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
2–В	7,56±0,68	9,87±0,46	8,71±0,79	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
3–С	9,68±0,79	10,87±0,46	10,27±0,25	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Среднее	7,72±0,8	9,35±0,57	8,54±0,13	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателей цитокинового профиля интерлейкина ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10, ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО– α у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное повышение уровня исследуемых цитокинов в изучаемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 56 приведены соответствующие результаты.

Таблица 56 – Средние уровни интерлейкинов ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10, ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО– α (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до лечения; $M \pm m$

Группы	Уровни интерлейкинов ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10 (пг/мл)			
	До лечения			Статистический вывод
	ИЛ–1а	ИЛ–8	ИЛ–10	
1–А	2,59 $\pm$ 0,64	36,08 $\pm$ 0,75	8,14 $\pm$ 0,35	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,}=0,01$
2–В	3 $\pm$ 0,24	40,39 $\pm$ 0,86	13,1 $\pm$ 0,46	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,}=0,01$
3–С	3,48 $\pm$ 0,24	46,59 $\pm$ 0,97	16,79 $\pm$ 0,75	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,}=0,01$
Среднее	3,03 $\pm$ 0,64	41 $\pm$ 0,08	12,68 $\pm$ 0,68	–
Уровни интерлейкинов ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО– α (пг/мл)				
	ИЛ–5	ИЛ–4	ФНО– α	
1–А	12,98 $\pm$ 0,46	12,98 $\pm$ 0,46	19,73 $\pm$ 0,46	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,}=0,01$
2–В	17,92 $\pm$ 0,57	17,92 $\pm$ 0,57	23,39 $\pm$ 0,75	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,}=0,01$
3–С	22,18 $\pm$ 0,68	22,18 $\pm$ 0,68	27,84 $\pm$ 0,24	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,01$; $p_{2,}=0,01$
Среднее	17,69 $\pm$ 0,79	17,69 $\pm$ 0,79	23,63 $\pm$ 0,13	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

5.1.3 Оценка показателей сердечно–сосудистой системы, метаболического обмена, психологического статуса у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения

Результаты сравнительного анализа показателей эхокардиографии у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное повышение уровня ФВ, %, в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 1–А группе, минимальным значением в 3–С группе. В таблице 58 приведены соответствующие результаты.

Таблица 57 – Показатели эхокардиографии в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения;
M±m

Показатели	Показатели эхокардиографии в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1–А ХПРС	2–В ХПРС+БА	3–С ХПРС+БА+АГ	
ПЖ, мм	39,49±0,45	40,02±0,68	32,15±0,76	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
Толщина передней стенки, мм	4,69±0,35	6,02±0,46	4,65±0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
ПП продольный размер, мм	45,89±0,64	50,42±0,34	42,85±0,53	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
ЛП продольный размер, мм	46,69±0,57	49,62±0,74	44,55±0,24	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
ЛЖ КСР, мм	35,49±0,35	37,22±0,12	35,05±0,23	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
ЛЖ КСО, мл	38,79±0,64	44,52±0,35	37,85±0,21	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
ЛЖ КДР, мм	44,19±0,57	47,92±0,64	43,85±0,46	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01

Продолжение таблицы 57

ЛЖ КДО, мл	105,29±0,34	117,52±0,42	102,15±0,35	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
ФВ, %	62,49±0,32	57,02±0,12	55,05±0,24	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
МЖП, мм	12,89±0,34	13,92±0,32	12,75±0,23	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01
Толщина ЗС, мм	12,49±0,46	14,52±0,43	12,65±0,12	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателей СМАД у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное повышение уровня САД Д, САД Н, Ср ЧСС Д, Ср ЧСС Н в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 59 приведены соответствующие результаты.

Таблица 58 – Показатели СМАД в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения; М±m

Показатели	Показатели СМАД у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1–А ХПРС	2–В ХПРС+БА	3–С ХПРС+БА+АГ	
САД Д, мм рт.ст	136,67±0,46	149,17±0,64	163,13±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ДАД Д, мм рт.ст.	91,22±0,57	94,28±0,57	100,22±0,35	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
САД Н, мм рт.ст.	129,17±0,68	154,08±0,68	156,67±0,24	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ДАД Н, мм рт.ст.	84,42±0,46	89,63±0,97	94,77±0,13	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
СНС САД, %	12,9±0,35	7±0,8	7,3±0,53	p1,2=0,01; p1,3=0,01;
СНС ДАД, %	6,55±0,57	4,15±0,57	5,45±0,32	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
STD САД Д, мм рт.ст.	17,65±0,24	21,095±0,68	26,8±0,12	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Продолжение таблицы 58

STD ДАД Д, мм рт.ст.	15,65±0,13	17,31±0,64	17,24±0,13	p1,2=0,01; p1,3=0,01;
STD САД Н, мм рт.ст.	14,82±0,46	19,41±0,24	19,03±0,64	p1,2=0,01; p1,3=0,01;
STD ДАД Н, мм рт.ст.	12,63±0,58	15,6±0,13	16,7±0,68	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Ср ЧСС Д, уд/мин	80,53±0,45	96,2±0,64	98,2±0,35	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Ср ЧСС Н, уд/мин	65,84±0,24	78,325±0,75	81,6±0,46	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Результаты сравнительного анализа показателей РНQ у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное повышение уровня баллов оценки РНQ в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе.

Результаты сравнительного анализа показателей GAD–7 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное повышение уровня баллов оценки РНQ в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 61 приведены соответствующие результаты. В таблице 60 приведены соответствующие результаты.

Таблица 59 – Показатели PHQ–9, GAD– 7 (баллы) в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения; $M \pm m$

Показатели PHQ–9 до лечения			
Группы исследования			Статистический вывод
1–А ХПРС	2–В ХПРС+БА	3–С ХПРС+БА+АГ	
Л–71,45±0,75 С–1,17±0,24 Т–0	Л–80,53±0,13 С–2,27±0,27 Т–0	Л–88,73±0,67 С–6,12±0,43 Т–0	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Показатели GAD–7 в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения			
Л–46,66±0,46 С–21,23±0,35 Т–0	Л–51,37±0,23 С–25,94±0,35 Т–0	Л–65,67±0,76 С–29,45±0,45 Т–0	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Анализируя показатели метаболического статуса пациентов 1–А, 2–В, 3–С групп до лечения, выявлены следующие закономерности: пациенты 1–А группы с монотечением ХПРС имели нормальные значения ИМТ, глюкозы, объема талии, холестерина, липопротеины низкой плотности и повышенные значения триглицеридов. Пациенты 2– В группы с ХПРС и бронхиальной астмой имели значения ИМТ, соответствующие 1 степени ожирения, а значения гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и глюкозы, соответствовали преддиабету. Пациенты 3– С группы с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией имели значения ИМТ соответствующие 2 степени ожирения, а

значения гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и глюкозы, соответствовали диабету.

Результаты сравнительного анализа показателей печеночных ферментов у пациентов с ХПРС до лечения выявили незначительное достоверное повышение уровня АЛТ, АСТ, СРБ в группах. 2–В, 3–С с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 63 приведены соответствующие результаты. Точные значения показателей в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения приведены в таблице 62.

Таблица 60 – Показатели метаболического обмена в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения

Показатели	Показатели метаболического обмена в группах 1–А, 2–В, 3–С до лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1–А	2–В	3–С	
	ХПРС	ХПРС+БА	ХПРС+БА+АГ	
	до	до	до	
ИМТ, кг/м ²	24,58±0,15	34,8±0,57	36,6±0,65	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ОТ, см	86,2±0,75	106,06±0,68	109,16±0,34	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,25±0,86	6,3±0,46	7,28±0,45	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
HbA1c, %	5,25±0,79	6,4±0,34	7,12±0,23	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ХС, ммоль/л	5,83±0,8	6,77±0,34	7,33±0,12	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ТГ, ммоль/л	3,19±0,68	3,75±0,23	4,78±0,32	p1,3=0,01; p2,3=0,01

Продолжение таблицы 60

ЛПНП, ммоль/л	4,57±0,34	4,78±0,12	4,11±0,34	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
АЛТ, ЕД/л	30,2±0,78	43,95±0,65	47,9±0,98	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
АСТ, ЕД/л	36,05±0,767	45,5±0,78	53,25±0,56	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
СРБ, г/л	4,8±0,89	5,85±0,57	8,5±0,87	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

5.1.4 Оценка показателей дыхательной системы у пациентов с изолированным ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью до лечения

Оценивая результаты лечения пациентов с ХПРС, выявлено достоверное повышение значений показателей FENO, ppb., в группах 2–В и 3–С до. лечения. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. В таблице 64 приведены соответствующие результаты.

Результаты сравнительного анализа показателей ОФВ1 у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное снижение уровня оценки ОФВ1 в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 1–А группе, минимальным значением в 3–Сгруппе.

Результаты сравнительного анализа показателей АСТ у пациентов с ХПРС до лечения выявили значительное достоверное снижение уровня баллов оценки АСТ в исследуемых группах. Было обнаружено статистически значимое различие

между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 1–А группе, минимальным значением в 3–С группе. В таблице 66 приведены соответствующие результаты.

Таблица 61 – Показатели АСТ (баллы); ОФВ1, (% от должного); FENO (ppb.) в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$

Показатель	АСТ (баллы) от должного., у пациентов с ХПРС до и после лечения			
	Группы исследования			Статистический вывод
	1–А	2–В	3–С	
	ХПРС	ХПРС+БА	ХПРС+БА+АГ	
	до	до	до	
АСТ (баллы)	25	18,63±0,43	16,68±0,43	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
ОФВ1, %, от должного	97,62±0,46	79,6±0,86	54,32±0,53	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01
FENO, ppb.	11,62±0,54	36,34±0,68	44,27±0,82	p1,2=0,01; p1,3=0,01; p2,3=0,01

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

5.2 Корреляционный анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжесть течения коморбидной внутренней патологии

После получения данных анамнестических, инструментальных, лабораторных, клинических методов исследований проводился корреляционный анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжестью течения коморбидной внутренней патологии до лечебного воздействия.

По результатам выявления показателей с высоким уровнем корреляции, проводилось межгрупповое сравнение схожих зависимостей во всех трех группах для оценки влияния коморбидной внутренней патологии, на течение хронического полипозного риносинусита. Во всех трех группах выявлены следующие схожие зависимости:

- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).

- низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
 - низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund-Mackay ($p<0,01$).
 - низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
 - низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
-
- высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
 - высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund-Mackay ($p<0,01$).
 - высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
 - высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
-
- высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
 - высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund-Mackay ($p<0,01$).
 - высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).

- высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- высокие показатели уровня глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p < 0,01$).
- высокие показатели глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund-Mackay ($p < 0,01$).
- высокие показатели глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p < 0,01$).
- высокие показатели глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- высокие показатели уровня гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p < 0,01$).
- высокие показатели гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund-Mackay ($p < 0,01$).
- высокие показатели гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p < 0,01$).
- высокие показатели гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,01$).
- высокие показатели уровня PHQ-9 имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p < 0,1$).
- высокие показатели PHQ-9 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund-Mackay ($p < 0,1$).

- высокие показатели PHQ–9 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).
- высокие показатели PHQ–9 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).
- высокие показатели уровня GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).
- высокие показатели GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,1$).
- высокие показатели GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).
- высокие показатели GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).
- высокие показатели уровня АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).
- высокие показатели АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,1$).
- высокие показатели АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).
- высокие показатели АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).
- высокие показатели уровня АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).

- высокие показатели АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p < 0,1$).
- высокие показатели АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p < 0,1$).
- высокие показатели АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p < 0,1$).

Наличие в двух исследуемых группах (2–В, 3–С) схожих корреляционных связей высокого уровня статистической значимости ($p < 0,01$), между анамнестическими данными по количеству операций, приему инГКС, иГКС, сиГКС и показателями тяжести течения ХПРС, позволило объективно выявить наличие в группах 2–В, 3–С устойчивых форм хронического полипозного риносинусита.

Наличие в двух исследуемых группах (2–В, 3–С) схожих корреляционных связей высокого уровня статистической значимости ($p < 0,01$), между показателями тяжести течения бронхиальной астмы, артериальной гипертензии и показателями тяжести течения ХПРС, позволило объективно доказать роль коморбидной внутренней патологии (бронхиальной астмы и гипертонической болезни) в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита.

Объективные данные наличия в группах 2–В, 3–С устойчивых форм хронического полипозного риносинусита, а также наличие в этих группах бронхиальной астмы и гипертонической болезни доказанно влияющих на тяжесть показателей характеризующих ХПРС позволило доказать клинико–патогенетическую роль коморбидной внутренней патологии в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита. Наиболее яркие клинические примеры коморбидных форм ХПРС представлены в приложении 1.

ГЛАВА VI. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ФОРМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЙ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, ИНГКС И ГИБТ

6.1 Корреляционный анализ оториноларингологического обследования у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБ.

Для оценки эффективности применения различных методов достижения ремиссии ХПРС, пациентов стратифицировали в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Стратификация пациентов на Th2 положительный тип воспаления проводилась с учетом следующих EPOS/EUFOREA 2023:

1. Признаки T2–воспаления: число эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл или общий IgE ≥ 100 МЕ/мл²

2. Потребность в применении системных глюкокортикостероидных препаратов или противопоказания к их применению: ≥ 2 курсов в год или долгосрочное (более 3 месяцев).

3. Статистически значимое снижение качества жизни: SNOT-22 ≥ 40

4. Значимое снижение обонятельной функции: тест на anosmiю (оценка в зависимости от результатов теста).

5. Диагностирование сопутствующей бронхиальной астмы: бронхиальная астма, по поводу которой требуется регулярное применение и ингаляционных глюкокортикостероидов.

Таблица 62 – Стратификация пациентов на терапевтические группы в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Пациенты с ХПРС			
Пациенты с ХПРС Th2 +		Пациенты с ХПРС Th2 –	
Группа	Вариант терапии	Группа	Вариант терапии
Ia Группа	Оперативное лечение 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза	Ib Группа	Оперативное лечение 2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза
IIa Группа	2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза	IIb Группа	2 дозы 2 раза в день 400 мкг суточная доза

Продолжение таблицы 62

IIIa Группа	1 доза 3 раза в день 300 мкг суточная доза	IIIb Группа	1 доза 3 раза в день 300 мкг суточная доза
IVa Группа	2 дозы 3 раза в день 600 мкг суточная доза	IVb Группа	2 дозы 3 раза в день 600 мкг суточная доза
Va Группа	1 доза 4 раза в день 400 мкг суточная доза	Vb Группа	1 доза 4 раза в день 400 мкг суточная доза
VIa Группа	Дупилумаб 300.0 мг, 1 раз в 2 недели	VIb Группа	2 дозы 4 раза в день 800 мкг суточная доза

Пациентов в группах аTh2+ (240 человек 53,69%) выявлено достоверно большее количество по результатам исследования чем пациентов в группах bTh2– (207 человек 46,30%) таблица 63.

Таблица 63 – Стратификация пациентов на терапевтические группы в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Пациенты с ХПРС			
Пациенты с ХПРС Th2 +		Пациенты с ХПРС Th2 –	
Группа	Количество чел. (%)	Группа	Количество чел. (%)
Ia	40(8,94)	Ib	34(7,6)
IIa	38(8,50)	IIb	35(7,82)
IIIa	42(9,39)	IIIb	35(7,82)
IVa	42(9,39)	IVb	34(7,6)
Va	33(7,38)	Vb	36(8,05)
VIa	45(10,06)	VIb	33(7,38)
Всего	240 (53,69)	Всего	207 (46,3)

Анализ пациентов в группах аTh2+ (240 человек 53,69%) и bTh2– (207 человек 46,30%) с распределение на чувствительные, зависимые, устойчивые формы представлен в таблице 64.

Таблица 64 – Стратификация пациентов на терапевтические группы в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Группа	Пациенты с ХПРС Th2 +			Группа	Пациенты с ХПРС Th2 –		
	Ч чел.(%)	З чел.(%)	У чел.(%)		Ч чел.(%)	З чел.(%)	У чел.(%)
Ia	20(4,47)	11(2,4)	9(2,01)	Ib	17(3,8)	9(2,01)	8(1,78)
IIa	17(3,8)	9(2,01)	12(2,68)	IIb	14(3,1)	11(2,46)	10(2,23)
IIIa	19(4,25)	12(2,68)	11(2,46)	IIIb	15(3,3)	8(1,78)	12(2,68)
IVa	22(4,92)	10(2,23)	10(2,23)	IVb	16(3,5)	9(2,01)	9(2,01)
Va	13(2,9)	9(2,01)	11(2,46)	Vb	15(3,3)	9(2,01)	12(2,68)
VIa	23(5,1)	10(2,23)	12(2,68)	VIb	16(3,5)	8(1,78)	9(2,01)
Всего	114(25,5)	61(13,64)	65(14,54)	Всего	93(20,8)	54(12,08)	60(13,42)
Всего	240 (53,69)			Всего	207 (46,30)		

Примечание: Ч–чувствительная, З–зависимая, У–устойчивая.

Результаты анамнестических данные в группах I– VI (a и b), представлены в таблице 65.

Таблица 65 – Стратификация пациентов на терапевтические группы в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Группа	Анамнез терапии инГКС (%)	Анамнез терапии иГКС (%)	Анамнез терапии сиГКС (%)	Анамнез терапии ГИБТ (%)	Эозинофилия в крови ≥ 150 клеток/мкл (%)	Анамнез операций (%)
Ia+ Ib	82,75	38,84	45,98	2,43	41,16	26,45
IIa+ IIb	79,65	43,75	61,78	1,34	34,15	17,64
IIIa+ IIIb	78,64	62,86	47,34	0,87	43,13	25,23
IVa+ IVb	83,76	47,35	43,89	0,74	51,49	23,43
Va+ Vb	85,64	40,72	39,64	0,53	43,34	29,45
VIa+ VIb	79,74	39,73	41,65	0,32	47,43	35,54
Среднее	81,69	45,54	46,71	1,03	43,45	26,29

Примечание: данные представлены суммарно для Th2 + и Th2 – пациентов.

Результаты анамнестических данные в группах I– VI (a и b), представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Сравнение анамнестических данных в группах исследования

Группа	Анамнез Астма (%)	Анамнез ГБ (%)	Анамнез ИБС (%)	Анамнез МС (%)	Анамнез ГЭРБ (%)	Анамнез СОНАС (%)
Ia+ Ib	31,61	46,64	9,35	37,45	17,15	11,5
IIa+ IIb	31,92	43,23	4,53	21,64	11,64	9,34
IIIa+ IIIb	36,72	38,75	8,54	35,23	15,23	11,3
IVa+ IVb	36,61	47,43	6,15	38,43	16,12	10,65
Va+ Vb	33,7	29,64	8,02	28,45	10,45	10,87
VIa+ VIb	34,81	37,57	11,5	19,54	8,54	11,37
Среднее	34,22	40,54	8,01	30,12	13,18	10,83

Примечание: данные представлены суммарно для Th2 + и Th2 – пациентов.

Изучение суммарного сопротивления при риноманометрии у всех обследуемых пациентов после лечения показало снижение этого показателя. У пациентов aTh2+ групп после лечения получено статистически значимое, более сильное снижение суммарного сопротивления при риноманометрии по сравнению с bTh2– группами. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ и VI bTh2– группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 67 приведены соответствующие результаты.

Таблица 67 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПРС до и после лечения (фиксированное давление 150 Па); $M \pm m$

Группы	Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	0,67±0,57	0,67±0,56	0,67±0,23	0,33±0,12	0,36±0,34	0,34±0,76	$p_a < 0,05; p_b < 0,05$
II	0,66±0,65	0,62±0,34	0,64±0,43	0,36±0,23	0,4±0,54	0,38±0,34	$p_a < 0,05; p_b < 0,05$
III	0,65±0,56	0,67±0,23	0,66±0,76	0,37±0,54	0,39±0,76	0,38±0,76	$p_a < 0,05; p_b < 0,05$
IV	0,62±0,34	0,70±0,56	0,66±0,23	0,36±0,78	0,39±0,43	0,37±0,98	$p_a < 0,05; p_b < 0,05$
V	0,66±0,65	0,69±0,78	0,68±0,76	0,35±0,23	0,38±0,87	0,37±0,14	$p_a < 0,05; p_b < 0,05$
VI	0,65±0,87	0,68±0,23	0,67±0,12	0,20±0,87	0,33±0,24	0,26±0,76	$p_a < 0,05; p_b < 0,05$
Среднее	0,65±0,56	0,67±0,76	0,65±0,98	0,33±0,13	0,37±0,92	0,35±0,42	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

У пациентов устойчивых и зависимых Th2+ групп после лечения получено статистически значимое, более слабое снижение суммарного сопротивления при риноманометрии по сравнению с чувствительными. Максимальное снижение значений получено в чувствительных группах по сравнению с остальными ($p < 0,05$). У пациентов устойчивых и зависимых Th2– групп после лечения не получено статистически значимого различия сопротивления при риноманометрии по сравнению с устойчивыми. Подробные значения представлены в таблицах 2.1, 2.2 приложения 2.

Оценивая общие показатели пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС у чувствительных и зависимых групп после лечения не получено статистически значимого различия значений сопротивления при риноманометрии. Устойчивые формы показали максимальные значения суммарного сопротивления при риноманометрии. В таблице 68 приведены соответствующие результаты.

Таблица 68 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПРС до и после лечения (фиксированное давление 150 Па); $M \pm m$

Пациенты	Суммарное сопротивление при риноманометрии у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	0,59±0,45	0,65±0,63	0,74±0,34	0,34±0,74	0,34±0,56	0,36±0,97	$p_{\text{ч}} < 0,001;$ $p_{\text{з}} < 0,001;$ $p_{\text{у}} < 0,001$

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

Изучение мукоцилиарного клиренса у всех обследуемых пациентов после лечения показало повышение этого показателя. Максимальное повышение значений получено в VI aTh2+ и VI bTh2- группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 69 приведены соответствующие результаты.

Таблица 69 – Показатели мукоцилиарного клиренса (мм/с) у пациентов с ХПРС до и после лечения;

Группы	Мукоцилиарный клиренс (мм/с) у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	2,34±0,34	2,88±0,74	2,61±0,86	5,40±0,76	5,22±0,34	5,31±0,41	$p_a < 0,05$; $p_b < 0,05$
II	2,96±0,56	3,19±0,43	3,07±0,34	5,1±0,36	5,55±0,79	5,32±0,46	$p_a < 0,05$; $p_b < 0,05$
III	1,61±0,75	3,61±0,54	2,61±0,54	5,83±0,45	5,14±0,78	5,48±0,24	$p_a < 0,05$; $p_b < 0,05$
IV	2,73±0,23	2,95±0,63	2,84±0,67	5,44±0,56	5,62±0,86	5,53±0,45	$p_a < 0,05$; $p_b < 0,05$
V	2,93±0,35	3,66±0,65	3,29±0,45	5,50±0,76	5,80±0,79	5,65±0,56	$p_a < 0,05$; $p_b < 0,05$
VI	2,53±0,65	3,32±0,23	2,92±0,67	6,73±0,45	5,88±0,82	6,30±0,57	$p_a < 0,05$; $p_b < 0,05$
Среднее	2,51±0,23	3,27±0,57	2,89±0,23	5,66±0,42	5,53±0,25	5,60±0,45	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

У пациентов устойчивых и зависимых Th2+ групп после лечения получено статистически значимое, более слабое повышение мукоцилиарного клиренса при по сравнению с устойчивыми. Максимальное снижение значений получено в чувствительных группах по сравнению с остальными ($p < 0,05$). В таблице 2.3 приложения 2 приведены соответствующие результаты. У пациентов устойчивых и зависимых Th2– групп после лечения получено статистически значимое, более слабое повышение мукоцилиарного клиренса по сравнению с устойчивыми. Максимальное увеличение значений получено в чувствительных группах по сравнению с остальными ($p < 0,05$). Подробные значения представлены в таблице 2.4 приложения 2.

Оценивая общие показатели пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС, у пациентов чувствительных и зависимых групп после лечения получено статистически значимое различие в значениях мукоцилиарного клиренса. Устойчивые формы показали минимальное повышение мукоцилиарного клиренса по сравнению с чувствительными и зависимыми. В таблице 70 приведены соответствующие результаты.

Таблица 70 – Показатели мукоцилиарного клиренса у пациентов с ХПРС до и после лечения (мм/с); $M \pm m$

Пациенты	Мукоцилиарный клиренс у пациентов (мм/с) с Th2+ и Th2– ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	3,69±0,73	3,69±0,87	3,69±0,24	6,77±0,56	5,54±0,34	4,49±0,65	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

Анализ обонятельной функции носа у всех обследуемых пациентов после лечения показал снижение значения этого показателя. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ и VI bTh2– группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 71 приведены соответствующие результаты.

Таблица 71 – Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						Статистический вывод
	До лечения (балл–%)			После 16 недель (балл–%)			
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I		2– 15,31±0,09	2– 19,43±0,45	0–18,1±0,87	0–23,2±0,76	0–20,65±0,87	pa<0,001;
	2–23,55±0,56			1–21,19±0,65	1–7,56±0,67	1–14,37±0,98	pb<0,001
	3–76,44±0,09	3– 84,68±0,78	3– 80,56±0,76	2–34,34±0,34	2–34,58±0,09	2–33,99±0,57	
				3–27,31±0,87	3–34,65±0,89	3–30,98±0,34	
II		2– 12,04±0,76	2– 21,31±0,65	0–16,85±0,36	0–17,9±0,86	0–17,37±0,57	pa<0,001;
	2–30,59±0,87			1–12,55±0,65	1–14,69±0,67	1–13,62±0,87	pb<0,001
	3–69,41±0,57	3– 89,49±0,46	3– 79,45±0,34	2–37,22±0,76	2–34,59±0,45	2–35,9±0,98	
				3–33,19±0,46	3–32,82±0,56	3–33±0,67	
III		2– 16,08±0,35	2– 25,84±0,76	0–15,84±0,23	0–13,6±0,45	0–14,72±0,65	pa<0,001;
	2–35,6±0,65			1–20,24±0,55	1–17,56±0,76	1–18,9±0,86	pb<0,001
	3–64,39±0,35	3– 83,91±0,32	3– 74,15±0,35	2–30,91±0,65	2–32,22±0,76	2–32,06±0,86	
				3–32,99±0,63	3–35,61±0,46	3–34,3±0,76	
IV		2– 19,13±0,65	2– 28,14±0,56	0–32,55±0,76	0–18,66±0,68	0–25,6±0,18	pa<0,001;
	2–37,15±0,25			1–16,19±0,52	1–13,99±0,62	1–15,09±0,25	pb<0,001
	3–62,84±0,43	3– 80,86±0,23	3– 71,85±0,24	2–29,07±0,36	2–31,69±0,24	2–30,3±0,74	
				3–22,17±0,13	3–36,95±0,32	3–29,56±0,52	

Продолжение таблицы 71

V	2–36,48±0,36 3–63,52±0,64	2–41,54±0,13 3–58,45±0,42	2–39,01±0,64 3–60,98±0,31	0–32,02±0,46 1–16,35±0,21 2–28,04±0,42 3–24,19±0,12	0–19,22±0,32 1–15,05±0,34 2–31,69±0,23 3–34,03±0,46	0–25,62±0,54 1–15,7±0,14 2–29,87±0,45 3–29,11±0,53	pa<0,001; pb<0,001
VI	2–31,77±0,52 3–68,23±0,53	2–21,47±0,34 3–78,52±0,14	2–26,62±0,14 3–73,37±0,35	0–58,25±0,52 1–6,25±0,54 2–28,55±0,63 3–6,69±0,65	0–27,59±0,35 1–19,05±0,63 2–33,65±0,52 3–19,68±0,15	0–43,06±0,53 1–12,66±0,42 2–31,1±0,64 3–13,18±0,14	pa<0,001; pb<0,001
Среднее	2–32,52±0,65 3–67,47±0,32	2–20,93±0,76 3–79,32±0,78	2–26,72±0,36 3–73,39±0,56	0–28,98±0,12 1–15,46±0,43 2–31,2±0,35 3–24,42±0,75	0–20,03±0,46 1–14,65±0,56 2–33,24±0,32 3–32,29±0,45	0–24,5±0,25 1–15,06±0,76 2–32,22±0,45 3–28,35±0,56	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m– ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ группе по сравнению с остальными aTh2+ группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп IVa, Va и IIIa, IIa, Ia сопоставимы. Значения групп IVa и Va достоверно лучше, чем в IIIa, IIa, Ia. В таблице 2.5 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Максимальное снижение значений получено в VI и I bTh2– группах по сравнению с остальными bTh2– ($p<0,001$). Значения внутри пар групп IIb, IVb, Vb сопоставимы. Значения групп IIb, IVb, Vb достоверно лучше, чем в IIIb, IIb. В таблице 2.6 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Устойчивые формы показали статистически значимое меньшее улучшение значений обонятельной функции носа по сравнению с чувствительными и зависимыми. В таблице 72 приведены соответствующие результаты.

Таблица 72 – Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели обонятельной функции носа у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС				0– 23,73±0,97	0– 24,58±0,80	0– 22,47±0,67	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
				1– 15,31±0,57	1– 14,5±0,97	1– 16,17±0,89	
	2– 30,095±0,47	2– 27,39±0,68	2– 22,69±0,57	2– 33,23±0,46	2– 31,67±0,57	2– 31,94±0,90	
	3–69,9±0,57	3– 72,6±0,86	3– 77,68±0,46	3– 28,03±0,97	3– 27,61±0,75	3– 29,39±0,46	

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Анализ эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у всех обследуемых пациентов после лечения показал снижение значения этого показателя. Максимальное снижение значений получено в Ia, IVa, Va, VIa aTh2+, и Ib bTh2– группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 73 приведены соответствующие результаты.

Таблица 73 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа NPS (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения (балл–%)			После 16 недель (балл–%)			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	4–28,73±0,86	4–13,67±0,35	4–21,2±0,76	0–34,24±0,35	0–13,32±0,54	0–23,78±0,24	ра<0,001;
	6–35,78±0,79	6–63,05±0,87	6–49,41±0,56	1–32,91±0,82	1–24,17±0,46	1–28,54±0,53	pb<0,001
	8–35,48±0,58	8–23,27±0,79	8–29,37±0,34	2–32,84±0,53	2–62,5±0,53	2–47,67±0,89	
II	4–5,25±0,74	4–1,85±0,36	4–3,55±0,75	0–19,03±0,23	0–7,46±0,53	0–13,24±0,78	ра<0,001;
	6–63,82±0,67	6–67,16±0,56	6–65,49±0,46	1–43,8±0,54	1–3,6±0,74	1–23,78±0,56	pb<0,001
	8–30,92±0,85	8–30,99±0,68	8–30,95±0,78	2–37,16±0,57	2–88,86±0,36	2–63,01±0,74	
III	4–9,52±0,35	4–21,39±0,57	4–15,45±0,66	0–13,66±0,63	0–5,9±0,56	0–9,81±0,54	ра<0,001;
	6–55,59±0,67	6–53,65±0,46	6–54,62±0,23	1–49,59±0,67	1–13,64±0,76	1–31,61±0,74	pb<0,001
	8–34,89±0,57	8–24,95±0,25	8–29,92±0,46	2–36,74±0,85	2–80,39±0,78	2–58,57±0,97	

Продолжение таблицы 73

IV	4–5,52±0,89	4–29,38±0,78	4–17,45±0,84	0–28,32±0,78	0–1,03±0,85	0–14,67±0,85	pa<0,001;
	6–56,85±0,36	6–48,25±0,76	6–52,55±0,67	1–42,22±0,57	1–21,9±0,36	1–32,06±0,67	pb<0,001
	8–37,62±0,85	8–22,36±0,56	8–29,99±0,53	2–29,45±0,46	2–77,06±0,35	2–53,25±0,97	
V	4–6,9±0,69	4–27,93±0,45	4–17,41±0,48	0–27,82±0,26	0–6,24±0,68	0–17,03±0,74	pa<0,001;
	6–58,18±0,47	6–48,15±0,68	6–53,17±0,68	1–39,35±0,48	1–26,7±0,36	1–33,02±0,76	pb<0,001
	8–34,91±0,96	8–23,91±0,47	8–29,41±0,08	2–32,82±0,26	2–67,05±0,54	2–49,93±0,47	
VI	4–1,65±0,74	4–26,92±0,27	4–14,29±0,47	0–26,7±0,23	0–0,96±0,73	0–13,83±0,55	pa<0,001;
	6–69,3±0,63	6–46,09±0,63	6–57,7±0,25	1–42,99±0,76	1–43,51±0,57	1–43,25±0,93	pb<0,001
	8–29,03±0,23	8–26,98±0,74	8–28±0,44	2–30,31±0,16	2–55,51±0,34	2–42,91±0,76	
Среднее	4–16,79±0,54	4–13,24±0,26	4–14,65±0,87	0–16,81±0,48	0–13,25±0,76	0–16,12±0,76	
	6–55,17±0,54	6–56,49±0,74	6–54,8±0,85	1–31,72±0,73	1–32,34±0,45	1–32,05±0,65	
	8–28,02±0,77	8–30,26±0,58	8–30,54±0,98	2–51,45±0,36	2–54,4±0,7	2–51,82±0,57	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений получено в Ia группе по сравнению с остальными Th2+ группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп IVa, Va, VIa и IIIa, IIa сопоставимы. Значения групп IVa и Va достоверно лучше, чем в IIIa, IIa. В таблице 2.7 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Максимальное снижение значений шкалы эндоскопической оценки полипов носа (NPS) получено в Ib bTh2– группе по сравнению с остальными bTh2– группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп, IVb, VIb и IIb, IIIb, Vb сопоставимы. Значения групп IIb, IIIb, Vb достоверно лучше, чем в IVb, VIb. В таблице 2.8 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Зависимые формы показали максимальное снижение шкалы эндоскопической оценки полипов носа (NPS). Анализ чувствительных и устойчивых форм после лечения показал сопоставимость результатов. В таблице 74 приведены соответствующие результаты.

Таблица 74 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	4– 16,49±0,757	4– 13,24±0,9–	4– 14,61±0,34	0– 16,18±0,68	0– 13,25±0,57	0– 16,12±0,86	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
	6– 55,17±0,68	6– 65,49±0,03	6– 54,8±0,36	1– 31,72±0,35	1– 32,33±0,36	1– 32,05±0,89	
	8– 28,02±0,79	8– 30,26±0,08	8– 30,54±0,57	2– 51,45±0,56	2– 54,4±0,57	2– 51,81±0,58	

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка лучевой шкалы Lund– Maskay у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех группах. Максимальное снижение значений получено в Ia, Va, VIa aTh2+ и Ib, VIb bTh2– группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 75 приведены соответствующие результаты.

Таблица 75 – Показатели лучевой шкалы Lund– Maskay (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund– Maskay (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	22,17±0,87	22,71±0,53	22,44±0,86	5,47±0,97	8,97±0,97	7,22±0,80	pa<0,001;pb<0,001
II	19,98±0,76	21,45±0,	20,71±0,98	12,11±0,79	14,47±0,08	13,29±0,57	pa<0,001;pb<0,001
III	22,28±0,45	21,67±0,76	21,98±0,07	11,21±0,08	13,63±0,69	12,42±0,24	pa<0,001;pb<0,001
IV	20,71±0,86	21,48±0,63	21,09±0,68	10,47±0,93	11,12±0,86	10,79±0,35	pa<0,001;pb<0,001
V	21,64±0,23	21,28±0,57	21,46±0,77	5,47±0,86	10,3±0,07	7,89±0,74	pa<0,001;pb<0,001
VI	20,28±0,87	22,94±0,68	21,61±0,98	1,95±0,79	8,01±0,96	4,98±0,68	pa<0,001;pb<0,001
Среднее	21,18±0,43	21,92±0,79	21,55±0,68	7,78±0,8	11,08±0,85	9,43±0,97	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений получено в VIa aTh2+ группе по сравнению с остальными aTh2+ группами ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп IVa, IIIa, IIa и Va, Ia сопоставимы. Значения групп Va, Ia достоверно лучше, чем в IVa, IIIa, IIa. В таблице 2.9 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Максимальное снижение значений получено в VIb и Ib bTh2– группах по сравнению с остальными bTh2– группами ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп

IVb, Vb и IIIb, IIb сопоставимы. Значения групп IVb и Vb достоверно лучше, чем в IIIb, IIb. В таблице 2.10 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Зависимые формы показали максимальное снижение лучевой шкалы Lund–Maskau. Анализ чувствительных и устойчивых форм после лечения показал сопоставимость результатов. В таблице 76 приведены соответствующие результаты.

Таблица 76 – Показатели лучевой шкалы Lund–Maskau (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели лучевой шкалы Lund– Mackay у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	21.47±0.78	21.04±0.81	22.14±0.9	8.88±0.08	7.96±0.69	11.45±0.07	pч<0,001; pз<0,001; pу<0,001

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка шкалы качества жизни SNOT–22 (баллы) у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех группах. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ группе по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 77 приведены соответствующие результаты.

Таблица 77 – Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	90,98±0,84	89,07±0,89	90,02±0,98	33,45±0,68	31,03±0,97	32,24±0,57	pa<0,001;pb<0,001
II	95,72±0,85	95,33±0,97	95,52±0,87	34,44±0,79	36,05±0,78	35,24±0,96	pa<0,001;pb<0,001
III	98,94±0,98	98,64±0,95	98,79±0,67	31,67±0,86	33,11±0,65	32,39±0,58	pa<0,001;pb<0,001
IV	93,42±0,97	93,73±0,56	93,57±0,56	30,23±0,98	31,1±0,76	30,67±0,79	pa<0,001;pb<0,001
V	90,98±0,28	90,94±0,78	90,96±0,35	33,45±0,09	33,71±0,87	33,58±0,45	pa<0,001;pb<0,001
VI	95,72±0,59	95,6±0,78	95,66±0,78	7,436±0,67	31,45±0,98	19,44±0,78	pa<0,001;pb<0,001
Среднее	94,29±0,78	93,88±0,67	94,08±0,57	28,44±0,95	32,74±0,67	30,59±0,89	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений шкалы качества жизни SNOT–22 (баллы) получено в VIa aTh2+ группе по сравнению с остальными aTh2+ группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп Va, IIa, Ia и IVa, IIIa, сопоставимы. Значения групп Va, Ia достоверно лучше, чем в IVa, IIIa, IIa. В таблице 2.11 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Максимальное снижение значений шкалы качества жизни SNOT–22 (баллы) получено в Ib, IVb, VIb bTh2– группах по сравнению с остальными bTh2– группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп Ib, IVb, VIb и Vb, IIIb сопоставимы. В таблице 2.12 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Чувствительные формы показали максимальное снижение значений шкалы качества жизни SNOT–22 (баллы). Устойчивые формы показали минимальное снижение значений шкалы качества жизни SNOT–22 (баллы). В таблице 78 приведены соответствующие результаты.

Таблица 78 – Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M\pm m$

Пациенты	Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	86,66 $\pm$ 0,5 8	91,34 $\pm$ 0,8 9	104,24 $\pm$ 0,6 8	19,87 $\pm$ 0,7 9	20,98 $\pm$ 0,5 6	53,97 $\pm$ 0,8 7	$p_{\text{ч}}<0,001$; $p_{\text{з}}<0,001$; $p_{\text{у}}<0,001$

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Структура форм ХПРС (чувствительные/ зависимые/ устойчивые) среди пациентов в группах исследования до лечения показала увеличение значений шкалы SNOT–22 последовательно от чувствительных форм к устойчивым во всех группах. После лечения максимальное улучшение качества жизни отмечено у пациентов с чувствительными формами с последовательным уменьшением качества жизни от чувствительных к устойчивым формам по анализу большинства оценочных тестов.

6.2 Корреляционный анализ цитокинового звена у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ

Оценка уровней интерлейкина ИЛ-1 α у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех группах. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+, V aTh2+ и VI bTh2– группах по сравнению с остальными ($p<0,001$). В таблице 79 приведены соответствующие результаты.

Таблица 79 – Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M\pm m$

Группы	Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	BTh2–	Общ	aTh2 +	BTh2–	Общ	
I	3,05 $\pm$ 0,58	3,29 $\pm$ 0,56	3,17 $\pm$ 0,87	2,20 $\pm$ 0,57	1,71 $\pm$ 0,98	1,95 $\pm$ 0,45	$p_a<0,001$; $p_b<0,001$
II	2,68 $\pm$ 0,87	3,02 $\pm$ 0,80	2,85 $\pm$ 0,89	1,93 $\pm$ 0,57	2,09 $\pm$ 0,79	2,01 $\pm$ 0,34	$p_a<0,001$; $p_b<0,001$
III	2,79 $\pm$ 0,95	3,22 $\pm$ 0,79	3 $\pm$ 0,67	1,75 $\pm$ 0,86	1,99 $\pm$ 0,87	1,87 $\pm$ 0,23	$p_a<0,001$; $p_b<0,001$
IV	2,5 $\pm$ 0,64	3,21 $\pm$ 0,68	2,85 $\pm$ 0,78	1,59 $\pm$ 0,97	2,18 $\pm$ 0,09	1,88 $\pm$ 0,45	$p_a<0,001$; $p_b<0,001$
V	2,9 $\pm$ 0,74	3,24 $\pm$ 0,75	3,07 $\pm$ 0,89	1,21 $\pm$ 0,87	2,01 $\pm$ 0,58	1,61 $\pm$ 0,65	$p_a<0,001$; $p_b<0,001$
VI	3,28 $\pm$ 0,58	3,3 $\pm$ 0,95	3,29 $\pm$ 0,97	0,43 $\pm$ 0,67	1,23 $\pm$ 0,84	0,83 $\pm$ 0,43	$p_a<0,001$; $p_b<0,001$
Среднее	2,86 $\pm$ 0,69	3,21 $\pm$ 0,80	3,03 $\pm$ 0,69	1,51 $\pm$ 0,89	1,86 $\pm$ 0,76	1,69 $\pm$ 0,23	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) получено в VIa, Va группах по сравнению с остальными Th2+ группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп IVa, Va и IIIa, IIa сопоставимы. Значения групп IVa, Va достоверно лучше, чем в IIIa, IIa. В таблице 2.13 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Максимальное снижение значений интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) получено в VIb группе по сравнению с остальными bTh2– группами ($p<0,001$). Значения внутри пар групп IVb, Vb, IIb и Ib, IIIb сопоставимы. Значения групп Ib, IIIb достоверно лучше, чем в IVb, Vb, IIb. В таблице 2.14 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Чувствительные формы показали максимальное снижение значений интерлейкина ИЛ-1 α после лечения (пг/мл). Устойчивые формы показали минимальное снижение значений интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл). В таблице 80 приведены соответствующие результаты.

Таблица 80 – Показатели интерлейкина ИЛ–1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели интерлейкина ИЛ–1α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	1,58±0,56	2,6±0,24	4,93±0,75	0,97±0,87	1,66±0,17	2,45±0,38	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ФНО– α (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя в группах Ia, IIa, IIIa, IVa, Va, VIa, Ib, IIb, IIIb, IVb, Vb, VIb. Уровни ФНО– α показали увеличение значений после лечения в группах IIa, IIb. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ и VI bTh2– группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 81 приведены соответствующие результаты.

Таблица 81 – Показатели ФНО– α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ФНО–α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	BTh2–	Общ	aTh2 +	BTh2–	Общ	
I	23,73±0,85	23,73±0,87	23,73±0,24	17,76±0,38	17,76±0,47	17,76±0,98	p _a <0,001;p _b <0,001
II	21,88±0,23	21,88±0,55	21,88±0,75	22,48±0,36	22,48±0,37	22,48±0,47	p _a <0,001;p _b <0,001
III	23,46±0,46	23,46±0,35	23,46±0,86	21,53±0,72	21,53±0,58	21,53±0,85	p _a <0,001;p _b <0,001
IV	23,38±0,86	23,38±0,75	23,38±0,97	19,46±0,18	19,46±0,29	19,46±0,92	p _a <0,001;p _b <0,001
V	24,69±0,97	24,69±0,14	24,69±0,32	17,83±0,59	17,83±0,16	17,83±0,74	p _a <0,001;p _b <0,001
VI	24,66±0,24	24,66±0,76	24,66±0,58	12,34±0,36	12,34±0,38	12,34±0,68	p _a <0,001;p _b <0,001
Среднее	23,63±0,75	23,63±0,97	23,63±0,97	18,57±0,25	18,57±0,32	18,57±0,91	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений ФНО– α (пг/мл) получено в VI aTh2+ группе по сравнению с остальными aTh2+ группами ($p < 0,001$). Уровни ФНО– α показали увеличение значений после лечения в группе IIa. Значения внутри пар

групп Ia, Va и IIIa, IIa сопоставимы. Значения групп Ia, Va достоверно лучше, чем в IVa, IIIa, IIa. В таблице 2.15 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Максимальное снижение значений ФНО- α (пг/мл) получено в VIb группе по сравнению с остальными bTh2- группами ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп Ib, Vb и IVb, IIIb, IIb сопоставимы. Значения групп Ib, Vb достоверно лучше, чем в IVb, IIIb, IIb. В таблице 2.16 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Чувствительные и зависимые формы показали максимальное снижение значений ФНО- α (пг/мл). Устойчивые формы показали минимальное снижение значений уровней ФНО- α . В таблице 82 приведены соответствующие результаты.

Таблица 82 – Показатели ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели ФНО-α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	19,18±0,34	19,6±0,34	35,1±0,23	17,16±0,78	17,17±0,34	22,7±0,36	pч<0,001; pз<0,001; pу<0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений ИЛ- 8 (пг/мл) получено в VI aTh2+ и VI bTh2-группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп Ia, IVa, Ib, IVb и Va, IIIa, IIa, Vb, IIIb, IIb сопоставимы. Значения групп Ia, IVa, Ib, IVb достоверно лучше, чем в Va, IIIa, IIa, Vb, IIIb, IIb. В таблице 83 приведены соответствующие результаты.

Таблица 83 – Показатели ИЛ- 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	44,97±0,34	44,97±0,47	44,97±0,24	14,56±0,23	14,56±0,75	14,56±0,23	pa<0,001;pb<0,001
II	39,48±0,45	39,48±0,65	39,48±0,64	16,64±0,64	16,64±0,65	16,64±0,65	pa<0,001;pb<0,001
III	38,5±0,56	38,5±0,53	38,5±0,53	15,97±0,75	15,97±0,24	15,97±0,53	pa<0,001;pb<0,001
IV	45,07±0,77	45,07±0,75	45,07±0,13	14,94±0,86	14,94±0,34	14,94±0,35	pa<0,001;pb<0,001

Продолжение таблицы 83

V	44,44±0,35	44,44±0,86	44,44±0,24	15,06±0,98	15,06±0,56	15,06±0,57	pa<0,001;pb<0,001
VI	33,68±0,53	33,68±0,79	33,68±0,35	12,04±0,64	12,04±0,77	12,04±0,75	pa<0,001;pb<0,001
Среднее	41,02±0,57	41,02±0,13	41±0,46	14,86±0,34	14,86±0,23	14,86±0,24	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m— ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ИЛ– 8 (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех группах. Максимальное снижение значений получено в VIa группе по сравнению с остальными aTh2+ группами (p<0,001). Значения внутри пар групп Ia, IVa и Va, IIIa, IIa сопоставимы. Значения групп Ia, IVa достоверно лучше, чем в Va, IIIa, IIa. В таблице 2.17 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Максимальное снижение значений ИЛ– 8 (пг/мл) получено в VIb группе по сравнению с остальными bTh2– группами (p<0,001). Значения внутри пар групп Ib, IVb и Vb, IIIb, IIb сопоставимы. Значения групп Ib, IVb достоверно лучше, чем в Vb, IIIb, IIb. В таблице 2.18 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Чувствительные формы показали максимальное снижение значений ИЛ– 8 (пг/мл) после лечения. Устойчивые формы показали минимальное снижение значений ИЛ– 8. В таблице 84 приведены соответствующие результаты.

