

УДК 616.211-002-006-031.81:576.31
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-70-81>

Применение эозинофильно-нейтрофильного индекса ЭНИ и показателя степени интенсивности воспалительной инфильтрации для оценки воспалительного процесса при полипозном риносинусите

Е. Л. Савлевич^{1,2}, Л. В. Гаганов³, В. И. Егоров², О. М. Курбачева⁴,
 Е. С. Митрофанова⁵, Т. Г. Пелищенко⁶, Е. В. Любимова⁷

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, 121359, Россия

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, 129090, Россия

³ Городская клиническая больница № 51, Москва, 121309, Россия

⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Москва, 115478, Россия

⁵ Федеральный научный клинический центр, Москва, 115682, Россия

⁶ Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, Москва, 121352, Россия

⁷ ООО «ЛОР-клиника», Екатеринбург, 620130, Россия

Введение. Идентификация клеточного состава полипов при полипозном риносинусите (ПРС) имеет важное значение. В практику для определения количественных показателей числа и соотношения эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов в ткани полипов были введены эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ), который равен отношению среднего арифметического числа эозинофилов к среднему арифметическому числу нейтрофилов в 10 учтенных полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$, и показатель степени клеточной воспалительной инфильтрации. Цель. Провести патоморфологическое исследование ткани резецированных полипов носа с определением показателей ЭНИ и степени клеточной воспалительной инфильтрации при различных фенотипах ПРС и оценить возможность использования этих показателей в качестве предикторов медикаментозного контроля ПРС. Материалы и методы. Обследовано 292 человека (126 мужчин, 166 женщин), средний возраст $52,12 \pm 13,04$ года с двусторонним ПРС, которые были подразделены на 4 фенотипические группы: I группа – ПРС без сопутствующей бронхиальной астмы (БА) и респираторной аллергии; IIa группа – ПРС + аллергическая БА (аБА) и аллергический ринит (АР); IIб группа – ПРС+АР без БА; III группа – ПРС + неаллергическая БА (нБА). При патоморфологическом исследовании полипы были разделены на 3 гистологических типа: эозинофильные, нейтрофильные и смешанные, определяли показатель ЭНИ, 3 степени воспалительной инфильтрации: слабую (I степень) – среднее арифметическое значение эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, гистиоцитов и тучных клеток в 10 репрезентативных полях зрения не превышает 200 клеток, умеренную (II степень) – среднее арифметическое варьирует от 201 до 400 клеток, значительную (III степень) – среднее арифметическое более 400 клеток. В группах ПРС+БА состояние контроля БА устанавливали по опроснику контроля астмы ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire). Анализ динамики показателей ЭНИ и степени воспалительной инфильтрации был проведен в зависимости от эффективности консервативной терапии топическими глюкокортикостероидами (ГКС) за период наблюдения 1 год. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с положительной динамикой, при уменьшении степени носовых полипов, 2-я группа – степень выраженности полипов оставалась на том же уровне, 3-я группа – степень распространенности полипов была выше, чем год назад. Результаты. При всех фенотипах ПРС превалирует эозинофильный тип воспаления. Минимальные показатели ЭНИ (11 [6; 16]) и степени воспалительной инфильтрации (1 [1; 1]) были в группе ПРС+АР, наибольшая выраженность интенсивности воспаления найдена в группе ПРС+нБА (2,03 [2; 2]). По клеточному составу полипов в 1-й группе эозинофильных полипов было 87%, нейтрофильных – 8%, смешанного типа – 5%; во 2а группе – 97% эозинофильного и 3% смешанного типа при отсутствии нейтрофильных полипов, в группе 2б ПРС+АР в 100% выявлены эозинофильные полипы; в 3-й группе диагностировано 88% эозинофильного, 6% нейтрофильного и 6% смешанного типа полипов. Выявлены изменения показателей ЭНИ и интенсивности воспалительной инфильтрации в зависимости от эффективности консервативной терапии. В группе с положительной динамикой отмечалось снижение этих двух показателей через 6 ме-