Таблица 84 – Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; M±m

Пациенты	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	14,73±0,5 6	46,91±0,2 3	66,15±0,5 6	12,32±0,7 8	13,79±0,3 5	21,61±0,4 6	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m— ошибка репрезентативности.

Максимальное снижение значений ИЛ–5 (пг/мл) получено в VI aTh2+ и VI bTh2–группах по сравнению с остальными (p<0,001). Значения внутри пар групп Ib, IIa, IIIa, IVa, Va, IVb, Vb и IIb, IIIb сопоставимы. Значения ИЛ–5 в группах IIa, IIIa, IVa, Va, IVb, Vb достоверно лучше, чем в группах IIb, IIIb. Значения в группе Ia меньше значений групп Ib, IIa, IIIa, IVa, Va, IVb, Vb но больше VIa и VIb. В таблице 85 приведены соответствующие результаты.

Таблица 85 – Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	15,1 $\pm$ 0,57	14,85 $\pm$ 0,63	14,97 $\pm$ 0,57	5,91 $\pm$ 0,24	7,82 $\pm$ 0,46	6,86 $\pm$ 0,35	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	19,12 $\pm$ 0,68	17,78 $\pm$ 0,57	18,45 $\pm$ 0,24	7,24 $\pm$ 0,53	9,4 $\pm$ 0,75	8,32 $\pm$ 0,12	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	18,77 $\pm$ 0,79	17,41 $\pm$ 0,86	18,09 $\pm$ 0,75	7,03 $\pm$ 0,46	9,58 $\pm$ 0,68	8,31 $\pm$ 0,57	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	18,47 $\pm$ 0,8	17,91 $\pm$ 0,24	18,19 $\pm$ 0,45	7,14 $\pm$ 0,75	7,78 $\pm$ 0,79	7,46 $\pm$ 0,32	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	18,24 $\pm$ 0,35	19,22 $\pm$ 0,75	18,73 $\pm$ 0,75	7,32 $\pm$ 0,68	7,81 $\pm$ 0,35	7,56 $\pm$ 0,34	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	17,04 $\pm$ 0,72	18,37 $\pm$ 0,24	17,71 $\pm$ 0,88	4,58 $\pm$ 0,79	5,45 $\pm$ 0,65	5,01 $\pm$ 0,75	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	17,79 $\pm$ 0,53	17,59 $\pm$ 0,64	17,69 $\pm$ 0,97	6,53 $\pm$ 0,34	7,97 $\pm$ 0,87	7,25 $\pm$ 0,57	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ИЛ– 5 (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех aTh2+ группах. Максимальное снижение значений получено в VI aTh2+ группах по сравнению с остальными aTh2+ группами ($p < 0,001$). Значения ИЛ–5 внутри пар групп IIa, IIIa и IVa, Va сопоставимы по уровням ИЛ– 5. В таблице 2.19 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Оценка уровней ИЛ– 5 (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала снижение значения этого показателя во всех bTh2- группах. Максимальное снижение значений получено в VI bTh2- группах по сравнению с остальными bTh2- группами ($p < 0,001$). Значения ИЛ–5 внутри пар групп IIb, IIIb и IVb, Vb сопоставимы. Значения ИЛ–5 в группах Ib, IIIb достоверно лучше, чем в группах IVb, Vb. Значения в группе Ib меньше значений групп IIb, IIIb, IVb, Vb, но больше VIb. В таблице 2.20 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Чувствительные формы показали максимальное снижение значений ИЛ– 5 (пг/мл). Устойчивые формы показали минимальное снижение значений ИЛ– 5. В таблице 86 приведены соответствующие результаты.

Таблица 86 – Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2–ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	7,99±0,75	12,27±0,75	32,8±0,69	2,87±0,85	6,81±0,35	12,07±0,58	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ИЛ– 10 (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала повышение этого показателя в группах IIa, IIb, IIIa, Ib и снижение значения этого показателя во всех остальных группах. Максимальное снижение значений получено в VIa Th2+, VIb Th2– группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 87 приведены соответствующие результаты.

Таблица 87 – Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	11,05±0,85	10,66±0,23	10,86±0,34	10,78±0,13	12,93±0,35	11,85±0,24	pa<0,001;pb<0,001
II	11,47±0,86	13,03±0,57	12,25±0,12	15,97±0,34	14,12±0,57	15,05±0,35	pa<0,001;pb<0,001
III	10,25±0,79	12,69±0,34	11,47±0,24	15,3±0,53	11,01±0,34	13,15±0,64	pa<0,001;pb<0,001
IV	13,97±0,80	13,99±0,23	13,98±0,34	11,73±0,75	13,47±0,75	12,6±0,75	pa<0,001;pb<0,001
V	12,76±0,58	14,39±0,34	13,58±0,54	10,78±0,68	13,93±0,68	12,35±0,68	pa<0,001;pb<0,001
VI	13,01±0,66	14,85±0,54	13,93±0,66	7,11±0,79	9,85±0,53	8,48±0,14	pa<0,001;pb<0,001
Среднее	12,09±0,85	13,27±0,56	12,68±0,75	11,94±0,53	12,55±0,24	12,25±0,35	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ИЛ– 10 (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала повышение этого показателя в группах IIa, IIIa и снижение во всех остальных Th2+группах. Максимальное снижение значений получено в VIa Th2+, группе по сравнению с остальными Th2+группами ($p < 0,001$). Значения ИЛ–10 внутри пар групп IIa, IIIa и Ia, Va сопоставимы по уровням ИЛ– 10. В таблице 2.21 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Оценка уровней ИЛ– 10 (пг/мл) у всех обследуемых пациентов после лечения показала повышение этого показателя в группах Ib, IIb и снижение во всех остальных. Максимальное снижение значений получено в VI bTh2– группах по сравнению с остальными bTh2– группами ($p < 0,001$). Значения ИЛ– 10 внутри пар групп IVb, Vb сопоставимы. В таблице 2.22 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Зависимые формы показали максимальное снижение значений ИЛ– 10 (пг/мл). Устойчивые формы показали минимальное снижение значений ИЛ– 10. Чувствительные формы показали рост значений ИЛ– 10 после операции. В таблице 88 приведены соответствующие результаты.

Таблица 88 – Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	8,14±0.74	15,17±0.24	14,71±0.47	8,52±0.42	13,98±0.31	14,24±0.75	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ИЛ– 4 (пг/мл) у обследуемых пациентов после лечения показала повышение этого показателя в группах IIa, IIIa, Va, Ib, IIb, IIIb, IVb, Vb и снижение значения этого показателя во всех остальных группах. Максимальное снижение значений получено в VIa, Ia Th2+ группах по сравнению с остальными (р<0,001). В таблице 89 приведены соответствующие результаты.

Таблица 89 – Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	BTh2–	Общ	aTh2 +	BTh2–	Общ	
I	7,4±0,75	8,38±0,35	7,89±0,34	6,23±0,56	10,78±0,34	10,78±0,12	ра<0,001;pb<0,001
II	9,05±0,86	9,48±0,24	9,26±0,46	9,86±0,53	12,38±0,34	12,38±0,34	ра<0,001;pb<0,001
III	7,58±0,79	10,26±0,75	8,92±0,78	8,22±0,31	12,41±0,23	12,41±0,35	ра<0,001;pb<0,001
IV	8,75±0,64	9,69±0,68	9,22±0,79	7,33±0,34	11,78±0,35	11,78±0,64	ра<0,001;pb<0,001
V	6,11±0,35	8,55±0,23	7,33±0,26	6,44±0,45	10,81±0,64	10,81±0,75	ра<0,001;
VI	7,46±0,75	9,79±0,64	8,62±0,87	4,42±0,56	9,33±0,57	9,33±0,68	ра<0,001;pb<0,001
Среднее	7,72±0,86	9,35±0,57	8,54±0,46	7,08±0,67	11,24±0,66	11,24±0,34	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка уровней ИЛ– 4 (пг/мл) у обследуемых пациентов после лечения показала повышение этого показателя в группах IIa, IIIa, Va и снижение во всех остальных. Максимальное снижение значений получено в VIa Th2+, группе по сравнению с остальными Th2+ группами (р<0,001). Значения ИЛ–4 внутри пар групп Ia и Va сопоставимы по уровням ИЛ– 4. В таблице 2.23 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Оценка уровней ИЛ– 4 (пг/мл) после лечения показала повышение этого показателя в группах Ib, IIb, IIIb, IVb, Vb.

Достоверных различий до и после лечения в VIb Th2– группе не получено. Значения ИЛ–4 внутри пар групп IIb, IIIb и Ib, Vb. сопоставимы. Значения ИЛ– 4 в группах Ib, Vb достоверно меньше значений в группах IIb, IIIb. В таблице 2.24 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Все формы показали рост значений ИЛ– 4 (пг/мл). Чувствительные и зависимые формы показали сопоставимый рост значений ИЛ– 4. Устойчивые формы показали минимальный рост значений ИЛ– 4 после операции. В таблице 90 приведены соответствующие результаты.

Таблица 90 – Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Пациенты	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
ХПРС	6,2±0,65	7,61±0,45	11,81±0,34	7,18±0,46	8,77±0,35	11,54±0,79	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Во всех группах при оценке уровней ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–5 у всех обследуемых пациентов после лечения выявлено уменьшение значений показателей. В таблице 2.25 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Уровни ФНО–α показали увеличение значений после лечения в группах IIa, IIb. Максимальное снижение значений получено в VI bTh2- и VI bTh2– ($p < 0,001$). Оценка уровней ИЛ– 4 (пг/мл) после лечения показала повышение этого показателя в группах IIa, IIIa, Va, Ib, IIb, IIIb, IVb, Vb. Максимальное снижение значений получено в VIa, Ia Th2+ группах по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 2.26 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

6.3 Оценка результатов бактериологического исследования у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ

Оценка результатов бактериологического исследования в исследуемых группах показала более высокую бактериальную нагрузку St. aureus при Th2+ во

всех группах по сравнению с Th2– группами. У пациентов с Th2– фенотипом нагрузка *St. epiderm.* была выше в IIIb, VIb группах по сравнению с Th2+; нагрузка *St. saprophit.* была выше в IIIb; нагрузка *St. pneumon.* была выше в IIIb, VIb; нагрузка *St. pyog.* была выше в Vb. В таблице 91–92 приведены соответствующие результаты.

Таблица 91 – Результаты бактериологического исследования (мазок из полости носа) пациентов с Th2 + ХПРС до лечения; $M \pm m$

Группа	Бактериологическое исследование пациентов с Th2 + ХПРС (%)				
	<i>St.aureus</i>	<i>St.epiderm.</i>	<i>St. saprophit.</i>	<i>St. pneumon.</i>	<i>St. pyog.</i>
Ia	13,12%	3,46%	1,12%	–	–
IIa	16,54%	2,24%	2,67%	–	2,52%
IIIa	24,65%	5,87%	–	1,71%	1,35%
IVa	19,36%	6,32%	1,34%	3,98%	–
Va	21,24%	3,87%	2,76%	1,12%	–
VIa	23,67%	2,34%	–	2,32%	–

Примечание: представлен процент наличия роста штаммов микроорганизмов в исследуемых группах, превышающий значение 10^3 КОЕ.

Таблица 92 – Результаты бактериологического исследования (мазок из полости носа) пациентов с Th2 – ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группа	Бактериологическое исследование пациентов с Th2 – ХПРС (%)				
	<i>St.aureus</i>	<i>St.epiderm.</i>	<i>St. saprophit.</i>	<i>St. pneumon.</i>	<i>St. pyog.</i>
Ib	1,35%%	3,74%	–	–	–
IIb	9,24%	–	–	3,64%	–
IIIb	3,75%%	6,36%	3,75%	–	–
IVb	10,68%	3,85%	–	2,75%	–
Vb	11,53%	–	7,47%	–	1,24%
VIb	5,47%	6,58%	–	2,63%	–

Примечание: представлен процент наличия роста штаммов микроорганизмов в исследуемых группах, превышающий значение 10^3 КОЕ.

У пациентов с Th2– фенотипом нагрузка *Klebsiella spp.* была выше в IIIb, IVb группах по сравнению с Th2+; нагрузка *Coryn. spp.* была выше в Ib, IVb; нагрузка *Pseud. aerug.* была выше в Ib; нагрузка *St. viridans* была выше в Ib, IIIb, IVb. В таблицах 93–94 приведены соответствующие результаты.

Таблица 93 – Результаты бактериологического исследования (мазок из полости носа) пациентов с Th2 + ХПРС до лечения; $M \pm m$

Группа	Бактериологическое исследование пациентов с Th2 + ХПРС (%)				
	Klebsiella spp.	Coryn. spp.	Pseud. aerug	St. viridans	Haem. infl.
Ia	1,34%	–	–	–	–
IIa	–	3,52%	3,87%	–	–
IIIa	1,54%	–	4,24%	–	–
IVa	–	2,87%	1,98%	–	1,31%
Va	1,76%	–	2,34%	2,78%	–
VIa	–	1,12%	3,21%	1,47%	3,91%

Примечание: представлен процент наличия роста штаммов микроорганизмов в исследуемых группах, превышающий значение 10^3 КОЕ.

Таблица 94 – Результаты бактериологического исследования (мазок из полости носа) пациентов с Th2 – ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группа	Бактериологическое исследование пациентов с Th2 – ХПРС (%)				
	Klebsiella spp.	Coryn. spp.	Pseud. aerug	St. viridans	Haem. infl.
Ib	–	2,57%	1,75%	3,67%	2,56%
IIb	–	–	1,67%	–	6,87%
IIIb	2,75%	–	–	3,76%	–
IVb	1,78%	–	–	2,56%	–
Vb	1,65%	4,64%	–	–	2,74%
VIb	–	–	1,76%	–	7,35%

Примечание: представлен процент наличия роста штаммов микроорганизмов в исследуемых группах, превышающий значение 10^3 КОЕ.

Максимальное снижение значений необходимости оперативного лечения получено в VI aTh2+ по сравнению с остальными ($p < 0,001$). Значения внутри пар групп Ia, Va и IIIa, IVa, IVb, Vb сопоставимы. Значения необходимости оперативного лечения в группах Ia, Va достоверно лучше, чем в группах IIIa, IVa, IVb, Vb. В таблице 95 приведены соответствующие результаты.

Таблица 95 – Необходимость оперативного лечения (относительная %) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; M±m Таблица

Группы	Необходимость оперативного лечения (относительная) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	92,37±0,67	94,62±0,23	93,5±0,57	22,79±0,56	37,37±0,65	30,08±0,34	pa<0,001;pb<0,001
II	83,25±0,55	89,37±0,34	86,29±0,68	50,45±0,57	60,29±0,67	55,37±0,56	pa<0,001;pb<0,001
III	92,83±0,76	90,29±0,45	91,58±0,56	46,70±0,68	56,79±0,97	51,75±0,76	pa<0,001;pb<0,001
IV	86,29±0,34	89,5±0,56	87,87±0,46	43,62±0,46	46,33±0,87	44,95±0,32	pa<0,001;pb<0,001
V	90,16±0,54	88,66±0,76	89,41±0,57	22,79±0,35	42,91±0,36	32,87±0,43	pa<0,001;pb<0,001
VI	84,5±0,65	95,58±0,87	90,04±0,68	8,12±0,77	33,37±0,67	20,75±0,24	pa<0,001;pb<0,001
Среднее	88,25±0,76	91,33±0,57	89,79±0,79	32,41±0,97	46,16±0,34	39,29±0,41	–

Примечание: для определения относительной необходимости оперативного лечения помощью формулы ($X = 100 \cdot \text{результат лучевой шкалы Lund-Mackay} / 24$) процент затенения ОНП. Необходимым признавался результат более 50%, значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка необходимости оперативного лечения у обследуемых пациентов после лечения показала стадийное дозозависимое снижение этого показателя от IIa к IVa группе. Показатели Ia сопоставимы по значению с Va группой. Максимальное снижение значений получено в VIa Th2+ группе по сравнению с остальными ($p < 0,001$). В таблице 2.27 приложения 2 приведены соответствующие результаты. Оценка необходимости оперативного лечения после лечения показала снижение этого показателя в группах IVb, Vb по сравнению с остальными Th2- группами. Значения ИЛ–4 внутри групп IVb, Vb сопоставимы. Значения в группах Ib, VIb достоверно меньше значений в группах IVb, Vb. В таблице 2.28 приложения 2 приведены соответствующие результаты.

Все группы показали снижение значений шкалы необходимости оперативного лечения. Зависимые формы показали максимальное снижение значений. Устойчивые формы показали минимальное снижение значений после операции. В таблице 96 приведены соответствующие результаты.

Примечание: для определения относительной необходимости оперативного лечения помощью формулы ($X = 100 * \text{результат лучевой шкалы Lund-Mackay} / 24$) процент затенения ОНП. Необходимым признавался результат более 50%, значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка показателя GAD-7 у обследуемых пациентов после лечения выявила максимальное снижение значения этого показателя в группах IVb, IVa. Значения групп bTh2- фенотипа, были значительно хуже значений показателей групп aTh2+ фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 97 приведены соответствующие результаты.

Таблица 97 – Показатели GAD-7 (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения: $M \pm m$

Группы	Показатели GAD-7 с Th2+ и Th2- ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2-	Общ	aTh2 +	bTh2-	Общ	
I	Л-53,23±0,75	Л-57,34±0,53	Л-55,28±0,86	Л-39,34±0,53	Л-42,23±0,57	Л-40,78±0,35	pa<0,001; pb<0,001
	С-31,34±0,35	С-34,54±0,75	С-32,94±0,34	С-6,3±0,24	С-9,34±0,68	С-7,82±0,64	
	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	
II	Л-53,92±0,75	Л-53,92±0,57	Л-53,92±0,25	Л-40,02±0,63	Л-42,91±0,56	Л-41,46±0,57	pa<0,001; pb<0,001
	С-32,32±0,97	С-35,52±0,46	С-33,92±0,63	С-6,55±0,34	С-9,59±0,45	С-8,07±0,68	
	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	
III	Л-52,49±0,68	Л-56,6±0,35	Л-54,54±0,24	Л-39,2±0,86	Л-42,09±0,35	Л-40,64±0,63	pa<0,001; pb<0,001
	С-4,34±0,97	С-1,34±0,57	С-2,84±0,57	С-0	С-0	С-0	
	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	
IV	Л-54,24±0,54	Л-54,24±0,64	Л-54,24±0,57	Л-39,75±0,46	Л-42,64±0,53	Л-41,19±0,75	pa<0,001; pb<0,001
	С-52,75±0,46	С-56,86±0,46	С-54,8±0,86	С-4,46±0,35	С-1,46±0,24	С-2,96±0,86	
	Т	Т	Т	Т-0	Т-0	Т-0	
V	Л-53,22±0,46	Л-57,33±0,46	Л-55,27±0,86	Л-40,2±0,36	Л-43,09±0,13	Л-41,64±0,35	pa<0,001; pb<0,001
	С-2,15±0,46	С-2,15±0,46	С-2,8±0,35	С-0	С-0	С-0	
	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	

Продолжение таблицы 97

VI	Л-78,06±0,46 С-4,49±0,46 Т-0	Л-83,09±0,46 С-1,49±0,46 Т-0	Л-80,57±0,24 С-2,99±0,53 Т-0	Л-27,87±0,35 С-3,89±0,24 Т-0	Л-29,67±0,31 С-0,89±0,53 Т-0	Л-28,77±0,24 С-2,39±0,13 Т-0	pa<0,001; pb<0,001
Среднее	Л-53,42±0,46 С-25,04±0,46 Т-0	Л-55,88±0,46 С-25,95±0,46 Т-0	Л-54,65±0,75 С-25,49±0,86 Т-0	Л-39,7±0,23 С-4,96±0,64 Т-0	Л-42,59±0,64 С-4,38±0,75 Т-0	Л-41,14±0,67 С-4,67±0,35 Т-0	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка показателя РНҚ-9 у обследуемых пациентов после лечения выявила максимальное снижение значения этого показателя в группах IVb, IVa. Значения групп bTh2– фенотипа, были значительно хуже значений показателей групп aTh2+ фенотипа (p<0,001). В таблице 98 приведены соответствующие результаты.

Таблица 98 –Показатели РНҚ-9 (баллы) до и после лечения в группах

Группы	Показатели РНҚ-9 с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	Л-76,4±0,35 С-3,13±0,24 Т-0	Л-81,43±0,24 С-4,23±0,35 Т-0	Л-78,91±0,35 С-3,68±0,76 Т-0	Л-25,43±0,57 С-0 Т-0	Л-27,23±0,68 С-1,56±0,57 Т-0	Л-26,33±0,24 С-0,78±0,76 Т-0	pa<0,001; pb<0,001
II	Л-76,94±0,57 С-1,23±0,86 Т-0	Л-81,97±0,35 С-2,54±0,64 Т-0	Л-79,45±0,85 С-1,88±0,53 Т-0	Л-25,68±0,46 С-0,25±0,35 Т-0	Л-27,48±0,36 С-1,81±0,34 Т-0	Л-26,58±0,36 С-1,03±0,53 Т-0	pa<0,001; pb<0,001
III	Л-77,72±0,97 С-4,34±0,64 Т-0	Л-82,75±0,57 С-1,34±0,68 Т-0	Л-80,23±0,32 С-2,84±0,35 Т-0	Л-26,89±0,57 С-0 Т-0	Л-28,69±0,78 С-0 Т-0	Л-27,79±0,14 С-0 Т-0	pa<0,001; pb<0,001
IV	Л-78,54±0,35 С-5,16±0,66 Т	Л-83,75±0,98 С-2,16±0,75 Т	Л-81,05±0,64 С-3,66 Т	Л-26,26±0,35 С-0,83±0,64 Т-0	Л-28,06±0,53 С-2,39±0,75 Т-0	Л-27,16±0,64 С-1,61±0,75 Т-0	pa<0,001; pb<0,001
V	Л-77,86±0,56 С-2,15±0,76 Т-0	Л-82,89±0,87 С-2,15±0,79 Т-0	Л-80,37±0,75 С-2,8±0,68 Т-0	Л-26,04±0,57 С-0 Т-0	Л-27,84±0,76 С-0 Т-0	Л-26,94±0,68 С-0 Т-0	pa<0,001; pb<0,001

Продолжение таблицы 98

VI	Л–78,06±0,34 С–4,68±0,66 Т–0	Л–83,09±0,31 С–1,68±0,73 Т–0	Л–80,57±0,79 С–3,18±0,81 Т–0	Л–27,87±0,68 С–0 Т–0	Л–29,67±0,98 С–0 Т–0	Л–28,77±0,36 С–0 Т–0	р _a <0,001; р _b <0,001
Среднее	Л–77,58±0,75 С–3,44±0,54 Т–0	Л–82,61±0,84 С–2,65±0,93 Т–0	Л–80,57±0,35 С–3,18±0,57 Т–0	Л–22,71±0,79 С–0,18±0,80 Т–0	Л–24,48±0,47 С–0,96±0,68 Т–0	Л–23,59±0,24 С–0,57±0,24 Т–0	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Анализ показателей глюкозы (ммоль/л) у обследуемых пациентов после лечения выявил максимальное снижение значения этого показателя в группах Vb, VIb. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах bTh2– фенотипа, по сравнению с группами aTh2+ фенотипа (р<0,001). В таблице 99 приведены соответствующие результаты.

Таблица 99 – Глюкоза, ммоль/л, пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; М±m

Группы	Глюкоза, ммоль/л, пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	5,2±0,46	6,36±0,57	5,78±0,56	5,13±0,23	5,61±0,87	5,37±0,56	р _b <0,001
II	5,26±0,57	6,4±0,86	5,83±0,24	5,1±0,34	5,54±0,57	5,32±0,54	р _b <0,001
III	5,29±0,86	6,82±0,75	6,05±0,75	5,2±0,45	5,4±0,46	5,3±0,34	р _b <0,001
IV	5,26±0,79	6,8±0,86	6,03±0,68	5,24±0,56	5,7±0,35	5,47±0,24	р _b <0,001
V	5,29±0,57	7,04±0,97	6,16±0,56	5,31±0,75	5,46±0,24	5,38±0,45	р _b <0,001
VI	5,19±0,75	6,56±0,23	5,87±0,21	5,13±0,86	5,47±0,53	5,3±0,23	р _b <0,001
Среднее	5,25±0,35	6,66±0,46	5,95±0,43	5,19±0,79	5,53±0,32	5,36±0,12	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка показателей глюкозы (ммоль/л) у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное снижение значения этого показателя в группах VIb, IIb. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах bTh2– фенотипа, по сравнению с группами aTh2+ фенотипа (р<0,001). В таблице 100 приведены соответствующие результаты.

Таблица 100 – ИМТ, кг/м² у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; М±m

Группы	ИМТ, кг/м ² у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	29,73±0,12	32,49±0,67	31,11±0,56	29,29±0,35	31,31±0,34	30,53±0,63	pb<0,001
II	29,7±0,23	32,97±0,57	31,33±0,67	29,22±0,56	31,37±0,45	30,49±0,64	pb<0,001
III	29,73±0,34	32,63±0,46	31,18±0,78	29,3±0,75	31,47±0,46	30,65±0,57	pb<0,001
IV	29,83±0,54	32,56±0,35	31,2±0,98	29,22±0,86	30,97±0,57	30,26±0,35	pb<0,001
V	29,81±0,86	32,91±0,24	31,36±0,36	29,22±0,97	31,59±0,68	30,88±0,24	pb<0,001
VI	29,56±0,75	32,68±0,35	31,12±0,24	29,25±0,24	31,68±0,57	30,86±0,64	pb<0,001
Среднее	29,73±0,87	32,49±0,48	31,11±0,13	29,29±0,35	31,31±0,46	30,53±0,57	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Изучение значений ТГ, ммоль/л у обследуемых пациентов после лечения выявило максимальное снижение значения этого показателя в группах IVb. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах bTh2– фенотипа, по сравнению с группами aTh2+ фенотипа (p<0,001). В таблице 101 приведены соответствующие результаты.

Таблица 101 – ТГ, ммоль/л у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; М±m

Группы	ТГ, ммоль/л у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	2,1±0,68	4,35±0,76	3,22±0,34	2,07±0,35	3,43±0,23	2,75±0,56	pb<0,001
II	2,13±0,64	4,42±0,46	3,27±0,45	2,12±0,34	3,44±0,42	2,78±0,75	pb<0,001
III	2,25±0,25	4,28±0,35	3,26±0,46	2,16±0,24	3,5±0,35	2,83±0,68	pb<0,001
IV	2,24±0,56	4,33±0,42	3,22±0,24	2,18±0,35	3,33±0,84	2,76±0,84	pb<0,001
V	2,17±0,75	4,28±0,23	3,23±0,53	2,01±0,46	3,37±0,46	2,69±0,35	pb<0,001
VI	2,26±0,86	4,41±0,75	3,33±0,53	2,16±0,75	3,4±0,64	2,78±0,24	pb<0,001
Среднее	2,17±0,79	4,34±0,68	3,26±0,75	2,12±0,24	3,41±0,34	2,77±0,14	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Оценка показателей ЛПНП, ммоль/л у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное снижение значения этого показателя в группах VIa, Ia. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа (p<0,001). В таблице 102 приведены соответствующие результаты.

Таблица 102 – ЛПНП, ммоль/л у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	ЛПНП, ммоль/л у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	4,22±0,75	4,92±0,35	4,57±0,23	3,39±0,34	4,36±0,13	3,88±0,86	$p_a < 0,001$
II	4,07±0,79	4,85±0,34	4,46±0,34	3,81±0,56	4,74±0,24	4,27±0,56	$p_a < 0,001$
III	4,02±0,86	4,52±0,45	4,27±0,45	3,52±0,86	4,57±0,35	4,05±0,45	$p_a < 0,001$
IV	4,35±0,57	4,38±0,65	4,36±0,65	3,71±0,57	4,76±0,64	4,24±0,35	$p_a < 0,001$
V	4,06±0,86	4,72±0,67	4,39±0,35	3,78±0,36	4,88±0,57	4,33±0,34	$p_a < 0,001$
VI	4,31±0,79	4,75±0,78	4,53±0,78	3,32±0,24	4,36±0,68	3,84±0,23	$p_a < 0,001$
Среднее	4,17±0,64	4,69±0,97	4,43±0,53	3,59±0,86	4,61±0,79	4,1±0,64	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Анализ показателей САД Д, мм рт.ст, у обследуемых пациентов после лечения выявил максимальное снижение значения этого показателя в группах Ia,IIa,IIIa,IVa,Va,VIa. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 103 приведены соответствующие результаты.

Таблица 103 – Показатели САД Д, мм рт.ст, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели САД Д, мм рт.ст, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	147,94±0,12	151,8±0,68	149,87±0,67	140,64±0,76	149,73±0,64	145,19±0,42	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	147,62±0,32	150,82±0,76	149,22±0,78	140,64±0,56	150,42±0,35	145,53±0,34	$p_a < 0,001;$
III	147,78±0,34	151,9±0,97	149,84±0,89	140,66±0,45	148,7±0,57	144,68±0,45	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	147,62±0,45	151,81±0,85	149,72±0,75	140,79±0,34	150,18±0,68	145,48±0,56	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	147,92±0,56	151,92±0,56	149,92±0,45	140,31±0,23	150,8±0,79	145,56±0,67	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	147,8±0,67	150,85±0,35	149,33±0,34	140,13±0,33	150,8±0,65	145,47±0,78	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	147,78±0,68	151,52±0,67	149,65±0,23	140,53±0,21	150,11±0,34	145,32±0,46	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Изучение значений ДАД Д, мм рт.ст, у обследуемых пациентов после лечения выявило максимальное снижение значения этого показателя в группах IVa. Получено достоверно более сильное снижение показателей в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 104 приведены соответствующие результаты.

Таблица 104 – Показатели ДАД Д, мм рт.ст, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ДАД Д, мм рт.ст, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	93,61±0,45	98,73±0,35	96,17±0,75	89,76±0,76	94,81±0,35	92,29±0,24	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	91,73±0,57	98,91±0,45	95,32±0,78	90,39±0,56	93,59±0,24	91,99±0,54	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	91,4±0,68	96,83±0,65	94,12±0,68	87,84±0,45	96,43±0,64	92,14±0,65	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	92,3±0,58	99,54±0,57	95,92±0,67	86,89±0,24	96,84±0,34	91,86±0,67	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	92,86±0,35	98,77±0,68	95,81±0,57	89,40±0,35	93,88±0,57	91,64±0,36	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	91,69±0,75	96,5±0,79	94,09±0,35	86,46±0,47	96,59±0,68	91,53±0,63	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	92,26±0,68	98,21±0,83	95,24±0,42	88,46±0,68	95,36±0,35	91,91±0,46	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка показателей ср ЧСС Д, уд/мин, у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное снижение значения этого показателя в группах Va, IVa. Получено достоверно более сильное снижение показателей ЧСС в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 105 приведены соответствующие результаты.

Таблица 105 – Показатели ср ЧСС Д, уд/мин, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ср ЧСС Д, уд/мин, мм рт.ст, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	83,64±0,57	99,45±0,76	91,54±0,23	78,62±0,35	98,91±0,35	88,76±0,23	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	86,31±0,53	98,89±0,56	92,6±0,24	76,49±0,46	99,59±0,64	88,04±0,45	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	83,38±0,75	99,43±0,34	91,4±0,45	79,5±0,24	99,31±0,57	89,4±0,56	$p_a < 0,001$
IV	85,58±0,68	99,79±0,24	92,68±0,57	76,87±0,64	99,34±0,35	88,1±0,76	$p_a < 0,001$
V	82,44±0,35	98,45±0,57	90,44±0,68	75,79±0,24	100,62±0,46	88,20±0,35	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	82,91±0,24	99,5±0,86	91,2±0,64	79,91±0,44	97,36±0,34	88,63±0,34	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	84,04±0,75	99,25±0,97	91,64±0,37	77,86±0,12	99,18±0,24	88,52±0,24	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Анализ показателей АЛТ, ЕД/л, у обследуемых пациентов после лечения выявил максимальное снижение значения этого показателя в группах Ib, Ib. Обнаружено повышение значений показателя АЛТ, ЕД/л в группах IIa, IIIa, IIIb, Va, Vb, VIa. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах bTh2– фенотипа, по сравнению с группами aTh2+ фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 106 приведены соответствующие результаты.

Таблица 106 – Показатели АЛТ, ЕД/л, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели АЛТ, ЕД/л, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	40,59±0,64	42,65±0,13	41,62±0,35	40,48±0,24	41,78±0,12	41,13±0,45	pb<0,001
II	39,56±0,68	42,11±0,34	40,84±0,46	41,44±0,53	41,39±0,32	41,41±0,57	pa<0,001;pb<0,001
III	39,26±0,97	40,63±0,45	39,95±0,65	41,29±0,46	43,38±0,34	42,34±0,67	pa<0,001;pb<0,001
IV	39,83±0,57	42,4±0,76	41,13±0,57	39,89±0,57	42,12±0,54	41±0,86	–
V	39,8±0,46	40,55±0,75	40,17±0,86	41,51±0,68	43,53±0,46	42,52±0,35	pa<0,001;pb<0,001
VI	39,69±0,35	42,74±0,86	41,22±0,24	41,7±0,79	42,29±0,75	41,99±0,34	pa<0,001
Среднее	39,24±0,75	42,07±0,97	40,66±0,35	40,36±0,46	43,92±0,34	42,14±0,23	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Анализ показателей АСТ, ЕД/л, у обследуемых пациентов после лечения выявил максимальное снижение значения этого показателя в группах Ib,IIIa. Обнаружено повышение значений показателя АЛТ, ЕД/л в группах IVa. Получено достоверно более сильное снижение показателей глюкозы в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа ($p<0,001$). В таблице 107 приведены соответствующие результаты.

Таблица 107 – Показатели АСТ, ЕД/л, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели АСТ, ЕД/л, у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	44,25±0,45	44,38±0,23	44,32±0,44	44,22±0,24	43,3±0,46	43,76±0,65	pb<0,001
II	44,73±0,24	45,86±0,34	45,29±0,35	43,64±0,35	44,7±0,35	44,17±0,75	pa<0,001;pb<0,001
III	44,63±0,53	46,22±0,67	45,43±0,42	43,23±0,47	44,6±0,56	43,95±0,68	pa<0,001;pb<0,001
IV	43,76±0,46	45,84±0,54	44,8±0,65	45,32±0,57	44,29±0,76	44,8±0,35	pa<0,001;pb<0,001
V	44,4±0,75	44,29±0,22	44,34±0,67	45,47±0,27	44,79±0,32	45,13±0,43	pa<0,001
VI	44,64±0,86	44,73±0,56	44,68±0,31	43,39±0,57	44,39±0,34	43,89±0,21	pa<0,001
Среднее	44,4±0,35	45,22±0,75	44,81±0,24	44,21±0,56	44,36±0,54	44,28±0,34	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

6.5 Корреляционный анализ дыхательной системы у пациентов до и после лечения с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ

Оценка показателей FENO, ppb., у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное снижение значения этого показателя в группах Va, VIa. Получено достоверно более сильное снижение показателей в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа ($p<0,001$). В таблице 108 приведены соответствующие результаты.

Таблица 108 – Показатели FENO, ppb., у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели FENO, ppb., у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	38,49±0,45	22,4±0,52	30,45±0,13	11,61±0,35	18,84±0,57	15,22±0,35	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	38,42±0,64	22,24±0,35	30,33±0,32	11,61±0,46	19,43±0,68	15,52±0,42	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	38,28±0,24	22,27±0,64	30,27±0,24	11,56±0,57	18,26±0,43	14,91±0,35	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	37,99±0,53	22,16±0,57	30,07±0,35	11,4±0,25	18,64±0,24	15,02±0,64	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	37,99±0,64	21,91±0,68	29,95±0,65	11,31±0,36	18,72±0,53	15,01±0,35	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	38,14±0,57	22,09±0,46	30,12±0,36	11,33±0,74	17,51±0,65	14,42±0,43	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	38,53±0,53	22±0,35	30,27±0,75	11,47±0,35	18,57±0,68	15,02±0,23	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка показателей АСТ (баллы), у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное повышение значения этого показателя в группах IIa, IVa, VIa. Получено достоверно более сильное повышение показателей в группах aTh2+ фенотипа, по сравнению с группами bTh2– фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 109 приведены соответствующие результаты.

Таблица 109 – Показатели АСТ (баллы), у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели АСТ (баллы), у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	19,36±0,12	20,23±0,68	19,79±0,34	23,31±0,34	22,48±0,32	22,89±0,34	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	19,31±0,23	20,9±0,64	20,1±0,54	23,56±0,35	22,28±0,53	22,92±0,35	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	19,27±0,34	20,76±0,86	20,01±0,65	23,62±0,24	22,54±0,34	23,08±0,46	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	19,35±0,45	20,25±0,45	19,8±0,86	23,57±0,53	23,27±0,53	23,42±0,34	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	19,48±0,56	20,59±0,43	20,03±0,46	23,22±0,86	22,52±0,62	22,87±0,32	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	19,79±0,67	20,72±0,24	20,25±0,35	23,56±0,57	23,9±0,43	23,73±0,21	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	19,43±0,78	20,57±0,43	20±0,78	23,47±0,89	22,83±0,54	23,15±0,65	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Оценка показателей ОФВ1, %, от должного., у обследуемых пациентов после лечения показала максимальное повышение значения этого показателя в группах Ib, IVb. Получено достоверно более сильное повышение показателей в группах bTh2– фенотипа, по сравнению с группами aTh2+ фенотипа ($p < 0,001$). В таблице 110 приведены соответствующие результаты.

Таблица 110 – ОФВ1, %, от должного., у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	ОФВ1, %, от должного., у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
I	78,34±0,54	74,51±0,24	76,42±0,15	88,94±0,23	86,32±0,24	87,63±0,34	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
II	78,52±0,34	75,24±0,23	76,87±0,36	88,52±0,34	88,46±0,34	88,49±0,23	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
III	79,43±0,23	76,25±0,74	77,84±0,23	87,37±0,75	87,74±0,45	87,55±0,25	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
IV	79,47±0,21	74,51±0,55	76,99±0,24	89,42±0,56	87,68±0,56	88,55±0,68	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
V	78,33±0,68	74,78±0,34	76,56±0,35	88,42±0,86	87,83±0,67	88,12±0,56	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
VI	79,25±0,75	76,6±0,43	77,92±0,64	89,05±0,57	89,41±0,86	89,23±0,76	$p_a < 0,001; p_b < 0,001$
Среднее	78,88±0,35	75,31±0,54	77,1±0,67	88,61±0,64	87,91±0,79	88,26±0,23	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

6.7 Заключение по результатам корреляционного анализа оценки лечения пациентов с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ

Группы внутри aTh2+ и bTh2– фенотипов сопоставимы и могут быть сравнимы до и после лечения. Оценка данных в группах пациентов до лечения позволила не только объективно оценить состояние синоназальной среды, но и обосновала возможность сравнения дифференциальной терапии в исследуемых группах, поскольку исследуемые группы до лечения сопоставимы по анамнезу (прием тГКС ≥ 2 курсов в год, наличие сопутствующей бронхиальной астмы, наличие операций на ОНП, эозинофилия в крови ≥ 150 клеток/мкл), лабораторно–инструментальным методам (эндоскопическая, лучевая, хирургическая шкалы Lund–Maskau, качество жизни по SNOT–22, уровни тканевого мометазона фууроата и цитокиновый профиль сыворотки крови).

Пациентов в группах aTh2+ (240 человек 53,69%) выявлено достоверно большее количество по результатам исследования чем пациентов в группах bTh2– (207 человек 46,30%). Пациенты bTh2– групп (46,30% от всех пациентов ХПРС) нуждаются в лекарственном мониторинге инГКС, поскольку ГИБТ им не показана. Число пациентов, абсолютно нуждающихся в ГИБТ 14,54% от всех пациентов с ХПРС.

В результате полученных данных у пациентов в группах bTh2– схемы консервативной терапии 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 4 раза в день., (800

мкг суточная доза мометазона) имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день., (300 мкг суточная доза мометазона) и 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

Результаты лечения пациентов по схеме оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) сопоставимы с результатом схемы 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

В результате полученных данных у пациентов в группах аTh2+ схемы консервативной терапии 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 4 раза в день., (800 мкг суточная доза мометазона) имеют более высокую эффективность чем протоколы 1 доза 3 раза в день., (300 мкг суточная доза мометазона) и 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

Результаты лечения пациентов в группах аTh2+ по схеме оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) сопоставимы с результатом схем 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

Результаты лечения пациентов в группе VI аTh2+ по схеме Дупилумаб 300.0 мг., 1 раз в 2 недели имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день., (300 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) и оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

Результаты лечения пациентов в группах аTh2+ по схеме 1 доза 3 раза в день, (300 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) имеют более высокую эффективность по сравнению с теми же режимами при лечении пациентов в группах bTh2–.

У пациентов в группах аTh2+ достоверно лучшие показатели результатов

лечения ХПРС чем пациентов в группах bTh2–. У пациентов в группах aTh2+ достоверно лучшие показатели результатов лечения коморбидной внутренней патологии чем у пациентов в группах bTh2–.

Результаты лечения пациентов в группе VI aTh2+ по схеме Дупилумаб 300.0 мг., 1 раз в 2 недели имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день., (300 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) и оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) как у пациентов в aTh2+ группах, так и у пациентов с bTh2– групп.

Результаты лечения пациентов II aTh2+ группы (2 дозы 2 раза в день., 400 мкг суточная доза), объективно сопоставимы с результатами пациентов III aTh2+ группы (1 доза 3 раза в день., 300 мкг суточная доза), что показывает возможность достигать сопоставимых результатов применением меньшей гормональной нагрузки с помощью лекарственного мониторинга инГКС.

Результаты лечения пациентов II bTh2– группы (2 дозы 2 раза в день., 400 мкг суточная доза), объективно сопоставимы с результатами пациентов III bTh2– группы (1 доза 3 раза в день., 300 мкг суточная доза), что показывает возможность достигать сопоставимых результатов применением меньшей гормональной нагрузки с помощью лекарственного мониторинга инГКС. Наиболее яркие клинические примеры результатов лечения коморбидных форм ХПРС с использованием различных схем представлены в приложении 1

Глава VII. СРАВНЕНИЕ УСИЛИТЕЛЕЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЦЕЛЯХ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ФОРМ ХПРС И КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЙ ХПРС С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ

Первым этапом проводили тестирование на наличие мометазона фуurato в диализате полипозных тканей для исключения возможного химического взаимодействия между молекулами мометазона фуurato и мочевиной, ипратропия бромидом, дупилумабом. Мометазон содержащий диализат получали при перфузии нативных фрагментов тканей и аппликации мометазона фуurato с мочевиной, ипратропия бромидом, дупилумабом. Пример хроматограмм представлен на рисунках 70–72.

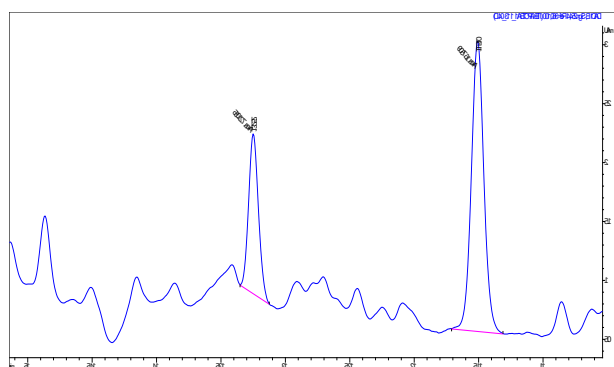


Рисунок 70 – На хроматограмме представлен пик, соответствующий стандартному раствору мометазона фуurato в комбинации с дупилумабом.

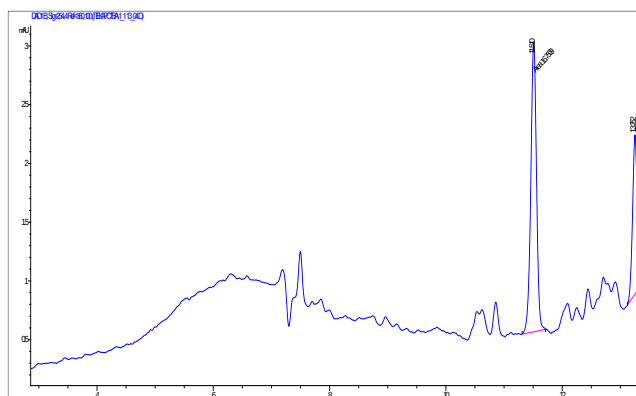


Рисунок 71 – На хроматограмме представлен пик, соответствующий стандартному раствору мометазона фуurato в комбинации с ипратропия бромидом.

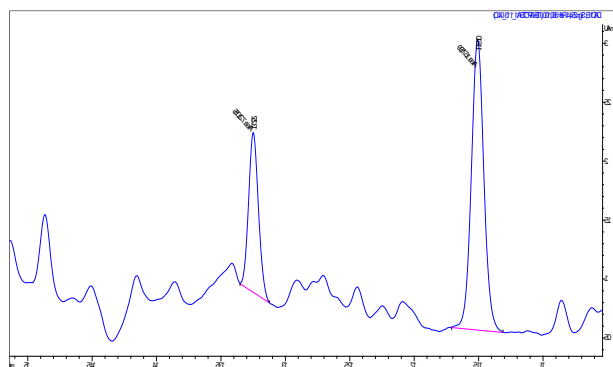


Рисунок 72 – На хроматограмме представлен пик, соответствующий стандартному раствору мометазона фуруата в комбинации с дупилумабом.

7.1 Экспериментальное исследования интерстициальной жидкости полученной методикой микродиализа *in vitro* при аппликации мометазона фуруата на площадку обмена с различными видами усилителей проницаемости

За референсные значения концентрации мометазона, определенные в полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной слизистой носовых раковин, полученных методикой микродиализа принимали значения полученные в 3 главе, приведенные в таблице 8.

На основе результатов исследования интерстициальной жидкости 38 фрагментов нативных тканей разных пациентов выполнено построение фармакокинетических профилей мометазона фуруата для полипозной, гипертрофированной и рубцово–изменённой ткани с этапной аппликацией мочевины, дупилумаба, ипратропия бромида. Объективные данные на изолированных фрагментах модели микродиализа получали в течении $4,5 \pm 0,56$ часов, далее эксперимент был неинформативен учитывая резкое падения концентрации мометазона фуруата вследствие прогрессирующего нарушения жизнеспособности тканей.

Значения концентрации мометазона фуруата с мочевиной, определенные в полипозных фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа, составляли от $147 \pm 2,41$ нг/мл до $396 \pm 2,41$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фуруата) рисунок 74,75.

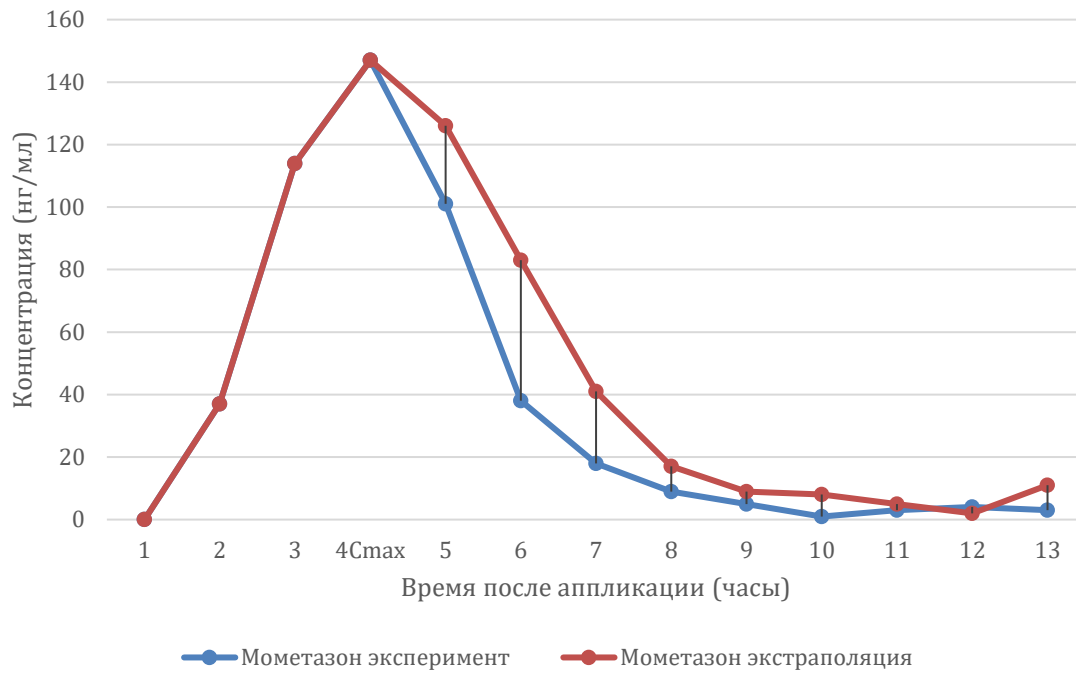


Рисунок 74 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в сочетании с мочевиной на площадку обмена полипозной ткани *in vitro*.