щев применения интраназальных ГКС, при отсутствии динамики на фоне терапии не наблюдалось изменений этих показателей, а при низком медикаментозном контроле было отмечено их увеличение, что через следующие 12 месяцев проявилось агрессивным ростом полипов. Одновременно выявлена связь роста значений показателей локального воспаления ткани носовых полипов при ухудшении степени контроля БА любой этиологии и отсутствие достоверных корреляций между эозинофилией крови и уровнем эозинофильной инфильтрации полипозной ткани. Выводы. 1. При патоморфологическом исследовании операционного материала необходимо устанавливать гистологический тип носовых полипов (эозинофильный, нейтрофильный и смешанный) для определения дальнейшей тактики лечения пациентов с ПРС. 2. Патоморфологическое определение плотности воспалительного инфильтрата в ткани резецированных носовых полипов с вычислением ЭНИ в клинической практике необходимо для контроля динамики течения воспаления, прогнозирования возможности рецидива и коррекции лечения пациентов с ПРС. 3. Корреляционный анализ у пациентов с ПРС не выявил достоверной взаимосвязи между выраженностью тканевой эозинофильной инфильтрации ткани полипов и уровнем эозинофилов в периферической крови, поэтому определение эозинофилии периферической крови недостаточно для характеристики локального воспаления при ПРС. 4. Уменьшение показателей ЭНИ и степени плотности воспалительного инфильтрата в носовых полипах в динамике свидетельствует об эффективности проводимой консервативной терапии. 5. Увеличение интенсивности воспалительной инфильтрации в ткани полипов сопровождается ухудшением медицинского контроля БА при фенотипах ПРС в сочетании с аБА и нБА.

Ключевые слова: полипозный риносинусит (ПРС), эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ), степень выраженности воспалительного инфильтрата, эозинофилы, нейтрофилы, фенотипы, патоморфологическое исследование, бронхиальная астма (БА).

Для цитирования: Савлевич Е. Л., Гаганов Л. В., Егоров В. И., Курбачева О. М., Митрофанова Е. С., Пелишенко Т. Г., Любимова Е. В. Применение эозинофильно-нейтрофильного индекса ЭНИ и показателя степени интенсивности воспалительной инфильтрации для оценки воспалительного процесса при полипозном риносинусите. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):70–81. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-70-81>

Application of eosinophil-neutrophil index ENI and degree of inflammatory infiltration to assess the inflammatory process in polypous rhinosinusitis

E. L. Savlevich^{1,2}, L. V. Gaganov³, V. I. Egorov², O. M. Kurbacheva⁴, E. S. Mitrofanova⁵, T. G. Pelishenko⁶, E. V. Lyubimova⁷

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russia

² Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, 129090, Russia

³ City Clinical Hospital No. 51, Moscow, 121309, Russia

⁴ NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, 115478, Russia

⁵ Federal Research and Clinical Center FMBA of Russia, Moscow, 115682, Russia

⁶ Clinical hospital №1 of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, 121352 Russia

⁷ LLC „LOR clinic“, Ekaterinburg, 620130, Russia

Introduction. Identification of the cellular composition of polyps in polypous rhinosinusitis (PRS) is important. In practice, to determine the quantitative indicators of the number and ratio of eosinophilic and neutrophilic leukocytes in polyp tissue, the eosinophil-neutrophil index (ENI) was introduced, which is equal to the ratio of the arithmetic mean number of eosinophils to the arithmetic mean number of neutrophils in 10 considered fields of view at a magnification of the microscope $\times 400$, and the indicator degree of cellular inflammatory infiltration. **Objective.** To conduct a pathomorphological study of the tissue of resected nasal polyps with the determination of ENI parameters and the degree of cellular inflammatory infiltration in various PRS phenotypes and evaluate the possibility of using these indicators as predictors of PRS drug control. **Materials and methods.** We examined 292 people (126 men, 166 women), mean age 52.12 ± 13.04 years, with bilateral PRS, which were divided into 4 phenotypic groups: I group: PRS without concomitant bronchial asthma (BA) and respiratory allergies; IIa group: PRS + allergic BA (aBA) and allergic rhinitis (AR); IIb group: PRS + AR without BA; III group: PRS + nonallergic BA (nBA). During pathological examination, polyps were divided into 3 histological types: «eosinophilic,» «neutrophilic,» and «mixed»; the ENI index was determined, 3 degrees

of inflammatory infiltration were established: weak (I degree) when the arithmetic mean of eosinophils, lymphocytes, neutrophils, macrophages, histiocytes, and mast cells in 10 representative fields of view does not exceed 200 cells; moderate (II degree) when the arithmetic mean varies from 201 to 400 cells; and significant (III degree) where the arithmetic mean is > 400 cells. In the PRS+BA groups, the state of BA control was determined using the ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire). An analysis of the dynamics of ENI indicators and the degree of inflammatory infiltration was carried out depending on the effectiveness of conservative therapy with topical glucocorticoids (GCs) during the observation period of 1 year. The patients were divided into 3 groups: group 1, patients with positive dynamics, with a decrease in the degree of nasal polyps; group 2, the severity of polyps remained at the same level; group 3, the prevalence of polyps was higher than a year ago. Results. In all phenotypes of PRS, the eosinophilic type of inflammation prevails. The minimum indicators of ENI (11 [6;16]) and the degree of inflammatory infiltration (1 [1; 1]) were in the PRS +AR group, the highest intensity of inflammation was found in the PRS+nBA group (2.03 [2; 2]). According to the cellular composition of polyps in group 1, eosinophilic polyps were 87%; neutrophilic, 8%; mixed type, 5%; in group 2a, 97% of eosinophilic and 3% of mixed type in the absence of neutrophilic polyps, in group 2b ORS + AR, eosinophilic polyps were detected in 100%; in group 3, eosinophilic 88%, neutrophilic 6%, and mixed polyps 6% were diagnosed. Changes in ENI parameters and the intensity of inflammatory infiltration depending on the effectiveness of conservative therapy were revealed. In the group with positive dynamics, there was a decrease in these two indicators after 6 months of using intranasal GCs, in the absence of dynamics during therapy there were no changes in these indicators, and with low drug control, their increase was noted, which after the next 12 months was manifested by aggressive growth of polyps. At the same time, a correlation was found between the increase in the magnitude of indicators of local inflammation of the tissue of nasal polyps with a deterioration in the degree of control of BA of any etiology and the absence of significant correlations between blood eosinophilia and the level of eosinophilic infiltration of polypous tissue. Conclusions. 1. During the pathological examination of the surgical material, it is necessary to establish the histological type of nasal polyps (eosinophilic, neutrophilic, and mixed) to determine the further tactics of treating patients with PRS. 2. Pathological determination of the density of the inflammatory infiltrate in the tissue of resected nasal polyps with the calculation of ENI in clinical practice is necessary to control the dynamics of the course of inflammation, predict the possibility of relapse, and adjust the treatment of patients with PRS. 3. Correlation analysis in patients with PRS did not reveal a significant relationship between the severity of tissue eosinophilic infiltration of polyp tissue and the level of eosinophils in the peripheral blood, so the determination of peripheral blood eosinophilia is not enough to characterize local inflammation in PRS. 4. A decrease in ENI and the degree of density of the inflammatory infiltrate in nasal polyps in dynamics indicates the effectiveness of the ongoing conservative therapy. 5. An increase in the intensity of inflammatory infiltration in the tissues of polyps is accompanied by a deterioration in the medical control of asthma in phenotypes of PRS in combination with aBA and nBA.

Keywords: polypous rhinosinusitis (PRS), eosinophil-neutrophil index (ENI), severity of inflammatory infiltrate, eosinophils, neutrophils, phenotypes, pathological examination, bronchial asthma (BA).