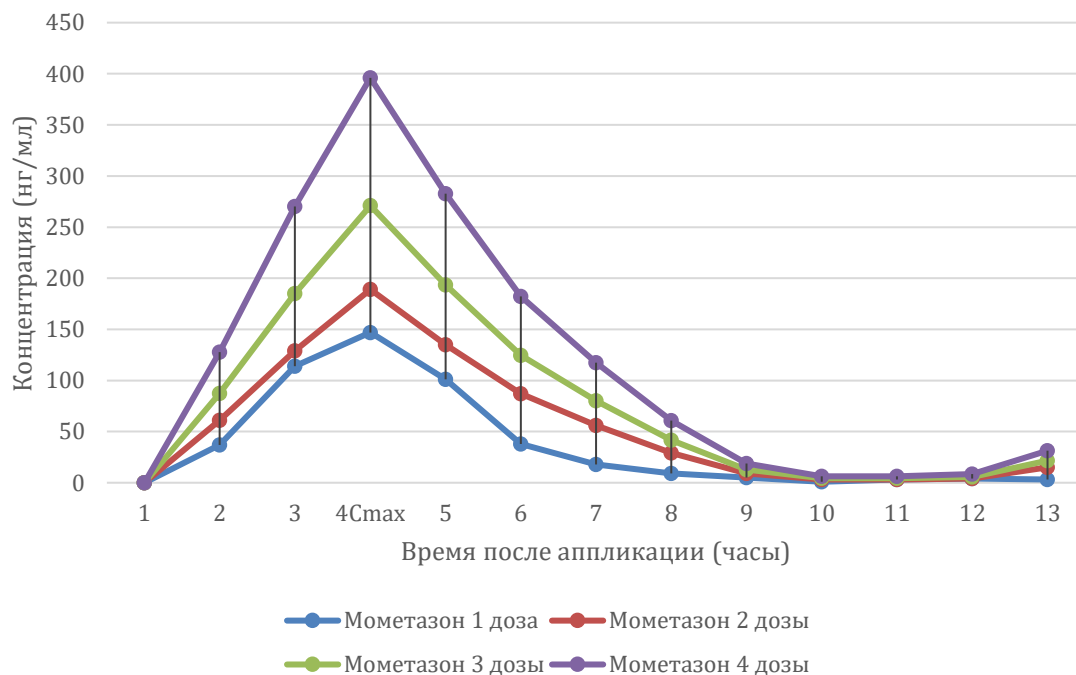


Рисунок 75 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуруата и мочевины) на площадку обмена полипозной ткани *in vitro*.

Значения концентрации мометазона фуруата мочевиной, определенные в

гипертрофированных фрагментах слизистой носовых раковин, полученных методикой микродиализа, составляли от $133 \pm 2,41$ нг/мл до $275 \pm 2,41$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фуроата) рисунок 76,77.

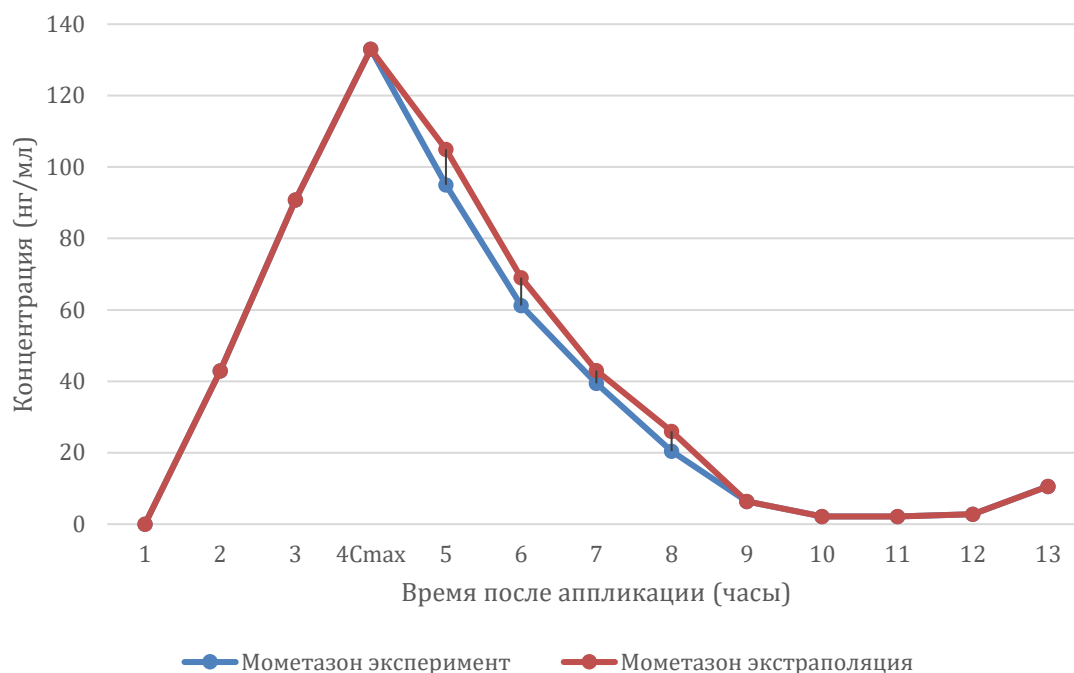


Рисунок 76 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуроата) в сочетании с мочевиной на площадку обмена гипертрофированной ткани *in vitro*.

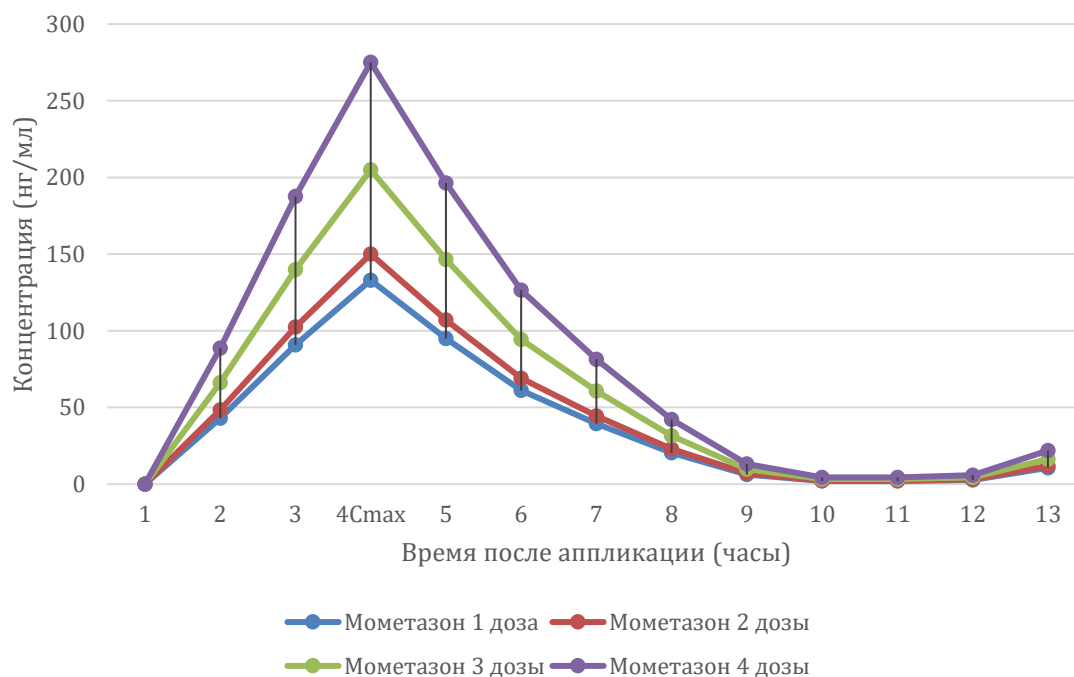


Рисунок 77 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуроата и мочевины) на площадку обмена гипертрофированной ткани *in vitro*.

Значения концентрации мометазона фууроата с мочевиной, определенные в рубцово-изменённых фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа составляли от $103 \pm 2,41$ нг/мл до $261 \pm 2,41$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фууроата) рисунок 78,79.

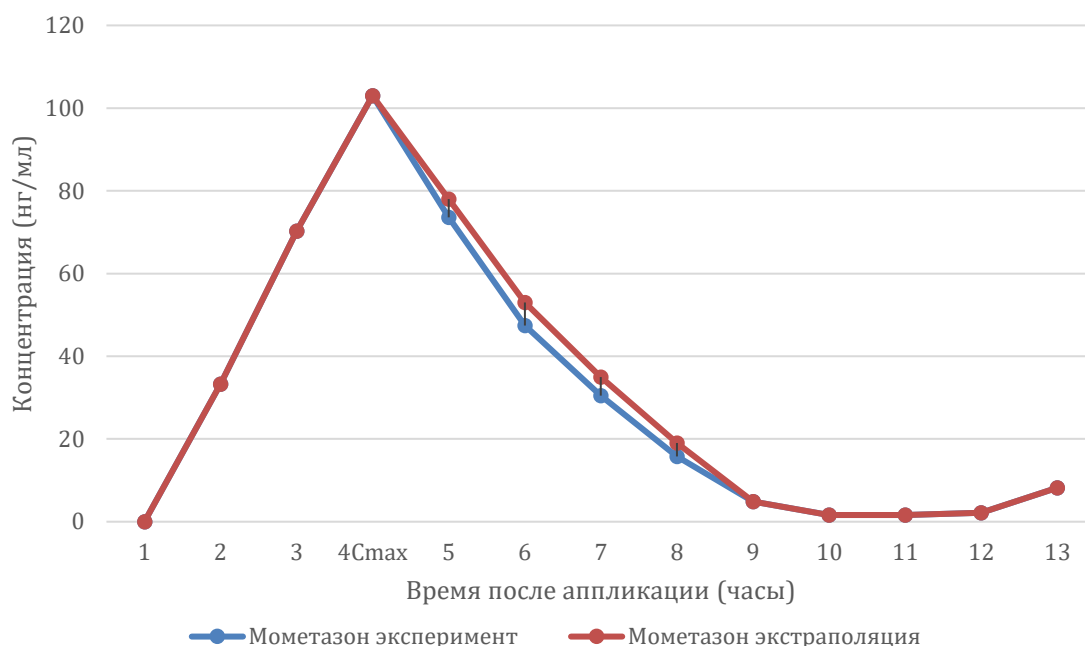


Рисунок 78 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фууроата) в сочетании с мочевиной на площадку обмена рубцово-измененной ткани *in vitro*.

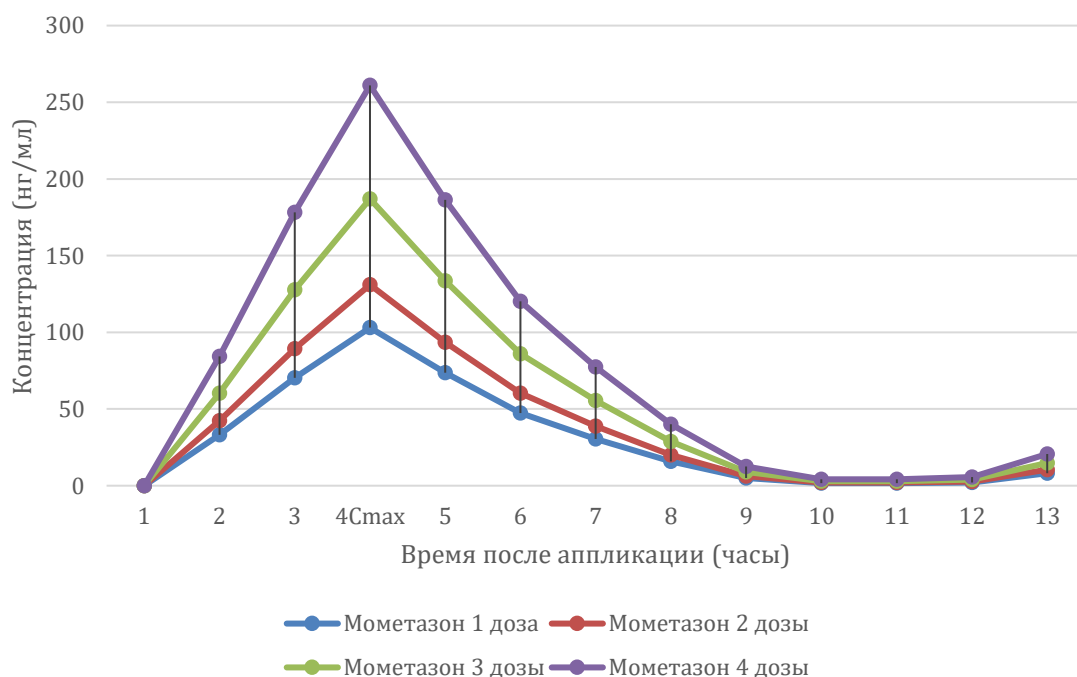


Рисунок 79 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фууроата и мочевины) на площадку обмена рубцово-измененной ткани *in vitro*.

Результаты исследования 1 дозы (50000 нг мометазона фууроата), 2 доз

(100000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 4 доз (200000 нг мометазона фууроата) и мочевины 10% представлены в таблице 111.

Таблица 111 – Результаты полученных концентраций мометазона фууроата при инсталляции 1,2,3,4 доз (50000 нг, 100000 нг, 150000 нг, 200000 нг) мометазона и мочевины на площадку обмена *in vitro*.

Доза	C _i в тканях нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово–измененная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	147±1,63	133±1,32	103±1,82
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	189±1,92	150±1,53	131±1,39
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	271±3,25	205±2,16	187±1,49
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	396±4,13	275±3,96	261±2,48

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_i со 147 нг/мл до 189 нг/мл в полипозных фрагментах слизистой; с 133 нг/мл до 150 нг/мл в гипертрофированных фрагментах слизистой; с 103 нг/мл до 131 нг/мл в рубцово–изменённых фрагментах слизистой.

Определены референсные значения концентрации мометазона фууроата при аппликации мочевины на камеру обмена с использованием методики аспирационного пузыря. Концентрации имеют дозозависимый характер. Полученные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной слизистой полости носа. Биодоступность мометазона максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово– измененной ткани. Увеличение однократной дозировки до 100000 нг достоверно повышает C_i мометазона фууроата в слизистой.

Значения концентрации мометазона фууроата с дупилумабом, определенные в полипозных фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа, составляли от 130±1,36нг/мл до 337±2,37нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фууроата) рисунок 80,81.

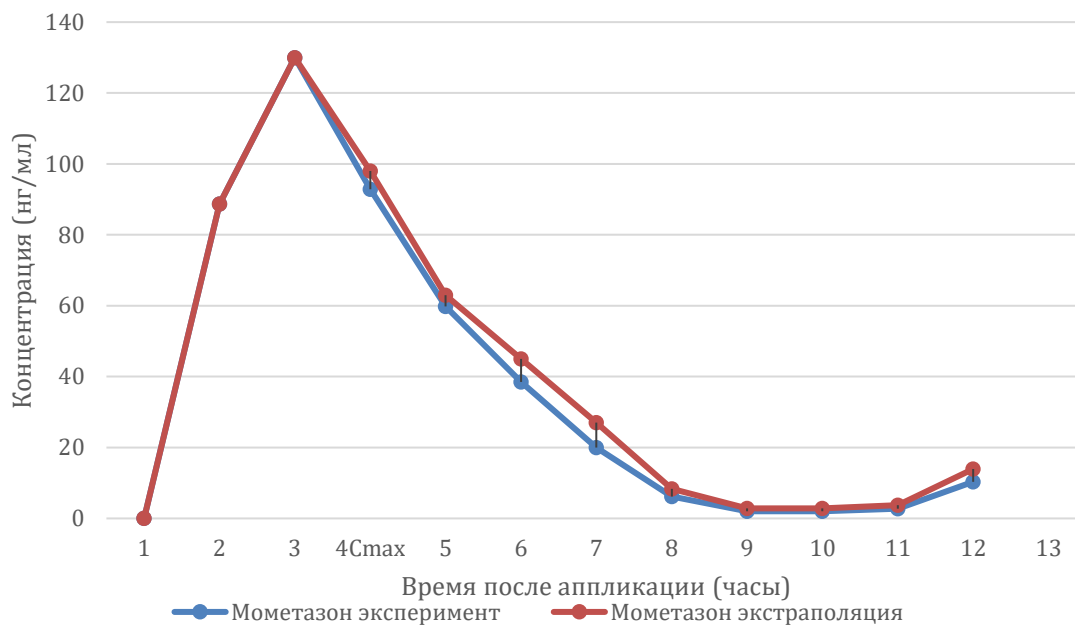


Рисунок 80 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в сочетании с дупилумабом на площадку обмена полипозной ткани *in vitro*.

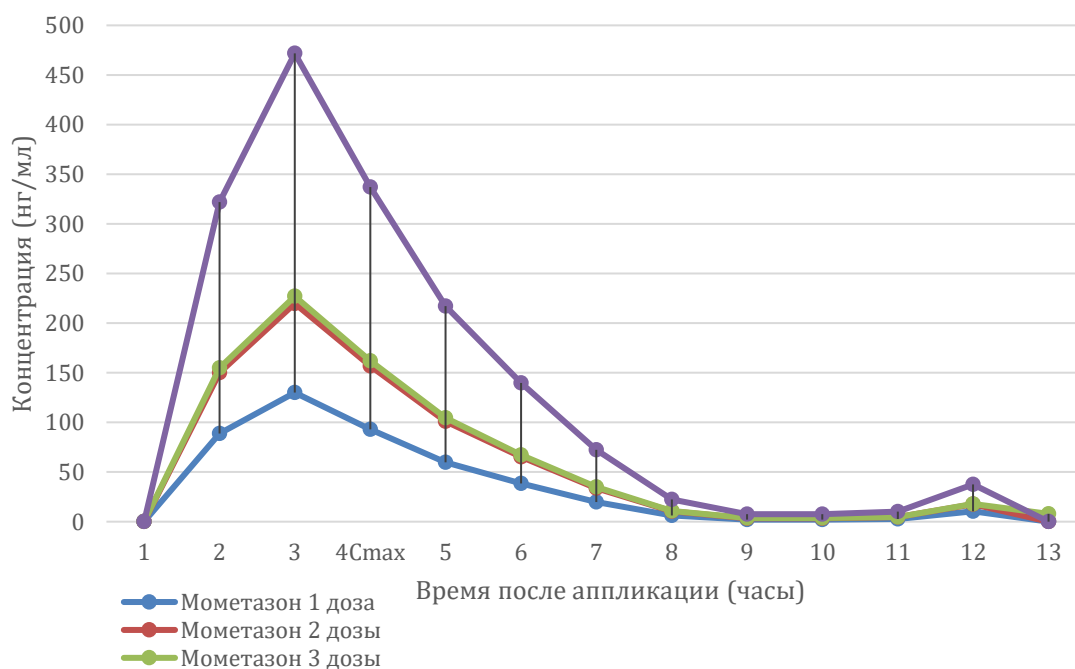


Рисунок 81 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуруата и дупилумаба) на площадку обмена полипозной ткани *in vitro*.

Значения концентрации мометазона фуруата мочевиной, определенные в гипертрофированных фрагментах слизистой носовых раковин, полученных методикой микродиализа, составляли от $111 \pm 1,94$ нг/мл до $240 \pm 2,86$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фуруата) рисунок 82,83.

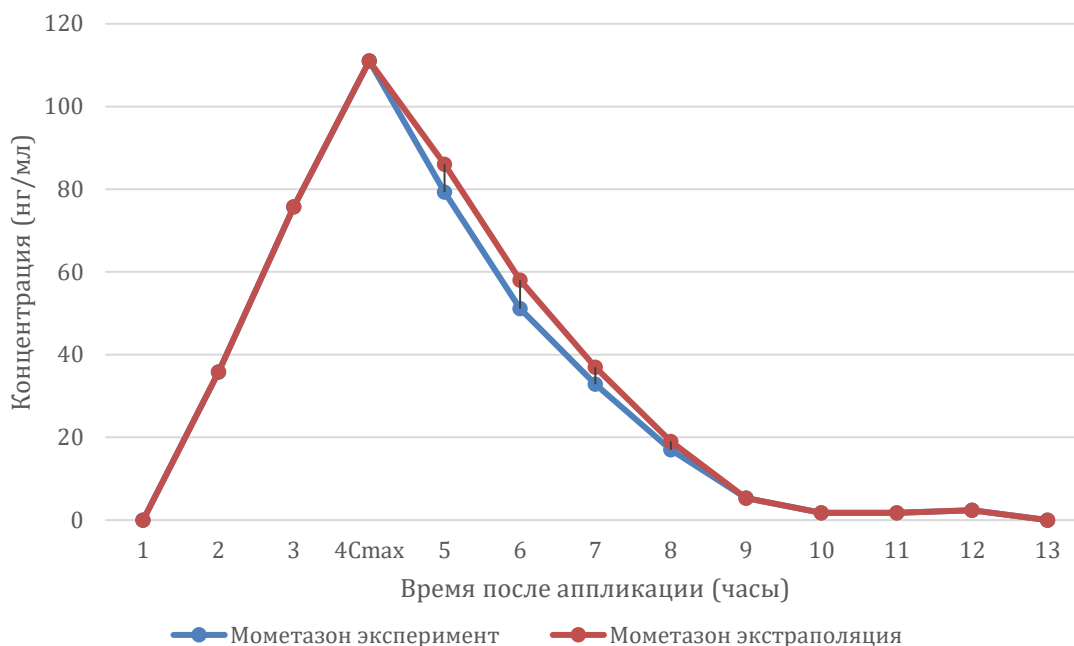


Рисунок 82 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в сочетании с дупилумабом на площадку обмена гипертрофированной ткани *in vitro*.

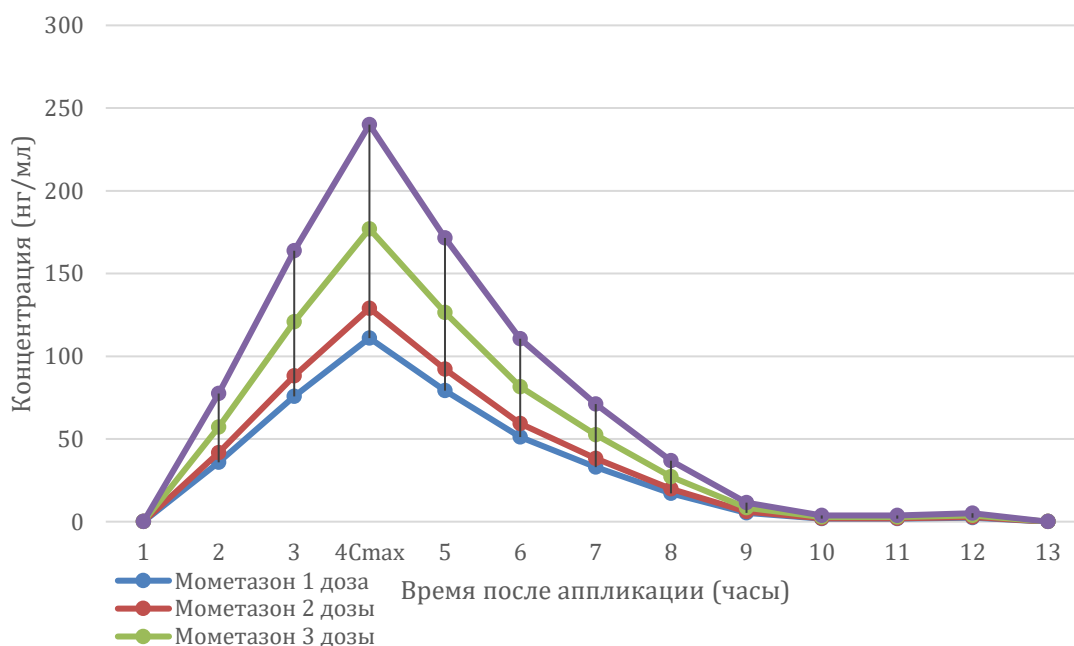


Рисунок 83 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуруата и дупилумаба) на площадку обмена гипертрофированной ткани *in vitro*.

Значения концентрации мометазона фуруата с мочевиной, определенные в рубцово-изменённых фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа составляли от $84 \pm 1,32$ нг/мл до $221 \pm 2,91$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фуруата) рисунок 84,85.

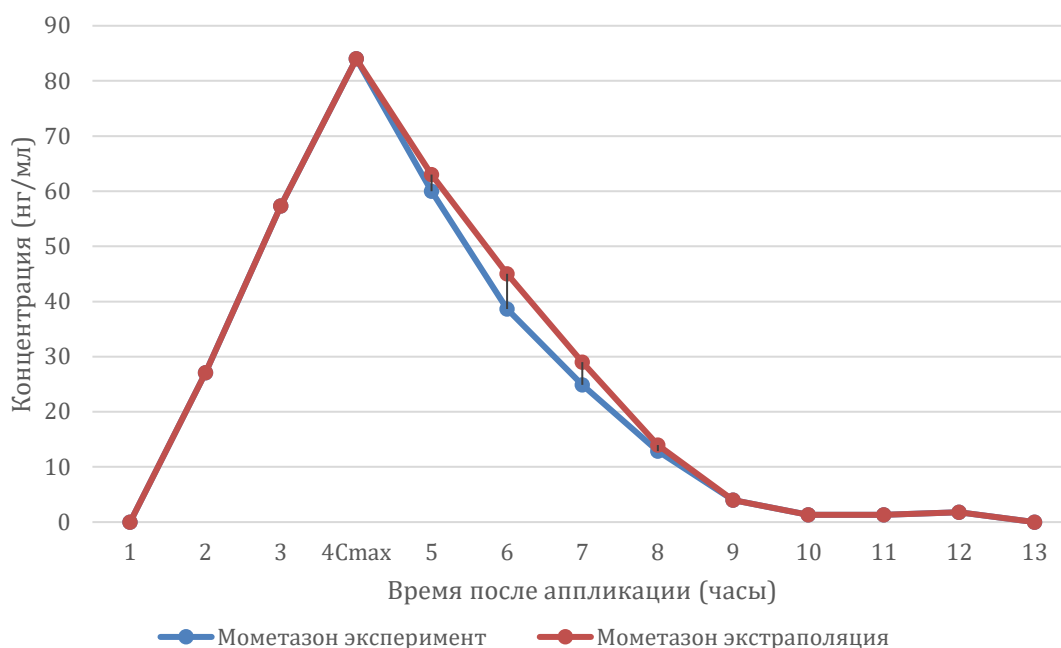


Рисунок 84 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фууроата) в сочетании с дупилумабом на площадку обмена рубцово–измененной ткани *in vitro*.

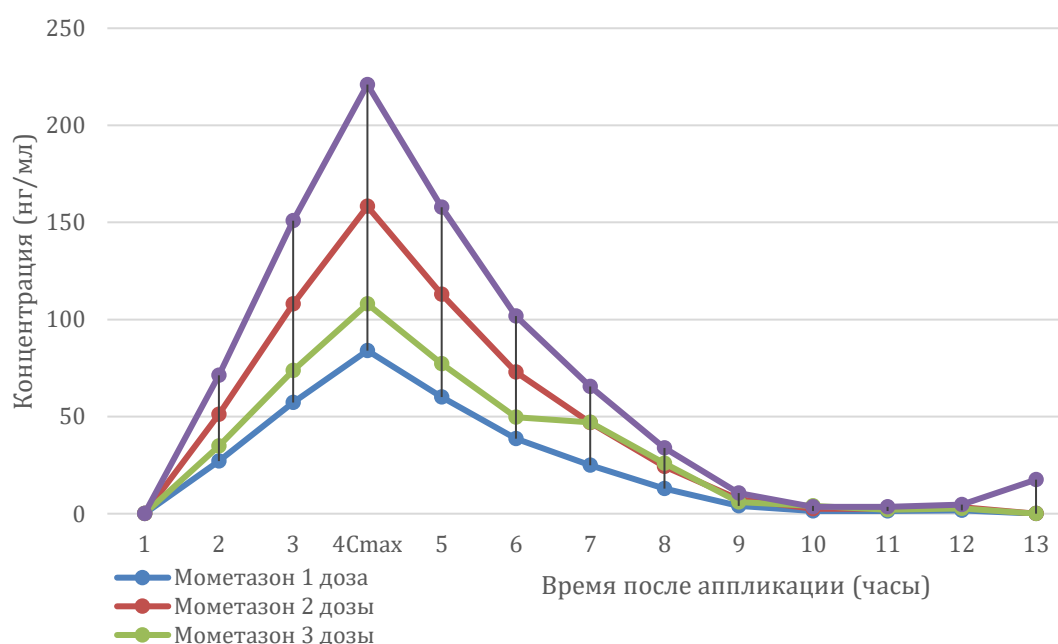


Рисунок 85 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фууроата и дупилумаба) на площадку обмена рубцово–измененной ткани *in vitro*.

Результаты исследования 1 дозы (50000 нг мометазона фууроата), 2 доз (100000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 3 доз (150000 нг мометазона фууроата), 4 доз (200000 нг мометазона фууроата) и дупилумаба представлены в таблице 112.

Таблица 112 – Результаты полученных концентраций мометазона фууроата при инсталляции 1,2,3,4 доз (50000 нг, 100000 нг, 150000 нг, 200000 нг) мометазона и дупилумаба на площадку обмена *in vitro*.

Доза	C _i в тканях нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово–измененная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	130±1,36	111±1,94	84±1,32
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	157±1,93	129±1,683	108±1,62
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	227±2,14	177±1,86	156±1,48
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	337±2,37	240±2,86	221±2,91

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_i со 130 нг/мл до 157 нг/мл в полипозных фрагментах слизистой; с 111 нг/мл до 129 нг/мл в гипертрофированных фрагментах слизистой; с 84 нг/мл до 108 нг/мл в рубцово–изменённых фрагментах слизистой.

Определены референсные значения концентрации мометазона фууроата при аппликации мочевины на камеру обмена с использованием методики аспирационного пузыря. Концентрации имеют дозозависимый характер. Полученные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной слизистой полости носа. Биодоступность мометазона максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово– измененной ткани. Увеличение однократной дозировки до 100000 нг достоверно повышает C_i мометазона фууроата в слизистой.

Значения концентрации мометазона фууроата с ипратропия бромидом, определенные в полипозных фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа, составляли от 146±1,47 нг /мл до 370±2,41 нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фууроата) рисунок 86,87.

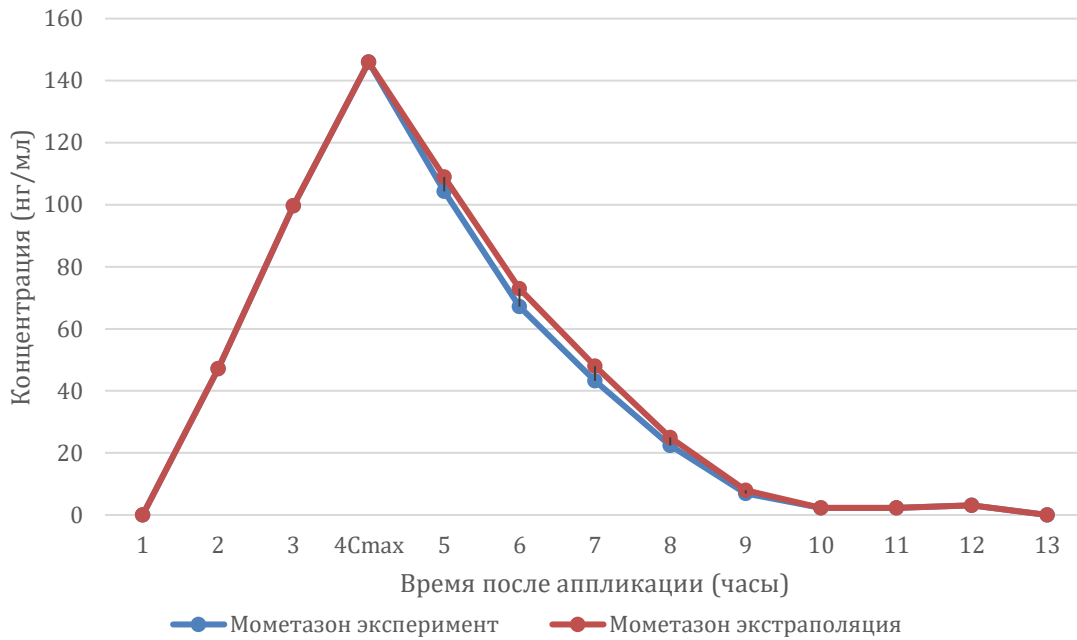


Рисунок 86 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в сочетании с ипратропия бромидом на площадку обмена рубцово–измененной ткани *in vitro* полипозной ткани *in vitro*.

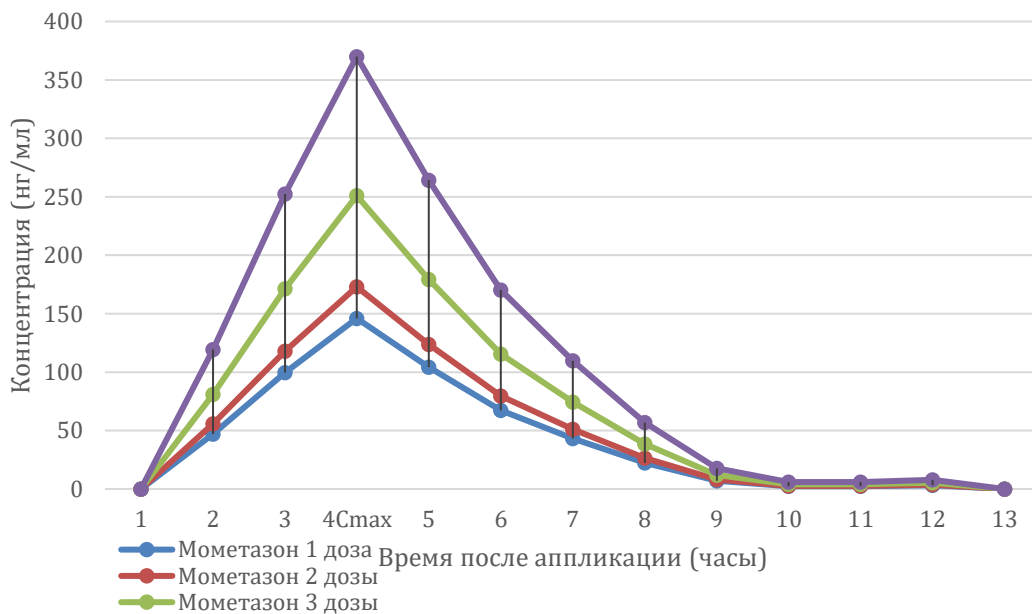


Рисунок 87 – Фармакокинетическая кривая, C_t после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуруата и ипратропия бромидом) на площадку обмена полипозной ткани *in vitro*.

Значения концентрации мометазона фуруата с ипратропия бромидом, определенные в гипертрофированных фрагментах слизистой носовых раковин, полученных методикой микродиализа, составляли от $125 \pm 1,64$ нг/мл до $272 \pm 2,35$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фуруата) рисунок 88,89.

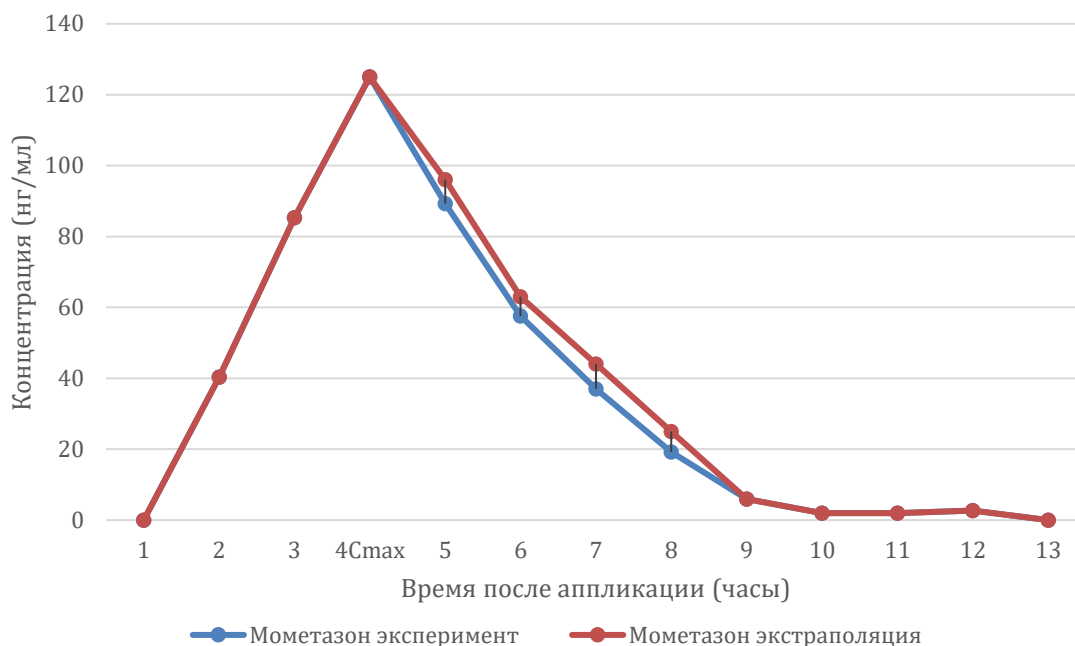


Рисунок 88 – Фармакокинетическая кривая, Si после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в сочетании с ипратропия бромидом на площадку обмена гипертрофированной ткани *in vitro*.

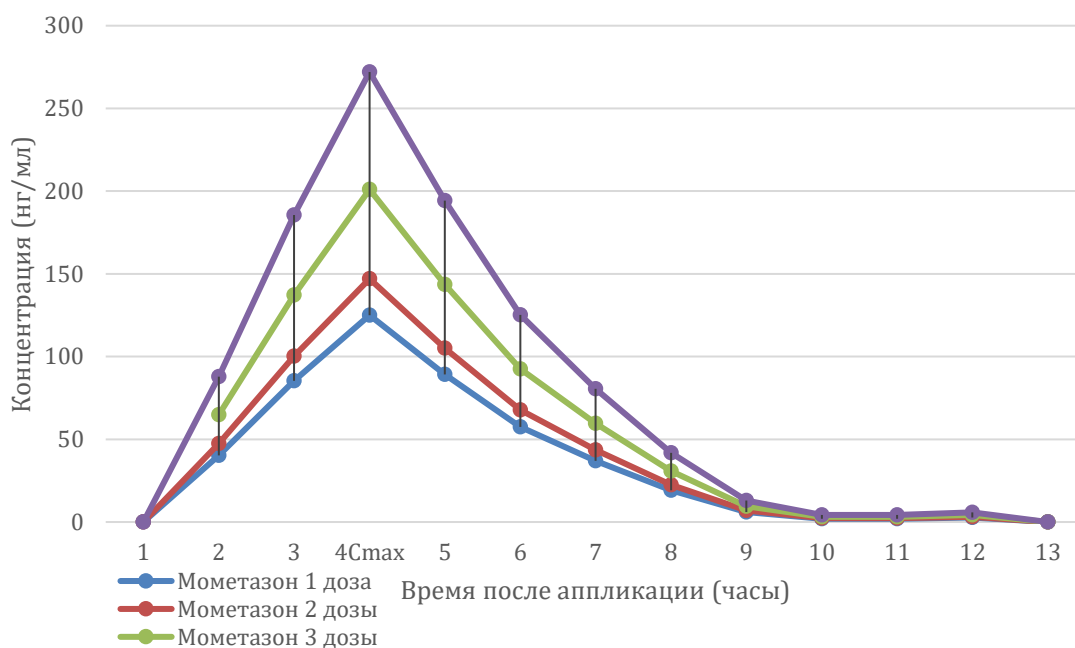


Рисунок 89 – Фармакокинетическая кривая, Si после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуруата и ипратропия бромидом) на площадку обмена гипертрофированной ткани *in vitro*.

Значения концентрации мометазона фуруата с ипратропия бромидом, определенные в рубцово-изменённых фрагментах слизистой, полученных методикой микродиализа составляли от $98 \pm 1,71$ нг/мл до $258 \pm 2,16$ нг/мл (нагрузочная доза от 50 мкг до 200 мкг мометазона фуруата) рисунок 90,91.

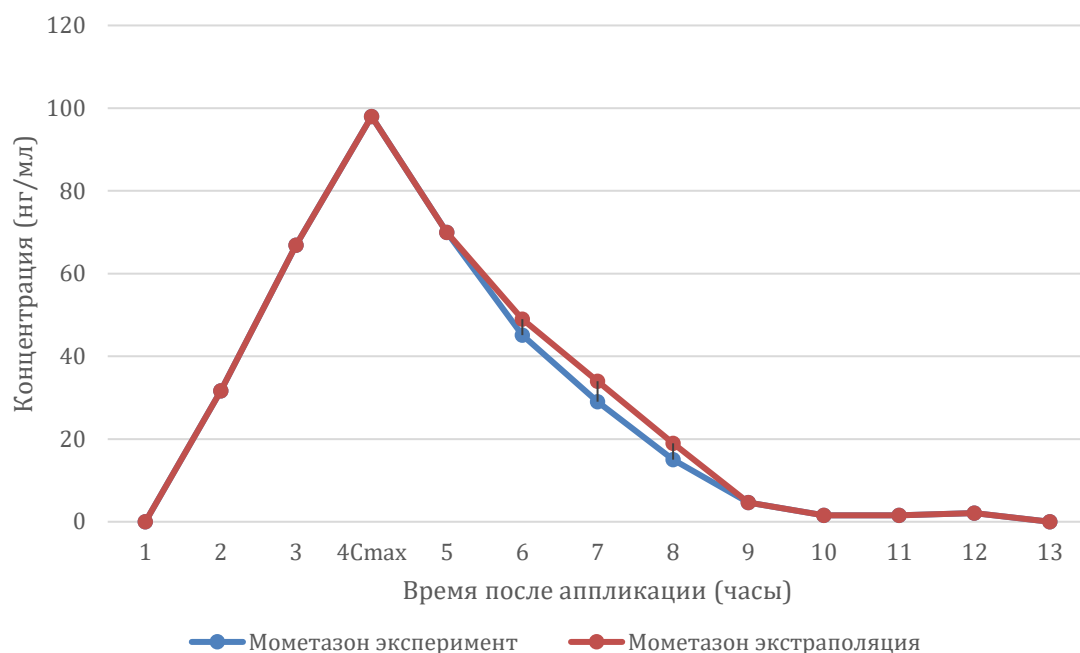


Рисунок 90 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации одной дозы (50000 нг мометазона фуруата) в сочетании с ипратропия бромидом на площадку обмена рубцово–измененной ткани *in vitro*.

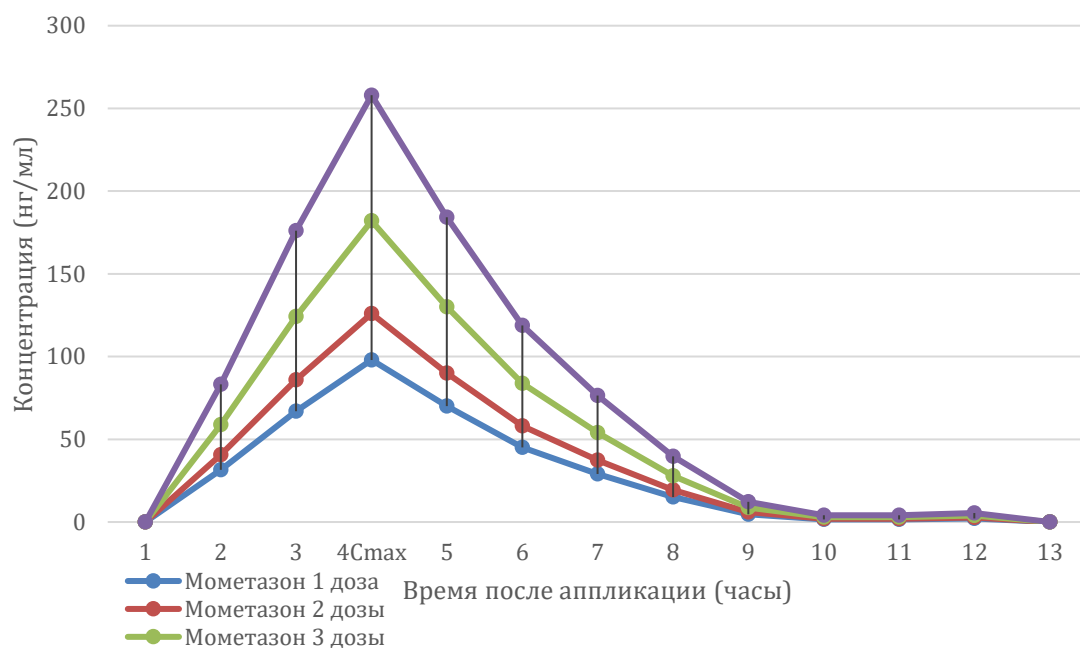


Рисунок 91 – Фармакокинетическая кривая, C_i после однократной аппликации 1,2,3,4 доз (50000, 100000, 150000, 200000 нг мометазона фуруата и ипратропия бромидом) на площадку обмена рубцово–измененной ткани *in vitro*.

Результаты исследования 1 дозы (50000 нг мометазона фуруата), 2 доз (100000 нг мометазона фуруата), 3 доз (150000 нг мометазона фуруата), 3 доз (150000 нг мометазона фуруата), 4 доз (200000 нг мометазона фуруата) и ипратропия бромидом представлены в таблице 113.

Таблица 113 – Результаты полученных концентраций мометазона фууроата при инсталляции 1,2,3,4 доз (50000 нг, 100000 нг, 150000 нг, 200000 нг) мометазона и ипратропия бромидом на площадку обмена *in vitro*.

Доза	C _i в тканях нг/мл		
	Полипозная	Гипертрофированная	Рубцово–измененная
1 доза (50 мкг мометазона фууроата)	146±1,47	125±1,64	98±1,71
2 дозы (100 мкг мометазона фууроата)	173±1,95	147±1,57	126±1,83
3 дозы (150 мкг мометазона фууроата)	251±2,13	201±2,52	182±2,32
4 дозы (200 мкг мометазона фууроата)	370±2,41	272±2,35	258±2,16

Увеличение однократной дозировки с 50000 нг до 100000 нг мометазона фууроата, позволило увеличить C_i со 146 нг/мл до 173 нг/мл в полипозных фрагментах слизистой; с 125 нг/мл до 157 нг/мл в гипертрофированных фрагментах слизистой; с 98 нг/мл до 126 нг/мл в рубцово–изменённых фрагментах слизистой.

Определены референсные значения концентрации мометазона фууроата при аппликации мочевины на камеру обмена с использованием методики аспирационного пузыря. Концентрации имеют дозозависимый характер. Полученные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово–измененной слизистой полости носа. Биодоступность мометазона максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово–измененной ткани. Увеличение однократной дозировки до 100000 нг достоверно повышает C_i мометазона фууроата в слизистой.

Обобщенные данные полученные в эксперименте о концентрации мометазона фууроата изолированно и в комбинации с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом (методика микродиализа) представлены в таблице 114.