For citation: Savlevich E. L., Gaganov L. V., Egorov V. I., Kurbacheva O. M., Mitrofanova E. S., Pelishenko T. G., Lyubimova E. V. Application of eosinophil-neutrophil index eni and degree of inflammatory infiltration to assess the inflammatory process in polypous rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(5):70-81. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-70-81>

Полипозный риносинусит (ПРС) является сложным по патогенезу воспалительным заболеванием. В его патологическом процессе задействовано множество эффекторных клеток, включая эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты разных популяций. Экспрессия воспалительных клеток и молекул в ткани полипов может варьировать между пациентами, что усложняет их классификацию, определение степени тяжести и клинического прогноза заболевания. При патоморфологическом исследовании ткани полипов находят гиперплазию тучных клеток, увеличение числа желез в подслизистом слое слизистой оболочке, которые могут сливаться друг с другом, образуя мелкие кисты, уменьшение числа бокаловидных клеток с одновременной плоскоклеточной метаплазией реснитчатого эпителия [1]. Развитие гиалиноза в подэпителиальном слое, задержка дифференциации базального ряда

клеток, увеличение толщины базальной мембраны свидетельствуют о метаболических нарушениях в тканях полипов [2]. При наличии отечных полипов рецидивы ПРС встречаются в 28%, а при фибринозно-отечных – в 57% случаев [3].

Несмотря на то что эозинофилы рассматриваются как ключевые клетки при ПРС, ткань полипов неоднородная. Были попытки разделить пациентов ПРС на основе преобладающего типа клеток в воспалительном инфильтрате или экспрессии цитокинов определенного клеточного профиля. Доказано, что нейтрофил-негативный и нейтрофил-позитивный ПРС имеют разные уровни ответа на системную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [4]. Эозинофильный ПРС чаще сочетается с бронхиальной астмой (БА), непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, респираторной аллергией (РА), отличается высокой частотой рецидива

после операции [1, 5], имеет более тяжелое течение заболевания, меньший регресс клинических симптомов, после операции и худший медикаментозный контроль [6, 7]. Поэтому патоморфологическое исследование ткани резецированных полипов может быть использовано для составления прогноза ответа на предполагаемое лечение. Разделение полипов на просто эозинофильные и незозинофильные игнорирует роль нейтрофилов в патогенезе ПРС и может переоценить важность эозинофилов. Кроме того, в ряде случаев определяется одинаковое количество нейтрофилов и эозинофилов, так называемый смешанный тип ПРС [4]. В настоящий момент стандартизированной методики оценки тканевой эозинофилии, равно как и других клеток, не существует. Китайские коллеги при гистологическом исследовании распределяют носовые полипы на 5 подтипов в зависимости от преобладания: 1) эозинофилов ($\geq 54,5\%$); 2) лимфоцитов ($\geq 64\%$); 3) нейтрофилов ($\geq 29\%$, лимфоцитов $< 64\%$ и эозинофилов $< 30\%$); 4) плазматических клеток (плазмоцитов $\geq 20\%$, нейтрофилов $< 29\%$, лимфоцитов $< 64\%$ и эозинофилов $< 30\%$); 5) смешанного типа. Одновременно оцениваются толщина базальной мембраны, которая коррелирует с количеством тканевых эозинофилов и повреждением эпителиального барьера, и степень выраженности отека стромы [8, 9]. Долгое время считалось, что пациенты с ПРС, проживающие в странах Азии или относящиеся к монголоидной расе, по сравнению с пациентами европеоидной расы имеют выраженное нейтрофильное воспаление в тканях полипов [10], хотя в последнее время прослеживается тенденция к тканевой эозинофилии в связи с вестернизацией образа жизни местного населения азиатских стран [11, 12].