Таблица 114– данные, полученные в эксперименте о концентрации мометазона фуората изолированно и в комбинации с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом (методика микродиализа).

Доз а	Интерстициальная концентрация в тканях (Ci) нг/мл in vivo											
	П	П	П	П	Г	Г	Г	Г	Р	Р	Р	Р
	Н	М	д	И	Н	М	д	И	Н	М	д	И
1	120±2, 25	147±1, 63	130±1, 36	146±1, 47	100±4, 74	133±1, 32	111±1,9 4	125±1, 64	76±3,7 5	103±1, 82	84±1,3 2	98±1,7 1
2	145±3, 74	189±1, 92	157±1, 93	173±1, 95	115±2, 63	150±1, 53	129±1,6 83	147±1, 57	95±4,6 3	131±1, 39	108±1, 62	126±1, 83
3	208±4, 18	271±3, 25	227±2, 14	251±2, 13	155±2, 85	205±2, 16	177±1,8 6	201±2, 52	135±2, 36	187±1, 49	156±1, 48	182±2, 32
4	304±3, 92	396±4, 13	337±2, 37	370±2, 41	208±3, 16	275±3, 96	240±2,8 6	272±2, 35	189±2, 61	261±2, 48	221±2, 91	258±2, 16

Примечание: п– полипозная слизистая оболочка, г– гипертрофированная слизистая оболочка, р– рубцово–измененная слизистая оболочка. н– концентрация мометазона фуората в слизистой без добавок, м– концентрация мометазона фуората в слизистой с мочевиной, д– концентрация мометазона фуората в слизистой с дупилумабом, и– концентрация мометазона фуората в слизистой с ипратропия бромидом.

Использование комбинации молекул мометазона фуората с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом, во всех случаях достоверно увеличивало локальную концентрацию мометазона фуората по сравнению с изолированной аппликацией инГКС.

Повышение однократной дозировки мометазона фуората на площадке обмена с 50 мкг до 200 мкг при аппликации комбинации молекул мометазона фуората с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом во всех случаях достоверно увеличивало локальную концентрацию мометазона фуората.

С помощью результатов, полученных методикой аспирационного пузыря в третьей главе о концентрации инГКС у пациентов, проводили экстраполяцию экспериментальных данных методики микродиализа in vitro на методику аспирационного пузыря in vivo таблица 115.

7.2 Полученные (мкг) интраназальные и пиковые достигнутых (нг/мл) интерстициальные концентраций мометазона (экстраполяция) при аппликации мометазона фуората на площадку обмена с различными видами усилителей проницаемости

Таблица 115– экстраполяция данных, полученных о концентрации мометазона фуората изолированно и в комбинации с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом (методика аспирационного пузыря *in vivo*).

Доза	Экстраполяция экспериментальных данных методики микродиализа <i>in vitro</i> на методику аспирационного пузыря <i>in vivo</i>											
	П	П	П	П	Г	Г	Г	Г	Р	Р	Р	Р
	Н	М	Д	И	Н	М	Д	И	Н	М	Д	И
1	75±2,2 5	91±1,6 3	81±1,3 6	91±1,4 7	56±4,7 4	74±1,3 2	62±1,9 4	70±1,6 4	32±3,7 5	43±1,8 2	35±1,3 2	41±1,7 1
2	82±3,7 4	106±1, 92	89±1,9 3	98±1,9 5	67±2,6 3	87±1,5 3	75±1,6 83	86±1,5 7	39±4,6 3	54±1,3 9	44±1,6 2	52±1,8 3
3	120±4, 18	156±3, 25	131±2, 14	145±2, 13	97±2,8 5	128±2, 16	111±1, 86	126±2, 52	72±2,3 6	98±1,4 9	83±1,4 8	97±2,3 2
4	170±3, 92	221±4, 13	188±2, 37	207±2, 41	125±3, 16	165±3, 96	144±2, 86	163±2, 35	107±2, 61	148±2, 48	125±2, 91	146±2, 16

Примечание: п– полипозная слизистая оболочка, г– гипертрофированная слизистая оболочка, р– рубцово–измененная слизистая оболочка. Н– концентрация мометазона фуората в слизистой без добавок, м– концентрация мометазона фуората в слизистой с мочевиной, д– концентрация мометазона фуората в слизистой с дупилумабом, и– концентрация мометазона фуората в слизистой с ипратропия бромидом.

Для оценки полученных (мкг) интраназальных и пиковых достигнутых (нг/мл) интерстициальных концентраций мометазона, полученной из полипозной ткани пациентов выполняли построение таблиц с данными концентрации мометазона фуората (с помощью результатов, полученных методикой аспирационного пузыря в третьей главе о концентрации инГКС у пациентов, проводили экстраполяцию данных полученных в эксперименте).

Таблица 116 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из полипозной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с мочевиной (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. С _i							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. С _i	Суточная доза	Инт. С _i	Суточная доза	Инт. С _i	Суточная доза	Инт. С _i
1 доза	100	91*	200	91*	300	91*	400	145*

Продолжение таблицы 116

2 дозы	200	106*	400	106*	600	106*	800	182
3 дозы	300	156*	600	156*	900	156*	1200	248*
4 дозы	400	221*	800	221*	1200	221*	1600	373*

Примечание: *—значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 117 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из полипозной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с дупилумабом (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сi							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	81*	200	81*	300	81*	400	129*
2 дозы	200	89*	400	89*	600	189*	800	152*
3 дозы	300	131*	600	131*	900	131*	1200	207*
4 дозы	400	188*	800	188*	1200	188*	1600	318*

Примечание: *—значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 118 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из полипозной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с ипратропия бромидом (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сi							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	91*	200	91*	300	91*	400	145*

Продолжение таблицы 118

2 дозы	200	98*	400	98*	600	98*	800	167
3 дозы	300	145*	600	145*	900	145*	1200	229*
4 дозы	400	207*	800	207*	1200	207*	1600	349*

Примечание: *—значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 119 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из гипертрофированной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с мочевиной (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сi							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	74*	200	74*	300	74*	400	117*
2 дозы	200	87С	400	87*	600	87*	800	138*
3 дозы	300	128*	600	128*	900*	128*	1200	205*
4 дозы	400	165*	800	165*	1200*	165*	1600	165*

Примечание: *—значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 120 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из гипертрофированной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с дупилумабом (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сi							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	62*	200	62*	300	62*	400	98*
2 дозы	200	75*	400	75*	600	75	800	119*
3 дозы	300	111*	600	111*	900*	111*	1200	175*
4 дозы	400	144*	800	144*	1200*	144*	1600*	223*

Примечание: *—значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 121 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из гипертрофированной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с ипратропия бромидом (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сi							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	70*	200	70*	300	70*	400	110*
2 дозы	200	86*	400	86*	600	86*	800	135*
3 дозы	300	126*	600	126*	900	126*	1200	198*
4 дозы	400	163*	800	163*	1200	163*	1600	254*

Примечание: *–значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 122 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из рубцово– измененной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с мочевиной (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сi							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi	Суточная доза	Инт. Сi
1 доза	100	43м	200	43*	300	43*	400	68*
2 дозы	200	54*	400	54*	600	54*	800	84*
3 дозы	300	98*	600	98*	900	98*	1200	158*
4 дозы	400	148*	800	148*	1200	148*	1600	228*

Примечание: *–значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 123 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из рубцово– измененной ткани пациентов при аппликации мометазона фуората с дупилумабом (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сі							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі
1 доза	100	35*	200	35*	300	35*	400	55*
2 дозы	200	44*	400	44*	600	44*	800	69
3 дозы	300	83*	600	83*	900	83*	1200	132*
4 дозы	400	125*	800	125*	1200	125*	1600	193*

Примечание: *–значения построены на основе экстраполяции.

Таблица 124 – Суточные полученные (мкг) и пиковые достигнутые (нг/мл) концентрации в интерстициальной жидкости, полученной из рубцово– измененной ткани пациентов при аппликации момтезона фуората с ипратропия бромидом (экстраполяция лабораторных данных на клинические).

Доза	Кратность приема, суточная доза и инт. Сі							
	1 раза в день		2 раза в день		3 раза в день		4 раза в день	
	Суточн ая доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі	Суточная доза	Инт. Сі
1 доза	100	41	200	41	300	41	400	64
2 дозы	200	52	400	52	600	52	800	81
3 дозы	300	97	600	97	900*	97*	1200	154*
4 дозы	400	146	800	146	1200*	146	1600*	225

Примечание: *–значения построены на основе экстраполяции.

7.3 Анализ результатов исследования различных видов усилителей проницаемости

Экспериментальные данные свидетельствуют об однотипности фармакокинетических паттернов для полипозной, гипертрофированной, рубцово– измененной слизистой полости носа при комбинации мометазона фуората с мочевиной, дупилумабом, ипратропия бромидом. В каждой из комбинации

мометазона фууроата с мочевиной/дупилумабом/ипратропия бромидом биодоступность мометазона максимальна в полипозной ткани, минимальна в рубцово– измененной ткани. Результаты свидетельствуют о высоком нереализованном потенциале возможностей терапии топическими инГКС у пациентов с ХПРС. Применение усилителей проницаемости может повысить концентрацию мометазона фууроата в полипозной ткани при одной и той же нагрузочной дозе (к примеру 50000 нг мометазона фууроата) с $75 \pm 2,25$ нг/мл, до $91 \pm 1,63$ нг/мл при применении мочевины, до $81 \pm 1,36$ нг/мл при применении дупилумаба, до $91 \pm 1,47$ нг/мл при применении ипратропия бромида.

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС с использованием усилителя проницаемости (мочевины), можно будет использовать следующие режимы дозирования мометазона в полипозной ткани: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 91/106 нг/мл, 300/600 мкг. –общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях–21 час, отсутствие концентрации–3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 145/182 нг/мл, 400/800–общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях–24 часа.

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС с использованием усилителя проницаемости (дупилумаб), можно будет использовать следующие режимы дозирования мометазона в полипозной ткани: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 81/189 нг/мл, 300/600 мкг. –общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях–21 час, отсутствие концентрации–3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 129/152 нг/мл, 400/800–общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях–24 часа.

Для базовой терапии устойчивых форм ХПРС с использованием усилителя проницаемости (ипратропия бромид), можно будет использовать следующие режимы дозирования мометазона в полипозной ткани: 3 раза в день 1 дозу и 3 раза в день 2 дозы, с достижением макс концентрации 91/98 нг/мл, 300/600 мкг. –общей

суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях—21 час, отсутствие концентрации—3 часа. Также перспективны 4 раза в день 1 доза и 4 раза в день 2 дозы с достижением макс конц 145/167 нг/мл, 400/800—общей суточной дозы. Наличие концентрации мометазона в тканях—24 часа.

В дальнейшем целесообразно исследовать воздействие комбинации усилителей проницаемости на концентрацию мометазона фууроата в интерстициальной жидкости полипозной ткани, для повышения эффективности терапии ХПРС.

ГЛАВА VIII. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ФОРМ ХПРС И АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ХПРС

Для оптимизации мероприятий диагностического этапа при лечении устойчивых форм ХПРС проводили анализ наличия устойчивых к инГКС форм заболевания в структуре монотечения ХПРС и коморбидного сочетания ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Для оптимизации мероприятий терапевтического этапа при лечении устойчивых форм ХПРС проводили анализ результатов лечения коморбидных форм ХПРС и анализ приверженности лечению устойчивых форм ХПРС.

8.1 Анализ наличия устойчивых к инГКС форм заболевания в структуре монотечения ХПРС и коморбидного сочетания ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью

Для качественной и количественной характеристики результатов лечения устойчивых форм пациентов с ХПРС, проводили глубокий анализ результатов их лечения. В результате анализа пациентов общей группы выявлено наличие 125 человек (27,96% от общей группы) пациентов с устойчивыми формами ХПРС таблица 125.

Таблица 125 – количество чувствительных, зависимых и устойчивых форм ХПРС

Группа	Чувствительная 207 чел. (46,3%)		Зависимая 115 чел. (25,72%)		Устойчивая 125(27,96)	
	Th2+ (a)	Th2–(B)	Th2+(a)	Th2–(B)	Th2+(a)	Th2–(B)
I	20(4,47)	17(3,8)	11(2,4)	9(2,01)	9(2,01)	8(1,78)
II	17(3,8)	14(3,1)	9(2,01)	11(2,46)	12(2,68)	10(2,23)
III	19(4,25)	15(3,3)	12(2,68)	8(1,78)	11(2,46)	12(2,68)
IV	22(4,92)	16(3,5)	10(2,23)	9(2,01)	10(2,23)	9(2,01)
V	13(2,9)	15(3,3)	9(2,01)	9(2,01)	11(2,46)	12(2,68)
VI	23(5,1)	16(3,5)	10(2,23)	8(1,78)	12(2,68)	9(2,01)

Продолжение таблицы 125

Всего	114(25,5)	93(20,8)	61(13,64)	54(12,08)	65(14,54)	60(13,42)
Всего	207(46,3)		115(25,72)		125(27,96)	

Примечание: * – достоверные различия между пациентами исследуемых и контрольной групп ($p < 0,05$).

Количество пациентов из групп 2В и 3С попавших в устойчивый паттерн (пациенты с (ХПРС+БА) +пациенты (ХПРС+БА+АГ) =98 человек) =98 (21,92)% пациентов с коморбидными формами относятся к устойчивым формам ХПРС. Пациенты монотечением ХПРС 27 человек (6,04%) от общей выборки, относятся к устойчивым формам ХПРС таблица 126.

Таблица 126 – количество чувствительных, зависимых и устойчивых форм ХПРС в зависимости от наличия коморбидной патологии

Группа	Чувствительная 207 чел. (46,3%)		Зависимая 115 чел. (25,72%)		Устойчивая 125(27,96)	
	Th2+ (a)	Th2–(b)	Th2+(a)	Th2–(b)	Th2+(a)	Th2–(b)
	114(25,5)	93(20,8)	61(13,64)	54(12,08)	65(14,54)	60(13,42)
ХПРС 296	98	85	43	43	14	13
ХПРС+БА 79	9	5	11	6	22	26
ХПРС+БА+АГ 72	7	3	7	5	29	21
Всего	207(46,3)		115(25,72)		125(27,96)	

Достоверная доля пациентов с коморбидными формами ХПРС во всех устойчивых формах – 78,4% от всех устойчивых форм ХПРС и 21,92 от всех пациентов исследования. Доля пациентов без коморбидных форм занимает 21,26% выборки устойчивых форм и 6,04% всей выборки.

В группе с ХПРС были выявлены пациенты, у которых присутствовала

концентрация мометазона, однако отсутствовал клинический эффект (высокая вероятностью наличия истинной устойчивости). Количество пациентов указано в таблице 127: 15 человек (3,35%).

Таблица 127 – количество пациентов с высокой вероятностью наличия истинной устойчивости (указано в скобках).

Группа	Чувствительная 207 чел. (46,3%)		Зависимая 115 чел. (25,72%)		Устойчивая 125(27,96)	
	Th2+ (a)	Th2–(b)	Th2+(a)	Th2–(b)	Th2+(a)	Th2–(b)
	114(25,5)	93(20,8)	61(13,64)	54(12,08)	65(14,54)	60(13,42)
ХПРС 296 чел.	98 (2)	85 (1)	43 (1)	43 (1)	14 (3)	13(7)
ХПРС+БА 79 чел.	9	5	11	6	22	26
ХПРС+БА+АГ+МС 72 чел.	7	3	7	5	29	21
Всего	207 чел.		115 чел.		125 чел.	

Примечание: значения в скобках– количество пациентов у которых присутствовала концентрация мометазона, однако отсутствовал клинический эффект.

С учетом наличия пациентов с высокой вероятностью истинной устойчивости, достоверная доля пациентов с коморбидными формами ХПРС во всех устойчивых формах– 78,4% от всех устойчивых форм ХПРС и 21,92% от всех пациентов исследования. Доля пациентов без коморбидных форм и без истинной устойчивости занимает 13,6% выборки устойчивых форм и 3,8% всей выборки.

Достоверно показано, что 78,4%– доля коморбидных форм ХПРС в устойчивых паттернах ХПРС. Доля монотечения ХПРС в формировании устойчивых форм 13,6%.

Учитывая, что 78,4%– устойчивых форм ХПРС составляют коморбидные формы заболевания, в клинической практике рационально оптимизировать комплекс диагностики и лечения ХПРС путем ранней диагностики коморбидных форм хронического полипозного риносинусита для улучшения результатов лечения пациентов и преодоления устойчивости к инГКС. Диагностический

алгоритм выявления коморбидных форм хронического полипозного риносинусита не требует дополнительных затрат и прост для применения в амбулаторных условиях.

8.2 Анализ результатов лечения коморбидных форм ХПРС

Для оптимизации мероприятий терапевтического этапа при лечении устойчивых форм ХПРС проводили анализ результатов лечения коморбидных форм ХПРС и анализ приверженности лечению устойчивых форм ХПРС.

Изучение суммарного сопротивления при риноманометрии у всех обследуемых пациентов после лечения показало снижение этого показателя. Статистически значимых различий между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С не было получено. В таблице 128 приведены соответствующие результаты.

Таблица 128 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с ХПРС до и после лечения (фиксированное давление 150 Па); $M \pm m$

Группы	Суммарное сопротивление при риноманометрии у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	0,66±0,34	0,64±0,57	0,65±0,13	0,31±0,24	0,34±0,56	0,32±0,45	p <0,001
2–В	0,61±0,64	0,7±0,6	0,65±0,24	0,33±0,78	0,38±0,76	0,35±0,43	p <0,001
3–С	0,64±0,67	0,67±0,34	0,65±0,54	0,37±0,67	0,39±0,34	0,38±0,32	p <0,001
Среднее	0,63±0,78	0,67±0,57	0,65±0,75	0,33±0,76	0,37±0,56	0,35±0,12	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей мукоцилиарного клиренса после лечения во всех группах.

Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 3–С, с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 129 приведены соответствующие результаты.

Таблица 129 – Показатели мукоцилиарного клиренса (мм/с) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Мукоцилиарный клиренс (мм/с) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	2,31±0,45	2,81±0,32	2,54±0,45	4,89±0,98	5,12±0,45	5,22±0,76	p <0,001
2–В	2,59±0,67	3,44±0,45	2,99±0,56	5,41±0,57	5,58±0,23	5,62±0,63	p <0,001
3–С	2,65±0,87	3,57±0,66	3,14±0,67	6,68±0,86	5,91±0,34	5,97±0,67	p <0,001
Среднее	2,51±0,57	3,27±0,67	2,89±0,87	5,66±0,91	5,53±0,45	5,6±0,87	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей обонятельной функции носа после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе,

минимальным значением в 1–А группе. В таблице 130 приведены соответствующие результаты.

Таблица 130 – Показатели шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели шкалы LOS (обонятельной функции носа, баллы)						
	До (балл–%)			После 16 недель (балл–%)			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А			2–53,1±0,26	0–47,56±0,87	0–41,56±0,36	0–44,56±0,35	p <0,001
	2–54,75±0,65	2–51,46±0,76		1–21,34±0,92	1–19,46±0,25	1–20,4±0,82	
	3–45,25±0,25	3–48,54±0,34	3–46,89±0,76	2–11,56±0,87	2–13,45±0,34	2–12,5±0,46	
				3–19,54±0,69	3–25,53±0,85	3–22,53±0,56	
2–В			2–43,62±0,16	0–31,54±0,37	0–29,45±0,35	0–30,49±0,59	p <0,001
	2–47,78±0,76	2–39,46±0,35		1–17,64±0,84	1–14,34±0,27	1–15,99±0,84	
	3–52,22±0,24	3–60,54±0,84	3–56,38±0,84	2–14,45±0,92	2–12,45±0,57	2–13,45±0,42	
				3–36,37±0,63	3–43,76±0,64	3–40,06±0,43	
3–С	2–31,46±0,15	2–35,67±0,37	2–33,56±0,46	0–23,65±0,37	0–22,45±0,73	0–23,05±0,78	p <0,001
	3–68,54±0,76	3–64,33±0,96		1–16,67±0,85	1–14,56±0,47	1–15,61±0,89	
			3–66,43±0,83	2–21,54±0,28	2–28,65±0,88	2–25,09±0,46	
				3–38,14±0,59	3–34,34±0,67	3–36,24±0,67	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей эндоскопической оценки полипов носа после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. В таблице 131 приведены соответствующие результаты.

Таблица 131 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS, баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS)						
	До (балл-%)			После 16 недель (балл-%)			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	4–35,46 $\pm$ 0,56	4–38,67 $\pm$ 0,56	4–37,06 $\pm$ 0,56	0–32,34 $\pm$ 0,56	0–27,34 $\pm$ 0,56	0–23,78 $\pm$ 0,56	p <0,001
	6–29,24 $\pm$ 0,56	6–31,65 $\pm$ 0,56	6–30,44 $\pm$ 0,56	1–27,45 $\pm$ 0,56	1–24,56 $\pm$ 0,56	1–26 $\pm$ 0,56	
	8–35,3 $\pm$ 0,56	8–29,68 $\pm$ 0,56	8–32,49 $\pm$ 0,56	2–40,21 $\pm$ 0,56	2–48,1 $\pm$ 0,56	2–44,15 $\pm$ 0,56	
2–В	4–25,76 $\pm$ 0,56	4–29,76 $\pm$ 0,56	4–27,76 $\pm$ 0,56	0–26,65 $\pm$ 0,56	0–23,76 $\pm$ 0,56	0–24,7 $\pm$ 0,56	p <0,001
	6–23,65 $\pm$ 0,56	6–25,67 $\pm$ 0,56	6–24,66 $\pm$ 0,56	1–22,54 $\pm$ 0,56	1–20,75 $\pm$ 0,56	1–21,64 $\pm$ 0,56	
	8–50,59 $\pm$ 0,56	8–44,57 $\pm$ 0,56	8–47,58 $\pm$ 0,56	2–51,81 $\pm$ 0,56	2–55,49 $\pm$ 0,56	2–53,65 $\pm$ 0,56	
3–С	4–22,45 $\pm$ 0,56	4–20,76 $\pm$ 0,56	4–21,6 $\pm$ 0,56	0–17,76 $\pm$ 0,56	0–15,86 $\pm$ 0,56	0–16,81 $\pm$ 0,56	p <0,001
	6–21,64 $\pm$ 0,56	6–24,65 $\pm$ 0,56	6–23,14 $\pm$ 0,56	1–25,75 $\pm$ 0,56	1–21,56 $\pm$ 0,56	1–23,65 $\pm$ 0,56	
	8–55,91 $\pm$ 0,56	8–54,59 $\pm$ 0,56	8–55,25 $\pm$ 0,56	2–56,49 $\pm$ 0,56	2–62,58 $\pm$ 0,56	2–59,53 $\pm$ 0,56	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Изучение результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей лучевой шкалы Lund– Maskau после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Отличий между 2–В и 3–С получено не было. В таблице 132 приведены соответствующие результаты.

Таблица 132 – Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau (баллы)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	18,57 $\pm$ 0,77	19,98 $\pm$ 0,78	19,27 $\pm$ 0,15	3,46 $\pm$ 0,86	7,01 $\pm$ 0,57	5,235 $\pm$ 0,64	p <0,001
2–В	21,19 $\pm$ 0,68	21,89 $\pm$ 0,98	21,54 $\pm$ 0,56	8,83 $\pm$ 0,57	11,17 $\pm$ 0,24	10 $\pm$ 0,12	p <0,001
3–С	23,79 $\pm$ 0,56	23,85 $\pm$ 0,76	23,82 $\pm$ 0,79	10,93 $\pm$ 0,46	15,06 $\pm$ 0,75	12,99 $\pm$ 0,15	p <0,001
Среднее	21,18 $\pm$ 0,34	21,92 $\pm$ 0,54	21,55 $\pm$ 0,32	7,78 $\pm$ 0,65	11,08 $\pm$ 0,21	9,43 $\pm$ 0,36	–

Примечание: p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей шкалы SNOT-22 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. В таблице 133 приведены соответствующие результаты.

Таблица 133 – Показатели шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели шкалы SNOT-22 (баллы)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	86,98±0,7 5	81,57±0,5 7	84,275±0, 76	19,14±0, 21	27,97±0, 68	23,55±0, 45	p <0,001
2–В	94,33±0,3 5	95,25±0,5 7	94,79±0,5 4	31,16±0, 65	30,56±0, 65	30,86±0, 34	p <0,001
3–С	101,58±0, 76	104,64±0, 34	103,11±0, 23	35,17±0, 78	39,65±0, 43	37,41±0, 65	p <0,001
Среднее	94,29±0,1 4	93,88±0,5 6	94,08±0,5 4	28,44±0, 46	32,74±0, 23	30,59±0, 34	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m – ошибка репрезентативности.

Изучение результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей интерлейкина ИЛ-1α после лечения во всех группах. Отличий между 1–А, 2–В и 3–С получено не было. В таблице 134 приведены соответствующие результаты.

Таблица 134 – Показатели интерлейкина ИЛ-1α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ХПРС до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели интерлейкина ИЛ-1α (пг/мл)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	2,32±0,45	2,86±0,75	2,59±0,76	1,14±0,46	1,57±0,68	1,35±0,76	p <0,001

Продолжение таблицы 134

2–В	2,84±0,55	3,16±0,45	3±0,44	1,39±0,68	1,72±0,46	1,55±0,35	p <0,001
3–С	3,35±0,67	3,62±0,53	3,485±0,64	1,63±0,56	2,31±0,24	1,97±0,14	p <0,001
Средне е	2,86±0,34	3,21±0,65	3,03±0,15	1,51±0,32	1,86±0,45	1,69±0,26	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей ФНО–α после лечения во всех группах. Отличий между 1–А, 2–В и 3–С получено не было. В таблице 135 приведены соответствующие результаты.

Таблица 135 – Показатели ФНО–α (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; М±m.

Группы	Показатели ФНО–α (пг/мл)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	19,46±0,46	20,01±0,47	19,7±0,68	13,76±0,57	15,76±0,74	14,7±0,73	p <0,001
2–В	23,75±0,35	23,03±0,35	23,3±0,78	17,98±0,86	19,43±0,85	18,7±0,43	p <0,001
3–С	27,68±0,64	28,01±0,56	27,8±0,46	23,76±0,63	20,53±0,69	22,1±0,84	p <0,001
Среднее	23,63±0,12	23,63±0,57	23,6±0,35	18,57±0,52	18,57±0,91	18,5±0,91	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей ИЛ– 8 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. В таблице 136 приведены соответствующие результаты.

Таблица 136 – Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	36,04±0,57	36,13±0,25	36,08±0,14	10,97±0,14	11,53±0,14	11,25±0,27	p <0,001
2–В	41,01±0,69	39,78±0,63	40,39±0,25	14,82±0,74	13,32±0,25	14,07±0,63	
3–С	46,03±0,25	47,16±0,47	46,59±0,47	18,81±0,25	19,75±0,47	19,28±0,47	p <0,001
Среднее	41,02±0,58	41,02±0,58	41±0,58	14,86±0,47	14,86±0,14	14,86±0,35	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Изучение результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей ИЛ– 5 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. В таблице 137 приведены соответствующие результаты.

Таблица 137 – Показатели ИЛ– 5 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
с	13,72 $\pm$ 0, 47	12,24 $\pm$ 0, 68	12,98 $\pm$ 0, 85	3,63 $\pm$ 0, 57	4,98 $\pm$ 0, 35	4,3 $\pm$ 0,4 7	p <0,001
2–В	17,69 $\pm$ 0, 58	18,16 $\pm$ 0, 58	17,92 $\pm$ 0, 68	6,63 $\pm$ 0, 68	8,96 $\pm$ 0, 56	7,79 $\pm$ 0, 58	p <0,001
3–С	21,98 $\pm$ 0, 69	22,39 $\pm$ 0, 64	22,18 $\pm$ 0, 25	9,35 $\pm$ 0, 97	9,98 $\pm$ 0, 76	9,66 $\pm$ 0, 24	p <0,001
Среднее	17,79 $\pm$ 0, 27	17,59 $\pm$ 0, 35	17,69 $\pm$ 0, 34	6,53 $\pm$ 0, 24	7,97 $\pm$ 0, 24	7,25 $\pm$ 0, 13	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей ИЛ– 10 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. В таблице 138 приведены соответствующие результаты.

Таблица 138 – Показатели ИЛ– 10 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$.

Группы	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	7,46 $\pm$ 0,46	8,83 $\pm$ 0,86	8,14 $\pm$ 0,57	8,98 $\pm$ 0,74	8,75 $\pm$ 0,74	8,86 $\pm$ 0,85	p <0,001
2–В	12,68 $\pm$ 0,86	13,53 $\pm$ 0,51	13,1 $\pm$ 0,68	10,87 $\pm$ 0,47	9,98 $\pm$ 0,63	10,42 $\pm$ 0,52	p <0,001
3–С	16,13 $\pm$ 0,77	17,46 $\pm$ 0,57	16,79 $\pm$ 0,74	15,97 $\pm$ 0,63	15,93 $\pm$ 0,25	15,95 $\pm$ 0,36	p <0,001
Среднее	12,09 $\pm$ 0,08	13,27 $\pm$ 0,36	12,68 $\pm$ 0,33	11,94 $\pm$ 0,52	12,55 $\pm$ 0,74	12,24 $\pm$ 0,74	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей ИЛ– 4 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 2–В и 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Отличий между группами 2–В и 3–С получено не было. В таблице 139 приведены соответствующие результаты.

Таблица 139 – Показатели ИЛ– 4 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл)						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	aTh2 +	bTh2–	Общ	aTh2 +	bTh2–	Общ	
1–А	5,87±0,75	7,41±0,52	6,64±0,68	7,51±0,46	10,58±0,35	9,045±0,47	p <0,001
2–В	7,56±0,68	9,87±0,46	8,71±0,79	10,56±0,57	13,52±0,64	12,04±0,76	
3–С	9,68±0,79	10,87±0,46	10,27±0,25	10,68±0,68	14,61±0,87	12,64±0,87	p <0,001
Среднее	7,72±0,8	9,35±0,57	8,54±0,13	9,58±0,12	12,90±0,32	11,24±0,62	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Результаты лечения пациентов с ХПРС показали достоверное улучшение значений показателей ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10, ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО–α после лечения во всех группах. Было обнаружено наличие статистически значимой закономерности между группами пациентов по динамике цитокиновых профилей: более тяжелые значения показателей в 2–В и 3–С группах по сравнению с 1–А. В таблице 140 приведены соответствующие результаты.

Таблица 140 – Средние уровни интерлейкинов ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10, ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО– α (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$

Группа	Уровни интерлейкинов ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10 (пг/мл)						Статистический вывод
	ИЛ–1а		ИЛ–8		ИЛ–10		
	До	После	До	После	До	После	
1–А	2,59±0,64	1,35±0,75	36,08±0,75	11,25±0,46	8,14±0,35	8,86±0,35	p <0,001
2–В	3±0,24	1,55±0,68	40,39±0,86	14,07±0,68	13,1±0,46	10,42±0,24	p <0,001
3–С	3,48±0,24	1,97±0,97	46,59±0,97	19,28±0,79	16,79±0,75	15,95±0,57	p <0,001
Среднее	3,03±0,64	1,69±0,52	41±0,08	14,86±0,24	12,68±0,68	12,24±0,46	–
	Уровни интерлейкинов ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО–α (пг/мл)						
1–А	12,98±0,46	4,3±0,46	6,64±0,81	9,045±0,68	19,73±0,46	14,76±0,57	p <0,001
2–В	17,92±0,57	7,79±0,75	8,71±0,46	12,04±0,46	23,39±0,75	18,7±0,68	p <0,001
3–С	22,18±0,68	9,66±0,86	10,27±0,64	12,64±0,35	27,84±0,24	22,14±0,79	p <0,001
Среднее	17,69±0,79	7,25±0,57	8,54±0,57	11,24±0,24	23,63±0,13	18,57±0,24	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила достоверное улучшение значений показателей СМАД после лечения в группах 2–В, 3–С. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. В таблице 141 приведены соответствующие результаты.

Таблица 141 – Показатели СМАД в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$

Показатели	Показатели СМАД в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения					
	Группы исследования					
	1–А	2–В	3–С	1–А	2–В	3–С
	до	до	до	после	после	после
САД Д, мм рт.ст.	136,67±0,46	149,17±0,64	163,13±0,68	137,05±0,62	144,78±0,45	157,15±0,57
ДАД Д, мм рт.ст.	91,22±0,57	94,28±0,57	100,22±0,35	91,6±0,67	89,89±0,56	94,24±0,78
САД Н, мм рт.ст.	129,17±0,68	154,08±0,68	156,67±0,24	129,55±0,56	149,69±0,76	150,69±0,46
ДАД Н, мм рт.ст.	84,42±0,46	89,63±0,97	94,77±0,13	84,8±0,34	85,24±0,78	88,79±0,32
СНС САД, %	12,9±0,35	7±0,8	7,3±0,53	13,28±0,61	10,12±0,24	6,75±0,45
СНС ДАД, %	6,55±0,57	4,15±0,57	5,45±0,32	6,93±0,24	5,24±0,34	5,53±0,34
STD САД Д, мм рт.ст.	17,65±0,24	21,095±0,68	26,8±0,12	18,03±0,45	16,7±0,65	22,41±0,24
STD ДАД Д, мм рт.ст.	15,65±0,13	17,31±0,64	17,24±0,13	16,03±0,65	12,92±0,12	12,75±0,13
STD САД Н, мм рт.ст.	14,82±0,46	19,41±0,24	19,03±0,64	15,2±0,76	15,02±0,23	14,57±0,24
STD ДАД Н, мм рт.ст.	12,63±0,58	15,6±0,13	16,7±0,68	13,01±0,13	11,21±0,43	12,25±0,54
Ср ЧСС Д, уд/мин	80,53±0,45	96,2±0,64	98,2±0,35	80,91±0,24	91,81±0,54	92,86±0,12
Ср ЧСС Н, уд/мин	65,84±0,24	78,325±0,75	81,6±0,46	66,22±0,43	73,935±0,65	75,623±0,26
Статистический вывод	–	–	–	–	p <0,001	p <0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m – ошибка репрезентативности.

Анализ результаты лечения пациентов с ХПРС выявлено достоверное улучшение значений показателей RНQ–9 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С.

Анализ результаты лечения пациентов с ХПРС выявлено достоверное улучшение значений показателей GAD-7 после лечения во всех группах. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1-А и 2-В, 1-А и 3-С, с максимальным значением в 3-С группе, минимальным значением в 1-А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2-В и 3-С. В таблице 142 приведены соответствующие результаты.

Таблица 142 – Показатели PHQ-9 и GAD-7 в группах 1-А, 2-В, 3-С до и после лечения (баллы); $M \pm m$

Показатели PHQ-9 в группах 1-А, 2-В, 3-С до и после лечения					
До лечения			После лечения 16 недель		
1-А	2-В	3-С	1-А	2-В	3-С
ХПРС	ХПРС+БА	ХПРС+БА+АГ	ХПРС	ХПРС+БА	ХПРС+БА+АГ
Л-71,45±0,75	Л-80,53±0,13	Л-88,73±0,67	Л-13,34±0,17	Л-23,46±0,76	Л-34,65±0,36
С-1,17±0,24	С-2,27±0,27	С-6,12±0,43	С-0	С-0	С-1,45±0,24
Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0
–	–	–	p <0,001	p <0,001	p <0,001
Показатели GAD-7 в группах 1-А, 2-В, 3-С до и после лечения					
Л-46,66±0,46	Л-51,37±0,23	Л-65,67±0,76	Л-32,46±0,34	Л-41,14±0,56	Л-46,65±0,53
С-21,23±0,35	С-25,94±0,35	С-29,45±0,45	С-0	С-3,75±0,87	С-4,84±0,57
Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0	Т-0
–	–	–	p <0,001	p <0,001	p <0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m – ошибка репрезентативности.

Анализируя показатели метаболического статуса пациентов 1-А, 2-В, 3-С групп после лечения, выявлены следующие закономерности: пациенты 1-А группы с монотечением ХПРС имели нормальные значения ИМТ, глюкозы, объема талии,

холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Пациенты 2– В группы с ХПРС и бронхиальной астмой имели значения ИМТ, соответствующие 1 степени ожирения, а значения гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и глюкозы, соответствовали преддиабету. Пациенты 3– С группы с ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией имели значения ИМТ соответствующие 2 степени ожирения, а значения гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и глюкозы, соответствовали преддиабету. Таким образом выявлено отсутствия эффекта терапии ХПРС на показатели метаболического статуса пациентов исследования.

Результаты сравнительного анализа показателей печеночных ферментов у пациентов с ХПРС после лечения выявили отсутствие достоверной динамики уровня АЛТ, АСТ, СРБ в исследуемых группах. Это может свидетельствовать о необратимых изменениях в метаболизме печени. В таблице 175 приведены соответствующие результаты. Точные значения показателей в группах 1–А, 2–В, 3–С после лечения приведены в таблице 143.

Таблица 143 – Показатели метаболического обмена в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$

Показатель и	Показатели метаболического обмена в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения						
	Группы исследования						Статистически й вывод
	1–А		2–В		3–С		
	ХПРС		ХПРС+БА		ХПРС+БА+АГ		
	до	после	до	после	до	после	
ИМТ, кг/м2	24,58±0,1 5	24,5±0,86	34,8±0,57	35,82±0,6 7	36,6±0,65	37,73±0,6 5	p <0,001
ОТ, см	86,2±0,75	95,35±0,6 5	106,06±0,6 8	106±0,65	109,16±0,3 4	108,5±0,6 7	p <0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,25±0,86	5,2±0,78	6,3±0,46	6,25±0,45	7,28±0,45	6,75±0,86	p <0,001
НbA1с, %	5,25±0,79	5,25±0,45	6,4±0,34	6,3±0,34	7,12±0,23	6,6±0,51	p <0,001
ХС, ммоль/л	5,83±0,8	5,7±0,89	6,77±0,34	6,25±0,66 5	7,33±0,12	6,95±0,65	p <0,001

Продолжение таблицы 143

ТГ, ммоль/л	3,19±0,68	2±0,35	3,75±0,23	2,75±0,12	4,78±0,32	4±0,73	Р <0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,57±0,34	4,15±0,35	4,78±0,12	3,6±0,98	4,11±0,34	4±0,21	Р <0,001
АЛТ, ЕД/л	30,2±0,78	32,35±0,56	43,95±0,65	42,64±0,12	47,9±0,98	48,87±0,43	—
АСТ, ЕД/л	36,05±0,767	35,76±0,68	45,5±0,78	44,65±0,43	53,25±0,56	52,54±0,45	—
СРБ, г/л	4,8±0,89	4,38±0,87	5,85±0,57	7,1±0,75	8,5±0,87	7,6±0,32	—

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m—ошибка репрезентативности.

Оценивая результаты лечения пациентов с ХПРС, выявлено достоверное улучшение значений показателей FENO, ppb., после лечения в группах 2–В и 3–С. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А и 2–В, 1–А и 3–С, с максимальным значением в 3–С группе, минимальным значением в 1–А группе. Также отличия были обнаружены между группами 2–В и 3–С. Результаты сравнительного анализа показателей ОФВ1 у пациентов с ХПРС после лечения выявили значительное достоверное повышение уровня оценки ОФВ1 в группах 2–В и 3–С. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 1–А группе, минимальным значением в 3–С группе. Результаты сравнительного анализа показателей АСТ (баллы) у пациентов с ХПРС после лечения выявили значительное достоверное повышение уровня оценки АСТ (баллы) в группах 2–В и 3–С. Было обнаружено статистически значимое различие между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С с максимальным значением в 1–А группе, минимальным значением в 3–С группе. В таблице 144 приведены соответствующие результаты.

Таблица 144 – Показатели АСТ (баллы), в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения; $M \pm m$

Показатель	Показатели АСТ (баллы), в группах 1–А, 2–В, 3–С до и после лечения						
	Группы исследования						Статистический вывод
	1–А		2–В		3–С		
	ХПРС		ХПРС+БА		ХПРС+БА+АГ		
	до	после	до	после	до	после	
АСТ (баллы)	25	25	18,63±0,43	23,06±0,54	16,68±0,43	21,64±0,32	p <0,001
ОФВ1, %, от должного	97,62±0,46	98,32±0,77	79,6±0,86	84,34±0,92	54,32±0,53	79,23±0,54	p <0,001
FENO,ppb.	11,62±0,54	11,4±0,67	36,34±0,68	14,23±0,65	44,27±0,82	19,43±0,54	p <0,001

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после по общему значению; m – ошибка репрезентативности.

8.2 Анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжесть течения коморбидной внутренней патологии после лечения

После получения данных анамнестических, инструментальных, лабораторных, клинических методов исследований проводился корреляционный анализ наличия статистических связей между показателями, характеризующими тяжесть течения хронического полипозного риносинусита и тяжестью течения коморбидной внутренней патологии после лечебного воздействия.

По результатам выявления показателей с высоким уровнем корреляции, проводилось межгрупповое сравнение схожих зависимостей во всех трех группах для оценки влияния коморбидной внутренней патологии, на течение хронического полипозного риносинусита. Во всех трех группах выявлены следующие схожие зависимости:

– низкие показатели теста (АСТ<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) (p<0,01).

- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
- низкие показатели теста (ACT<19) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
- высокие показатели (FENO,ppb) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
- низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,01$).
- низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
- низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
- низкие показатели (ОФВ1, %, от должного) имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной

функции носа, баллы) ($p<0,01$).

- высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
 - высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
 - высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
 - высокие показатели ИМТ имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
-
- высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
 - высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
 - высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
 - высокие показатели САД имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).
-
- высокие показатели уровня глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT-22) ($p<0,01$).
 - высокие показатели глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).
 - высокие показатели глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).
 - высокие показатели глюкозы имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).

баллы) ($p<0,01$).

– высокие показатели уровня гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,01$).

– высокие показатели гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,01$).

– высокие показатели гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,01$).

– высокие показатели гликозилированного гемоглобина имеют различия на высоком уровне статистической значимости с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,01$).

Изучение суммарного сопротивления при риноманометрии у всех обследуемых пациентов после лечения показало снижение этого показателя. Статистически значимых различий между группами пациентов 1–А, 2–В, 3–С не было получено.

– высокие показатели уровня PHQ–9 имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).

– высокие показатели PHQ–9 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,1$).

– высокие показатели PHQ–9 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).

– высокие показатели PHQ–9 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).

– высокие показатели уровня GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).

- высокие показатели GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,1$).
- высокие показатели GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).
- высокие показатели GAD–7 имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).

- высокие показатели уровня АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).
- высокие показатели АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,1$).
- высокие показатели АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).
- высокие показатели АЛТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).

- высокие показатели уровня АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с тяжестью симптомов ХПР (SNOT–22) ($p<0,1$).
- высокие показатели АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы КТОНП Lund–Maskay ($p<0,1$).
- высокие показатели АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы NPS ($p<0,1$).
- высокие показатели АСТ в биохимическом анализе крови имеют различия на уровне статистической тенденции с высокими значениями шкалы LoS (обонятельной функции носа, баллы) ($p<0,1$).

Наличие в двух исследуемых группах (2–В, 3–С) схожих корреляционных связей высокого уровня статистической значимости ($p<0,01$), между показателями тяжести течения бронхиальной астмы, артериальной гипертензии и показателями тяжести течения ХПРС, позволило объективно доказать роль коморбидной внутренней патологии (бронхиальной астмы и гипертонической болезни) в результатах лечения устойчивых форм хронического полипозного риносинусита.

8.4 Анализ результатов лечения чувствительных, зависимых и устойчивых форм ХПРС

Для оптимизации мероприятий терапевтического этапа при лечении устойчивых форм ХПРС проводили анализ результатов лечения устойчивых форм ХПРС.

Таблица 145 – Стратификация пациентов на терапевтические группы в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Группа	Чувствительная 207 чел. (46,3%)		Зависимая 115 чел. (25,72%)		Устойчивая 125(27,96)	
	Th2+ (a)	Th2–(b)	Th2+(a)	Th2–(b)	Th2+(a)	Th2–(b)
I	20(4,47)	17(3,8)	11(2,4)	9(2,01)	9(2,01)	8(1,78)
II	17(3,8)	14(3,1)	9(2,01)	11(2,46)	12(2,68)	10(2,23)
III	19(4,25)	15(3,3)	12(2,68)	8(1,78)	11(2,46)	12(2,68)
IV	22(4,92)	16(3,5)	10(2,23)	9(2,01)	10(2,23)	9(2,01)
V	13(2,9)	15(3,3)	9(2,01)	9(2,01)	11(2,46)	12(2,68)
VI	23(5,1)	16(3,5)	10(2,23)	8(1,78)	12(2,68)	9(2,01)
Всего	114(25,5)	93(20,8)	61(13,64)	54(12,08)	65(14,54)	60(13,42)
Всего	207(46,3)		115(25,72)		125(27,96)	

Примечание: Ч– чувствительная, З– зависимая, У– устойчивая.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявил наличие достоверного различия суммарного сопротивления при риноманометрии между формами заболевания (ч, з, у) в VIa и VIb группах. Статистически значимого различия между формами заболевания в группах пациентов Ia– Va и Ib– Vb не получено. В таблице 146 приведены соответствующие результаты.

Таблица 146 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии (Па) у пациентов с Th2+ и Th2 – ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	0,39±0,97	0,27±0,12	0,35±0,12	0,41±0,77	0,28±0,54	0,39±0,64	–
II	0,42±0,56	0,36±0,23	0,31±0,34	0,42±0,86	0,37±0,65	0,42±0,56	–
III	0,39±0,53	0,40±0,65	0,32±0,34	0,41±0,45	0,41±0,47	0,37±0,24	–
IV	0,37±0,25	0,41±0,34	0,31±0,76	0,38±0,86	0,43±0,57	0,36±0,74	–
V	0,37±0,25	0,39±0,34	0,31±0,57	0,39±0,79	0,39±0,87	0,38±0,57	–
VI	0,17±0,64	0,19±0,66	0,26±0,24	0,29±0,35	0,33±0,36	0,37±0,67	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001м
Среднее	0,35±0,91	0,33±0,39	0,31±0,13	0,38±0,65	0,36±0,23	0,38±0,63	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила наличие достоверного различия мукоцилиарного клиренса между формами заболевания (ч, з, у) в VIa и VIb группах. Статистически значимого различия между формами заболевания в группах пациентов Ia– Va и Ib– Vb не получено. В таблице 181 приведены соответствующие результаты.

Таблица 147 – Показатели мукоцилиарного клиренса (мм/с) у пациентов с Th2 – и Th2 + ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели мукоцилиарного клиренса у пациентов ХПРС мм/с						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	6,93±0,25	5,93±0,75	3,35±0,75	6,62±0,26	5,32±0,27	3,73±0,65	–
II	6,45±0,63	5,45±0,56	3,4±0,64	6,52±0,64	5,60±0,78	4,54±0,26	–
III	6,13±0,75	5,74±0,36	5,62±0,54	6,50±0,47	5,27±0,75	3,65±0,54	–
IV	6,83±0,85	4,83±0,75	4,66±0,52	6,78±0,67	4,74±0,15	5,35±0,76	–
V	6,91±0,56	4,97±0,97	4,64±0,14	6,93±0,36	4,83±0,45	5,65±0,78	–
VI	7,82±0,54	7,82±0,25	4,56±0,32	6,91±0,85	5,98±0,25	4,76±0,48	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
Среднее	6,845±0,74	5,79±0,63	4,37±0,13	6,71±0,25	5,29±0,54	4,61±0,53	–

Примечание: р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявил наличие достоверного различия обонятельной функции носа между формами заболевания (ч, з, у) в Ia– VIa и Ib– VIb группах. Максимальные значения получены в Ib– VIb группе, минимальные значения получены в Ia– VIa группе. Это показывает более легкое восстановление показателей Th2+ фенотипа и стойкость патологических изменений к терапевтическим эффектам у Th2– фенотипа. В таблице 148 приведены соответствующие результаты.