Идентификация клеточного состава полипов имеет важное значение. Патоморфологическое исследование носовых полипов из 29 регионов Российской Федерации (РФ) выявило, что в 81,69% отмечается эозинофильный тип ПРС независимо от национальности, гендерных признаков, климатических условий, региона проживания пациентов [13], что в дальнейшем в РФ позволяет фокусировать внимание на усовершенствовании лечебных мероприятий именно при этом типе воспаления. Среди исследователей в настоящий момент не достигнут консенсус, как количественно определять тканевую эозинофилию и классифицировать ее по степеням при ПРС [14]. Пороговые значения варьируют в пределах 5–120 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении, а их процентное содержание – от 5 до 50% [15]. Одни авторы предлагают считать пороговыми > 5 –10 эозинофилов в поле зрения [12], в Японии эозинофилия слизистых оболочек определяется как ≥ 70 –120 эозинофилов в поле зрения

[5]. Таким образом, диагностика эозинофильной инфильтрации различается в разных странах и учреждениях [16]. Традиционно патоморфологические заключения после проведенной резекции носовых полипов дают ограниченную информацию с общими фразами в виде «хроническое воспаление, фиброзно-отечный полип, злокачественных новообразований не наблюдается», без какого-то практического значения, кроме исключения неоплазии.

В связи с тем что при ПРС ведущим является локальное воспаление, оценка клеток-участников патологического процесса должна проводиться непосредственно в ткани носовых полипов. В практику для определения количественных показателей числа и соотношения эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов в ткани полипов был введен эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ) [17], который равен отношению среднего арифметического числа эозинофилов к среднему арифметическому числу нейтрофилов в 10 учетных полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ по следующей формуле вычисления:

$$\text{ЭНИ} = \frac{\text{Среднее арифметическое число эозинофилов в 10 полях зрения}}{\text{Среднее арифметическое число нейтрофилов в 10 полях зрения}}$$

Одновременно для определения выраженности клеточной воспалительной инфильтрации проводится подсчет числа эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, гистиоцитов и тучных клеток в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ с последующим вычислением среднего арифметического значения, по которому условно определяют 3 степени воспалительной инфильтрации: слабую (I степень) – рассчитанное на 10 полей зрения среднее арифметическое значение не превышает 200 клеток; умеренную (II степень) – среднее арифметическое варьирует от 201 до 400 клеток; значительную (III степень), где среднее арифметическое > 400 клеток (рис. 1).

Цель исследования

Провести патоморфологическое исследование ткани резецированных полипов носа с определением показателей ЭНИ и степени клеточной воспалительной инфильтрации при различных фенотипах ПРС и оценить возможность использования этих показателей в качестве предикторов медикаментозного контроля ПРС.

Пациенты и методы исследования

За период 2016–2021 годы в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ) и отделении бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России всего об-

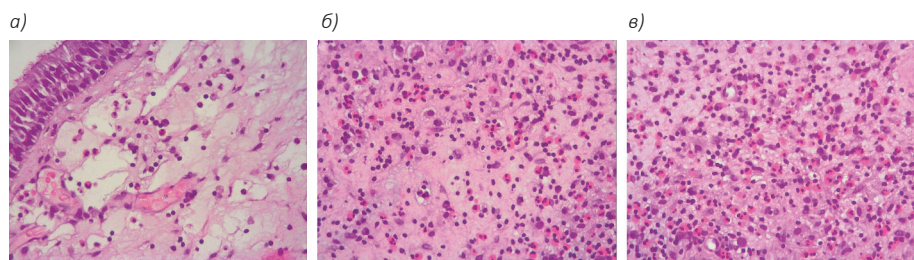


Рис. 1. Степень выраженности лейкоцитарной воспалительной инфильтрации стромы полипов полости носа: а – I степень; б – II степень; в – III степень. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 1. The severity of leukocyte inflammatory infiltration of the nasal polyps stroma: а – I degree; б – II degree; в – III degree. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$ magnification

следовано 292 человека (126 мужчин, 166 женщин), средний возраст $52,12 \pm 13,04$ ($M \pm \sigma$) года с двусторонним ПРС. Диагноз был подтвержден эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух. После проведения аллергологического обследования [сбор аллергологического анамнеза, постановка прик-тестов с диагностическими водно-солевыми аллергенами («НПО Микроген») для определения типа сенсибилизации] и диагностических мероприятий по выявлению БА (спирометрия и проба с бронхолитиком салбутамолом в дозе 100 мкг до 4 вдохов однократно) все пациенты были подразделены на 4 фенотипические группы: I группа – ПРС без сопутствующей БА и РА, 100 человек, возраст $51,58 \pm 1,49$ года; IIa группа – ПРС сопровождался аллергической БА (аБА) и аллергическим ринитом (АР), 49 человек, возраст $50,39 \pm 2,42$ года; IIб группа – ПРС в сочетании с АР без БА, 46 человек, возраст $51,37 \pm 3,25$ года; III группа – ПРС в сочетании с неаллергической БА (нБА), 97 человек, возраст $54,71 \pm 2,49$ года. Определяли 3 степени выраженности полипозных вегетаций: I степень – полипы находятся в пределах среднего носового хода; II степень – полипы выходят за пределы среднего носового хода, занимают общий носовой ход до $2/3$ его объема, но без его обтурации; III степень – полипы выходят за пределы среднего носового хода и полностью обтурируют общий носовой ход. Оценка состояния контроля БА основывалась на опроснике контроля астмы ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire), в соответствии с которым пациенты были отнесены к одной из трех групп: контролируемая БА с оценкой по ACQ-7 меньше 1,5 балла, частично контролируемая БА при количестве баллов 1,5–2 и неконтролируемая БА при числе баллов более 2 [18].

Всем пациентам был проведен клинический анализ крови (из локтевой вены) с помощью гематологического анализатора фирмы-производителя Beckman Coulter (США), модель UniCel® DxH 600. После эндоскопической полипотомии носа тканевой материал фиксировался в течение 12–24 часов в нейтральном забуференном формалине при pH

7,2–7,4. Гистологическую проводку материала, заключение в парафин и приготовление гистологических препаратов проводили по общепринятой методике [19]. Для микротомии срезов использовали ротационный микротом с ручным приводом Leica RM2235. Патоморфологическое исследование проводили на микроскопе Zeiss Axio Scope A1 при увеличении $\times 100$, $\times 400$. Помимо стандартного описания гистологического препарата определяли ЭНИ и степень воспалительной инфильтрации ткани в 10 различных полях зрения.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.0. Ввиду выраженной некомпактности распределения ряда числовых показателей использовались методы как параметрической, так и непараметрической статистики. Данные приводили в виде «среднее арифметическое» \pm «среднеквадратичное отклонение» или «медиана» (Me) [«первый квартиль»; «третий квартиль»]. Достоверность различий числовых показателей в группах при попарном сравнении определяли при помощи непараметрических критериев Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, сравнение в трех группах проводили при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для анализа связи двух числовых показателей использовали ранговую корреляцию Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В клиническом анализе периферической крови отклонение от нормы и достоверная разница между группами были получены только в отношении эозинофилов. В общей когорте их абсолютное количество составило $0,4 [0,24; 0,58] \cdot 10^9$, относительное – $5,4 [4; 8,65]\%$ (в пределах нормативных значений), в 1-й группе абсолютное число эозинофилов было $0,35 [0,15; 0,48] \cdot 10^9$ и относительное – $4,8 [3; 7]\%$, во 2а группе – $0,43 [0,24; 0,5] \cdot 10^9$ абсолютное и $6 [3; 8]\%$ относительное число, в 2б группе – $0,4 [0,2; 0,45] \cdot 10^9$ и $6 [2,9; 6]\%$, в 3-й группе – $0,655 [0,32; 1,05] \cdot 10^9$ и $8 [5; 12]\%$ соответственно. Максимальные значения

Таблица 1

Данные лабораторных показателей эозинофилов периферической крови и ткани полипов в зависимости от фенотипа ПРС

Table 1

Laboratory data of eosinophils of peripheral blood and polyp tissue depending on the phenotype of CRSwNP