Таблица 148 – Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с Th2– и Th2+ ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели обонятельной функции носа у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (а)			После лечения 16 недель (б)			Статистический вывод
	ч	з	у	ч	з	у	
I	0–17,26±0,5	0–21,32±0,46	0–15,72±0,54	0–23,46±0,87	0–19,65±0,79	0–26,51±0,57	рч<0,001
	1–20,75±0,48	1–19,36±0,37	1–23,46±0,25	1–8,45±0,34	1–6,14±0,48	1–8,09±0,68	; рз<0,001;
	2–34,46±0,76	2–32,39±0,45	2–33,35±0,56	2–33,64±0,56	2–37,46±0,24	2–32,65±0,43	ру<0,001
	3–27,53±0,55	3–26,93±0,65	3–27,47±0,36	3–34,45±0,45	3–36,75±0,45	3–32,75±0,23	
II	0–16,17±0,46	0–19,53±0,23	0–14,86±0,46	0–18,67±0,64	0–16,92±0,34	0–18,11±0,78	рч<0,001;
	1–12,74±0,57	1–11,28±0,64	1–13,64±0,54	1–13,75±0,35	1–12,75±0,56	1–17,57±0,36	рз<0,001;
	2–37,63±0,43	2–36,28±0,34	2–37,75±0,57	2–37,45±0,46	2–34,57±0,58	2–31,75±0,47	ру<0,001
	3–33,46±0,64	3–32,37±0,75	3–33,75±0,35	3–30,13±0,57	3–35,76±0,78	3–32,57±0,45	
III	0–15,22±0,76	0–18,45±0,72	0–13,86±0,64	0–13,74±0,45	0–17,43±0,13	0–9,64±0,43	рч<0,001;
	1–20,96±0,13	1–19,03±0,46	1–20,75±0,15	1–17,35±0,67	1–16,58±0,34	1–18,75±0,52	рз<0,001;
	2–31,46±0,54	2–30,65±0,35	2–30,64±0,86	2–33,57±0,16	2–32,34±0,62	2–33,75±0,32	ру<0,001
	3–32,36±0,24	3–31,87±0,14	3–34,75±0,25	3–35,34±0,36	3–33,65±0,17	3–37,86±0,93	
IV	0–31,22±0,68	0–35,37±0,58	0–31,07±0,47	0–13,74±0,52	0–26,66±0,35	0–15,6±0,57	рч<0,001;
	1–16,86±0,26	1–15,08±0,33	1–16,65±0,54	1–15,87±0,46	1–11,13±0,47	1–14,97±0,36	рз<0,001;
	2–29,46±0,76	2–28,12±0,64	2–29,64±0,25	2–34,86±0,24	2–29,56±0,25	2–30,67±0,57	ру<0,001
	3–22,46±0,64	3–21,43±0,24	3–22,64±0,74	3–39,45±0,46	3–32,65±0,75	3–38,76±0,86	

Продолжение таблицы 148

V	0–31,15±0,35 1–16,75±0,32 2–28,46±0,64 3–23,64±0,18	0–34,56±0,34 1–15,67±0,76 2–27,43±0,42 3–22,34±0,64	0–30,37±0,54 1–16,65±0,14 2–28,24±0,87 3–24,75±0,25	0–17,91±0,37 1–15,86±0,24 2–32,77±0,93 3–33,46±0,27	0–25,23±0,49 1–13,43±0,59 2–29,56±0,96 3–31,78±0,67	0–14,52±0,87 1–15,86±0,58 2–32,76±0,48 3–36,86±0,89	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
VI	0–62,24±0,65 1–4,66±0,56 2–28,65±0,35 3–4,45±0,74	0–59,61±0,53 1–6,34±0,13 2–27,3±0,75 3–6,75±0,45	0–54,81±0,57 1–7,87±0,86 2–28,45±0,74 3–8,87±0,25	0–24,04±0,60 1–19,75±0,17 2–36,45±0,57 3–19,76±0,35	0–34,11±0,37 1–17,59±0,89 2–30,76±0,78 3–17,54±0,66	0–24,64±0,69 1–19,86±0,74 2–33,75±0,69 3–21,75±0,58	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
Среднее	0–28,87±0,34 1–15,45±0,45 2–31,68±0,12 3–23,98±0,13	0–25,84±0,32 1–16,08±0,65 2–30,97±0,23 3–23,87±0,24	0–26,78±0,12 1–16,5±0,68 2–31,34±0,35 3–25,37±0,35	0–18,59±0,35 1–15,17±0,35 2–34,79±0,63 3–32,09±0,36	0–23,33±0,46 1–12,93±0,86 2–32,37±0,68 3–31,35±0,53	0–18,17±0,79 1–15,85±0,74 2–32,55±0,47 3–33,42±0,13	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявил наличие достоверного различия эндоскопической оценки полипов носа между формами заболевания (ч, з, у) в Ia– VIa и Ib– VIb группах. Максимальные значения получены в Ib– VIb группе, минимальные значения получены в Ia– VIa группе. Это показывает более легкое восстановление показателей Th2+ фенотипа и стойкость патологических изменений к терапевтическим эффектам у Th2– фенотипа. В таблице 149 приведены соответствующие результаты.

Таблица 149 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS) у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (а)			После лечения 16 недель (б)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	0–29,12±0,75	0–23,59±0,68	0–50,02±0,74	0–9,02±0,78	0–13,81±0,89	0–17,13±0,94	рч<0,001;
	1–37,34±0,45	1–37,76±0,36	1–23,64±0,35	1–27,34±0,45	1–23,65±0,78	1–21,53±0,54	рз<0,001;
	2–33,54±0,45	2–38,65±0,45	2–26,34±0,68	2–63,64±0,56	2–62,54±0,76	2–61,34±0,54	ру<0,001
II	0–22,74±0,8	0–16±0,65	0–18,36±0,76	0–7,71±0,68	0–5,93±0,54	0–8,75±0,34	рч<0,001;
	1–42,77±0,79	1–44,72±0,45	1–43,91±0,34	1–2,65±0,56	1–4,65±0,56	1–3,73±0,76	рз<0,001;
	2–34,49±0,9	2–39,28±0,12	2–37,73±0,23	2–89,64±0,43	2–89,42±0,46	2–87,52±0,74	ру<0,001
III	0–14,46±0,23	0–14,74±0,56	0–11,79±0,45	0–6,02±0,90	0–4,04±0,09	0–7,83±0,64	рч<0,001;
	1–49,29±0,34	1–47,73±0,45	1–51,75±0,43	1–13,75±0,56	1–15,64±0,43	1–11,53±0,57	рз<0,001;
	2–36,25±0,25	2–37,53±0,98	2–36,46±0,23	2–80,23±0,79	2–80,32±0,56	2–80,64±0,76	ру<0,001
IV	0–37,39±0,9	0–27,01±0,12	0–20,57±0,18	0–0,04±0,56	0–0,93±0,76	0–2,12±0,87	рч<0,001;
	1–37,75±0,78	1–43,35±0,85	1–45,58±0,78	1–21,64±0,46	1–19,43±0,08	1–24,65±0,64	рз<0,001;
	2–24,86±0,89	2–29,64±0,76	2–33,85±0,76	2–78,32±0,96	2–79,64±0,58	2–73,23±0,84	ру<0,001
V	0–28,5±0,56	0–27,79±0,46	0–27,19±0,56	0–5,79±0,79	0–5,9±0,48	0–7,04±0,96	рч<0,001;
	1–36,75±0,98	1–35,64±0,87	1–45,67±0,76	1–28,34±0,9	1–26,23±0,79	1–25,54±0,87	рз<0,001;
	2–34,75±0,09	2–36,57±0,89	2–27,14±0,78	2–65,87±0,36	2–67,87±0,8	2–67,42±0,63	ру<0,001
VI	0–40,69±0,99	0–18,71±0,12	0–20,7±0,52	0–0,32±0,76	0–0,6±0,63	0–1,98±0,75	рч<0,001;
	1–37,77±0,45	1–45,54±0,45	1–45,66±0,53	1–45,34±0,56	1–43,75±0,25	1–41,46±0,36	рз<0,001;
	2–21,54±0,56	2–35,75±0,23	2–33,64±0,45	2–54,34±0,88	2–55,65±0,79	2–56,56±0,43	ру<0,001
Среднее	0–28,81±0,64	0–21,30±0,67	0–24,77±0,87	0–4,81±0,57	0–5,2±0,17	0–7,47±0,76	–
	1–40,27±0,57	1–42,45±0,46	1–42,7±0,98	1–23,17±0,86	1–22,22±0,58	1–21,4±0,78	
	2–30,9±0,68	2–36,23±0,89	2–32,52±0,87	2–72±0,79	2–72,57±0,86	2–71,11±0,28	

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Изучение результатов лечения пациентов с ХПРС показало наличие достоверного различия лучевой оценки полипов носа между формами заболевания (ч, з, у) в Ia– VIa и Ib– VIb группах. Максимальные значения получены в Ib– VIb

группе, минимальные значения получены в Ia– VIa группе. Это показывает более легкое восстановление показателей Th2+ фенотипа и стойкость патологических изменений к терапевтическим эффектам у Th2– фенотипа. В таблице 150 приведены соответствующие результаты.

Таблица 150 – Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	2,64±0,08	4,64±0,68	9,14±0,78	7,46±0,68	7,83±0,7	11,63±0,76	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
II	13,75±0,76	8,35±0,95	14,24±0,76	15,86±0,75	12,64±0,93	14,91±0,98	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
III	12,64±0,45	7,44±0,46	13,56±0,56	14,74±0,35	11,86±0,56	14,29±0,56	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
IV	11,43±0,07	8,64±0,34	11,35±0,54	9,27±0,75	10,36±0,78	13,74±0,95	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
V	2,43±0,96	4,64±0,23	9,35±0,67	8,46±0,86	9,83±0,67	12,63±0,80	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
VI	1,35±0,85	2,24±0,34	2,27±0,45	6,54±0,97	7,13±0,78	10,36±0,79	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
Среднее	7,37±0,46	5,99±0,65	9,985±0,65	10,38±0,08	9,94±0,98	12,92±0,69	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС показал наличие достоверного различия шкалы SNOT–22 полипов носа между формами заболевания (ч, з, у) в Ia– VIa и Ib– VIb группах. Максимальные значения получены в Ib– VIb группе, минимальные значения получены в Ia– VIa группе. Это показывает более легкое восстановление показателей Th2+ фенотипа и стойкость патологических изменений к терапевтическим эффектам у Th2– фенотипа. В группах I, III, III у Th2– зависимых форм наблюдались более лучшие показатели по сравнению с Th2+. В таблице 151 приведены соответствующие результаты.

Таблица 151 – Показатели шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели шкалы SNOT-22 (баллы) у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	16,98±0,87	19,64±0,89	63,75±0,58	17,76±0,67	17,23±0,45	58,12±0,58	рч<0,001; ру<0,001
II	17,29±0,98	25,4±0,67	60,64±0,69	19,26±0,78	27,76±0,65	61,14±0,69	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
III	15,64±0,79	27,64±0,78	51,75±0,43	21,46±0,89	25,45±0,36	52,43±0,73	рч<0,001; ру<0,001
IV	19,63±0,89	21,34±0,69	49,74±0,34	20,54±0,90	22,23±0,47	50,54±0,24	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
V	16,98±0,86	19,64±0,84	63,75±0,63	17,47±0,56	19,43±0,72	64,23±0,83	рч<0,001; ру<0,001
VI	2,45±0,67	8,4±0,58	11,46±0,34	16,57±0,85	17,68±0,78	60,11±0,84	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
Среднее	14,82±0,68	20,34±0,69	50,18±0,65	18,84±0,78	21,63±0,89	57,76±0,59	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила наличие достоверного различия интерлейкина ИЛ–1α между формами заболевания (ч, з, у) в IIIa, Va, VIa и IIIb, Vb, VIb группах. Максимальное снижение уровня ИЛ–1α получено у VIa (ч,з,у) форм заболевания. В таблице 152 приведены соответствующие результаты.

Таблица 152 – Показатели интерлейкина ИЛ–1α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина ИЛ–1α (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	1,11±0,65	2,09±0,34	3,41±0,57	1,34±0,23	1,46±0,84	2,34±0,12	рз<0,001; ру<0,001
II	0,92±0,64	1,96±0,57	2,93±0,23	0,98±0,34	2,76±0,32	2,54±0,64	рз<0,001;
III	0,87±0,75	1,63±0,86	2,76±0,53	1,11±0,65	1,35±0,54	3,53±0,84	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
IV	0,73±0,34	1,63±0,34	2,42±0,76	1,23±0,76	2,65±0,35	2,67±0,96	рч<0,001; рз<0,001;
V	0,64±0,23	1,01±0,23	1,98±0,45	1,65±0,87	1,97±0,75	2,43±0,26	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001

Продолжение таблицы 152

VI	0,34±0,64	0,29±0,34	0,67±0,34	0,79±0,92	1,14±0,17	1,76±0,73	pч<0,001; pз<0,001; pу<0,001м
Среднее	0,76±0,67	1,43±0,65	2,36±0,12	1,18±0,73	1,88±0,86	2,54±0,49	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявил наличие достоверного различия ФНО–α между формами заболевания (ч, у) в Ia– VIa и Ib– VIb группах. Максимальное снижение уровня ИЛ–1α получено у VIa (ч,з,у) и у VIb(з) форм заболевания. В группах I– V у Th2– зависимых форм наблюдались более лучшие показатели по сравнению с Th2+. В таблице 153 приведены соответствующие результаты.

Таблица 153 – Показатели ФНО–α (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; M±m

Группы	Показатели ФНО–α (пг/мл) в сыворотке у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (а)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	15,65±0,87	13,81±0,12	23,83±0,76	13,46±0,64	14,76±0,35	24,67±0,24	pз<0,001; pу<0,001
II	21,76±0,36	21,45±0,24	24,23±0,64	20,88±0,75	22,45±0,64	25,23±0,35	pз<0,001; pу<0,001
III	18,87±0,74	22,48±0,75	23,26±0,86	19,83±0,86	21,48±0,57	26,26±0,57	pч<0,001; pу<0,001
IV	17,56±0,85	18,19±0,97	22,64±0,44	18,35±0,98	16,19±0,86	24,64±0,68	pч<0,001; pу<0,001
V	15,87±0,77	15,81±0,35	21,83±0,87	16,87±0,35	14,81±0,35	22,83±0,53	pч<0,001; pу<0,001
VI	11,34±0,42	12,23±0,64	13,45±0,12	15,54±0,55	12,42±0,75	20,27±0,47	pч<0,001;pу<0,001м
Среднее	16,84±0,86	17,32±0,75	21,54±0,32	17,48±0,76	17,01±0,68	23,98±0,41	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Изучение результатов лечения пациентов с ХПРС выявило наличие достоверного различия ИЛ– 8 между формами заболевания (ч, з, у) в IIa,VIa и IIb, VIb группах. Максимальное снижение уровня ИЛ–1α получено у VIa (ч,з) и у VIb (ч,з) форм заболевания. В группах I, III, IV, V (ч) достоверных различий между

Th2–, Th2+ формами не наблюдались. В таблице 154 приведены соответствующие результаты.

Таблица 154 – Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	11,46±0,42	11,57±0,56	20,65±0,76	11,54±0,37	13,19±0,97	22,67±0,25	$p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
II	14,24±0,53	14,34±0,45	21,35±0,24	15,65±0,37	18,83±0,68	24,42±0,64	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
III	14,75±0,64	14,54±0,35	18,64±0,35	14,47±0,67	16,83±0,35	24,42±0,75	$p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
IV	12,24±0,75	13,35±0,64	19,23±0,64	12,28±0,68	15,19±0,74	23,67±0,68	$p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
V	11,78±0,86	11,65±0,13	21,75±0,75	11,28±0,86	14,19±0,68	22,67±0,95	$p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
VI	7,35±0,45	9,34±0,22	19,45±0,86	10,82±0,35	12,54±0,36	20,48±0,75	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$ м
Среднее	11,97±0,15	12,46±0,64	20,17±0,97	12,67±0,75	15,12±0,85	23,05±0,87	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; м– ошибка репрезентативности.

Оценка результатов лечения пациентов с ХПРС выявила наличие достоверного различия ИЛ– 5 между формами заболевания (ч, з, у) в IIa, IIIa, VIa и IIb, IIIb, VIb группах. Это показывает более легкое восстановление показателей Th2+ фенотипа и стойкость патологических изменений к терапевтическим эффектам у Th2– фенотипа. Максимальное снижение уровня ИЛ–1α получено у VIa (ч,з) и у VIb (ч,з) форм заболевания. В таблице 155 приведены соответствующие результаты.

Таблица 155 – Показатели ИЛ– 5 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	3,54±0,75	4,54±0,35	9,65±0,23	3,56±0,35	7,34±0,45	12,57±0,75	$p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
II	1,35±0,53	6,43±0,85	13,96±0,54	4,21±0,64	9,43±0,57	14,56±0,68	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
III	1,54±0,64	6,23±0,35	13,34±0,58	4,43±0,57	9,98±0,77	14,34±0,97	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
IV	2,23±0,75	7,54±0,74	11,65±0,63	3,66±0,68	7,45±0,86	12,23±0,86	$p_{ч} < 0,001$; $p_y < 0,001$
V	2,64±0,86	7,76±0,56	11,56±0,57	3,87±0,97	7,23±0,75	12,34±0,46	$p_{ч} < 0,001$; $p_y < 0,001$
VI	1,24±0,42	3,54±0,68	8,97±0,86	2,23±0,08	4,34±0,64	9,78±0,34	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
Среднее	2,09±0,75	6±0,79	11,52±0,52	3,6±0,35	7,62±0,35	12,63±0,23	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m – ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявил наличие достоверного различия ИЛ– 10 между формами заболевания (ч, з, у) в IIa, IVa, Va, VIa и IIb, IVb, Vb, VIb. Максимальное снижение уровня ИЛ–10 получено у VIa (ч) и у VIb (ч) форм заболевания. В таблице 156 приведены соответствующие результаты.

Таблица 156 – Показатели ИЛ– 10 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (a)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	7,89±0,57	13,23±0,53	11,23±0,35	8,23±0,24	14,23±0,13	16,34±0,42	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
II	10,65±0,54	19,76±0,75	17,51±0,24	12,75±0,35	14,76±0,24	14,87±0,35	$p_{ч} < 0,001$; $p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$
III	10,61±0,86	19,73±0,35	15,51±0,31	10,23±0,42	10,24±0,35	12,56±0,86	$p_z < 0,001$; $p_y < 0,001$

Продолжение таблицы 156

IV	7,87±0,79	13,45±0,52	13,87±0,26	9,56±0,35	14,53±0,35	16,34±0,34	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
V	7,89±0,35	13,23±0,36	11,23±0,75	8,35±0,64	15,78±0,57	17,67±0,65	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
VI	3,25±0,24	8,75±0,13	9,34±0,68	4,98±0,57	10,12±0,75	14,45±0,24	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
Среднее	8,03±0,13	14,69±0,35	13,11±0,35	9,01±0,68	13,27±0,74	15,37±0,35	–

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Изучение результатов лечения пациентов с ХПРС выявило наличие достоверного различия ИЛ– 4 между формами заболевания (ч, з, у) в Ia– VIa и Ib– VIb. Максимальное снижение уровня ИЛ–4 получено у VIa (ч,з,у) и у VIb (ч,з) форм заболевания. В таблице 157 приведены соответствующие результаты.

Таблица 157 – Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; M±m

Группы	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ХПРС						
	После лечения 16 недель (а)			После лечения 16 недель (b)			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	5,28±0,2 5	6,65±0,3 6	6,76±0,57	7,46±0,3 5	11,24±0,7 5	13,64±0,7 5	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
II	7,71±0,5 3	8,87±0,5 2	13,01±0,3 5	9,23±0,7 5	13,35±0,3 5	14,57±0,3 2	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
III	7,75±0,7 8	5,46±0,3 6	11,45±0,4 6	9,54±0,6 4	12,46±0,2 4	15,24±0,1 3	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001

Продолжение таблицы 157

IV	6,91±0,35	5,34±0,58	9,76±0,57	8,65±0,86	12,35±0,23	14,35±0,35	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
V	5,92±0,86	4,63±0,75	8,79±0,69	7,75±0,35	11,23±0,64	13,46±0,64	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
VI	3,14±0,53	3,25±0,68	6,87±0,64	6,86±0,57	10,45±0,75	10,68±0,57	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
Среднее	6,11±0,35	5,7±0,97	9,44±0,53	8,24±0,68	11,84±0,86	13,65±0,68	—

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Анализ результатов лечения пациентов с ХПРС выявил наличие достоверного различия в необходимости оперативного лечения (относительной) между формами заболевания (ч, з, у) в Ia– VIa и Ib– VIb. Минимальная необходимость оперативного лечения получена у VIa (ч,з,у) форм заболевания. В таблице 158 приведены соответствующие результаты.

Таблица 158 – Необходимость оперативного лечения (относительная %) у пациентов с Th2+ и Th2– ХПРС после лечения; M±m

Группы	Необходимость оперативного лечения (относительная) у пациентов с ХПРС						Статистический вывод
	После лечения 16 недель (а)			После лечения 16 недель (б)			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
I	11±0,53	19,33±0,34	38,08±0,13	31,08±0,24	32,62±0,35	48,45±0,13	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
II	57,29±0,46	34,79±0,46	59,33±0,24	66,08±0,23	52,66±0,64	62,12±0,24	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001
III	52,66±0,57	31±0,24	56,5±0,35	61,41±0,31	49,41±0,35	59,54±0,53	рч<0,001; рз<0,001; ру<0,001

Продолжение таблицы 158

IV	47,62±0,85	36±0,57	47,29±0,57	38,62±0,42	43,16±0,24	57,25±0,53	pч<0,001; pз<0,001; pу<0,001
V	10,12±0,66	19,33±0,23	38,95±0,64	35,25±0,35	40,95±0,53	52,62±0,75	pч<0,001; pз<0,001; pу<0,001
VI	5,62±0,75	9,33±0,13	9,45±0,57	27,25±0,46	29,7±0,42	43,16±0,32	pч<0,001; pз<0,001; pу<0,001
Среднее	30,7±0,86	24,95±0,35	41,6±0,31	43,28±0,43	41,42±0,57	53,86±0,64	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между формами заболевания (ч,з,у) в группах Ia– VIa и Ib– VIb после лечения; m– ошибка репрезентативности.

Показатели, характеризующие тяжесть течения устойчивых форм в группах Ia–VIa значительно хуже, чем показатели, характеризующие тяжесть течения чувствительных и зависимых форм в группах Ia–VIa. Показатели, характеризующие тяжесть течения устойчивых форм ХПРС после лечения в группах Ib–VIb значительно хуже, чем показатели, характеризующие тяжесть течения чувствительных и зависимых форм ХПРС в группах Ib–VIb. Показатели, характеризующие тяжесть течения устойчивых форм ХПРС после лечения в группах Ib–VIb значительно хуже, чем показатели, характеризующие тяжесть течения устойчивых форм ХПРС в группах Ia–VIa.

Показатели, характеризующие тяжесть ХПРС в группах 2–В, 3–С после лечения значительно хуже чем показатели характеризующие тяжесть течения чувствительных и устойчивых форм ХПРС в группе 1–А. Значения показателей, характеризующие тяжесть течения устойчивых форм ХПРС после лечения в группах Ia–VIa и Ib–VIb сопоставимы с значениями показателей, характеризующих тяжесть течения ХПРС после лечения в группах 2–В, 3–С. Значения показателей, характеризующие тяжесть течения чувствительных и зависимых форм ХПРС после лечения в группах Ia–VIa и Ib–VIb сопоставимы с значениями показателей,

характеризующих тяжесть ХПРС после лечения в группе 1–А. Анализируя выше представленные данные, объективно показана роль коморбидной внутренней патологии (бронхиальной астмы и гипертонической болезни) в результатах лечения хронического полипозного риносинусита при всех схемах лечения ХПРС.

В результате полученных данных у пациентов в группах bTh2– схемы консервативной терапии 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона), 2 дозы 4 раза в день., (800 мкг суточная доза мометазона) имеют более высокую эффективность чем схемы 1 доза 3 раза в день., (300 мкг суточная доза мометазона) и 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

Результаты лечения пациентов по схеме оперативное лечение + 2 дозы 2 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона) сопоставимы с результатом схемы 2 дозы 3 раза в день (600 мкг суточная доза мометазона), 1 доза 4 раза в день., (400 мкг суточная доза мометазона).

8.5 Анализ приверженности при лечении устойчивых форм ХПРС

Комплекс рациональной диагностики и терапии устойчивых форм ХПРС должен основываться на высокой приверженности пациентов к медикаментозной терапии и регулярной возможности медицинского учреждения к обеспечению индукции ремиссии. Для оптимизации мероприятий терапевтического этапа при лечении устойчивых форм ХПРС проводили анализ приверженности лечению пациентов с ХПРС. Приверженность пациентов определённым схемам лечения опосредована собственными затратами пациента на медикаментозную терапию и возможности регулярного получения лечения на базе лечебного учреждения.

Оценка затрат на медикаментозную терапию включала в себя общую оценку стоимости препаратов на лечение одного пациента и сравнительный анализ затрат медикаментозной терапии в исследуемых группах при лечении пациентов с ХПРС. Получены данные, достоверно свидетельствующие о большей финансовой нагрузки на пациента при наличии у него устойчивой формы ХПРС таблица 193.

Таблица 159 – Собственные затраты пациентов на медикаментозную терапию в течение месяца (на одного пациента в руб.)

Группы препаратов	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Топические ГКС	673,54±65,25	673,54±65,25	673,54±65,25
Антибиотики	0	1023,73±32,43	1023,73±32,43
Блокаторы лейкотриеновых рецепторов	0	985,48±43,5	985,48±43,5
Деконгестанты	62,41±3,4	62,41±3,4	62,41±3,4
Устройство для промывания носа	321,35±63,9	321,35±63,9	321,35±63,9
Будесонид	0	0	611,54
Затраты на 1 месяц	1057,3±12,4	3066,51±45,3	3678,05±54,2
Затраты на 4 месяца	4229,2±27,2	12266,04±13,7	14712,2±36,1
Затраты на 6 месяцев	6343,8±35,3	18399,06±45,2	22068,3±56,3
Затраты на 12 месяцев	12687,6±56,2	36798,12±37,2	44136,6±76,2

Возможность медицинского учреждения в регулярном обеспечении индукции ремиссии зависит от экономического результата госпитализации пациента. Получены данные, достоверно свидетельствующие о большей финансовой нагрузки на медицинское учреждение при лечении устойчивой формы ХПРС. Примерные затраты медицинского учреждения на лечение пациента (один случай госпитализации, 7 койко– дней в рублях) представлены в таблице 194.

Таблица 160 –Затраты медицинского учреждения на оперативное лечение пациента (один случай госпитализации, 7 койко– дней в рублях).

Статьи затрат	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Топические ГКС	673,54±34,5	673,54±66,4	673,54±56,2
Антибиотики	1023,73±46,7	1023,73±34,1	1023,73±87,1
Блокаторы лейкотриеновых рецепторов	985,48±35,1	985,48±15,3	985,48±52,1
Деконгестанты	62,41±46,3	62,41±57,3	62,41±34,2
Устройство для промывания носа	321,35±75,1	321,35±42,1	321,35±67,2
Будесонид	611,54±46,1	611,54±35,1	611,54±34,3
Оперативное пособие	9472,02±24,1	13745,43±66,3	38301,02±74,1
Госпитализация	7283,83±46,2	9457,34±79,1	19892,29±41,8
Затраты на 1 госпитализацию	20433,9±55,1	26880,82±34,1	61871,36±73,2
Затраты на 2 госпитализации	40867,8±75,7	53761,64±67,3	123742,72±65,1
Затраты на 3 госпитализации	61301,7±17,4	80642,46±89,2	185614,08±38,3

Получены данные, достоверно свидетельствующие о наличии кассового разрыва уже при первой госпитализации пациента при лечении устойчивой формы ХПРС. Примерные затраты медицинского учреждения на лечение пациента (один случай госпитализации, 7 койко– дней в рублях) представлены в таблице 195.

Таблица 161 – Экономические результаты госпитализации пациентов с гормончувствительной, гормонзависимой, гормонустойчивой формой (из расчета на один случай госпитализации, 7 койко– дней в рублях).

Статьи затрат/доходов	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Госпитализация	20433,9±54,4	26880,82±36,3	61871,36±26,3
Полученный тариф	60 580,92±65,7	60 580,92±37,1	60 580,92±77,3
Разница	40147,02±45,1	33700,1±86,1	–1290,44±25,5
Разница на 2 госпитализации	80294,04±27,3	67400,2±58,3	–2580,88±93,1
Разница на 3 госпитализации	120441,06±78,1	101100,3±79,1	–3871,32±76,3

Получены данные, достоверно свидетельствующие о значительной финансовой нагрузке при использовании в лечении методов ГИБТ. Примерные затраты медицинского учреждения на лечение 10 пациентов с применением ГИБТ представлены в таблице 196.

Таблица 162– Затраты медицинского учреждения на медикаментозную с использованием ГИБТ в течение одного месяца (на 10 пациентов в руб.)

Группы препаратов	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Затраты на 1 месяц	–	220298,18±541	854200,68±728
Затраты на 4 месяца	–	878806,1±763	3416820,72±853

Продолжение таблицы 162

Затраты на 6 месяцев	—	1318211,772±719	5125240,08±481
Затраты на 12 месяцев	—	2636423,45±817	10250480,16±471

Изучая общие затраты медикаментозной терапии в исследуемых группах у пациентов с ХПРС, максимальные затраты отмечены у гормонустойчивой формы. Оценка гормончувствительной и гормонзависимой форм показала сопоставимость результатов, поскольку основные затраты обуславливались использованием базовых схем лечения ПР. Применение моноклональной терапии вызывает значительное повышение стоимости лечения.

8.6 Анализ результатов ретроспективной оценки истории болезни

Оценивали число повторных госпитализаций в течение года после выписки у пациентов с ХПРС различного типа, для расчета затрат здравоохранения на пациентов с разными формами ПР.

Выявлено большое количество повторных обращений среди пациентов с устойчивой формой, по сравнению с чувствительной и зависимой.

Таблица 163 – Частота госпитализаций пациентов с ХПРС в течение года после выписки в зависимости от типа процесса

	Гормончувствительная форма M±SD	Гормонзависимая форма M±SD	Гормонустойчивая форма M±SD
Пациенты	207*	115	125
Однократно	12*	22*	21*
Дважды	5*	11*	13*
Трижды	4*	6*	35*

Продолжение таблицы 163

Не обращались за помощью	186*	76*	56*
Общее количество обращений	34*	62*	102*
Стоимость случая ТФОМС	18 336±2034,2*	25432±3054,1*	30143±3077,1*
Общая стоимость лечения при повторных госпитализациях	623424±31021,2*	1576784±2043,1*	3074586±3012,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ – значимость различий по сравнению с гормончувствительной формой

8.7 Схема оптимального комплекса рациональной диагностики и терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита.

Анализируя результаты лечения коморбидных форм ХПРС и устойчивых форм ХПРС, а также их приверженность лечению, определили рациональный алгоритм диагностики и лечения коморбидных форм ХПРС:

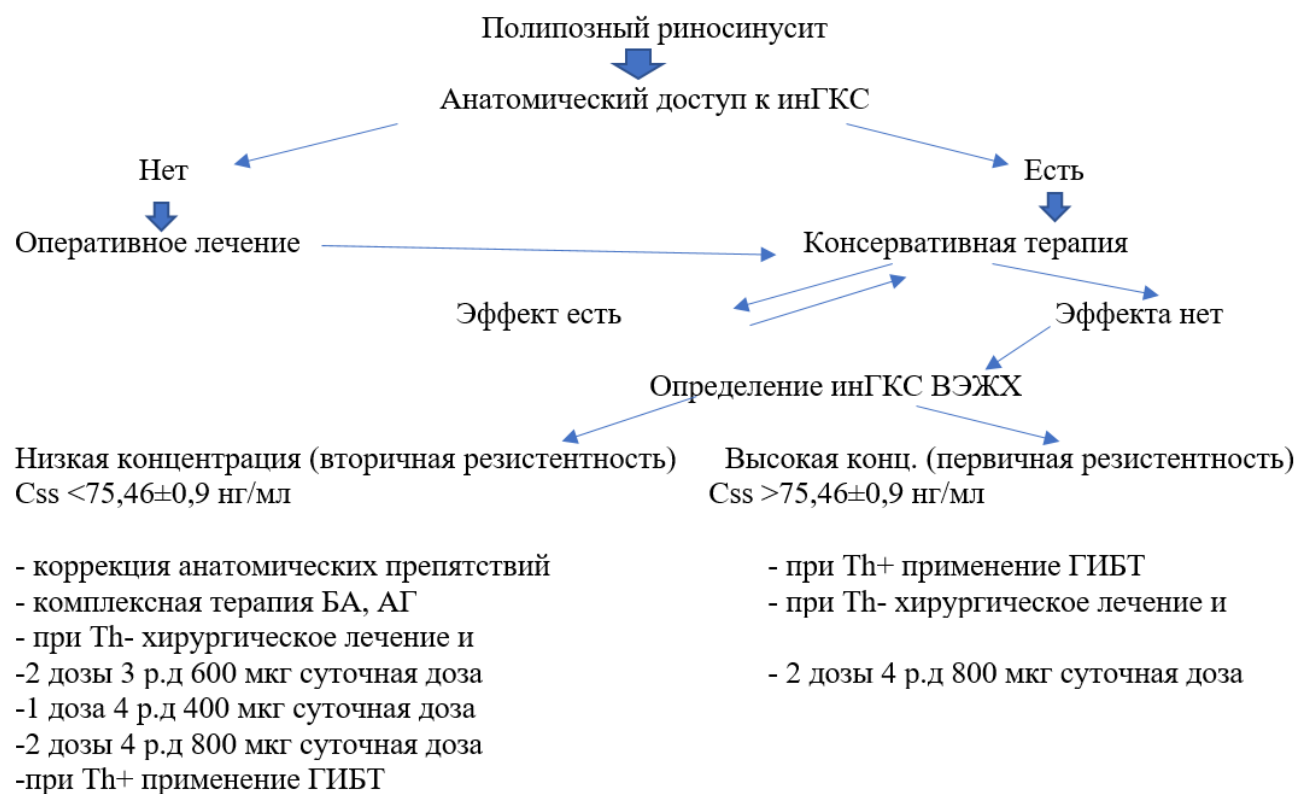


Схема 5 - Алгоритм лечения устойчивых форм ХПРС

Алгоритм лечения устойчивых форм ХПРС: скрининговый дексаметазоновый тест на вторичную устойчивость, подтверждающий тест на концентрацию мометазона фууроата методом ВЭЖХ, терапевтический лекарственный мониторинг инГКС для коррекции лечения.

В настоящее время полипозный риносинусит и астма рассматриваются в рамках теории единых дыхательных путей, которая описывает верхние и нижние дыхательные пути как единое функциональное целое, объединенное эпидемиологическими и патофизиологическими факторами. Многие исследователи показывают, что ХПРС увеличивает риск развития астмы и наоборот, в соответствии с проведенным нами исследованием [Петухова А.Ю. и соавт., 2024; Busse W. W. et al., 2023]. Результаты, полученные в диссертационном исследовании, подтверждают наличие при полипозном риносинусите коморбидных заболеваний также, как и у других исследователей [Лазарева А.М. и соавт., 2023; Carsuza F. et al., 2021]. В нашем исследовании артериальная гипертензия и астма были двумя наиболее частыми сопутствующими заболеваниями среди пациентов с ХПРС, что согласуется с другими исследованиями [Артюшкин С.А. и соавт., 2010; Gullestad L. et al., 2012]. Много работ подтверждают существенную роль аллергического ринита в развитии и прогрессировании ХПРС [Кунельская Н.Л. и соавт., 2015; Ali M. et al., 2018].

Диссертационное исследование показало эффективность генно-инженерной терапии у пациентов с Th2+ формами ХПРС, ее результаты значительно превышают возможности неспецифической иммуносупрессии с помощью инГКС, это согласуется с большинством современных публикаций [Laidlaw T.M. et al., 2021; Lans R. J. et al., 2022]. В тоже время многие исследователи заявляют о недооцененности инГКС, при терапии ХПРС, и необходимости исследования дополнительных возможностей инГКС у пациентов Th2- профиля, ввиду отсутствия возможности применения у них генно-инженерной терапии [McCann M.R. et al., 2024; Mullol J. et al., 2022].

Нами показана возможность снижения нагрузочной дозы инГКС (мометазона фууроата) при базовой терапии полипозного риносинусита при Th2+ и Th2- формах ХПРС с достижением сопоставимых тканевых концентраций мометазона фууроата и результатов оценочных шкал тяжести ХПРС [Pelaia C. et al., 2023; Peters A. T. et al., 2022]. О необходимости развития такого подхода упоминается во многих публикациях. Также показана возможность снижения нагрузочной дозы инГКС при преодолении резистентности устойчивых форм полипозного риносинусита (Th2+ и Th2- формы) с достижением сопоставимых тканевых концентраций мометазона фууроата и результатов оценочных шкал тяжести ХПРС.

Отдельным перспективным направлением терапии полипозного риносинусита является применение усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС и местного применения препаратов генно-инженерной терапии, это отмечается во многих международных исследованиях, посвященных этой теме [Rosso C. et al., 2024; Soler Z. M. et al., 2025].

Поиски дополнительных критериев для назначения и отмены препаратов генно-инженерной терапии у пациентов с Th2+ формами ХПРС являются одной из самых актуальных современных направлений исследований по оториноларингологии [Tajir T. et al., 2024; Torretta S. M. et al., 2022]. Предложенная в исследовании методика лекарственного мониторинга инГКС может оптимизировать использование препаратов генно-инженерной терапии, снижая затраты бюджетного сегмента здравоохранения Российской Федерации [Фомина Д.С. и соавт., 2023; Wu Q. et al., 2021].

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективой разработкой темы проведенного диссертационного исследования является продолжение изучения методов определения концентрации инГКС в интерстициальной ткани при ХПРС (будесонид, флутиказон и т.д.). Также с помощью методики аспирационного пузыря необходимо дальнейшее изучение интерстициальной жидкости с целью уточнения локального иммунного статуса при различных фенотипах ХПРС.

Клиническая исследование усилителей проницаемости слизистой носа для инГКС, даст возможность понизить нагрузочные дозы инГКС с обеспечением более высокой локальной эффективности и биодоступности. Перспективными также являются разработки топического применения генно–инженерных биологических препаратов с целью увеличения локальной концентрации и снижения системной нагрузки на организм пациента.

ВЫВОДЫ

1. Существует достоверная взаимосвязь показателей дыхательной (ОФВ1), сердечно-сосудистой (САД Д), иммунной (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО- α) систем с показателями тяжести изолированного ХПРС (анамнез приема ГКС и хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund- Maskau, уровней эозинофилии и аносмии) и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

2. Вторичная устойчивость к инГКС при коморбидных сочетания ХПРС составляет 78,4% (при изолированном ХПРС 21,6%). Гормонустойчивые формы требуют терапии генно-инженерными биологическими препаратами в 14,54% (25,72% при гормонзависимой форме). Гормончувствительные формы ХПРС (46,3%) не требуют применения генно-инженерной терапии.

3. Использование лекарственного мониторинга позволяет достигнуть ремиссии изолированных и коморбидных форм ХПРС путем повышения интерстициальной концентрации инГКС за счет увеличения кратности их приема (при пониженных или сопоставимых нагрузочных дозах).

4. Использование ипратропия бромиды повышает концентрацию мометазона фууроата до $207 \pm 2,41$ нг/мл (Стах) в эксперименте на тканях пациентов с коморбидными формами ХПРС. Использование мочевины повышает концентрацию мометазона фууроата до $221 \pm 4,13$ нг/мл (Стах). Топическое использование дупилумаба в качестве усилителя проницаемости достоверно повышает концентрацию мометазона фууроата до $188 \pm 2,37$ нг/мл (Стах) в сравнении с изолированной аппликацией мометазона фууроата Стах ($170 \pm 3,92$ нг/мл).

5. В качестве метода преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с ХПРС следует рассматривать следующие схемы дозирования: двойную трехкратную (8.00, 16.00, 24.00) дозу (суточная доза 600 мкг мометазона фууроата; C_i 82 нг/мл; 21 час активности в тканях), одинарную четырехкратную (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) дозу (суточная доза 400 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 119 нг/мл; 24 часа активности в тканях), двойную четырехкратную дозу (суточная доза 800 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 140 нг/мл; 24 часа активности в тканях) а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС или Дупилумаб 300.0 мг, 1 раз в 2 недели (при Th2+ форме ХПРС).

6. Разработанный оптимальный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм ХПРС позволяет избежать появления услуги, реализуемой в убыток для учреждения, как при использовании методов ГИБТ для преодоления устойчивости ХПРС, так и без них.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с коморбидной бронхиальной астмой и гипертонической болезнью при ХПРС, показано проведение комплексного обследования, включающего оценку показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также тест с аспирационным пузырем на концентрацию инГКС ($C_{\max} < 75,46 \pm 0,9$ нг/мл спустя 3 часа после аппликации 50 мкг мометазона фуората).

2. Для преодоления устойчивости Th2-коморбидных форм ХПРС следует применять методику лекарственного мониторинга ГКС или оперативное лечение в комбинации с инГКС. Для преодоления устойчивости Th2+ коморбидных форм ХПРС следует применять методику лекарственного мониторинга ГКС или оперативное лечение в комбинации с инГКС, а при их неэффективности генно-инженерную биологическую терапию.

3. При изолированной форме ХПРС в рамках профилактических мероприятий следует использовать альтернативный режимы для базовой (2 дозы 2 раза в день) схемы дозирования мометазона фуората: 1 доза 3 раза в день, с достижением максимальной концентрации (C_i) 75 нг/мл, 300 мкг - общая суточная доза, 21 час активности в тканях.

4. Для профилактики низкой приверженности терапии инГКС и ГИБТ необходимо начинать систематический контроль полноты и эффективности выполнения рекомендованных лечебно-профилактических мероприятий на амбулаторном этапе первичного звена медицинской помощи.

5. Следует проводить исследования возможности увеличения интерстициальной концентрации инГКС (при пониженных или сопоставимых нагрузочных дозах) путем применения усилителей проницаемости слизистой оболочки для инГКС в целях повышения эффективности терапии ХПРС и снижения нежелательных побочных эффектов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АИРЗ– аспирин–индуцированное респираторное заболевание

АЛТ – аланинаминотрасфераза

АСТ – аспартатаминотрасфераза

АП– аспирационный пузырь

АСТ*– тест по контролю над астмой

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВДП– верхние дыхательные пути

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ– высокоэффективная жидкостная хроматография

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИБТ– генно–инженерная биологическая терапия

ГКС– глюкокортикостероиды

Д – день

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗС –задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иГКС– ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

инГКС– интраназальные глюкокортикостероиды

ИР – инсулинорезистентность

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КЖ– качество жизни

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛС– лекарственное средство

МА– моноклональных антител

МД– микродиализ

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК– мукоцилиарный клиренс

МС – метаболический синдром

мтДНК – митохондриальная ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота

Н – ночь

НАД – никотинамидденуклеотид

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ОМП–околоносовые пазухи

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

сиГКС–системные глюкокортикостероиды

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СОАС– синдромом обструктивного апноэ сна

СРБ – С–реактивный белок

ССЗ – сердечно–сосудистые заболевания

ССС – сердечно–сосудистая система

ТГ – триглицериды

УО – ударный объём

УП– усилители проницаемости

ФВ – фракция выброса

ХПРС– хронический полипозный риносинусит

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД– эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ –эхокардиография

C1q– фактор комплемента

CYP– ферментов семейства P450

EPOS– европейский меморандум по риносинуситу и назальным полипам

EUFOREA– международная некоммерческая организация по снижению бремени аллергии и заболеваний дыхательных путей

FcγIIIA– мембранный белок, продукт гена человека FCGR3A

FcγR– белок, расположенный на поверхности нескольких видов клеток иммунной системы

FENO, ppb (Parts per billion) – концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (миллиардная доля)

GAD–7 – шкала оценки тревоги – генерализованного тревожного состояния

GINA– глобальной инициативой по астме

GR глюкокортикоидный рецептор

HbA1c – гликированный гемоглобин

HIMF– индуцированный гипоксией митогенный фактор

ICER– коэффициент эффективности затрат

IFN–γ– имеризованный растворимый цитокин, который является единственным членом класса интерферонов II типа

IgE– иммуноглобулин E

IL–13Rα1–субъединица рецептора интерлейкина–13

IL–4Rα– рецептор интерлейкина 4

JAK– янус киназа

JAK–STAT– цепь взаимодействий между белками в клетке (сигнальный путь)

LBD– с–концевой домен связывания лигандов

Lund – Maskau– система стадирования синусита на основе компьютерной томографии

MAP–киназа – митоген–активируемая протеинкиназа

МАРК– группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей

МСР–1– цитокин, относится к группе СС–хемокинов (β –хемокинов)

NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

NF–kB – универсальный фактор транскрипции

NMB– чистая денежная выгода

NOX2– NADPH–оксидаза 2

NOX4– NADPH–оксидаза 4

PCSK9– пропротеиновая конвертаза субтилизин–кексинового типа 9

PHQ–9 – опросник для оценки депрессии

QALY– год жизни с поправкой на качество жизни

RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования белков

RAGE– рецепторы индукции секреции цитокинов и хемокинов

ROS – активные формы кислорода

SNOT–22– тест оценки качества жизни у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

STAT6– сигнальный белок и активатор транскрипции 6

STD – вариабельность артериального давления

Th2– – подгруппа Т–клеток

Th2+ – подгруппа Т–клеток

TLR– толл–подобные рецепторы (клеточные рецепторы)

TLR2– толл–подобный рецептор 2 (мембранный белок)

TLR4– толл–подобный рецептор 4 (мембранный белок)

TNF – α – фактор некроза опухоли альфа

VCAM–1– белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеенко, С.И. Молекулярные механизмы нарушений мукоцилярного клиренса у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / С. И. Алексеенко, В. В. Дворянчиков, С. А. Артюшкин // Российская ринология. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 274–280.
2. Аллерген–специфическая иммунотерапия методом интраназального введения аллергена в смеси с фосфолипидным адьювантом / Т. В. Ковалевская–Кучерявенко [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2011. – Т. 1, №. – С. 178–179.
3. Аллергический ринит как одна из граней поллиноза (диагностика и лечение) / Н. Л. Кунельская, Ю. В. Лучшева, Г. Н. Изотова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 28–34.
4. Арефьева, Н.А. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации / Н.А. Арефьева, В.В. Вишняков, С.Г. Вахрушев. – Москва, 2010. – 17 с.
5. Арипова, М.Л. Оптимизация хирургического метода лечения и послеоперационного ведения больных с хроническим полипозным риносинуситом / М.Л. Арипова, Т.Р. Халимова // Российская оториноларингология. – 2015. – Т.1, № 1. – С. 11–15.
6. Артюшкин, С. А. Хронический полипозный риносинусит как причина предпатологических изменений насосной функции сердца / С.А. Артюшкин, Д.И. Святков // Российская оториноларингология. – 2009. – Т.5, №42. – С.3–8.
7. Артюшкин, С.А. Расстройства кровообращения, вызванные хроническим полипозным риносинуситом / С.А. Артюшкин // Автореф. Дис. док. мед.наук. – Санкт–Петербург, 2010. –38с.
8. Артюшкин, С.А. Хронический полипозный риносинусит как фактор снижения вариабельности сердечного ритма у лиц без явной патологии и больных гипертонической болезнью / С.А. Артюшкин, Д. И. Святков, В.Ю. Шанин // Российская оториноларингология. 2007. Т.1, №5. С. 28–32.

9. Афлитонов, М. А. Патоморфология фармакорезистентности хронического риносинусита / М. А. Афлитонов, Е. Г. Стрельникова, А. Н. Горшков // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 396–403.
10. Афлитонов, М.А. Верификация и лечение резистентных форм хронического полипозного риносинусита на фоне полиморбидной сердечно–сосудистой патологии / М.А. Афлитонов, С.А. Артюшкин, С.А. Парцерняк, А.Н. Мироненко, А.С. Парцерняк, С.Ю. Наумов, Е.В. Безрукова, А.А. Топанова // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т.9, №2. – С.90–96.
11. Баранов, А.А. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом / А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 5, № 12. – 589 с.
12. Баранова, Н. И. Изучение эффективности терапии интерфероном гамма и оценка его влияния на уровень цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Н. И. Баранова, Л. А. Ащина, Н. А. Шкурова // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 4. – С. 561–567.
13. Баранова, Н.И. Роль полиморфных вариантов генов IL–1 β , TNF– α , IL–10, IL–17, IL–4 в патогенетических механизмах формирования полипозного риносинусита / Н. И. Баранова, В. А. Молотилев, Л. А. Ащина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 57–61.
14. Батырбеков, И.З. Ригидность сосудистой стенки и интерлейкины у больных артериальной гипертензией и коморбидными заболеваниями. / И. З. Батырбеков, А. А. Кадырбаева, Ж. А. Муркамилова // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 7 (59). – С. 112–113.
15. Безрукова, Е.В. Выявление зависимости между морфологическими изменениями в полипозной ткани и концентрацией некоторых цитокинов в носовом секрете / Е.В. Безрукова, Н. М. Хмельницкая // Российская оториноларингология. – 2013. – Т.5, №66. – С.14–18.
16. Безшапочный, С. Б. Эпителиальный покров назальных полипов /С. Б. Безшапочный, Ю. А. Гасюк, В. А. Балинский// Оториноларингология. Восточная

европа. –2013. – Т.3, №12. – С.20–28.

17. Белевитин, А.Б. Вегетативная регуляция, состояние и реактивность кровообращения при хронических полипозных риносинуситах и онкологических заболеваниях третьей–четвертой стадии / А.Б. Белевитин, С.А. Артюшкин, Д.И. Святков, В.А. Тарасов, В.К. Артюшкина// Вестник Российской Военно–медицинской академии. –2009. – Т.4, №28. – С.7–11.

18. Белевитин, А.Б. Хронический полипозный риносинусит как фактор прогрессирования расстройств кровообращения у больных первичной артериальной гипертензией / А.Б. Белевитин, Ю.К. Янов, С.А. Артюшкин, Д.И. Святков // Вестник Российской Военно–медицинской академии. – 2009. – Т.1, №25. – С.19–21.

19. Бицаева, А.В. Анализ госпитализированной заболеваемости и оценка деятельности лор отделения многопрофильного стационара / А.В. Бицаева, В.И. Попадюк // Вестн. Рос. ун–та дружбы народов, Сер. Медицина. – 2012. – Т.1, № 4. – С. 110.

20. Богданова, Н.Л. Рациональный выбор биохимического маркера в когортном исследовании. / Н. Л. Богданова, Н. Г. Гуманова, В. А. Метельская // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 11. – С. 68–75.

21. Бойко, Н. В. Течение хронического риносинусита с синуситом у пациентов с эозинофильной астмой на фоне лечения. / Н. В. Бойко, Э. В. Чурюкина, О. Е. Лодочкина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 103–109.

22. Бойко, Н.В. Оценка качества жизни у больных с хроническом риносинуситом / Н.Э. Мадаминава, З.К. Нарбоев, А.О. Улмасов, Б.Б. Улмасов // Новый день в медицине. – 2020. – Т.1, №4. – С.438–440.

23. Бойко, Н.В. Эффективность длительного применения препарата на основе моноклональных антител у больного астмой и коморбидным полипозным риносинуситом. / Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, О. Е. Лодочкина // Российская ринология. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 224–229.

24. Бойко, Н.В. Эффективность реслизумаба в лечении астмы и коморбидного

хронического риносинусита с полипами / Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, О.Е. Лодочкина, В.В. Киселев, В.В. Быкова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т.14, №6. – С.22–27.

25. Болдуева, С.А. Синдром Коуниса 1 типа: повторные инфаркты миокарда у пациентки с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием. Клинический случай. / С. А. Болдуева, И. В. Ярмош, В. М. Гузева // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S2. – С. 19–26.

26. Болознева, Е.В. Алгоритм хирургического лечения пациента с тяжелой формой тотального полипозного полисинусита / Е. В. Болознева, С. А. Карпищенко, В. Е. Павлов // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 43–47.

27. Будковая, М.А. Комплексный подход при лечении впервые выявленных и рецидивирующих полипозных риносинуситах / М.А. Будковая // Российская оториноларингология. – 2015. – Т.1, № 1. – С. 18–26.

28. Будковая, М.А. Опыт применения биологической терапии у пациентов с полипозным риносинуситом на этапе предоперационной подготовки / М. А. Будковая, С. А. Реброва // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 13. – С. 22–27.

29. Будковая, М.А. Патогенетическое обоснование лечения полипозного риносинусита / М.А. Будковая, Г.П. Захарова // Рос. оторинолар. – 2016. – Т.2, №81. – С.13–21.

30. Будковая, М.А. Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других Т2-ассоциированных иммунно-опосредованных воспалительных заболеваниях / М. А. Будковая, С. В. Рязанцев, В. В. Дворянчиков // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 18. – С. 16–20.

31. Будковая, М.А. Полипозный риносинусит как первый этап в развитии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом / М. А. Будковая, С. А. Реброва // Российская ринология. – 2024. – Т. 32, № 2. – С. 157–166.

32. Будковая, М.А. Полипозный риносинусит: от радикализма к прицельному воздействию на механизмы воспаления / М. А. Будковая, В. В. Дворянчиков, С. В. Рязанцев // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 18. – С. 22–25.

33. Будковая, М.А. Случай длительной ремиссии после отмены биологической терапии у пациента с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом / М. А. Будковая, С. В. Рязанцев, С. А. Реброва // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89, № 6. – С. 99–106.
34. Букреев, И.С. Изучение влияния различных интраназальных лекарственных средств на микроциркуляторное русло слизистой оболочки полости носа при помощи лазерной доплеровской флоуметрии / И.С. Букреев // Соврем. проблемы науки и образования. – 2012. – Т.1, № 6. – С. 230–231.
35. Варюшина, Е. А. Исследование локального воспалительного ответа при разных формах хронического полипозного риносинусита. / Е. А. Варюшина, Е. В. Безрукова, Е. В. Воробейчиков // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 539–552.
36. Гаджимирзаев, Г.А. Современные представления по тактике лечения аллергического ринита и риносинусита, ассоциированных с бронхиальной астмой. Аналитический обзор и собственный опыт / Г.А. Гаджимирзаев, В.Н. Тулкин, Р.Г. Гаджимирзаева // Рос. оториноларингология. – 2015. – Т.1, № 4. – С. 28–34.
37. Гаспарян, А.А. Полипозный риносинусит у пациентов с бронхиальной астмой / А.А. Гаспарян // Астма и аллергия. – 2020. – Т.1, №4. – С.17–19.
38. Гилялов, М.Н. Функциональные нарушения вегетативной нервной системы при патологии носа и околоносовых пазух / М.Н. Гилялов, Ш.М. Исмагилов // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 4. – С. 18–21.
39. Голованов, И. И. Гистологические особенности полипов носа / И. И. Голованов, А. П. Миренков – // Синергия Наук. – 2019. – № 32. – С. 1132–1136.
40. Григорьева, Е.В. "трудный" пациент с Т2–ассоциированными заболеваниями в общеврачебной практике / Е.В. Григорьева, Н.В. Григорьева // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2024. – Т.1, №1. – С.19–25.
41. Губарева, А.М. Эффективность меополизумаба в лечении тяжелой астмы со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей (описание клинических случаев) / А. М. Губарева, С. В. Федосенко, Д. А.

- Винокурова // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – Т. 14, № 1 (75). – С. 15–22.
42. Дворянчиков, В.В. Метаболомические исследования при хроническом риносинусите: обзор клинических перспектив. / В. В. Дворянчиков, О. В. Кокорина, Р. Р. Ачба // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 3 (124). – С. 62–68.
43. Демко, И.В. Особенности ведения пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом. / И. В. Демко, Е. А. Собко, А. Ю. Крапошина // Практическая пульмонология. – 2023. – № 1. – С. 11–16.
44. Демко, И.В. Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом / И. В. Демко, Е. А. Собко, Н. А. Шестакова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 18. – С. 100–106.
45. Добрецов, К.Г. Морфологическая оценка слизистой оболочки полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / К. Г. Добрецов, С. В. Макаревич // Российская ринология. – 2016. – Т.24, №3. – С.13–16.
46. Добрынин, К.Б. Изменения состояния микрофлоры кишечника, гемостаза и реологии крови при полипозном риносинусите / К.Б. Добрынин // Успехи современной науки. – 2017. – Т.1, №8. – С.35–38.
47. Добрынин, К.Б. Особенности проведения комплексной медицинской реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом, ассоциированным с атопическим дерматитом / Т.Г. Пелишенко, Л.С. Круглова, С.Н. Нагорнев // Российский журнал реабилитационной медицины. – 2023. – Т.3, №8. – С.14–25.
48. Дынева, М.Е. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения/ М.Е. Дынева, О.М. Курбачёва, Е.Л. Савлевич // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т.15, №1. – С.16–25.
49. Дынева, М.Е. Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой / А.М. Коркмазов, М.А. Ленгина, М.Ю. Коркмазов, Н.В. Корнова // Медицинский совет. – 2024. – Т.18, №9. – С.38–46.
50. Дынева, М.Е. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной

астмы и полипозного риносинусита / М. Е. Дынева, Г. Э. Аминова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 18–31.

51. Дынева, М.Е. Механизмы патогенеза и биологической терапии хронического полипозного риносинусита (обзор литературы) / М.А. Дементьева, О.П. Гумилевская, Б.Ю. Гумилевский // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – Т.31, №3. – С.23–28.

52. Дынева, М.Е. Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения / Р.А. Ларин, П.П. Мокеева, А.С. Гришин // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т.88, №2. – С.51–58.

53. Дюкова, И.А. Комбинированный подход в лечении больных с хроническим полипозным риносинуситом / И. А. Дюкова, А. П. Ястремский, А. В. Володеев // Российская оториноларингология. – 2024. – Т. 23, № 2 (129). – С. 25–30.

54. Егоров, В.И. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения / В.И. Егоров, Е.Л. Савлевич // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44, №7. – С.850–856.

55. Затолока, П. А. Оценка влияния хронической оториноларингологической патологии на качество жизни человека / П. А. Затолока // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 455–462.

56. Золотова, Т.В. Структурно–патогенетические аспекты антрохоанальных полипов / Т.В. Золотова // Российская ринология. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 29 – 32.

57. Иванов, М.О. Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития полипозного риносинусита / М. О. Иванов, Е. В. Егорова, Е. В. Фефелова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 93. – С. 83–90.

58. Иванченко, О.А. Эпидемиология хронического риносинусита: результаты многоцентрового опроса взрослой популяции / О.А. Иванченко, А.С. Лопатин // Рос. ринология. – 2013. – Т.1, № 3. – С. 16–18.

59. Изучение полиморфизмов генов цитокинов IL5, IL1 и TNF-а в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу / А.С. Левченко,

- и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т.4, №. 4, – С. 10–19.
60. Ильинская, Е.В. Особенности ультраструктуры эпителия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при хроническом полипозном и полипозно–гнойном риносинусите / Е.В. Ильинская, Г.П. Захарова // Рос. ринология. – 2013. – Т.1, № 5. – С. 8–13.
61. Казмерчук, О.В. Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии. / О. В. Казмерчук, Е. А. Собко, И. В. Демко // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 4. – С. 586–591.
62. Каляпин, Д. Д. Использование внутриносовых спейсеров и имплантов для лечения хронического полипозного риносинусита / Д. Д. Каляпин – // Российская оториноларингология. –2018. – Т.1, № 92. – С. 59– 64.
63. Карпищенко, С.А. Технические аспекты лазерной полипотомии / С. А. Карпищенко, М. А. Рябова, Н. А. Шумилова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 4–11.
64. Касьянова, Т.Р. Дупилумаб в лечении бронхиальной астмы и хронического полипозного риносинусита / Т. Р. Касьянова, Ж. М. Кенесариева, Е. А. Ковалева // Практическая пульмонология. – 2023. – № 2. – С. 64–69.
65. Касьянова, Т.Р. Применение таргетной терапии у пациентов с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом. / Т. Р. Касьянова, Ж. М. Кенесариева, Е. А. Ковалева // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 26. – С. 22–24.
66. Ким, И.А. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа / И. А. Ким, Е. В. Носуля, Д. Р. Рагимова // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 1. – С. 81–86.
67. Кирдеева, А. И. Особенности эндотипирования и фенотипирования хронического риносинусита / А. И. Кирдеева, С. Я. Косяков // Российская ринология. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 58–63.
68. Княжеская, Н.П. Стероидозависимая бронхиальная астма и генно–инженерная биологическая терапия: фокус на бенрализумаб / Н. П. Княжеская, А. С. Белевский, А. С. Качнова // Практическая пульмонология. – 2024. – № 1. – С. 3–

10.

69. Кобылянский, В.И. Сравнительный анализ некоторых подходов к исследованию и методов оценки мукоцилиарного клиренса (аналитический обзор) / В.И. Кобылянский // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 8. – С. 484–488.

70. Козлов, В.С. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению / В.С. Козлов, Е.Л. Савлевич // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т.80, №4. – С.95–99.

71. Козлова, Я.И. Иммунологические маркеры воспаления у больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. / Я. И. Козлова, Е. В. Фролова, А. Е. Учеваткина // Врач. – 2021. – Т. 32, № 10. – С. 74–79.

72. Комашко, Н.А. Патоморфология назального полипоза на фоне бронхиальной астмы / Н.А. Комашко, В.И. Ванченко, М.М. Багрий // Рос. ринолог. – 2013. – Т.1, №2. – с. 66 – 67.

73. Кондратьева, Е.И. Классификация первичной цилиарной дискинезии / Е. И. Кондратьева, С. Н. Авдеев, Т. А. Киян // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 6. – С. 731–738.

74. Коркмазов, А.М. Влияние таргетной терапии на качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом и коморбидной бронхиальной астмой / А. М. Коркмазов, М. А. Ленгина, М. Ю. Коркмазов, Н. В. Корнова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 9. – С. 38–46.

75. Коркмазов, М. Ю. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов / М. Ю. Коркмазов, М. А. Ленгина, И. Д. Дубинец // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 24–34.

76. Коркмазов, М.Ю. Трансформация слизистой оболочки полости носа при полипозном риносинусите в зависимости от длительности применения интраназальных кортикостероидов / М.Ю. Коркмазов, И.Д. Дубинец, А.С. Белошангин // Рос. ринолог. – 2013. – Т.1, №2. – с. 68 – 69.

77. Кошель, И. В. Интраоперационная кровоточивость у пациентов с

хроническим аспиринассоциированным полипозным риносинуситом / И. В. Кошель // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т.6. – № 2. – С. 160–169.

78. Круглова, Л.С. "трудный" пациент с Т2–ассоциированными заболеваниями в общеврачебной практике / Л.С. Круглова, Т.Г. Пелишенко, С.Н. Нагорнев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2024. – Т.23, №1. – С.44–56.

79. Круглова, Л.С. Отдалённые результаты комплексной медицинской реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом, ассоциированным с коморбидной патологией / Л. С. Круглова, Т. Г. Пелишенко, С. Н. Нагорнев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 44–56.

80. Крылов, И.А. Нарушения бронхокинетики и мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ / И.А. Крылов, Н.Д. Бунятян, А.А. Карабиненко, Д.Б. Утешев // Рус. мед. журн. – 2010. – Т.1, № 9. – 530–531 с.

81. Крысанов, И.С. Социально–экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба / И.С. Крысанов, В.С. Крысанова, В.Ю. Ермакова // Качественная клиническая практика. – 2021. – Т.1, №3. – С.16–30.

82. Крюков, А.И. Влияние хронической носовой обструкции на мозговой кровоток и оксигенацию крови / А.И. Крюков, М.В. Тардов, А.О. Секерина // Материалы XI конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». 2012 г. С. 177.

83. Крюков, А.И. Моноклональные антитела в терапии рецидивирующего полипозного риносинусита. / А. И. Крюков, А. В. Гуров, Д. С. Фомина // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 3. – С. 116–117.

84. Крюков, А.И. Применение препаратов моноклональных антител в терапии пациентов с рецидивирующим полипозным риносинуситом / А.И. Крюков, А.В. Гуров, Д.С. Фомина, А.С. Товмасян, Г.К. Рабаданов // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т.89, №4. – С.90–91.

85. Крюков, А.И. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса / А.И. Крюков, Г.Ю.

- Царапкин, С.Г. Романенко [и др.] // Рос. ринология. – 2017. – Т.1, № 1. – С. 3–6.
86. Крюков, А.И. Реологические свойства назального секрета. методы направленного воздействия / А.И. Крюков, А.В. Артемьева–Карелова // Рос. оториноларингология. – 2013. – Т.6, № 67. – С. 87–91.
87. Крюков, А.И. Хроническое затруднение носового дыхания: влияние степени назальной обструкции на мозговой кровоток \А.И. Крюков, М.В. Тардов, А.О. Секерина// Российская оториноларингология. – 2013. – Т.3, №64. – С.93–99.
88. Кузубова, Н.А. Т2–ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент / Н.А. Кузубова, О.Н. Титова // Медицинский совет. – 2020. – Т.17, №1. – С.57–64.
89. Курбачева, О.М. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом / О. М. Курбачева, М. Е. Дынева, И. П. Шиловский // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 7–19.
90. Курбачёва, О.М. Полипозный риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой: клинические особенности и клеточная характеристика локального и системного воспаления / О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева, И.П. Шиловский // Российский аллергологический журнал. – 2020. – Т.17, №1. – С.32–49.
91. Куржупова, Е.О. Эффективность длительного применения препарата на основе моноклональных антител у больного астмой и коморбидным полипозным риносинуситом / Е.О. Куржупова, А.С. Левченко, О.Ю. Мезенцева // Естественные и технические науки. – 2022. – Т.1, №5. – С.119–122.
92. Кушхова, Д.Х. Анализ показателей эндогенных биомаркеров и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / Д. Х. Кушхова, И. Х. Гелястанов, Д. Э. Османова // Интернаука. – 2023. – № 38–1 (308). – С. 44–50.
93. Кушхова, Д.Х. Показатели цитокиновых маркеров у пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями / Д. Х. Кушхова, З. А. Камбачокова, С. И. Мизиев // Антибиотики и химиотерапия. – 2024. – Т. 69, № 3–4. – С. 58–61.
94. Лаберко, Е.Л. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы) / Е.Л. Лаберко, М.Р. Богомильский // Вестн. Рос. гос.

мед. ун-та. – 2015. – Т.1, № 1. – С. 60– 64.

95. Лаврова, О.В. Фенотипы бронхиальной астмы у женщин детородного возраста. / О. В. Лаврова, М. А. Петрова, Л. В. Георгиева // Врач. – 2021. – Т. 32, № 11. – С. 45–49.

96. Лазарева, А.М. Теории патогенеза полипозного риносинусита и астматической триады. / А. М. Лазарева, О. А. Коленчукова, С. В. Смирнова // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 6. – С. 73–80.

97. Ларин, Р.А. Опыт биологической терапии при тяжелых формах хронического полипозного риносинусита в условиях регионального здравоохранения / Р. А. Ларин, П. П. Мокеева, А. С. Гришин // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 2. – С. 51–58.

98. Ленгина, М.А. О нежелательных явлениях таргетной терапии полипозного риносинусита / М. А. Ленгина, М. Ю. Коркмазов, И. А. Карпов, Д. А. Учаев // Российский иммунологический журнал. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 157–162.

99. Ленгина, М.А. Экскурс в историю моноклональных антител, возможности их использования у лиц с полипозным риносинуситом и тяжелой формой бронхиальной астмы в анамнезе / М. А. Ленгина, Н. В. Корнова, А. М. Коркмазов // Российская оториноларингология. – 2024. – Т. 23, № 5 (132). – С. 94–106.

100. Магомедов, М.М. Функциональное состояние слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух после радикальных и малоинвазивных хирургических вмешательств / М.М. Магомедов, Д.Ф. Зейналова, А.Е. Старостина // Вестн. оториноларингологии. – 2016. – Т.1, № 2. – С. 88–92.

101. Мачарадзе, Д.Ш. Три заболевания T2-воспаления у подростка: астма, эозинофильный эзофагит и хронический полипозный риносинусит (клинический случай) / Д.Ш. Мачарадзе, Б.Г. Кулумбеков // Астма и аллергия. – 2022. – Т.1, №3. – С.34–41.

102. Машкова, Т.А. Клинико-лабораторная оценка назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом / Т.А. Машкова, А.В. Мальцев // Рос. оториноларингология. – 2015. – Т.1, № 6. – С. 43–46.

103. Мезенцева, О.Ю. Роль биопленок в патогенезе хронического синусита / О.Ю.

Мезенцева, А.А. Воробьева, О.А. Медведева // Рос. ринология. – 2013. – Т.1, № 2. – С. 44–45.

104. Мельник, А.М. Патологические основы диагностики и лечения полипозных риносинуситов: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: / Мельник Александр Михайлович; [Место защиты: ФГБВОУ ВО «Военно–медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации], 2019.

105. Мигачева, Н.Б. Редкий клинический случай сочетания у ребенка респираторной аллергии с синдромом цилиарной дисфункции / Н. Б. Мигачева, Т. В. Сушкова, Т. И. Каганова // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 32. – С. 32–37.

106. Моисеева, Ю.П. Биологическая терапия – новые возможности лечения Т2–индуцированного полипозного риносинусита / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – № S1. – С. 44–47.

107. Моисеева, Ю.П. Динамическое наблюдение за больными полипозным риносинуситом / Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов // Вестник оториноларингологии. 2020. – Т. 1, № 2. – С. 58–62

108. Моисеева, Ю.П. Новые возможности лечения пациентов с неконтролируемым течением полипозного риносинусита дупилумабом: клинический случай / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов, С. Я. Косяков // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 5. – С. 70–76.

109. Наумова, В.В. Анти–IL–4,13–стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжелой бронхиальной астмой / В. В. Наумова, Д. В. Киселева, Е. К. Бельтюков // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 435–446.

110. Наумова, В.В. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: фенотипирование пациентов и алгоритм выбора генно–инженерного биологического препарата / В. В. Наумова, К. А. Зыков, Р. Валента, О. П. Ковтун // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 20. – С. 82–91.

111. Нижегородова, Д.Б. Цитокиновое микроокружение слизистых оболочек в условиях иммунопатологии / Д. Б. Нижегородова, Г. И. Иванчик, Н. А. Морозова, А. М. Старостин, Ж. В. Колядич, М. М. Зафранская // Медико–биологические проблемы жизнедеятельности. – 2024. – № 1 (31). – С. 104–111.
112. Носуля Е. В. Микрогемодинамические нарушения у больных полипозным риносинуситом по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы \Е.В. Носуля, И. А. Ким, А. А. Худоногов// Рос.ринол. –2006. – Т.1, №1. –С.13–14.
113. Овчинников, А.Ю. Современный взгляд на диагностику и лечение полипозного риносинусита / А. Ю. Овчинников, М. А. Эдже, И. Р. Ибраеян, М. Н. Потемкин // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 16. – С. 20–27.
114. Овчинников, А.Ю. Эффективность топических глюкокортикостероидов у больных полипозным риносинуситом. / А. Ю. Овчинников, М. А. Эдже, М. Н. Потемкин // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 124–132.
115. Озерская, И.В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина // Лечащий врач: медицинский научно–практический журнал. – 2011. – Т.1, № 9. – С. 17–20.
116. Озерская, И.В. Факторы, влияющие на состояние цилиарного эпителия и мукоцилиарный клиренс / И.В. Озерская, Н.А. Геппе // Пульмонология и оториноларингология. – 2011. – Т.1, № 2. – С. 24–28, 52–53.
117. Оценка состояния мерцательного эпителия слизистой оболочки носа после оперативного лечения хронического синусита в детском возрасте / С.И. Алексеенко, С.А. Артюшкин, А.В. Андрианов [и др.] // Материалы II Всероссийского конгресса НМАО России (Сочи, 21–23 ноября 2018 г.). – Санкт–Петербург: «ПолифорумГрупп», 2018. – С. 6–7.
118. Павлуш, Д.Г. Локализация NO–синтазы и малых апоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите / Д. Г. Павлуш, Н. Ю. Матвеева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 63–69.
119. Паршина, В.А. Роль глюкокортикоидного рецептора бета в развитии резистентности к глюкокортикоидам / В. А. Паршина, А. Г. Кадушкин, А. Д.

Таганович // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 382–394.

120. Патент № 2479844 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. способ определения тактики превентивной терапии глюкокортикостероидами у больных полипозным риносинуситом: № 2012123610/15: заявл. 07.06.2012: опубл. 20.04.2013 / С. Н. Шатохина, В. М. Свистушкин, А. В. Широкая, Н. М. Захарова; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно–исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

121. Пелишенко, Т.Г. Применение международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом, ассоциированным с бронхиальной астмой / Т. Г. Пелишенко, С. Н. Нагорнев, Л. С. Круглова // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. – 2024. – № 2. – С. 35–45.

122. Пелишенко, Т.Г. Реализация персонализированного подхода к применению методов медицинской реабилитации пациентов с полипозным риносинуситом, ассоциированным с бронхиальной астмой / Т. Г. Пелишенко, Л. С. Круглова, С. Н. Нагорнев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 175–188.

123. Передельская, М.Ю. Клиническая ремиссия при бронхиальной астме. / М. Ю. Передельская, Н. М. Ненашева, О. В. Себекина // Практическая пульмонология. – 2023. – № 1. – С. 3–10.

124. Перельман, Н. Л. Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой / Н. Л. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 84. – С. 8–14.

125. Пестова, Р.М. Маски полипозного риносинусита / Р.М. Пестова, Е.Е. Савельева, Р.А. Шарипов, Д.Н. Богоманова // Наука и инновации в медицине. – 2018. – Т.1, №1. – С.41–43.

126. Пестова, Р.М. Особенности ведения пациентов с бронхиальной астмой в

сочетании с хроническим полипозным риносинуситом / И.И. Демко, Е.А. Собко, А.Ю. Крапошина, О.В. Казмрчук // Наука молодых. – 2019. – Т.7, №3. – С.415–422.

127. Пестова, Р.М. Сложный полипозный риносинусит / Р.М. Пестова, Е.Е. Савельева, Л.Ф. Азнабаева, Р.Р. Дашкин // Наука молодых. – 2019. – Т.7, №3. – С.415–422.

128. Петров, В.В. Состояние муконазального гомеостаза при воздействии сероводородосодержащих поллютантов / В.В. Петров, Д.Л. Теплый // Естеств. науки. – 2017. – Т.3, №60. – С. 61–68.

129. Петухова, А.Ю. Эозинофилия крови у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом, получающих лечение дупилумабом / А. Ю. Петухова, А. С. Громов, Р. В. Соловьев // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 3. – С. 303–308.

130. Пискунов, Г. З. Полипозный риносинусит / Г. З. Пискунов. – М. ГЭОТАРМедиа, 2016. – 96 с.

131. Пискунов, Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – 3–е изд., доп. – М.: ООО «Медицинское информированное агентство», 2017. – 750с.

132. Пискунов, Г.З. Клинические фенотипы полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов // Российская ринология. – 2019 – Т.27, №4. – С.224–231.

133. Пискунов, Г.З. Роль нарушений внутриносовых структур в развитии полипозного риносинусита / Г.З. Пискунов, Б.А. Абдулаев, И.А. Ким // Рос. ринология. – 2014. – Т.1, № 4. – С. 13–20.

134. Пискунов, Г.З. Физиологическое и патофизиологическое обоснование функциональной риносинусохирургии / Г.З. Пискунов // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2018. – Т.24, №1. – С.23– 28.

135. Пискунов, Г.З. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух / Г.З. Пискунов // Рос. ринология. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 51–57.

136. Поляков, Д. П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков / Д. П. Поляков // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 11, № 17. – С. 94–98.

137. Поляков, Д. П. Хирургическое лечение хронических полипозно – гнойных

риносинуситов у детей с муковисцидозом / Д. П. Поляков, О. В. Карнеева, П. И. Белафина // Вестник клинической больницы № 51. – 2017. – Т. 5. – S1. – С. 35.

138. Поляков, Д.П. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. / Д. П. Поляков, А. А. Погодина, Е. И. Кондратьева // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 3 (124). – С. 86–92.

139. Поляков, Д.П. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 2. – С. 207–215.

140. Рязанцев, С.В. Исторические и современные аспекты лечения хронического полипозного риносинусита \С.В.Рязанцев, В.К. Артюшкина, М.А. Будковая // Доктор.Ру. 2013. № 8 (86). С. 9–13

141. Рязанцев, С.В. Современные аспекты системной кортикостероидной терапии у больных хроническим полипозным риносинуситом / С.В. Рязанцев, В.К. Артюшкина, П.В. Начаров, М.А. Лаптиёва // Рос. оториноларингология. – 2013. – Т.1, № 2. – С. 114–121.

142. Савлевич, Е.Л. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации / Е. Л. Савлевич, Л. Е. Гаганов, А. Н. Герасимов // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи". – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 15–24.

143. Савлевич, Е.Л. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом / Е.Л. Савлевич, О.М. Курбачева // Медицинский совет. – 2019. – Т.1, №20. – С.38–43.

144. Савлевич, Е.Л. Полипозный риносинусит: возможности противовоспалительной терапии / Е. Л. Савлевич, Н. В. Есакова, В. И. Егоров // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 5 (126). – С. 100–110.

145. Савлевич, Е.Л. Цитокиновый профиль ткани носовых полипов и клиническая характеристика пациентов с разной степенью медикаментозного контроля и тяжести течения полипозного риносинусита / Е. Л. Савлевич, Е. В. Любимова, А. В. Зурочка // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 533–544.
146. Сивохин, Д.А. Применение дупилумаба в комплексной терапии полипозного риносинусита и бронхиальной астмы. / Д. А. Сивохин, Е. С. Щенникова, В. В. Роюк // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 7. – С. 203–208.
147. Соболев, В.П. Роль интраназальной стероидной терапии в лечении полипозного синусита / В. П. Соболев, Д. Б. Биданова // Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 74–80.
148. Стагниева, И.В. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / И.В. Стагниева, и др. // Российская ринология. – 2017. – Т.25, №4. – С.43–47.
149. Степанов, И. В. Мультидисциплинарный подход к лечению хронического рецидивирующего одонтогенного верхнечелюстного синусита / И. В. Степанов, Р. Н. Киков, А. Б. Мальцев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 32–38.
150. Тимошенко, Д.О. Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой / Д. О. Тимошенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, М. Е. Дынева // Пульмонология. – 2023. – Т.33, №5. – С.600–610.
151. Титова, О.Н. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой, нуждающимся в лечении генно–инженерными биологическими препаратами, в Санкт–Петербурге. / О. Н. Титова, В. А. Волчков, Н. А. Кузубова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 8. – С. 493–497.
152. Уханова, О.П. Возможности единого подхода к терапии IgE–ассоциированных заболеваний дыхательных путей. Обмен клиническим опытом. / О. П. Уханова, Д. В. Карамышев, К. А. Рябова, Ф. М. Ханова // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 138–148.

153. Фомина, Д.С. Эффективность Dupilumab в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и атопического дерматита / Д. С. Фомина, С. В. Федосенко, Е. Н. Бобрикова // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 7. – С. 568–573.
154. Хаитов, М.Р. Бронхиальная астма в сочетании с полипозным риносинуситом: клиническая характеристика и анализ локальной экспрессии гена IL37 / М.Р. Хаитов, М.Е. Дынева, Е.Л. Савлевич, Д.А. Кудлай // Иммунология. – 2020. – Т.41, №1. – С.54–63.
155. Хутуева, С.Х. Новые возможности терапии T2-ассоциированных заболеваний. / С. Х. Хутуева, М. С. Шогенова, И. З. Алиева // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 8. – С. 662–667.
156. Царигородцева, Н.О. Содержание С-реактивного белка, интерлейкина–6 у больных артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела. / Н. О. Царигородцева, Н. В. Вострикова, Е. Е. Климова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 21.
157. Чернушевич, И.И. Применение интраназальных глюкокортикостероидов у пациентов с хроническим риносинуситом в предоперационном периоде / И. И. Чернушевич, А. Н. Науменко, А. В. Воронов // Медицинский совет. – 2021. – № 21–2. – С. 51–55.
158. Чикина, С.Ю. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии / С.Ю. Чикина, А.С. Белевский // Пульмонология и аллергология. – 2012. – Т.1, № 1. – С. 2–5.
159. Чичкова, Н. В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных / Н. В. Чичкова // Астма и аллергия. – 2015. – №1. – С. 19–22.
160. Чичкова, Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе / Н.В. Чичкова // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т.23, №18. – С.1132–1136.
161. Чурюкина, Э. В. Дупилумаб: аспекты применения при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике / Э. В. Чурюкина // Практическая

пульмонология. – 2022. – № 2. – С. 3–10.

162. Чучалин, А. Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2014. – Т. 1, № 6. – С. 11–23.

163. Шиловский, И.П. Синтетические молекулы миРНК подавляют экспрессию генов IL4 и IL13 и уменьшают аллергическое воспаление и ремоделирование верхних дыхательных путей в модели на мышах / И. П. Шиловский, Е. Д. Тимотиевич, М. М. Каганова // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 5. – С. 586–606.

164. Шиловский, И.П. Тяжелое течение полипозного риносинусита, ассоциированного с неаллергической бронхиальной астмой / И.П. Шиловский, О.М. Курбачева, М.Е. Дынева, Тимошенко Д.О. Тимошенко // Иммунология. – 2023. – Т.44, №6. – С.731–753.

165. Юренко, А.В. Патофизиологическая взаимосвязь системного воспаления и состояния малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме с ожирением. / А. В. Юренко, М. В. Антонюк, Е. Е. Минеева // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 1205–1218.

166. Яровая, Л.А. Сопряженное течение хронического полипозно–гнойного полисинусита и бронхиальной астмы. Предварительные данные \ Л.А. Яровая, Н.А. Пронина, О.Г. Гончарова // Рос. ринол. – 2013. –Т. 21. –№ 2. – С. 67–68.

167. Яхонтов, Д.А. Тревожно–депрессивные расстройства у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и висцеральным ожирением / Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина, О. В. Дуничева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 26–32.

168. A profibrotic role for interleukin–4 in cardiac pressure overload / P. Kanellakis, M. Ditiatkovski, G. Kostolias [et al.] // Cardiovasc Res. – 2012. – Vol. 95, № 1. – P. 77– 85.

169. Aanaes, K. Cystic Fibrosis and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management Cham / K. Aanaes. – Springer International Publishing, 2020. – P. 127– 139.

170. Adelman, A. E. Microbiological profiles and patterns of resistance in patients with sinus infections after endoscopic sinus surgery / A. E. Adelman // Otolaryngology Head Neck Surgery. – 2025. – Vol. 164, №. 18. – P. 694–701

171. Agache, I. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. / I. Agache, Y. Song, P. Alonso-Coello // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – P. 2337–2353.
172. Agarwal, A. Therapeutic antibodies for nasal polyposis treatment: where are we headed? / A. Agarwal, D. Spath, D. A. Sherris // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2020. – Vol. 59. – P. 141–149.
173. Amaral, J.B. Impact of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis on IL–12 and IL–8 / J. B. do Amaral // *Iran J Otorhinolaryngol*. – 2023. – Vol. 35, №. 126. – P. 21–27.
174. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin–6 knockout mice / D. L. Lee, L. C. Sturgis, H. Labazi [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 290, № 3. – P. 935– 940.
175. Association of interleukin–4 gene polymorphisms with ischemic heart failure. / M. Mahmoudi, M. Hedayat, M. Taghvaei [et al.] // *Cardiol J*. – 2014. – Vol. 21, No 1. – P. 24– 28.
176. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities / J. A. Castillo Vizueté, J. Sastre, A. Del Cuvillo Bernal [et al.] // *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. – 2019. – Vol. 55, №. 3. – P. 146–155.
177. Atayik, E. The Efficacy of Omalizumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Comorbid Severe Allergic Asthma / E. Atayik, G. Aytekin, İ. Aydin // *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2024. – Vol. 23. – P. 245–256.
178. Ba, G. The Expression and Regulation of Na⁺–K⁺–ATPase in Nasal Epithelial Cells of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / G. Ba // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. – 2022. – Vol. 84, №M. 2. – P. 139–146.
179. Bachert, C. Adult chronic rhinosinusitis. / C. Bachert, B. Marple, R. J. Schlosser // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6. – P. 31–39.
180. Bachert, C. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count / C. Bachert, A. R. Sousa, J. K. Han // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 149. – P. 1711–1721.
181. Bachert, C. The interleukin–4/interleukin–13 pathway in type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Bachert // *Front Immunol*. – 2024. – Vol. 15.

– P. 1631–1649.

182. Bai, J. Prognostic factors for polyp recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Bai // *J Allergy Clin Immunol.* – 2022 Aug. – Vol. 150, №. 2. – P. 352–361.e7.

183. Banoub, R. G. Depressed Mood Modulates Impact of Chronic Rhinosinusitis Symptoms on Quality of Life / R. G. Banoub [et al.]. // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 2098–2105.

184. Bansal, D. Detection of *Helicobacter pylori* in Nasal Polyps / D. Bansal, S. Sharma, S. Agarwal // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – Vol. 10, N 3. – P. 306–313.

185. Bartier, S. Management strategies for chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults / S. Bartier, A. Coste, E. Bequignon // *Revue des Maladies Respiratoires.* – 2021. – Vol. 38, №. 2. – P. 183–198.

186. Bartosik, T. J. Differences in men and women suffering from CRSwNP and AERD in quality of life / T. J. Bartosik, D. T. Liu, N. J. Campion // *European Archives of Oto–Rhino–Laryngology.* – 2021. – Vol. 278. – P. 1419–1427.

187. Belic, B. Importance of active anterior rhinometry / B. Belic, V. Andric // *Srp Arh Celok Lek.* – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 6–33.

188. Bertolini, F. Predictors of low and high exhaled nitric oxide values in asthma: A real–world study / F. Bertolini // *Respiration.* – 2022. – Vol. 101, №. 8. – P. 746–756.

189. Bone marrow–derived cells contribute to fibrosis in the chronically failing heart / P. Y. Chu, J. Mariani, S. Finch [et al.] // *Am J Pathol.* – 2010. – Vol. 176, № 4. – P. 1735–1842.

190. Bone marrow–derived fibroblast precursors mediate ischemic cardiomyopathy in mice / S. B. Haudek, Y. Xia, P. Huebener [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103, № 48. – P. 18284–18289.

191. Brkic, F. F. Efficacy and safety of switching between biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or N–ERD / F. F. Brkic, D. T. Liu, R. Klimbacher // *Rhinology.* – 2023. – Vol. 61. – P. 320–327.

192. Brunet, A. Molecular and Clinical Predictors of Quality of Life in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / A. Brunet // *J Inflamm Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 5557–5565.

193. Busse, W. W. Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics / W. W. Busse // *J Asthma Allergy*. – 2023. – Vol. 16. – P. 411–419.
194. Busse, W. W. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation / W. W. Busse // *Eur Respir J*. – 2021. – Vol. 58, №. 2. – P. 139–154.
195. Calabrese, C. S. aureus and IgE-mediated diseases: pilot or copilot? A narrative review / C. Calabrese, V. Seccia, C. Pelaia // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 18, №. 6. – P. 639–647.
196. Carsuzaa, F. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / F. Carsuzaa // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 23, №. 1. – P. 204–219.
197. Carsuzaa, F. Definition of severity and treatment response in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a Delphi study among French experts / F. Carsuzaa, L. Fath, M. Fieux // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2023. – Vol. 19, №. 8. – P. 1005–1011.
198. Çelebi Sözüner, Z. Characteristics of patients with asthma–rhinitis multimorbidity. / Z. Çelebi Sözüner // *Tuberk Toraks*. – 2022. – Vol. 70, №. 3. – P. 242–251.
199. Cho, S. H. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis / S. H. Cho [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – Vol. 5, № 8. – P. 1505–1511.
200. Chronic Rhinosinusitis – Could Phenotyping or Endotyping Aid Therapy? / N. Bayar Muluk, et al. // *Am J Rhinol Allergy*. – 2019. – Vol. 33, №1. – P.83–93.
201. Chrysouli, K. The Effect of the Premedication with Systemic Corticosteroids and Antibiotics on Inflammation and Intraoperative Bleeding During Sinonasal Endoscopic Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) / K. Chrysouli, E. Kyrodimos, V. Papanikolaou // *J Craniofac Surg*. – 2022. – Vol. 33, №. 4. – P. 405–408.
202. Chur, V. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children / V. Chur [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015 – Vol. 1, № 24. – P. 33–38.
203. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease / A. Diamantino, L. Araujo, C. Sable [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2019. – Vol. 289, №1. – P. 107– 109.
204. Clement, P.A. Committee report on standardization of rhinomanometry. / P.A.

Clement // *Rhinology*. – 1984. – Vol. 54, №3. – P. 151–165.

205. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin Exacerbated Respiratory Disease / W.W. Stevens, et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2017. – Vol.5, №4. – P.1061–1070.

206. Clinical severity and epithelial endotypes in chronic rhinosinusitis / M. Lam, et al. // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2013. – Vol.3, №2. – P.121–8.

207. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis beyond Polyps vs No Polyps: A Review /J. W. Grayson, C. Hopkins, E. Mori [et al.] // *JAMA Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 146. – № 9. – P. 831– 838.

208. Corso, E. Correlation between inflammatory biomarkers and disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / E. De Corso // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2024. – Vol. 14, №. 7. – P. 1195–1205.

209. Corso, E. Effectiveness of dupilumab in the treatment of patients with severe uncontrolled CRSwNP: A “Real–life” observational study in the first year of treatment / E. De Corso, S. Settimi, C. Montuori // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – P. 191–207.

210. De Corso, E. Sinonasal Biomarkers Defining Type 2–High and Type 2–Low Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / E. De Corso // *J Pers Med*. – 2022. – Vol. 12, №. 8. – P. 353–361.

211. De Prado Gomez, L. Efficacy and safety of dupilumab versus omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: EVEREST trial design / L. De Prado Gomez // *Am J Rhinol Allergy*. – 2022. – Vol. 36, №. 6. – P. 788–795.

212. Del Pozo, V. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil–related diseases / V. Del Pozo // *Front Immunol*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1873–1892.

213. Delemarre, T. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis / T. Delemarre [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 148, № 2. – P. 327–335.

214. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis / L. Y. Chong, K. Head, C. Hopkins [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2.

– № 4. P.5–21.

215. Domínguez–Ortega, J. Exacerbations among patients with asthma are largely dependent on the presence of multimorbidity / J. Domínguez–Ortega // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 33, №. 4. – P. 281–288.

216. Dorling, M. Switching biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A multicenter Canadian experience / M. Dorling, M. Sarafan, B. Voizard // *International Forum of Allergy & Rhinology.* – 2024. – Vol. 15. – P. 166–173.

217. Drug–eluting nasal implants: Formulation, characterization, clinical applications and challenges / A. Parikh, U. Anand, M. C. Ugwu [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2014. – Vol. 6. – № 2. – P. 249–267.

218. 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 [et al.] // *JAMA – Journal of the American Medical Association.* – 2016. – Vol. 315. – № 5. – P. 469–479.

219. Effect of suplatast tosilate on goblet cell metaplasia in patients with asthma / M. Hoshino, Y. Fujita, J. Saji [et al.] // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 1394–1400.

220. Elevated circulating fibrocyte levels in patients with hypertensive heart disease / E. C. Keeley, B. Mehrad, R. Janardhanan [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1856– 1861.

221. Emson, C. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Phase III, randomized, placebo–controlled OSTRO trial / C. Emson // *Br J Clin Pharmacol.* – 2024. – Vol. 90, №. 8. – P. 1952–1963.

222. Eosinophilic chronic rhinosinusitis / S. Fujieda, Y. Imoto, Y. Kato [et al.] // *Allergol Int.* 2019. – Vol. 68, №. 4. – P. 403–412.

223. Esmaeilzadeh, H. Risk Factors and Comorbidities of Recurrent Nasal Polyposis. / H. Esmaeilzadeh, B. Shahhosseini, M. A. Gholami // *Iran Journal of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2024. – Vol. 23, №. 5. – P. 502–513.

224. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens, et al. // *Rhinology.* – 2020. – Vol. 29. – №1. – P.1–464.

225. Ferguson, B. J. Categorization of Nasal Polyps: pathogenesis, medical and surgical

treatment / B. J. Ferguson [et al.]. – Springer Berlin Heidelberg, 2010. – P. 103–110.

226. Fieux, M. Dupilumab prevents nasal epithelial function alteration by IL-4 in vitro: Evidence for its efficacy / M. Fieux, F. Carsuzaa, Y. Bellanger // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2024. – Vol. 14, № 8. – P. 1337–1349.

227. Fokkens, W. J. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023 / W. J. Fokkens, A. S. Viskens, V. Backer // Rhinology. – 2023. – Vol. 61. – P. 194–202.

228. Fokkens, W. J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins // Rhinology. – 2020. – Vol. 58. – P. 1–464.

229. Fokkens, W.J. Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Irrespective of Gender: Results from the SINUS-52 Trial / W. J. Fokkens, C. Bachert, C. Hopkins // Clinical and Translational Immunology. – 2024. – Vol. 13. – P. 1253–1267.

230. Forrest, O. A. Frontline Science: Pathological conditioning of human neutrophils recruited to the airway milieu in cystic fibrosis / O. A. Forrest [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2018. – Vol. 104, № 4. – P. 665–675.

231. Francis, C. Prognosis of operations for removal of nasal polyps in asthma/ C. Francis // Practitioner. –

232. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma / K. M. Stankovic, H. Goldsztein, D. D. Reh [et al.] // Laryngoscope. – 2008. – Vol. 118. – № 5. – P. 881–889.

233. Genetic association study in nasal polyposis / D. Benito Pescador [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2012. – №22. – P.331–40.

234. Genetics of chronic rhinosinusitis: State of the field and directions forward / J. Hsu, et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – V.131, №4. P.977–993.

235. Grayson, J. W. Topical corticosteroid irrigations in chronic rhinosinusitis / J. W. Grayson, R. J. Harvey // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2019. – Vol. 1, №9. – P. 9–15.

236. Group 2 innate lymphoid cells are increased in nasal polyps in patients with

- eosinophilic chronic rhinosinusitis / I. Tojima, H. Kouzaki, S. Shimizu [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 170, № 1. – P. 1–8.
237. Guo, C. L. Identification of Inflammatory Endotypes by Clinical Characteristics and Nasal Secretion Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / C. L. Guo // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2023. – Vol. 184, № 10. – P. 955–965.
238. Guo, C. L. Type 2 biomarkers for the indication and response to biologics in CRSwNP / C. L. Guo // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2023. – Vol. 23, № 12. – P. 703–713.
239. Gupta, M. Assessment of Nasal Obstruction in Patients Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. / M. Gupta, A. Srivastava, P. Kanaujia // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2023. – Vol. 75, № 4. – P. 3565–3574.
240. Gurrola, J. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. Vol. 140 / J. Gurrola, L. Borish // *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 1499–1508
241. Gustafson, B. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT and BMP4 / B. Gustafson, A. Hammarstedt, S. Hedjazifar // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 9. – P. 2997–3004.
242. H₂O₂ activates NOX4 through PLA₂–dependent arachidonic acid production in adult cardiac fibroblasts / J. T. Colston, S. D. de la Rosa, M. A. Anderson [et al.] // *FEBS Lett*. – 2005. – Vol. 579, № 11. – P. 2533–2540.
243. Habenbacher, M. Investigation of Blood Count–Based Inflammatory Biomarkers as Predictors of Response to Dupilumab Treatment in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / M. Habenbacher, U. Moser, A. Abaira // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 16, № 11. – P. 202–219.
244. Habenbacher, M. Monoclonal Antibody Switching in Biologic Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / M. Habenbacher, U. Moser, O. Hadl // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – P. 2327–2347.
245. Han, J. K. Subclassification of chronic rhinosinusitis / J. K. Han // *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123, № 1. – P. 15–27.
246. Hao, D. Integrated Analysis of Inflammatory Endotypes and Clinical

Characteristics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / D. Hao et al. // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, №. 4. – P. 113–119.