Показатель	Распределение показателей по группам				Всего, n = 292
	1-я группа, ПРС, n = 100	2-я группа		3-я группа ПРС+нБА, n = 97	
		2а ПРС+аБА, n = 49	2б ПРС+АР, n = 46		
Эозинофилы крови, абс., $\times 10^9$	0,35 [0,15; 0,48]	0,43 [0,24; 0,5]*	0,4 [0,2; 0,45]*#	0,65 [0,32; 1,05]*&	0,4 [0,24; 0,58]
Эозинофилы крови, отн., %	4,8 [3; 7]	6 [3; 8]*	6 [2, 9; 6]*#	8 [5; 12]*&	5,4 [4; 8,65]
ЭНИ	16,5 [5; 28,5]	15 [10; 24]	11 [6; 16]*&#	12 [4,5; 23]*	15 [5; 26]
Степень клеточной инфильтрации	1 [1; 2]	1,8 [1; 2]*&	1 [1; 1]*& #	2,03 [2; 2] *	2 [1; 2]

* Достоверная разница между группой 1 и группами 2 или 3. & Достоверная разница между 2а и группами 2б или 3. # Достоверная разница между 2б и группой 3.

эозинофилов крови выявлено в группе ПРС+нБА, при ПРС+РА между группами 2а и 2б достоверной разницы по показателям эозинофилов крови не найдено (табл. 1).

При патоморфологическом исследовании все полипы были разделены на три гистологических типа: эозинофильные, нейтрофильные и, в случае равного количества соотношения эозинофилов и нейтрофилов, смешанные. При всех фенотипах ПРС превалирует эозинофильный тип воспаления. В 1-й группе эозинофильных полипов – 87%, нейтрофильных – 8%, смешанного типа – 5%; во 2а группе – 97% эозинофильного и 3% смешанного типов при отсутствии нейтрофильных полипов, в группе 2б ПРС+АР в 100% выявлены эозинофильные полипы; в 3-й группе диагностировано 88% эозинофильного, 6% нейтрофильного и 6% смешанного типов полипов (рис. 2).

По показателю ЭНИ все группы различались с группой пациентов ПРС+АР, где имелись минимальные его показатели, кроме того, отмечалась достоверная разница между 1-й и 3-й группами. Значение ЭНИ в 1-й группе составила 16,5 [5; 28,5], во 2а группе – 15 [10; 24], в 2б группе – 11 [6; 16], в 3 группе – 12 [4,5; 23], в общей когорте пациентов – 15 [5; 26].

Основным показателем, характеризующим интенсивность локального воспалительного процесса при ПРС, является степень клеточной воспалительной инфильтрации стромы полипов, где также были получены достоверные различия между группами (рис. 3). В общей когорте ее число было 2 [1; 2], наибольшая выраженность выявлена в 3-й группе ПРС+нБА – 2,03 [2; 2] степени, в группе 2б наблюдались минимальные значения этого показателя 1 [1; 1] степени, в 1 группе ее медиана составила 1 [1; 2] степени, во 2а группе – 1,8 [1; 2] степени.

Для определения ценности показателей ЭНИ и степени клеточной воспалительной инфильтрации для оценки медикаментозного контроля ПРС под наблюдением из всех обследованных пациентов с ПРС 60 человек (31 женщин и 29 мужчин) наблюдались в течение 18 месяцев, каждые 3 месяца проводился регулярный эндоскопический осмотр пациентов. После хирургического лечения все пациенты получали по 100 мг в каждую половину носа 2 раза в сутки мометазона фуруат с одновременным лечением коморбидной патологии (БА и РА) у аллерголога. Через 6 месяцев был проведен эндовидеоскопический осмотр полости носа с повторным взятием биопсии ткани носового полипа и повторным расчетом ЭНИ и степени выраженности воспалительной инфильтрации и определением степени роста полипозных вегетаций в полости носа. В течение последующих 12 месяцев 1 раз в 3 месяца проводилась коррекция консервативной терапии согласно разработанному алгоритму ступенчатой терапии ПРС [17]. Повторное хирургическое лечение, системная кортикостероидная или биологическая терапия в наблюдаемой нами группе пациентам не проводилась. Согласно полученным результатам эффективности базовой терапии через 12 месяцев пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с положительной динамикой, у которых при эндоскопическом осмотре степень распространенности полипов уменьшилась в сравнении с годом назад, или они отсутствовали в полости носа; 2-я группа – уровень распространенности полипов за год не изменился, несмотря на проводимую терапию; 3-я группа – пациенты с отрицательной динамикой.