247. Heredity of nasal polyps / A. Bohman [et al.] // Rhinology. – 2015. – Vol. 1, – №53. – P.25– 28.

248. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers / S. Zelzer, N. Fuchs, G. Almer [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 412, № 15–16. – P. 1345–1349.

249. Higo, H. Switching to Dupilumab from Other Biologics without a Treatment Interval in Patients with Severe Asthma: A Multi–Center Retrospective Study / H. Higo, H. Ichikawa, Y. Arakawa // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12. – P. 211–217.

250. Hirsch, A.G. Risk of new–onset and prevalent disease in chronic rhinosinusitis: a prospective cohort study / A. G. Hirsch, B. S. Schwartz, C. Nordberg // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1715–1725.

251. Hirschberg, A. Biological therapy in the inflammatory disorders of the upper airway: the endotype–driven treatment of chronic rhinosinusitis / A. Hirschberg // Orv Hetil. – 2023.– Vol. 164, №. 18. – P. 694–701

252. Hissaria, P. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double–blind, randomized, placebo–controlled trial with evaluation of outcome measures / P. Hissaria, W. Smith, P.J. Wormald, J. Taylor // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118, № 1. –P. 128–33.

253. Holgate, S.T. Asthma: a simple concept but in reality, a complex disease / Holgate S.T. // Eur. J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 41, №12. – P. 1339–52.

254. Holgate, S.T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey / S.T. Holgate //Allergy Asthma Immunol. Res. – 2013. – Vol. 5, №6. – P. 343–347.

255. Hoy, S. M. Dupilumab: A review in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / S. M. Hoy // Drugs. – 2020. – Vol. 80, №. 7. – P. 711–717.

256. Hsu, J. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyp / J.Hsu, A.T. Peters // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2011. – Vol.25, No5. – P.285–290

257. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins / L. Guilherme, E. Cunha-Neto, V. Coelho [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, №3. – P. 415– 420.
258. Hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELMa) induces endothelial cell apoptosis and subsequent interleukin-4-dependent pulmonary hypertension / K. Yamaji-Kegan, E. Takimoto, A. Zhang [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2014. – Vol. 306, №12. – P. 1090– 1093.
259. Iinuma, T. Differences in the Expression of Multidrug Resistance Proteins in Chronic Rhinosinusitis According to Endotype / T. Iinuma, S. Yonekura, K. Hirahara // *Allergology International*. – 2023. – Vol. 72, №. 4. – P. 564–572.
260. Il-13 signaling through the Il-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis / S. Fichtner-Feigl, W. Strober, K. Kawakami [et al.] // *Nat Med*. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 99– 106.
261. IL-4-induced oxidative stress upregulates VCAM-1 gene expression in human endothelial cells / Y. W. Lee, H. Kühn, B. Hennig [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2001. – Vol. 33, №1. – P. 83– 94.
262. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart. / K. Cieslik, G. Taffet, S. Carlson [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2011. – Vol. 50, №. 1. – P. 248–256.
263. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy / W. Wen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – No129. – P.1522–1528.
264. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease / J. Haapamaki, R. P. Roine, U. Turunen [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 41– 47.
265. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)/ M. Ali, S. Girgis, A. Hassan [et al.] // *Coron Artery Dis*. – 2018. – Vol. 29, №5. – P. 429– 437.
266. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers / L. Gullestad, T. Ueland, L. E. Vinge [et al.] // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122, №1. – P. 23– 35.
267. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of

- biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 137. – №5. – P. 1449– 1456.
268. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / M. S. Madhur, H. E. Lob, L. A. McCann [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 2. – P. 500– 507.
269. Interleukin 4 induces transcription of the 15-lipoxygenase I gene in human endothelial cells / Y. W. Lee, H. Kühn, S. Kaiser [et al.] // *J Lipid Res*. – 2001. – Vol. 42, №5. – P. 783– 791.
270. Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells / P. Bradding, I. H. Feather, P. H. Howarth [et al.] // *J Exp Med*. – 1992. – Vol. 176, № 5. – P. 1381– 1386.
271. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice / X. Han, H. Kitamoto, W. A. Boisvert [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2010. – Vol. 24, №8. – P. 2869– 2880.
272. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. J. H. Tinsley, S. South, V. L. Chiasson [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. 713– 719.
273. Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure / E. Rosello-Lleti, M. Rivera, V. Bertomeu [et al.] // *Rev ESP Cardiol*. – 2007. – Vol. 60, No 7. – P. 777– 780.
274. Interleukin-4 supplementation improves the pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia in rupp rats / J. N. Cottrell, L. M. Amaral, A. Harmon [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2019. – Vol. 316, № 2. – P. 165– 171.
275. Interleukin-4, oxidative stress, vascular inflammation and atherosclerosis / Y. W. Lee, P. H. Kim, W. H. Lee [et al.] // *Biomolecules & therapeutics*. – 2010. – Vol. 18, №2. – P. 135– 144.
276. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis / L. Y. Chong, K. Head, C. Hopkins [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2016. – № 4.
277. Investigational therapeutics targeting the Il-4/Il-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma / C. K. Oh, G. P. Geba, N. Molfino [et al.] // *Eur Respir Rev*. – 2010.

– Vol. 19, № 115. – P. 46– 54.

278. Involvement of tumor necrosis factor–alpha in angiotensin II–mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy / S. Sriramula, M. Haque, D. S. Majid [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 1345– 1351.

279. Kassem, K. M. Interleukin 4: It's Role in Hypertension, Atherosclerosis, Valvular, and Nonvalvular Cardiovascular Diseases / K. M. Kassem, N. E. Rhaleb// *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 7–14.

280. Khattiyawittayakun, L. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta–analysis / L. Khattiyawittayakun [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2018. – Vol. 8, № 12. – P. 1445– 1453.

281. Kim, D. K. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Immunity in Cases of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / D. K. Kim // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. – 2021. – Vol. 14, №. 4. – P. 390–398.

282. Kinosita, H. Control of ciliary motion / H. Kinosita, A. Murakami // *Physiol. Rev*. – 1967. – Vol. 47, № 1. – P. 53–82.

283. Laidlaw, T. M. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma / T. M. Laidlaw // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2021. – Vol. 126, №. 5. – P. 584–592.

284. Laidlaw, T.M. Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis / T.M. Laidlaw, K.M. Buchheit // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2020. – Vol.124, №4. – P.326–332.

285. Lans, R. J. Real–life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps / R. Lans, W. J. Fokkens, G. Adriaensen // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – P. 670–674.

286. Lans, R. J. Therapeutic Options for Chronic Rhinosinusitis in N–ERD Patients / R. J. L. van der Lans, W. J. Fokkens, S. Reitsma // *Frontiers in Allergy*. – 2021. – Vol. 2. – P. 1035–1041.

287. Lechien, J. R. A 10–Year Follow–Up of a Randomized Prospective Study of 2 Treatments for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps and Investigation of the

Impact of Gastroesophageal Reflux Disease in the Resistance to Treatment / J. R. Lechien, G. Debie, V. Mahillon, et al. // *Ear, Nose & Throat Journal*. – 2021. – Sep. – Vol. 100, №. 5. – P. 569–577.

288. Lee, Y. Long-term clinical outcomes of aspirin-exacerbated respiratory disease: real-world data from an adult asthma cohort / Y. Lee, C. Kim, E. Lee // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2023. – Vol. 53. – P. 941–950.

289. Li, L. Exploring causal relationships between inflammatory cytokines and allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyps: A Mendelian randomization study / L. Li // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 142–153.

290. Li, Y. Potential Role of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / Y. Li, W. Wang, S. Ying // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2021. – Vol. 13, №. 3. – P. 363–374.

291. Li, Y. T. Bacteriology of Different Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis / Y. T. Li, S. S. Huang, J. H. Ma // *Laryngoscope*. – 2024. – Vol. 134, №. 3. – P. 1071–1076.

292. Li, Y., Chang, L.H. IL-17A mediates pyroptosis via the ERK pathway and contributes to steroid resistance in CRSwNP / Y. Li, L. H. Chang, W. Q. Huang // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 150. – P. 337–351.

293. Liu, L. Efficacy of nasal irrigation with hypertonic saline on chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis / L. Liu [et al.] // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2020. – Vol. 86, №5. – P. 639–646.

294. Liu, T. The Role of Epigenetics in the Chronic Sinusitis with Nasal Polyp. / T. Liu, Y. Sun, W. Bai. // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2020. – Vol. 21, №. 1. – P. 1–9.

295. Liu, Y. Use of Peripheral Blood Eosinophils to Guide Post-Operative Glucocorticoid Therapy in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Randomised, Controlled Trial / Y. Liu // *J Laryngol Otol*. – 2023. – Vol. 137, №. 8. – P. 890–901.

296. Liu, Z. Chinese society of allergy and chinese society of otorhinolaryngology–head and neck surgery guideline for chronic rhinosinusitis / Z. Liu, J. Chen, L. Cheng // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2020. – Vol. 12. – P. 176–237.

297. London, N.R. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

- / N. R. London Jr., D. D. Reh // *Advances in Oto–Rhino–Laryngology*. – 2016. – Vol. 79, № 9. – P. 1–12.
298. Ma, S. Effect of glucocorticoids infiltration on CRSwNP after endoscopic sinus surgery and the curative efficacy of nasal ventilation function and mucociliary clearance. / S. Ma // *Am J Transl Res*. – 2021. – Vol. 13, №. 4. – P. 3826–3832.
299. Martel, M. J. Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension / M.J. Martel, E. Rey, M.F. Beauchesne // *J Allergy Clin Immunol*. – 2007. – Vol. 119, – № 3. – P. 576–582.
300. Maza–Solano, J. Effect of antihypertensive treatment on the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Maza–Solano // *Acta Otorrinolaringológica Española (English Edition)*. – 2024. – Vol. 75, №. 3. – P. 155–161.
301. McCann, M. R. Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science / M. R. McCann // *Clin Transl Sci*. – 2024. – Vol. 17, №. 8. – P. 1113–1126.
302. Metabolic regulation of macrophages in tissues / J. Van den Bossche, D. L. Saraber [et al.] // *Cell Immunol*. – 2018. – Vol. 330, №1. – P. 54– 59.
303. Min, J.Y. B–Cells and Antibody–Mediated Pathogenesis in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / J.Y. Min, K.E. Hulse, B.K. Tan // *Adv. Otorhinolaryngol*. – 2016. – Vol. 79, №1. – P. 48–57.
304. Modulation of Macrophage Polarization and HMGB1–TLR2/TLR4 Cascade Plays a Crucial Role for Cardiac Remodeling in Senescence–Accelerated Prone Mice / V. Karuppagounder, V. V. Giridharan, S. Arumugam [et al.] // Tang Y, ed. *Plos One*. – 2016. – Vol. 11, №4. – P. 152– 156.
305. Molecular mechanisms of interleukin–4–induced up–regulation of type I collagen gene expression in murine fibroblasts / T. L. McGaha, T. Koder [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 99– 106.
306. Möller, W. Topical Drug Delivery in Chronic Rhinosinusitis Patients before and after Sinus Surgery Using Pulsating Aerosols / W. Möller [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, – – № 9. – P.74991–74999.
307. Monocytic fibroblast precursors mediate fibrosis in angiotensin–II–induced cardiac hypertrophy / S. B. Haudek, J. Cheng, J. Du [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2010.

– Vol. 49, № 3. – P. 499– 507.

308. Montone, K.T. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center / K.T. Montone, V.A. Livolsi, M.D. Feldman [et al.] // *Int J Otolaryngol.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 1– 9.

309. Mozzillo, E. Diabetes and Prediabetes in Children with Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED) / E. Mozzillo [et al.] // *Frontiers in Endocrinology.* – 2021. – Vol. 1, № 12. – P. 673539–673543.

310. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps – new classification of chronic rhinosinusitis / T. Nakayama [et al.] // *Rhinology.* – 2011. – No49. – P. 392–396.

311. Mullol, J. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID–ERD: Results from two randomized placebo–controlled phase 3 trials / J. Mullol // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77, №. 4. – P. 1231–1244.

312. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor–beta1–induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts / I. Cucoranu, R. Clempus, A. Dikalova [et al.] // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 97, № 9. – P. 900– 907.

313. Nagase, H. The roles of IL–5 and anti–IL–5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis / H. Nagase, S. Ueki, S. Fujieda // *Allergol Int.* – 2020. – Vol. 69, №. 2. – P. 178–186.

314. Nakagome, K. The Possible Roles of IL–4/IL–13 in the Development of Eosinophil–Predominant Severe Asthma / K. Nakagome, M. Nagata // *Biomolecules.* – 2024. – Vol. 14, №. 5. – P. 111–117.

315. Nam, J. S. Association between obesity and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A national population–based study / J. S. Nam, Y. H. Roh, W. A. Fahad // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11. – P. 432–442.

316. NASAL cytology: Practical aspects and clinical relevance / M. Gelardi, L. Iannuzzi, N. Quaranta [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2016. – Vol. 46. – № 6. – P. 785–792.

317. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues / G. Brescia, C. Zanotti, D. Parrino [et al.] // American Journal of Otolaryngology – Head and Neck Medicine and Surgery. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 441– 444.
318. Nasobronchial interaction / C. Cingi, N. B. Muluk, B. Cobanoglu [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2015. – Vol. 3. – № 6. – P. 499.
319. Nutrient intake and serum cytokine pattern in elderly people with heart failure / G. Catapano, C. Pedone, E. Nunziata [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 428– 434.
320. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 131. – № 1. – P. 1–8.
321. Opposite role of interferon–gamma and interleukin–4 on the regulation of blood pressure in mice / D. Heuven–Nolsen, S. J. Kimpe, T. Muis [et al.] // Biophys Res Commun. – 1999. – Vol. 254, № 3. – P. 816– 820.
322. Origin of matrix–producing cells that contribute to aortic fibrosis in hypertension / J. Wu, K. R. Montaniel, M. A. Saleh [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 461– 468.
323. Orlandi, R. R. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis 2021 / R. R. Orlandi, T. T. Kingdom, T. L. Smith // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2021. – Vol. 11. – P. 213–739.
324. Orlandi, R.R. The role of fungus in chronic rhinosinusitis / R.R. Orlandi, B.F. Marple // Oto–laryngol Clin North Am. 2010. Vol. 43, № 3. – P. 531–537
325. Otten, J. Evaluation of switching or simultaneous use of biologic treatment in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and severe asthma. Considerations in clinical decision making / J. Otten, R. van der Lans, E. de Corso // Expert Review of Clinical Immunology. – 2023. – Vol. 19. – P. 1041–1049.
326. Oykman, P. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta–analysis / P. Oykman, F. A. Paramo, J. Bousquet // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. – Vol. 149. – P. 1286–1295.

327. Papaioannou, A.I. Switching between Biologics in Severe Asthma Patients: When the First Choice is Not Proven to be the Best / A. I. Papaioannou, E. Fouka, D. Papakosta, et al. // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2021. – Vol. 51. – P. 221–227.
328. Passali, D. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review / D. Passali [et al.] // *Multidisciplinary respiratory medicine*. – 2016. – Vol. 11, №1. – P. 1–18.
329. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation / K. Van Crombruggen, et al. // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011. – Vol. 1. № 4. – P. 728–732.
330. Pelaia, C. Real-life effects of dupilumab in patients with severe type 2 asthma, according to atopic trait and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / C. Pelaia // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 5363–5371.
331. Pelikan, Z. Asthmatic response induced by nasal challenge with allergen / Z. Pelikan // *Int. Arch. Allergy Immunol*. – 2009. – Vol. 4. № 148. – P. 330–338.
332. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites / R. Abe, S. C. Donnelly, T. Peng [et al.] // *J Immunol*. – 2001. – Vol. 166, № 12. – P. 7556–47562.
333. Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: A retrospective cohort study of 2354 patients with asthma / D. W. Liu, X. G. Zhen, Y. Liang [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 126, № 21. – P. 4093–4099.
334. Pescador, D.B. Genetic association study in nasal polyposis / D.B. Pescador, M. Isidoro–García, V.García–Solaesa // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. – 2012. – Vol.22, №5. – P.331–340.
335. Peters, A. T. Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis / A. T. Peters // *Allergy Asthma Proc*. – 2023. – Vol. 44, №. 4. – P. 265–274.
336. Peters, A. T. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / A. T. Peters // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – Vol. 9, №. 6. – P. 2461–2471.
337. Plesec, T.P. Ultrastructural Abnormalities of Respiratory Cilia: A 25 Year Experience / T.P. Plesec, A. Ruiz, J.T. McMahon, R.A. Prayson // *Arch. Pathol. Lab. Med*. – 2008. – Vol. 132, № 11. – P. 1786–1791

338. Profibrotic role for interleukin-4 in cardiac remodeling and dysfunction. / H. Peng, Z. Sarwar, X. Yang [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 582– 589.
339. Ramos, L. Examination of Sex Differences in a Chronic Rhinosinusitis Surgical Cohort / L. Ramos, C. J. Massey, A. Asokan // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2022. – Vol. 167. – P. 583–589.
340. Redox-regulated mechanisms of IL-4-induced MCP-1 expression in human vascular endothelial cells / Y. W. Lee, B. Hennig, M. Toborek [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2003. – Vol. 284, №1. – P. 185– 192.
341. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives”/ I. G. Luzina, A. D. Keegan, A. D. Heller [et al.] // *J Leukoc Biol*. – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 753– 764.
342. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF- α in cultured endothelial cells / M. F. Iademarco, J. L. Barks, D. C. Dean [et al.] // *J Clin Invest*. – 1995. – Vol. 95, №1. – P. 264– 271.
343. Reiss, M. Conservative therapy of chronic sinusitis / M. Reiss, G. Reiss // *Med. Monatsschr. Pharm.* – 2012. – Vol. 35, №1. – P. 4– 12.
344. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta- analysis of risk factors / C. A. Loftus, Z. M. Soler, S. Koochakzadeh [et al.] – // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 199–207.
345. Ricciardolo, F. L. A real-world assessment of asthma with chronic rhinosinusitis / F. L. M. Ricciardolo // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2020. – Vol. 125, №. 1. – P. 65– 71.
346. Ricciardolo, F.L. Characterization of T2-low and T2-high asthma phenotypes in real life / F. L. M. Ricciardolo // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, №. 11. – P. 1684–1695.
347. Rix, I. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review / I. Rix, K. Hakansson, C.G. Larsen // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2015. – Vol. 29. – № 3. – P. 193–201.
348. Rodriguez-Iturbe, B. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev* / W. An, J. Kim, R. G. Roeder // *Physiol Rev*. – 2017. – Vol. 97, № 3. – P. 1127–1164.
349. Role of interleukin-4 in atherosclerosis / Y. W. Lee, A. A. Hirani [et al.] // *Arch*

Pharm Res. – 2006. – Vol. 29, №1. – P. 1– 15.

350. Role of T lymphocytes in hypertension-induced cardiac extracellular matrix remodeling / Q. Yu, K. Horak, D. F. Larson [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Hypertension*. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 98– 104.

351. Rollins, B. J. Interleukin-4 induces the synthesis and secretion of mcp-1/jc by human endothelial cells / B. J. Rollins, J. S. Pober // *Am J Pathol*. – 1991. – Vol. 138, № 6. – P. 1315–1319.

352. Rosso, C. Switching of biological therapy to dupilumab in comorbid patients with severe asthma and CRSwNP / C. Rosso, E. De Corso, V. Conti // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2024. – Vol. 281. – P. 3017–3023.

353. Ryan, W.R. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients / W.R. Ryan, T. Ramachandra, P.H. Hwang // *Laryngoscope*. – 2011. – Vol.121, №3. – P.674–678.

354. Ryu, G. Role of IL-17A in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp. / G. Ryu, J. S. Bae, J. H. Kim // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2020. – Vol. 12, №. 3. – P. 507–522.

355. Sanchez-Collado, I. Prevalence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Catalonia (Spain): A retrospective, large-scale population-based study / I. Sanchez-Collado // *Rhinology*. – 2022. – Vol. 60, №. 5. – P. 384–396.

356. Saydy, N. Patient perspectives on endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. / N. Saydy, S. P. Moubayed, M. Desrosiers // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2021. – Vol. 50. – P. 192–221.

357. Saydy, N. What is the optimal outcome after endoscopic sinus surgery in the treatment of chronic rhinosinusitis? A consultation of Canadian experts / N. Saydy, S. P. Moubayed, M. Bussi eres // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2021. – Vol. 50. – P. 113–137.

358. Schneider, A.L. Use of intraoperative frontal sinus mometasone-eluting stents decreased interleukin 5 and interleukin 13 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / A. L. Schneider // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2022. – Vol. 12, №. 11. – P. 1330–1339.

359. Settipana, G.A. Allergy Epidemiology of nasal polyps / G.A. Settipana // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P.710–719.
360. Shaghayegh, G. Chronic Rhinosinusitis, S. aureus Biofilm and Secreted Products, Inflammatory Responses, and Disease Severity / G. Shaghayegh, C. Cooksley, M. Ramezanpour // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, №. 6. – P. 1221–1236.
361. Shah, S. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype / S. A. Shah, M. Kobayashi // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, №. 9. – P. 234–257.
362. Shao, S. Identification of multiple isoforms of glucocorticoid receptor in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. / S. Shao, Y. Wang, Y. Zhao // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2022. – Vol. 51. – P. 190–211.
363. Shen, S. Short-term efficacy of anti-IgE monoclonal antibody in patients with recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps combined with asthma / S. Shen, H. F. Lou, B. Yan // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2021. – Vol. 56, №. 10. – P. 1035–1041.
364. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis / K. Head, L. Y. Chong, C. Hopkins [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 1. – № 4. – P.1–53.
365. Small, C.B. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis / C.B. Small, J. Hernandez, A. Reyes, E. Schenkel // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – № 6. – P.1275–1281.
366. Soler, Z.M. Association Between Smell Loss, Disease Burden, and Dupilumab Efficacy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / Z. M. Soler // *Am J Rhinol Allergy*. – 2025. – Vol. 39, №. 1. – P. 6–12.
367. Steiner, U. C. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without NSAID intolerance / U. C. Steiner // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58, №. 6. – P. 544–549.
368. Steroid-eluting sinus implant for in-office treatment of recurrent polyposis: A pharmacokinetic study / R. Ow, E. Groppo, D. Clutter, A. K. Gawlicka // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2014. – Vol. 4. – № 10. – P. 816–822.
369. Stevens, W.W. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / W.W. Stevens, P.R.

Schleimer, R.C. Kern // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2016. – Vol. 4, №4. – P. 565–572.

370. Stevens, W.W. Group 2 innate lymphoid cells in nasal polyposis / W.W. Stevens, A. Kato // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – Vol. 20, №3. – P. 1081–1206.

371. Stjarne, P. Randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis / P. Stjarne, R. Mosges, M. Jorissen // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 132, №2. – P. 179–185.

372. Stjarne, P. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / P. Stjarne, K. Blomgren, P. Caye-Thomasen, S. Salo, T. Soderstrom // *Acta Otolaryngol.* – 2006. – Vol. 126, №6. – P. 606–612.

373. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil / K. Ikeda [et al.] // *Laryngoscope.* – 2013. – Vol. 123, №1. – P. 1–9.

374. Taha, M.S. P-glycoprotein inhibition with verapamil overcomes mometasone resistance in chronic sinusitis with nasal polyps / M. S. Taha, A. Nocera, A. Workman // *Rhinology.* – 2021. – Vol. 59, №. 2. – P. 205–211.

375. Tai, J. Current Perspective on Nasal Delivery Systems for Chronic Rhinosinusitis / J. Tai, K. Lee, T. H. Kim // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13, – № 2. – P. 230–246.

376. Tait, S. Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis / S. Tait // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery.* – 2018. – Vol. 144, – № 7. – P. 593–605.

377. Tajiri, T. Efficacy of dupilumab for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A prospective study / T. Tajiri, M. Suzuki, H. Nishiyama // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2024. – Vol. 133, №. 5. – P. 550–558.

378. Tartibi, H. M. Clinical and biological markers of asthma control / H. M. Tartibi, S. L. Bahna // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 10. – No 11. – P. 1453–1461.

379. Tejwani, V. Dexamethasone-Induced FKBP51 expression in CD4(+) T-Lymphocytes is uniquely associated with worse asthma control in obese children with asthma / V. Tejwani, A. McCormack, K. Suresh // *Frontiers in Immunology.* – 2021. – Vol.

12. – P. 13–49.

380. The distribution of cardiac macrophages in myocardial ischaemia and cardiomyopathy / M. Azzawi, S. W. Kan, V. Hillier [et al.] // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 46, №3. – P. 314–319.

381. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later / L. P. Boulet, H. K. Reddel, E. Bateman [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 54. – № 2. – P. 1–9.

382. The IL-4 production capability of different strains of naive CD4(b) T cells controls the direction of the T(h) cell response / R. Yagi, W. Suzuki, N. Seki [et al.] // *Int. Immunol.* – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 1–11.

383. Thompson, H.M. Antibiotic eluting sinus stents / H. M. Thompson [et al.] // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 5, – № 4. – P. 598–607.

384. Torretta, S. Proposal for a Structured Outpatient Clinic for Dupilumab Treatment in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the First Year of Treatment / S. Torretta, E. De Corso, N. Nava // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12, №. 10. – P. 171–186.

385. Ullenbruch, M. Regulation of found in inflammatory zone 1 expression in bleomycin-induced lung fibrosis: role of IL-4/IL-13 and mediation via STAT-6 / T. Liu, H. Jin, M. Ullenbruch // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 173, №5. – P. 3425–3431.

386. Vitellius, G. Genetics in Endocrinology: glucocorticoid resistance syndrome. / G. Vitellius, M. Lombes // *European Journal of Endocrinology*. – 2020. – Vol. 182. – P. 15–27.

387. Walford, H.H. STAT6 and lung inflammation. / W. An, J. Kim, R. G. Roeder // *Jakstat*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 2530–2531.

388. Wang, C. Short-term postoperative efficacy of steroid-eluting stents for eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized clinical trial / C. Wang, L. Yu, X. Chu. // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2023. – May. – Vol. 13, No. 5. – P. 899–909.

389. Wang, E. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data from the International Severe Asthma Registry / E. Wang, M. E. Wechsler, T. N. Tran // *Chest*. – 2020. – Vol. 157. – P. 790–804.

390. Wang, Q. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Q. Wang // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2022. – Vol. 183, №. 7. – P. 732–743.
391. Wang, S.B. Increased lipopolysaccharide content is positively correlated with glucocorticoid receptor-beta expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. / S. B. Wang, S. M. Chen, K. S. Zhu // *Immunity, Inflammation and Disease.* – 2020. – Vol. 8. – P. 605–614.
392. Workman, A.D. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / A. D. Workman, M. A. Kohanski, N. A. Cohen // *Immunology and Allergy Clinics of North America.* – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 679–692.
393. Wu, D. Definition and characteristics of acute exacerbation in adult patients with chronic rhinosinusitis: a systematic review / D. Wu, B. Bleier, Y. Wei // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery.* – 2020. – Vol. 49. – P. 892–899.
394. Wu, D. Predictive Significance of Charcot-Leyden Crystal Protein in Nasal Secretions in Recurrent Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. / D. Wu, B. Yan, Y. Wang // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2021. – Vol. 182. – P. 65–75.
395. Wu, Q. Which is the best biologic for nasal polyps: Dupilumab, omalizumab, or mepolizumab? a network meta-analysis / Q. Wu, Y. Zhang, W. Kong // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2021. – Vol. 183. – P. 279–288.
396. Yang, Q. Comparison of Therapeutic Effects and Olfactory Function of Oral Glucocorticoid and Intranasal Glucocorticoid on Chronic Rhinosinusitis Patients with Nasal Polyps. / Q. Yang, M. Li // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* – 2021. – Vol. 31, №. 6. – P. 699–702.
397. Yang, X. Air Pollution Exposure Affects Severity and Cellular Endotype of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. / X. Yang, S. Shen, Y. Deng // *Laryngoscope.* – 2022. – Vol. 132, No. 11. – P. 2103–2110.
398. Yong, M. Cost-effectiveness analysis of biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Canada. / M. Yong, K. Kirubalingam, M. Y. Desrosiers

// Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2023. – Vol. 19. – P. 133–148.

399. Yu, S. Local IL–17 positive T cells are functionally associated with neutrophil infiltration and their development is regulated by mucosal microenvironment in nasal polyps. / S. Yu, C. Cao, Q. Li // Inflammation Research. – 2021. – Vol. 70. – P. 139–149.

400. Yu, Z. Overexpression of hypoxia–inducible factor 1alpha is associated with neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Z. Yu, Y. Wang, X. Hu // Auris, Nasus, Larynx. – 2020. – Vol. 47, №. 3. – P. 401–409.

401. Zhang, L.C. Analysis of factors affecting olfactory dysfunctions in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps / L. C. Zhang, J. W. Sun, C. H. Hu // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2020. – Vol. 55, №. 4. – P. 350–357.

402. Zhang, M. Hypoxia induces the production of epithelial–derived cytokines in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Zhang et al. // Int Immunopharmacol. – 2023. – Vol. 121. – P. 1221–1247.

403. Zhang, Y. The influence of body mass index on glucocorticoid insensitivity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / Y. Zhang, S. Shen, Y. Liu // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. – P. 13–17.

404. Zhu, M. The roles of nasal nitric oxide in diagnosis and endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. / M. Zhu, X. Gao, Z. Zhu // Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. – 2020. – Vol. 49. – P. 179–242.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

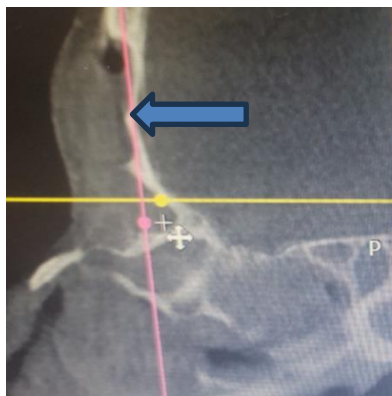
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ ФОРМАМИ ХПРС

Клинический пример 1. Пациентка Д., 65 лет, житель города, поступила в ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» с жалобами на головную боль, боль в проекции лобных синусов, гноетечение из носа, выраженную общую слабость. Из анамнеза: периодическое гноетечение из носа, состоит на диспансерном учете у ЛОР- врача по поводу полипозного риносинусита, 17 фронтогайморополипоэтомидотомий в анамнезе, нерегулярно использует инГКС.

При поступлении: сознание ясное, температура тела 36,6 °С, ярко выраженная боль в проекции ОНП. При ЛОР- осмотре: припухлость в области лобных синусов (Рисунок 1.1), гнойное отделяемое из полости носа, SNOT-22 (баллы)- 102; эозинофилы крови- 93 клеток/ мкл, отсутствие анамнезе приема системных глюкокортикостероидов за последние 10 лет, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 20, оценка обоняния LoS (баллы)- 1, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)- 4, показатель лучевой шкалы Lund- Maskau (баллы)- 19, систолическое артериальное давление по данным СМАД 154 мм рт. ст., подтвержден Th2- фенотип ХПРС. На КТ околоносовых пазух определяется деструкция передней стенки лобных синусов с двух сторон, множественные рубцы полости носа, множественные дефекты околоносовых пазух (последствия оперативных вмешательств), заполнение полости носа и околоносовых пазух полипами, жидкостной компонент в остаточных полостях околоносовых пазух, множественные мукопиоцеле лобных пазух (Рисунок 1.2).



Рисунок 1.1– Клиническая фотография пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2- фенотип, проявления деструкции передней стенки лобных синусов в следствии увеличения мукопиоцеле (синяя стрелка) в полости лобных пазух.



А



Б

Рисунок 1.2– Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2- фенотип до лечения, в сагиттальной (А), коронарной (Б) проекциях (мукопиоцеле - синяя стрелка).

После экстренного оперативного лечения (дренирование мукопиоцеле) (Рисунок 1.3) по поводу бактериального осложнения, пациентка. включена в группу-V по схеме 1 доза 4 раза в день мометазона фуората (400 мкг дневная доза).

Через шесть месяцев терапии выполнено контрольное обследование пациентки: SNOT-22 (баллы)- 42; эозинофилы крови- 68 клеток/ мкл, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 23, оценка обоняния LoS (баллы)-1, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-2, показатель лучевой шкалы Lund- Mackay (баллы)- 6 (Рисунок 1.4), систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 126 мм рт. ст., рекомендовано продолжить длительную терапию по схеме 1 доза 4 раза в день мометазона фууроата (400 мкг дневная доза).

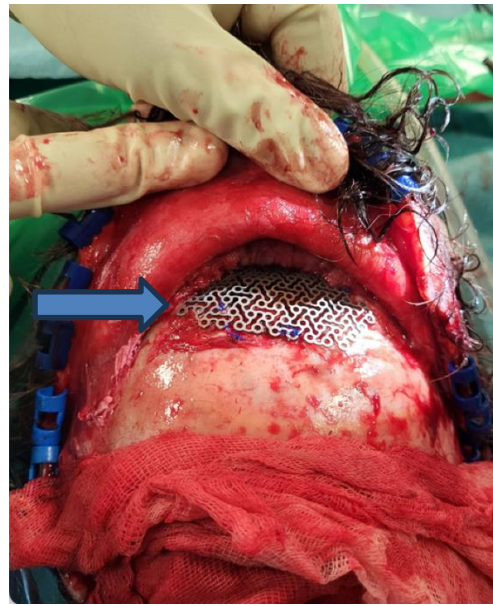


Рисунок 1.3 – Интраоперационная фотография пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2- фенотип, мукопиоцеле дренированы наружным доступом, с наложением риностомы типа Draf 3, остеосинтез области дефекта титановой сеткой (синяя стрелка).

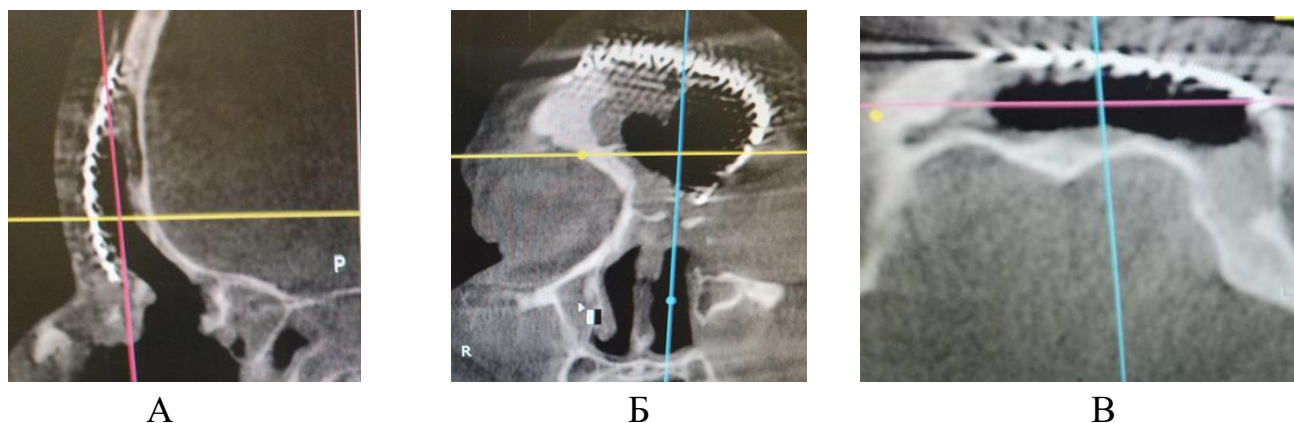


Рисунок 1.4 – Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2- фенотип после лечения, в сагиттальной (А), коронарной (Б) аксиальной (В) проекциях.

Клинический пример 2. Пациентка К., 47 лет, житель города, поступила в ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» с жалобами на ощущения распираания в голове, боль в проекции лобных синусов, гноетечение из носа, выраженную общую слабость. Из анамнеза: периодическое гноетечение из носа, состоит на диспансерном учете у ЛОР- специалиста по поводу полипозного риносинусита, 13 фронтосинуситов, 13 фронтосинуситов, 13 фронтосинуситов в анамнезе, нерегулярно использует инГКС.

При поступлении: сознание ясное, температура тела 36,4 °С, ярко выраженная боль в проекции ОНП. При ЛОР-осмотре: припухлость области лобных синусов, гнойное отделяемое из полости носа, SNOT-22 (баллы)- 98; эозинофилы крови- 61 клеток/ мкл, отсутствие анамнеза приема системных глюкокортикостероидов за последние 10 лет, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 19, оценка обоняния LoS (баллы)-1, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-4, показатель лучевой шкалы Lund- Mackay (баллы)-18, систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 153 мм рт.ст., подтвержден Th2- фенотип ХПРС, после экстренного оперативного лечения по поводу бактериального осложнения (дренирование мукопиоцеле) включена в группу-V по схеме 1 доза 4 раза в день мометазона фуроата (400 мкг дневная доза). На КТ околоносовых пазух определяется деструкция передней стенки лобных синусов, множественные рубцы полости носа, множественные дефекты околоносовых пазух

(последствия оперативных вмешательств), заполнение полости носа и околоносовых пазух полипами, жидкостной компонент в остаточных полостях околоносовых пазух, множественные мукопиоцеле лобных пазух (Рисунок 1.5).

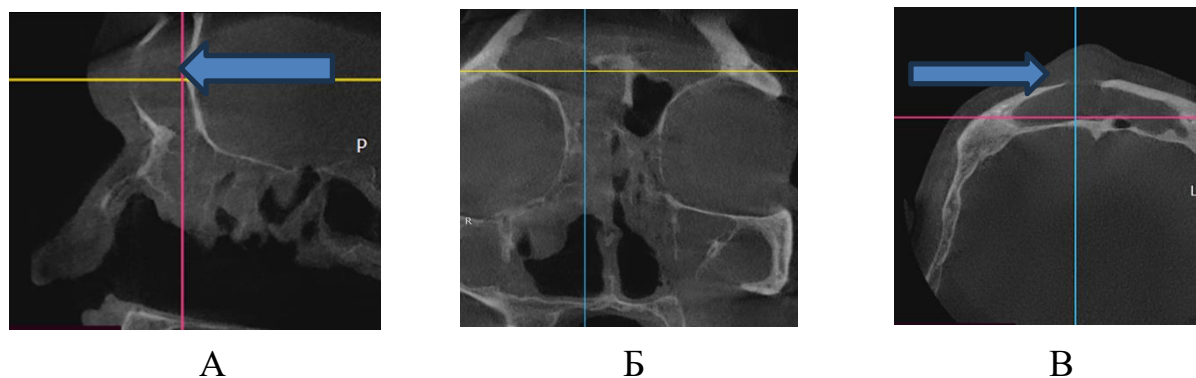


Рисунок 1.5– Компьютерная томограмма пациента с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2- фенотип до лечения, в сагиттальной (А), коронарной (Б), аксиальной (В) проекциях (мукопиоцеле- синяя стрелка).

После экстренного оперативного лечения (дренирование мукопиоцеле) по поводу бактериального осложнения, включена в группу-V по схеме 1 доза 4 раза в день мометазона фуората (400 мкг дневная доза). Через шесть месяцев терапии выполнено контрольное обследование пациентки: SNOT-22 (баллы)-34; эозинофилы крови- 53 клеток/ мкл, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 23, оценка обоняния LoS (баллы)-1, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-2, показатель лучевой шкалы Lund- Маскау (баллы)- 6 (Рисунок 1.6)., систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 133 мм рт. ст. рекомендовано продолжить длительную терапию по схеме 1 доза 4 раза в день мометазона фуората (400 мкг дневная доза).

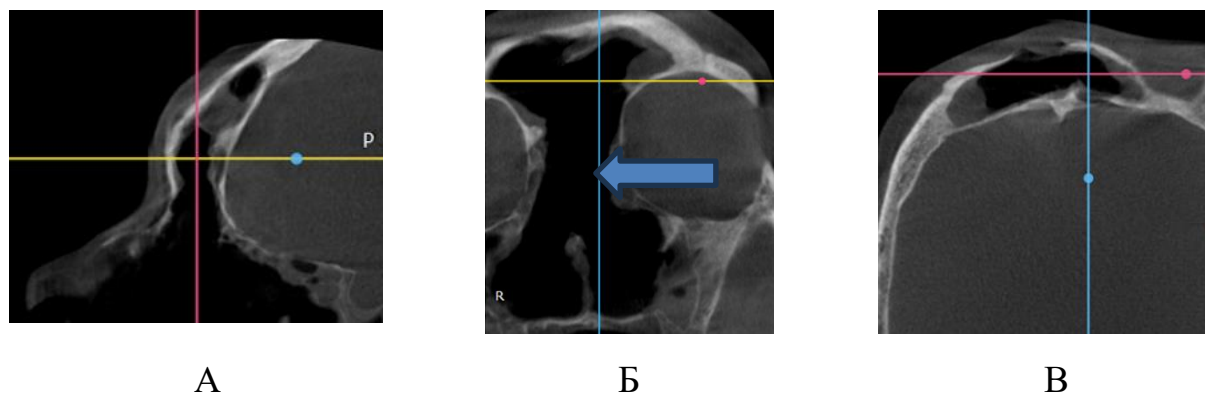
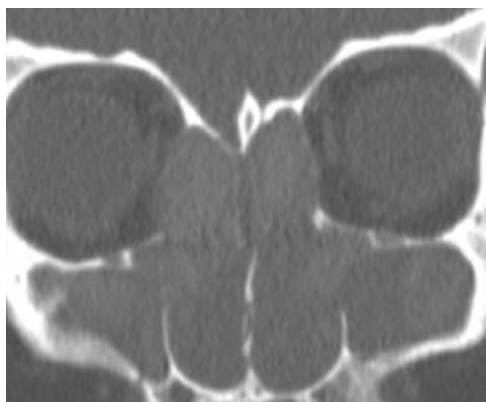


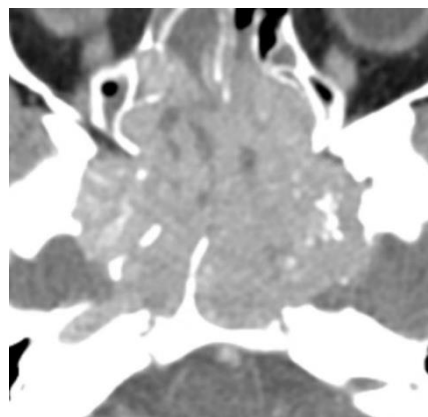
Рисунок 1.6 – Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2- фенотип после лечения, в сагиттальной (А), коронарной (Б), аксиальной (С) проекциях (риностома типа Draf 3-синяя стрелка).

Клинический пример 3. Пациент Ф., 35 лет, житель города, поступил в ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» с жалобами на заложенность носа, гноетечение из носа, полное отсутствие обоняния. Из анамнеза: периодическое гноетечение из носа, в течении 10 лет знает о наличии полипозного риносинусита, 7 полипоэтомидотомия в анамнезе, не использует инГКС, 6 курсов системных глюкокортикостероидов за последние 10 лет.

При поступлении: сознание ясное, температура тела 36,6 °С. При ЛОР-осмотре: гнойное отделяемое из полости носа, SNOT-22 (баллы)- 104; эозинофилы крови- 380 клеток/ мкл, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 16, оценка обоняния LoS (баллы)-3, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-8, показатель лучевой шкалы Lund- Mackay (баллы)-20, систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 159 мм рт.ст., подтвержден Th2+ фенотип ХПРС. На КТ околоносовых пазух определяется тотальное затемнение всех околоносовых пазух полипами, жидкостной компонент в полостях околоносовых пазух, (Рисунок 1.7).



А



Б

Рисунок 1.7 – Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2+ фенотип до лечения, в коронарной (А) аксиальной (Б) проекциях.

Пациенту проведена терапия генно-инженерными биологическими препаратами (дупилумаб). Через шесть месяцев терапии выполнено контрольное обследование пациента: SNOT-22 (баллы)-12; эозинофилы крови- 693 клеток/ мкл, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 24, оценка обоняния LoS (баллы)-0, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-0, показатель лучевой шкалы Lund- Маскау (баллы)- 0 (Рисунок 1.8), систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 123 мм рт.ст., рекомендовано перейти на базовую терапию инГКС (мометазона фуруат) 1 доза 3 раза в день, с достижением максимальной концентрации (C_i) 75 нг/мл, 300 мкг - общая суточная доза, 21 час активности в тканях.

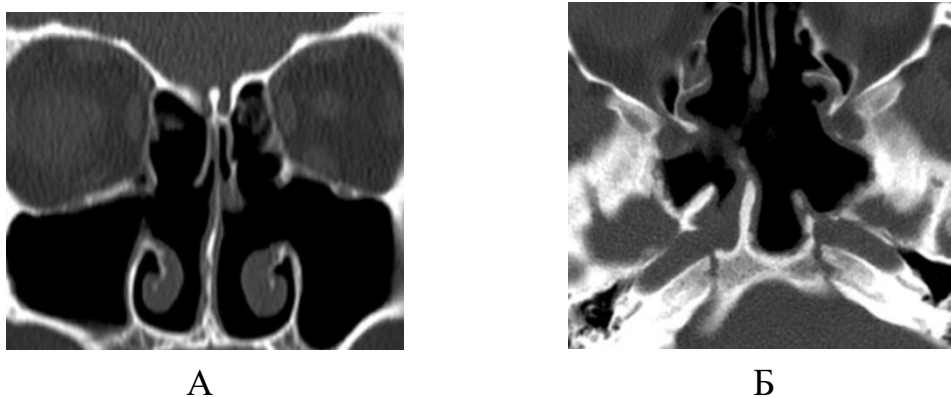


Рисунок 1.8 – Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2+ фенотип после лечения, в коронарной (А), аксиальной (Б) проекциях.

Клинический пример 4. Пациент И., 58 лет, житель города, поступил в ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» с жалобами на диплопию в покое, деформацию глазного яблока, гноетечение из носа, выраженную общую слабость. Из анамнеза: периодическое гноетечение из носа, с детства знает о наличии полипозного риносинусита, 1 полипоэтомидотомия в анамнезе, не использует инГКС.

При поступлении: сознание ясное, температура тела 36,6 °С, ярко выраженная деформация глазного яблока слева. При ЛОР-осмотре: смещение левого глазного яблока, гнойное отделяемое из полости носа, SNOT-22 (баллы)- 106; эозинофилы крови- 439 клеток/ мкл, 5 курсов системных глюкокортикостероидов за последние 10 лет, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 18, оценка обоняния LoS (баллы)-3, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-8, показатель лучевой шкалы Lund- Mackay (баллы)-21, систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 148 мм рт.ст., подтвержден Th2+ фенотип ХПРС. На КТ околоносовых пазух определяется деструкция медиальной стенки орбиты и лобной пазухи слева, заполнение полости носа и околоносовых пазух полипами, жидкостной компонент в полостях околоносовых пазух, множественные мукопиоцеле лобной пазухи слева (Рисунок 1.9). Магнитно-резонансная томограмма пациента представлена на рисунке (Рисунок 1.10).

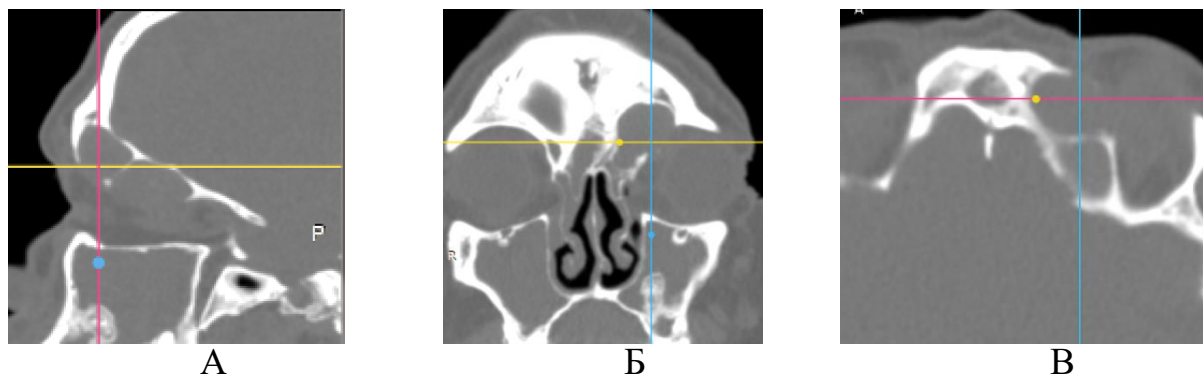


Рисунок 1.9 – Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2+ фенотип до лечения, в сагиттальной (А), коронарной (Б) аксиальной (В) проекциях.

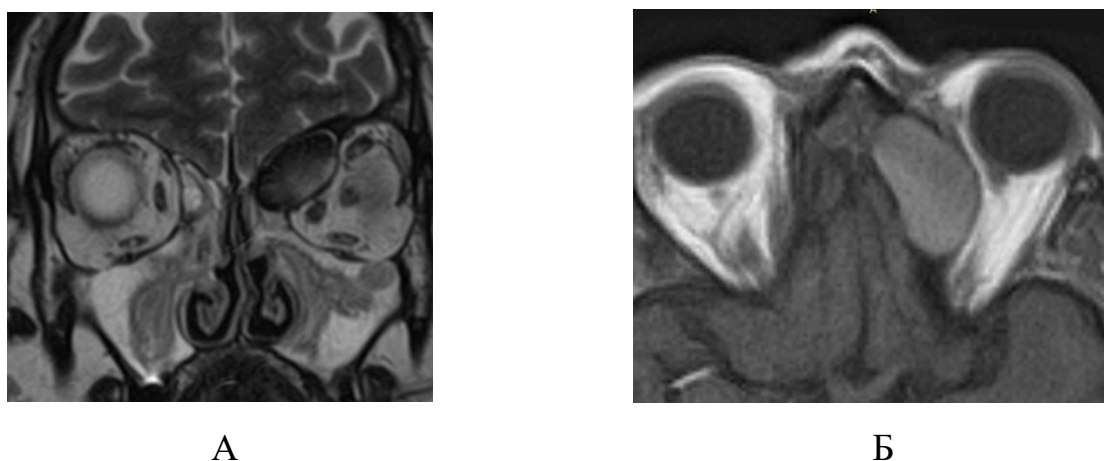
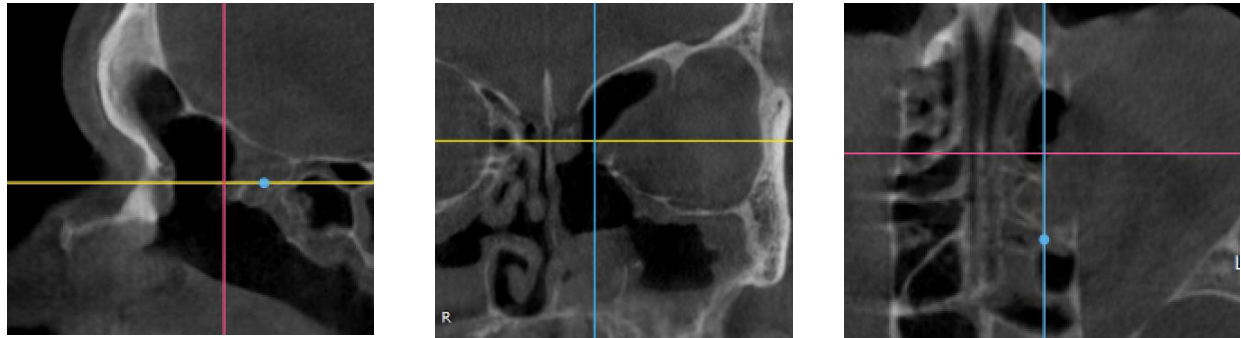


Рисунок 1.10 – Магнитно-резонансная томограмма пациента 3 с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ) Th2+ фенотип до лечения, в коронарной (А) аксиальной (Б) проекциях.

После экстренного оперативного лечения (дренирование мукопиоцеле) включен в группу терапии генно-инженерными биологическими препаратами (дупилумаб). Через шесть месяцев терапии выполнено контрольное обследование пациента: SNOT-22 (баллы)-18, эозинофилы крови- 893 клеток/ мкл, шкала оценки астмы- АСТ (баллы) 25, оценка обоняния LoS (баллы)-0, эндоскопическая оценка полипов носа NPS (баллы)-0, показатель лучевой шкалы Lund- Mackay (баллы)- 4 (Рисунок 1.11), систолическое артериальное давление дне по данным СМАД 128

мм рт.ст., рекомендовано перейти на базовую терапию инГКС (мометазона фуроат) 1 доза 3 раза в день, с достижением максимальной концентрации (C_i) 75 нг/мл, 300 мкг - общая суточная доза, 21 час активности в тканях



А

Б

В

Рисунок 1.11 – Компьютерная томограмма пациентки с коморбидной формой заболевания (ХПРС+БА+АГ), в сагиттальной (А), коронарной (Б), аксиальной (В) проекциях.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 2.1 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения (фиксированное давление 150 Па); $M \pm m$

Группы	Суммарное сопротивление при риноманометрии у пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	0,61±0,46	0,64±0,98	0,76±0,15	0,35±0,12	0,27±0,12	0,39±0,97	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	0,63±0,76	0,69±0,34	0,68±0,78	0,31±0,34	0,36±0,23	0,42±0,56	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	0,60±0,65	0,66±0,53	0,69±0,36	0,32±0,34	0,40±0,65	0,39±0,53	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	0,59±0,71	0,67±0,65	0,61±0,23	0,31±0,76	0,41±0,34	0,37±0,25	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
Va	0,64±0,43	0,62±0,54	0,74±0,75	0,31±0,57	0,39±0,34	0,37±0,25	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	0,53±0,78	0,61±0,97	0,82±0,98	0,26±0,24	0,19±0,66	0,17±0,64	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,05$
Среднее	0,6±0,75	0,64±0,29	0,71±0,82	0,31±0,13	0,33±0,39	0,35±0,91	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.2 – Показатели суммарного сопротивления при риноманометрии у пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения (фиксированное давление 150 Па); $M \pm m$

Группы	Суммарное сопротивление при риноманометрии у пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	0,58±0,64	0,62±0,45	0,81±0,36	0,41±0,77	0,28±0,54	0,39±0,64	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	0,49±0,75	0,67±0,75	0,71±0,45	0,42±0,86	0,37±0,65	0,42±0,56	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	0,65±0,68	0,63±0,67	0,75±0,63	0,41±0,45	0,41±0,47	0,37±0,24	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	0,62±0,87	0,68±0,87	0,82±0,75	0,38±0,86	0,43±0,57	0,36±0,74	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	0,65±0,98	0,64±0,61	0,79±0,86	0,39±0,79	0,39±0,87	0,38±0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	0,58±0,09	0,68±0,75	0,80±0,25	0,29±0,35	0,33±0,36	0,37±0,67	$p_{\text{ч}} < 0,05$; $p_{\text{з}} < 0,05$; $p_{\text{у}} < 0,05$
Среднее	0,59±0,38	0,65±0,46	0,78±0,64	0,38±0,65	0,36±0,23	0,38±0,63	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.3 – Показатели мукоцилиарного клиренса (мм/с) при риноманометрии у пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Мукоцилиарный клиренс (мм/с) у пациентов с Th2+ ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	3,54±0,34	2,24±0,25	1,25±0,87	6,93±0,25	5,93±0,75	3,35±0,75	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	3,45±0,46	3,67±0,45	1,76±0,98	6,45±0,63	5,45±0,56	3,4±0,64	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	1,16±0,75	2,23±0,56	1,45±0,47	6,13±0,75	5,74±0,36	5,62±0,54	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	3,57±0,23	2,86±0,56	1,77±0,64	6,83±0,85	4,83±0,75	4,66±0,52	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
Va	3,57±0,34	3,65±0,65	1,57±0,23	6,91±0,56	4,97±0,97	4,64±0,14	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	3,86±0,23	2,98±0,23	0,75±0,85	7,82±0,54	7,32±0,25	4,56±0,32	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,05$
Среднее	3,19±0,35	2,93±0,76	1,42±0,23	6,845±0,74	5,79±0,63	4,37±0,13	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.4 – Показатели мукоцилиарного клиренса (мм/с) у пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Мукоцилиарный клиренс (мм/с) у пациентов с Th2– ХПРС						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	4,46±0,97	2,67±0,45	1,53±0,42	6,62±0,26	5,32±0,27	3,73±0,65	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	3,35±0,80	3,46±0,26	2,76±0,64	6,52±0,64	5,60±0,78	4,54±0,26	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	4,64±0,46	3,87±0,97	2,34±0,26	6,50±0,47	5,27±0,75	3,65±0,54	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	3,57±0,34	2,76±0,12	2,54±0,34	6,78±0,67	4,74±0,15	5,35±0,76	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	4,86±0,59	3,77±0,35	2,37±0,56	6,93±0,36	4,83±0,45	5,65±0,78	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,05;$ $p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	4,35±0,68	3,65±0,75	1,98±0,67	6,91±0,85	5,98±0,25	4,76±0,48	$p_{\text{ч}} < 0,05; p_{\text{з}} < 0,05; p_{\text{у}} < 0,05$
Среднее	4,205±0,76	3,36±0,24	2,25±0,87	6,71±0,25	5,29±0,54	4,61±0,53	—

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами до и после; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.5 – Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	2–29,65±0,47 3–70,35±0,23	2–23,65±0,45 3–76,35±0,56	2–17,36±0,76 3–82,64±0,86	0–17,26±0,5 1–20,75±0,48 2–34,46±0,76 3–27,53±0,55	0–21,32±0,46 1–19,36±0,37 2–32,39±0,45 3–26,93±0,65	0–15,72±0,54 1–23,46±0,25 2–33,35±0,56 3–27,47±0,36	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,001$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	2–38,35±0,45 3–61,65±0,53	2–33,76±0,78 3–66,24±0,87	2–19,66±0,58 3–80,36±0,91	0–16,17±0,46 1–12,74±0,57 2–37,63±0,43 3–33,46±0,64	0–19,53±0,23 1–11,28±0,64 2–36,28±0,34 3–32,37±0,75	0–14,86±0,46 1–13,64±0,54 2–37,75±0,57 3–33,75±0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,001$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	2–42,22±0,54 3–57,78±0,43	2–38,35±0,34 3–61,65±0,54	2–26,25±0,46 3–73,75±0,65	0–15,22±0,76 1–20,96±0,13 2–31,46±0,54 3–32,36±0,24	0–18,45±0,72 1–19,03±0,46 2–30,65±0,35 3–31,87±0,14	0–13,86±0,64 1–20,75±0,15 2–30,64±0,86 3–34,75±0,25	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,001$; $p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	2–43,23±0,45 3–56,77±0,62	2–37,58±0,73 3–62,42±0,47	2–30,65±0,26 3–69,35±0,87	0–31,22±0,68 1–16,86±0,26 2–29,46±0,76 3–22,46±0,64	0–35,37±0,58 1–15,08±0,33 2–28,12±0,64 3–21,43±0,24	0–31,07±0,47 1–16,65±0,54 2–29,64±0,25 3–22,64±0,74	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,001$; $p_{\text{у}} < 0,001$
Va	2–46,35±0,65 3–53,65±0,12	2–34,65±0,25 3–65,35±0,76	2–28,44±0,64 3–71,56±0,23	0–31,15±0,35 1–16,75±0,32 2–28,46±0,64 3–23,64±0,18	0–34,56±0,34 1–15,67±0,76 2–27,43±0,42 3–22,34±0,64	0–30,37±0,54 1–16,65±0,14 2–28,24±0,87 3–24,75±0,25	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,001$; $p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	2–41,34±0,74 3–58,66±0,54	2–29,83±0,12 3–70,17±0,56	2–24,14±0,23 3–75,86±0,34	0–62,24±0,65 1–4,66±0,56 2–28,65±0,35 3–4,45±0,74	0–59,61±0,53 1–6,34±0,13 2–27,3±0,75 3–6,75±0,45	0–54,81±0,57 1–7,87±0,86 2–28,45±0,74 3–8,87±0,25	$p_{\text{ч}} < 0,001$; $p_{\text{з}} < 0,001$; $p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	2–40,19±0,57 3–59,81±0,74	2–32,97±0,56 3–67,03±0,37	2–24,41±0,35 3–75,58±0,57	0–28,87±0,34 1–15,45±0,45 2–31,68±0,12 3–23,98±0,13	0–25,84±0,32 1–16,08±0,65 2–30,97±0,23 3–23,87±0,24	0–26,78±0,12 1–16,5±0,68 2–31,34±0,35 3–25,37±0,35	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.6 – Показатели обонятельной функции носа (баллы) у пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; M±m

Группы	Показатели обонятельной функции носа у пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib				0–23,46±0,87	0–19,65±0,79	0–26,51±0,57	pч<0,001;
	2–15,35±0,38	2–16,35±0,68	2–14,25±0,24	1–8,45±0,34	1–6,14±0,48	1–8,09±0,68	pз<0,001;
	3–84,65±0,24	3–83,65±0,13	3–85,75±0,34	2–33,64±0,56	2–37,46±0,24	2–32,65±0,43	py<0,001
				3–34,45±0,45	3–36,75±0,45	3–32,75±0,23	
IIb				0–18,67±0,64	0–16,92±0,34	0–18,11±0,78	pч<0,001;
	2–10,33±0,14	2–11,54±0,35	2–14,25±0,46	1–13,75±0,35	1–12,75±0,56	1–17,57±0,36	pз<0,001;
	3–89,67±0,5	3–88,46±0,45	3–90,35±0,45	2–37,45±0,46	2–34,57±0,58	2–31,75±0,47	py<0,001
				3–30,13±0,57	3–35,76±0,78	3–32,57±0,45	
IIIb				0–13,74±0,45	0–17,43±0,13	0–9,64±0,43	pч<0,001;
	2–15,24±0,56	2–17,35±0,58	2–15,66±0,51	1–17,35±0,67	1–16,58±0,34	1–18,75±0,52	pз<0,001;
	3–84,76±0,13	3–82,65±0,25	3–84,34±0,58	2–33,57±0,16	2–32,34±0,62	2–33,75±0,32	py<0,001
				3–35,34±0,36	3–33,65±0,17	3–37,86±0,93	
IVb				0–13,74±0,52	0–26,66±0,35	0–15,6±0,57	pч<0,001;
	2–17,43±0,47	2–20,44±0,46	2–19,54±0,11	1–15,87±0,46	1–11,13±0,47	1–14,97±0,36	pз<0,001;
	3–82,57±0,23	3–79,56±0,77	3–80,46±0,64	2–34,86±0,24	2–29,56±0,25	2–30,67±0,57	py<0,001
				3–39,45±0,46	3–32,65±0,75	3–38,76±0,86	
Vb	2–41,34±0,37	2–42,65±0,25	2–40,65±0,68	0–17,91±0,37	0–25,23±0,49	0–14,52±0,87	pч<0,001;
	3–58,66±0,57	3–57,35±0,43	3–59,35±0,97	1–15,86±0,24	1–13,43±0,59	1–15,86±0,58	pз<0,001;
				2–32,77±0,93	2–29,56±0,96	2–32,76±0,48	py<0,001
				3–33,46±0,27	3–31,78±0,67	3–36,86±0,89	
VIb	2–20,33±0,57	2–22,55±0,74	2–21,55±0,86	0–24,04±0,60	0–34,11±0,37	0–24,64±0,69	pч<0,001;
	3–79,67±0,97	3–77,45±0,68	3–78,45±0,65	1–19,75±0,17	1–17,59±0,89	1–19,86±0,74	pз<0,001;
				2–36,45±0,57	2–30,76±0,78	2–33,75±0,69	py<0,001
				3–19,76±0,35	3–17,54±0,66	3–21,75±0,58	
Среднее	2–20±0,46	2–21,81±0,79	2–20,98±0,46	0–18,59±0,35	0–23,33±0,46	0–18,17±0,79	–
	3–79,99±0,68	3–78,18±0,70	3–79,78±0,64	1–15,17±0,35	1–12,93±0,86	1–15,85±0,74	
				2–34,79±0,63	2–32,37±0,68	2–32,55±0,47	
				3–32,09±0,36	3–31,35±0,53	3–33,42±0,13	

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Таблица 2.7 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с Th2+ ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			До лечения
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia					0– 23,59±0,68	0– 50,02±0,74	рч<0,001;
	4–31,12±0,76	4–27,99±0,75	4–27,1±0,47	0–29,12±0,75	1– 37,76±0,36	1– 23,64±0,35	рз<0,001;
	6–39,34±0,73	6–34,56±0,87	6–33,45±0,76	1–37,34±0,45	2– 38,65±0,45	2– 26,34±0,68	ру<0,001
	8–29,54±0,56	8–37,45±0,67	8–39,45±0,73	2–33,54±0,45			
IIa					0–16±0,65	0– 18,36±0,76	рч<0,001;
	4–9,59±0,42	4–0,57±0,8	4–5,6±0,75	0–22,74±0,8	1– 44,72±0,45	1– 43,91±0,34	рз<0,001;
	6–58,87±0,58	6–69,86±0,79	6–72,75±0,68	1–42,77±0,79	2– 39,28±0,12	2– 37,73±0,23	ру<0,001
	8–31,54±0,57	8–29,57±0,68	8–31,65±0,79	2–34,49±0,9			
IIIa					0– 14,74±0,56	0– 11,79±0,45	рч<0,001;
	4–9,66±0,12	4–6,29±0,56	4–12,61±0,56	0–14,46±0,23	1– 47,73±0,45	1– 51,75±0,43	рз<0,001; ру<0,001
	6–58,77±0,34	6–56,36±0,23	6–51,64±0,76	1–49,29±0,34	2– 37,53±0,98	2– 36,46±0,23	
	8–31,57±0,65	8–37,35±0,34	8–35,75±0,87	2–36,25±0,25			
IVa					0– 27,01±0,12	0– 20,57±0,18	рч<0,001;
	4–7,6±0,76	4–3,97±0,78	4–4,99±0,89	0–37,39±0,9	1– 43,35±0,85	1– 45,58±0,78	рз<0,001;
	6–53,75±0,76	6–58,46±0,54	6–58,35±0,56	1–37,75±0,78	2– 29,64±0,76	2– 33,85±0,76	ру<0,001
	8–38,65±0,78	8–37,57±0,23	8–36,66±0,76	2–24,86±0,89			
Va					0– 27,79±0,46	0– 27,19±0,56	рч<0,001;
	4–10,1±0,89	4–7,39±0,34	4–3,3±0,46	0–28,5±0,56	1– 35,64±0,87	1– 45,67±0,76	рз<0,001; ру<0,001
	6–58,35±0,90	6–56,86±0,45	6–59,35±0,46	1–36,75±0,98	2– 36,57±0,89	2– 27,14±0,78	
	8–31,64±0,9	8–35,75±0,56	8–37,35±0,98	2–34,75±0,09			
VIa					0– 18,71±0,12	0–20,7±0,52	рч<0,001;
	4–2,32±0,34	4–0,65±0,08	4–2±0,89	0–40,69±0,99	1– 45,54±0,45	1– 45,66±0,53	рз<0,001;
	6–71,97±0,56	6–67,82±0,56	6–68,13±0,78	1–37,77±0,45	2– 35,75±0,23	2– 33,64±0,45	ру<0,001
	8–25,71±0,34	8–31,53±0,45	8–29,87±0,67	2–21,54±0,56			
Среднее					0– 21,30±0,67	0– 24,77±0,87	
	4–11,71±0,56	4–7,81±0,87	4–9,2±0,55	0–28,81±0,64	1– 42,45±0,46	1–42,7±0,98	
	6–56,84±0,76	6–75,32±0,56	6–55,61±0,89	1–40,27±0,57	2– 36,23±0,89	2– 32,52±0,87	–
	8–31,44±0,78	8–34,87±0,67	8–35,12±0,87	2–30,9±0,68			

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Таблица 2.8 – Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели эндоскопической оценки полипов носа (NPS баллы) у пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			До лечения
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	4–23,9±0,47 6–59,34±0,79 8–16,76±0,8	4–11,11±0,57 6–65,35±0,34 8–23,54±0,45	4–6,01±0,86 6–64,46±0,76 8–29,53±0,56	0–9,02±0,78 1–27,34±0,45 2–63,64±0,56	0– 13,81±0,89 1– 23,65±0,78 2– 62,54±0,76	0– 17,13±0,94 1– 21,53±0,54 2– 61,34±0,54	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
IIb	4–4,38±0,24 6–63,87±0,42 8–31,75±0,78	4–0,57±0,46 6–69,86±0,35 8–29,57±0,65	4–0,6±0,14 6–67,75±0,52 8–31,65±0,34	0–7,71±0,68 1–2,65±0,56 2–89,64±0,43	0–5,93±0,54 1–4,65±0,56 2–89,42±0,46	0–8,75±0,34 1–3,73±0,76 2–87,52±0,74	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
IIIb	4–26,03±0,37 6–52,54±0,45 8–21,43±0,23	4–15,37±0,34 6–56,76±0,45 8–27,87±0,56	4–22,79±0,89 6–51,65±0,78 8–25,56±0,67	0–6,02±0,90 1–13,75±0,56 2–80,23±0,79	0–4,04±0,09 1–15,64±0,43 2–80,32±0,56	0–7,83±0,64 1–11,53±0,57 2–80,64±0,76	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
IVb	4–34±0,54 6–43,35±0,56 8–22,65±0,76	4–33,48±0,46 6–48,75±0,46 8–17,77±0,65	4–20,67±0,35 6–52,65±0,54 8–26,68±0,78	0–0,04±0,56 1–21,64±0,46 2–78,32±0,96	0–0,93±0,76 1–19,43±0,08 2–79,64±0,58	0–2,12±0,87 1–24,65±0,64 2–73,23±0,84	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
Vb	4–23,21±0,57 6–48,35±0,75 8–28,34±0,86	4–27,81±0,68 6–46,54±0,69 8–25,65±0,57	4–32,67±0,98 6–49,57±0,7 8–17,76±0,96	0–5,79±0,79 1–28,34±0,9 2–65,87±0,36	0–5,9±0,48 1–26,23±0,79 2–67,87±0,8	0–7,04±0,96 1–25,54±0,87 2–67,42±0,63	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
VIb	4–19,58±0,47 6–53,65±0,65 8–26,77±0,67	4–23,71±0,96 6–46,76±0,89 8–29,53±0,87	4–37,49±0,85 6–37,87±0,44 8–24,64±0,58	0–0,32±0,76 1–45,34±0,56 2–54,34±0,88	0–0,6±0,63 1–43,75±0,25 2–55,65±0,79	0–1,98±0,75 1–41,46±0,36 2–56,56±0,43	pч<0,001; pз<0,001; py<0,001
Среднее	4–21,28±0,87 6–53,51±0,58 8–24,61±0,15	4–18,67±0,89 6–55,67±0,96 8–25,65±0,35	4–20,03±0,78 6–53,99±0,67 8–25,97±0,95	0–4,81±0,57 1–23,17±0,86 2–72±0,79	0–5,2±0,17 1–22,22±0,58 2–72,57±0,86	0–7,47±0,76 1–21,4±0,78 2–71,11±0,28	–

Таблица 2.9 – Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau (баллы) у пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau у пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	22,53±0,97	20,25±0,79	23,75±0,57	2,64±0,08	4,64±0,68	9,14±0,78	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	19,63±0,98	18,75±0,08	21,57±0,63	13,75±0,76	8,35±0,95	14,24±0,76	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	20,75±0,83	22,65±0,9–	23,46±0,75	12,64±0,45	7,44±0,46	13,56±0,56	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	21,64±0,08	20,1±0,80	20,35±0,47	11,43±0,07	8,64±0,34	11,35±0,54	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	23,72±0,68	21,47±0,79	19,75±0,85	2,43±0,96	4,64±0,23	9,35±0,67	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	19,66±0,46	19,5±0,68	21,64±0,96	1,35±0,85	2,24±0,34	2,27±0,45	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	21,32±0,35	20,46±0,57	21,75±0,8	7,37±0,46	5,99±0,65	9,985±0,65	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.10 – Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau (баллы) у пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели лучевой шкалы Lund– Maskau у пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	23,76±0,87	21,53±0,45	22,86±0,68	7,46±0,68	7,83±0,7	11,63±0,76	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	21,87±0,56	19,58±0,76	22,91±0,79	15,86±0,75	12,64±0,93	14,91±0,98	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	22,63±0,76	20,75±0,56	21,64±0,89	14,74±0,35	11,86±0,56	14,29±0,56	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	20,35±0,78	22,82±0,78	21,28±0,87	9,27±0,75	10,36±0,78	13,74±0,95	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	19,48±0,86	21,55±0,89	22,83±0,57	8,46±0,86	9,83±0,67	12,63±0,80	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	21,65±0,75	23,46±0,53	23,72±0,86	6,54±0,97	7,13±0,78	10,36±0,79	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	21,62±0,68	21,61±0,64	22,54±0,97	10,38±0,08	9,94±0,98	12,92±0,69	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.11 – Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	87,85±0,95	81,46±0,98	103,63±0,89	16,98±0,87	19,64±0,89	63,75±0,58	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	83,46±0,78	98,35±0,49	105,35±0,94	17,29±0,98	25,4±0,67	60,64±0,69	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	91,35±0,89	97,25±0,98	108,24±0,59	15,64±0,79	27,64±0,78	51,75±0,43	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	86,86±0,49	94,26±0,–0	99,14±0,87	19,63±0,89	21,34±0,69	49,74±0,34	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	87,85±0,79	81,46±0,67	103,63±0,34	16,98±0,86	19,64±0,84	63,75±0,63	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	83,46±0,78	98,35±0,98	105,35±0,99	2,45±0,67	8,4±0,58	11,46±0,34	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	86,80±0,90	91,85±0,89	104,22±0,68	14,82±0,68	20,34±0,69	50,18±0,65	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.12 – Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели шкалы SNOT–22 (баллы) у пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	86,43±0,68	80,23±0,17	100,56±0,67	17,76±0,67	17,23±0,45	58,12±0,58	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	82,57±0,57	97,11±0,36	106,32±0,78	19,26±0,78	27,76±0,65	61,14±0,69	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	92,12±0,79	95,15±0,83	108,65±0,89	21,46±0,89	25,45±0,36	52,43±0,73	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	87,23±0,82	92,21±0,79	101,76±0,56	20,54±0,90	22,23±0,47	50,54±0,24	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	86,34±0,35	84,24±0,64	102,24±0,34	17,47±0,56	19,43±0,72	64,23±0,83	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	84,54±0,98	96,14±0,75	106,12±0,23	16,57±0,85	17,68±0,78	60,11±0,84	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	86,53±0,25	90,84±0,86	104,27±0,54	18,84±0,78	21,63±0,89	57,76±0,59	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.13 – Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	1,91 $\pm$ 0,75	2,6 $\pm$ 0,12	4,65 $\pm$ 0,56	1,11 $\pm$ 0,65	2,09 $\pm$ 0,34	3,41 $\pm$ 0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	0,89 $\pm$ 0,78	2,14 $\pm$ 0,23	5,01 $\pm$ 0,67	0,92 $\pm$ 0,64	1,96 $\pm$ 0,57	2,93 $\pm$ 0,23	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	0,81 $\pm$ 0,89	2,79 $\pm$ 0,34	4,77 $\pm$ 0,87	0,87 $\pm$ 0,75	1,63 $\pm$ 0,86	2,76 $\pm$ 0,53	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	0,95 $\pm$ 0,57	2,34 $\pm$ 0,84	4,21 $\pm$ 0,98	0,73 $\pm$ 0,34	1,63 $\pm$ 0,34	2,42 $\pm$ 0,76	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	1,76 $\pm$ 0,35	2,98 $\pm$ 0,23	3,96 $\pm$ 0,56	0,64 $\pm$ 0,23	1,01 $\pm$ 0,23	1,98 $\pm$ 0,45	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	2,34 $\pm$ 0,46	2,98 $\pm$ 0,54	4,54 $\pm$ 0,45	0,34 $\pm$ 0,64	0,29 $\pm$ 0,34	0,67 $\pm$ 0,34	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	1,44 $\pm$ 0,757	2,63 $\pm$ 0,56	4,52 $\pm$ 0,34	0,76 $\pm$ 0,67	1,43 $\pm$ 0,65	2,36 $\pm$ 0,12	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.14 – Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина ИЛ-1 α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	1,76 $\pm$ 0,54	2,45 $\pm$ 0,35	5,67 $\pm$ 0,62	1,34 $\pm$ 0,23	1,46 $\pm$ 0,84	2,34 $\pm$ 0,12	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	1,43 $\pm$ 0,75	2,76 $\pm$ 0,23	4,87 $\pm$ 0,73	0,98 $\pm$ 0,34	2,76 $\pm$ 0,32	2,54 $\pm$ 0,64	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	1,87 $\pm$ 0,12	2,34 $\pm$ 0,53	5,45 $\pm$ 0,71	1,11 $\pm$ 0,65	1,35 $\pm$ 0,54	3,53 $\pm$ 0,84	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	1,23 $\pm$ 0,43	2,65 $\pm$ 0,47	5,76 $\pm$ 0,64	1,23 $\pm$ 0,76	2,65 $\pm$ 0,35	2,67 $\pm$ 0,96	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	1,98 $\pm$ 0,36	2,87 $\pm$ 0,86	4,87 $\pm$ 0,86	1,65 $\pm$ 0,87	1,97 $\pm$ 0,75	2,43 $\pm$ 0,26	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	2,12 $\pm$ 0,47	2,34 $\pm$ 0,23	5,45 $\pm$ 0,31	0,79 $\pm$ 0,92	1,14 $\pm$ 0,17	1,76 $\pm$ 0,73	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	1,73 $\pm$ 0,68	2,56 $\pm$ 0,47	5,34 $\pm$ 0,12	1,18 $\pm$ 0,73	1,88 $\pm$ 0,86	2,54 $\pm$ 0,49	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.15 – Показатели ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	21,56 $\pm$ 0,16	18,76 $\pm$ 0,38	30,87 $\pm$ 0,74	15,65 $\pm$ 0,87	13,81 $\pm$ 0,12	23,83 $\pm$ 0,76	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	19,76 $\pm$ 0,48	17,54 $\pm$ 0,86	28,34 $\pm$ 0,35	21,76 $\pm$ 0,36	21,45 $\pm$ 0,24	24,23 $\pm$ 0,64	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	18,87 $\pm$ 0,37	17,87 $\pm$ 0,36	33,65 $\pm$ 0,46	18,87 $\pm$ 0,74	22,48 $\pm$ 0,75	23,26 $\pm$ 0,86	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	18,56 $\pm$ 0,94	16,35 $\pm$ 0,97	35,23 $\pm$ 0,47	17,56 $\pm$ 0,85	18,19 $\pm$ 0,97	22,64 $\pm$ 0,44	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	17,45 $\pm$ 0,27	17,87 $\pm$ 0,17	38,76 $\pm$ 0,24	15,87 $\pm$ 0,77	15,81 $\pm$ 0,35	21,83 $\pm$ 0,87	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	16,34 $\pm$ 0,97	18,23 $\pm$ 0,92	39,43 $\pm$ 0,75	11,34 $\pm$ 0,42	12,23 $\pm$ 0,64	13,45 $\pm$ 0,12	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	18,75 $\pm$ 0,27	17,77 $\pm$ 0,27	34,38 $\pm$ 0,45	16,84 $\pm$ 0,86	17,32 $\pm$ 0,75	21,54 $\pm$ 0,32	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.16 – Показатели ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	21,74 $\pm$ 0,54	23,75 $\pm$ 0,23	31,37 $\pm$ 0,67	13,46 $\pm$ 0,64	14,76 $\pm$ 0,35	24,67 $\pm$ 0,24	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	22,43 $\pm$ 0,23	22,54 $\pm$ 0,67	29,65 $\pm$ 0,89	20,88 $\pm$ 0,75	22,45 $\pm$ 0,64	25,23 $\pm$ 0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	16,39 $\pm$ 0,65	21,28 $\pm$ 0,64	39,38 $\pm$ 0,67	19,83 $\pm$ 0,86	21,48 $\pm$ 0,57	26,26 $\pm$ 0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	19,48 $\pm$ 0,67	19,32 $\pm$ 0,34	36,18 $\pm$ 0,56	18,35 $\pm$ 0,98	16,19 $\pm$ 0,86	24,64 $\pm$ 0,68	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	20,23 $\pm$ 0,87	20,76 $\pm$ 0,57	33,66 $\pm$ 0,78	16,87 $\pm$ 0,35	14,81 $\pm$ 0,35	22,83 $\pm$ 0,53	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	17,38 $\pm$ 0,89	20,94 $\pm$ 0,56	44,73 $\pm$ 0,98	15,54 $\pm$ 0,55	12,42 $\pm$ 0,75	20,27 $\pm$ 0,47	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	19,6 $\pm$ 0,65	21,43 $\pm$ 0,33	35,82 $\pm$ 0,63	17,48 $\pm$ 0,76	17,01 $\pm$ 0,68	23,98 $\pm$ 0,41	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.17 – Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	10,74±0,34	59,63±0,12	64,56±0,24	11,46±0,42	11,57±0,56	20,65±0,76	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	17,85±0,54	47,25±0,23	53,34±0,36	14,24±0,53	14,34±0,45	21,35±0,24	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	16,52±0,65	47,46±0,34	51,53±0,57	14,75±0,64	14,54±0,35	18,64±0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	13,36±0,76	59,53±0,64	62,32±0,86	12,24±0,75	13,35±0,64	19,23±0,64	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	12,47±0,87	59,34±0,56	61,53±0,97	11,78±0,86	11,65±0,13	21,75±0,75	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	11,58±0,97	38,35±0,68	51,12±0,45	7,35±0,45	9,34±0,22	19,45±0,86	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	13,75±0,12	51,92±0,97	57,4±0,23	11,97±0,15	12,46±0,64	20,17±0,97	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.18 – Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели ИЛ– 8 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	11,34±0,45	49,34±0,13	75,43±0,15	11,54±0,37	13,19±0,97	22,67±0,25	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	19,94±0,24	37,34±0,36	69,93±0,35	15,65±0,37	18,83±0,68	24,42±0,64	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	19,94±0,64	37,34±0,57	69,93±0,75	14,47±0,67	16,83±0,35	24,42±0,75	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	13,34±0,68	39,34±0,86	75,43±0,68	12,28±0,68	15,19±0,74	23,67±0,68	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	13,34±0,97	39,34±0,36	75,43±0,78	11,28±0,86	14,19±0,68	22,67±0,95	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	16,43±0,47	48,75±0,57	83,34±0,36	10,82±0,35	12,54±0,36	20,48±0,75	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	15,72±0,96	41,9±0,86	74,9±0,15	12,67±0,75	15,12±0,85	23,05±0,87	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.19 – Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	5,23±0,16	15,23±0,66	24,86±0,57	3,54±0,75	4,54±0,35	9,65±0,23	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	9,87±0,35	9,75±0,56	37,75±0,34	1,35±0,53	6,43±0,85	13,96±0,54	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	9,45±0,86	9,63±0,67	37,25±0,24	1,54±0,64	6,23±0,35	13,34±0,58	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	7,87±0,97	14,98±0,24	32,56±0,64	2,23±0,75	7,54±0,74	11,65±0,63	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	7,64±0,82	14,85±0,46	32,23±0,45	2,64±0,86	7,76±0,56	11,56±0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	6,23±0,46	13,45±0,57	31,45±0,68	1,24±0,42	3,54±0,68	8,97±0,86	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	7,71±0,75	12,98±0,68	32,68±0,42	2,09±0,75	6±0,79	11,52±0,52	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.20 – Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 5 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	6,12±0,67	14,87±0,45	23,56±0,53	3,56±0,35	7,34±0,45	12,57±0,75	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	9,23±0,64	8,65±0,43	35,47±0,46	4,21±0,64	9,43±0,57	14,56±0,68	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	9,54±0,57	7,12±0,65	35,57±0,57	4,43±0,57	9,98±0,77	14,34±0,97	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	7,76±0,86	11,23±0,87	34,76±0,68	3,66±0,68	7,45±0,86	12,23±0,86	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	9,45±0,67	13,34±0,89	34,87±0,97	3,87±0,97	7,23±0,75	12,34±0,46	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	7,56±0,34	14,23±0,34	33,34±0,54	2,23±0,08	4,34±0,64	9,78±0,34	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	8,27±0,43	11,57±0,75	32,92±0,86	3,6±0,35	7,62±0,35	12,63±0,23	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.21 – Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	7,85±0,14	14,67±0,64	10,65±0,24	7,89±0,57	13,23±0,53	11,23±0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	7,87±0,26	12,78±0,57	13,76±0,35	10,65±0,54	19,76±0,75	17,51±0,24	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	6,87±0,53	11,34±0,68	12,56±0,64	10,61±0,86	19,73±0,35	15,51±0,31	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	6,23±0,75	19,34±0,97	16,35±0,57	7,87±0,79	13,45±0,52	13,87±0,26	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	5,87±0,68	16,78±0,08	15,65±0,68	7,89±0,35	13,23±0,36	11,23±0,75	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	9,87±0,97	17,64±0,67	11,54±0,97	3,25±0,24	8,75±0,13	9,34±0,68	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	7,42±0,52	15,425±0,46	13,41±0,35	8,03±0,13	14,69±0,35	13,11±0,35	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.22 – Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	8,12±0,68	13,12±0,75	10,76±0,35	8,23±0,24	14,23±0,13	16,34±0,42	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	9,45±0,57	13,54±0,86	16,12±0,43	12,75±0,35	14,76±0,24	14,87±0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	9,67±0,32	11,65±0,79	16,76±0,23	10,23±0,42	10,24±0,35	12,56±0,86	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	7,78±0,35	18,87±0,86	15,34±0,13	9,56±0,35	14,53±0,35	16,34±0,34	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	6,98±0,31	16,54±0,64	19,67±0,54	8,35±0,64	15,78±0,57	17,67±0,65	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	11,23±0,24	15,87±0,75	17,45±0,75	4,98±0,57	10,12±0,75	14,45±0,24	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	8,87±0,35	14,93±0,86	16,01±0,68	9,01±0,68	13,27±0,74	15,37±0,35	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.23 – Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 + ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2+ ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	3,9 $\pm$ 0,32	7,67 $\pm$ 0,65	10,64 $\pm$ 0,35	5,28 $\pm$ 0,25	6,65 $\pm$ 0,36	6,76 $\pm$ 0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIa	5,76 $\pm$ 0,67	7,75 $\pm$ 0,75	13,65 $\pm$ 0,24	7,71 $\pm$ 0,53	8,87 $\pm$ 0,52	13,01 $\pm$ 0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIa	6,45 $\pm$ 0,68	5,65 $\pm$ 0,57	10,65 $\pm$ 0,67	7,75 $\pm$ 0,78	5,46 $\pm$ 0,36	11,45 $\pm$ 0,46	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVa	4,83 $\pm$ 0,97	6,86 $\pm$ 0,37	14,56 $\pm$ 0,86	6,91 $\pm$ 0,35	5,34 $\pm$ 0,58	9,76 $\pm$ 0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Va	5,65 $\pm$ 0,46	4,87 $\pm$ 0,62	7,82 $\pm$ 0,57	5,92 $\pm$ 0,86	4,63 $\pm$ 0,75	8,79 $\pm$ 0,69	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIa	3,82 $\pm$ 0,75	6,83 $\pm$ 0,75	11,75 $\pm$ 0,98	3,14 $\pm$ 0,53	3,25 $\pm$ 0,68	6,87 $\pm$ 0,64	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	5,06 $\pm$ 0,68	6,6 $\pm$ 0,68	11,51 $\pm$ 0,73	6,11 $\pm$ 0,35	5,7 $\pm$ 0,97	9,44 $\pm$ 0,53	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.24 – Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2 – ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Показатели интерлейкина 4 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с Th2– ХПРС						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	4,34 $\pm$ 0,25	8,57 $\pm$ 0,13	12,23 $\pm$ 0,65	7,46 $\pm$ 0,35	11,24 $\pm$ 0,75	13,64 $\pm$ 0,75	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIb	7,54 $\pm$ 0,63	9,57 $\pm$ 0,42	11,34 $\pm$ 0,35	9,23 $\pm$ 0,75	13,35 $\pm$ 0,35	14,57 $\pm$ 0,32	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IIIb	9,65 $\pm$ 0,64	7,68 $\pm$ 0,35	13,45 $\pm$ 0,24	9,54 $\pm$ 0,64	12,46 $\pm$ 0,24	15,24 $\pm$ 0,13	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
IVb	7,68 $\pm$ 0,75	7,64 $\pm$ 0,46	13,75 $\pm$ 0,13	8,65 $\pm$ 0,86	12,35 $\pm$ 0,23	14,35 $\pm$ 0,35	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Vb	6,34 $\pm$ 0,45	8,97 $\pm$ 0,57	10,34 $\pm$ 0,42	7,75 $\pm$ 0,35	11,23 $\pm$ 0,64	13,46 $\pm$ 0,64	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
VIb	8,46 $\pm$ 0,86	9,34 $\pm$ 0,68	11,57 $\pm$ 0,35	6,86 $\pm$ 0,57	10,45 $\pm$ 0,75	10,68 $\pm$ 0,57	$p_{\text{ч}} < 0,001; p_{\text{з}} < 0,001; p_{\text{у}} < 0,001$
Среднее	7,33 $\pm$ 0,89	8,62 $\pm$ 0,79	12,11 $\pm$ 0,46	8,24 $\pm$ 0,68	11,84 $\pm$ 0,86	13,65 $\pm$ 0,68	–

Примечание: значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.

Таблица 2.25 – Средние уровни интерлейкинов ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов исследуемых группах.

Группа	Уровни интерлейкинов ИЛ–1а, ИЛ–8, ИЛ–10 (пг/мл)					
	ИЛ–1а		ИЛ–8		ИЛ–10	
	До	После	До	После	До	После
I	3,17±0,57	1,95±0,34	44,97±0,35	14,56±0,35	10,86±0,74	11,85±0,45
II	2,85±0,46	2,01±0,23	39,48±0,46	16,64±0,46	12,25±0,57	15,05±0,34
III	3±0,53	1,87±0,35	38,5±0,75	15,97±0,57	11,47±0,67	13,15±0,23
IV	2,85±0,57	1,88±0,46	45,07±0,68	14,94±0,68	13,98±0,86	12,6±0,14
V	3,07±0,68	1,61±0,57	44,44±0,46	15,06±0,79	13,58±0,79	12,35±0,66
VI	3,29±0,79	0,83±0,86	33,68±0,35	12,04±0,53	13,93±0,46	8,48±0,47
Среднее	3,03±0,35	1,69±0,97	41,02±0,75	14,86±0,	12,67±0,35	12,24±0,68

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Таблица 2.26 – Средние уровни интерлейкинов ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО–α (пг/мл) в сыворотке крови пациентов исследуемых группах.

Группа	Уровни интерлейкинов ИЛ–5, ИЛ–4, ФНО–α (пг/мл)					
	ИЛ–5		ИЛ–4		ФНО–α	
	До	После	До	После	До	После
I	14,97±0,67	6,86±0,75	7,89±0,34	10,78±0,74	23,73±0,53	17,76±0,54
II	18,45±0,56	8,32±0,57	9,26±0,23	12,38±0,68	21,88±0,35	22,48±0,34
III	18,09±0,45	8,31±0,21	8,92±0,76	12,41±0,64	23,46±0,64	21,53±0,64
IV	18,19±0,34	7,46±0,32	9,22±0,87	11,78±0,35	23,38±0,75	19,46±0,76
V	18,73±0,23	7,56±0,34	7,33±0,98	10,81±0,75	24,69±0,68	17,83±0,78
VI	17,71±0,35	5,01±0,45	8,62±0,63	9,33±0,68	24,66±0,77	12,34±0,98
Среднее	17,69±0,64	7,25±0,57	8,54±0,25	11,24±0,79	23,63±0,96	18,57±0,26

Примечание: значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Таблица 2.27 – Необходимость оперативного лечения (относительная %) у пациентов с Th2+ ХПРС до и после лечения; M±m

Группы	Необходимость оперативного лечения (относительная) у пациентов с Th2+ ХПРС до и после лечения						
	До лечения			После лечения 16 недель			Статистический вывод
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ia	93,87±0,67	84,37±0,24	98,95±0,12	11±0,53	19,33±0,34	38,08±0,13	р<0,001; р<0,001; р<0,001
IIa	81,79±0,56	78,12±0,35	89,87±0,23	57,29±0,46	34,79±0,46	59,33±0,24	р<0,001; р<0,001; р<0,001
IIIa	86,45±0,68	94,37±0,46	97,75±0,34	52,66±0,57	31±0,24	56,5±0,35	р<0,001; р<0,001; р<0,001
IVa	90,16±0,97	83,75±0,57	84,79±0,35	47,62±0,85	36±0,57	47,29±0,57	р<0,001; р<0,001; р<0,001
Va	98,83±0,35	89,45±0,68	82,29±0,53	10,12±0,66	19,33±0,23	38,95±0,64	р<0,001; р<0,001; р<0,001
VIa	81,91±0,64	81,25±0,97	90,16±0,57	5,62±0,75	9,33±0,13	9,45±0,57	р<0,001; р<0,001; р<0,001
Среднее	88,83±0,21	85,25±0,35	90,62±0,86	30,7±0,86	24,95±0,35	41,6±0,31	–

Примечание: для определения относительной необходимости оперативного лечения помощью формулы ($X = 100 \cdot \text{результат лучевой шкалы Lund-Mackay} / 24$) процент затенения ОНП. Необходимым признавался результат более 50%, значение р представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m– ошибка репрезентативности.

Таблица 2.28 – Необходимость оперативного лечения (относительная %) у пациентов с Th2– ХПРС до и после лечения; $M \pm m$

Группы	Необходимость оперативного лечения (относительная) у пациентов с Th2– ХПРС до и после лечения						Статистический вывод
	До лечения			После лечения 16 недель			
	Ч	З	У	Ч	З	У	
Ib	99±0,12	89,7±0,35	95,25±0,86	31,08±0,24	32,62±0,35	48,45±0,13	pч<0,001;pз<0,001; py<0,001
IIb	91,12±0,42	81,58±0,64	95,45±0,24	66,08±0,23	52,66±0,64	62,12±0,24	pч<0,001;pз<0,001; py<0,001
IIIb	94,29±0,35	86,45±0,75	90,16±0,53	61,41±0,31	49,41±0,35	59,54±0,53	pч<0,001;pз<0,001; py<0,001
IVb	84,79±0,52	95,08±0,31	88,66±0,31	38,62±0,42	43,16±0,24	57,25±0,53	pч<0,001;pз<0,001; py<0,001
Vb	81,16±0,36	89,79±0,24	95,12±0,53	35,25±0,35	40,95±0,53	52,62±0,75	pч<0,001;pз<0,001; py<0,001
VIb	90,2±0,64	97,75±0,53	98,83±0,76	27,25±0,46	29,7±0,42	43,16±0,32	pч<0,001;pз<0,001; py<0,001
Среднее	90,09±0,57	90,06±0,64	93,91±0,68	43,28±0,43	41,42±0,57	53,86±0,64	–

Примечание: для определения относительной необходимости оперативного лечения помощью формулы ($X = 100 \cdot \text{результат лучевой шкалы Lund–Maskay} / 24$) процент затенения ОНП. Необходимым признавался результат более 50%, значение p представлено при выявленной статистической значимости парного различия между группами; m – ошибка репрезентативности.