При исследовании показателей ЭНИ и степени выраженности клеточной воспалительной инфильтрации между группами с разным эффектом

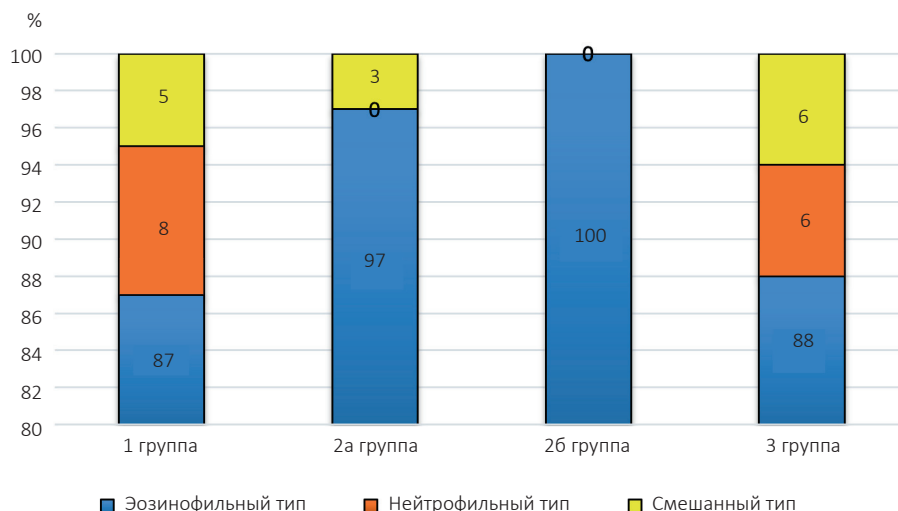


Рис. 2. Частота встречаемости разных гистологических типов носовых полипов у пациентов разных фенотипов ПРС
Fig. 2. The frequency of occurrence of different histological types of nasal polyps in patients with different phenotypes of CRSwNP

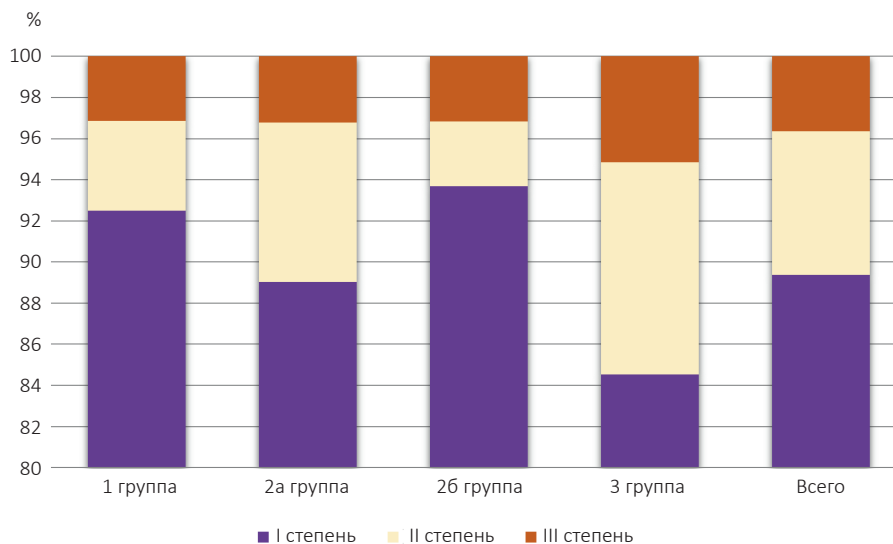


Рис. 3. Степень выраженности лейкоцитарной инфильтрации в строме полипов пациентов разных фенотипов ПРС
Fig. 3. The severity of leukocyte infiltration in the stroma of polyps in patients with different phenotypes of CRSwNP

консервативной терапии выявлены статистически значимые различия (табл. 2). За начальные значения приняты данные, полученные при первичном исследовании ткани носовых полипов, медиана ЭНИ была 15 [5; 26] при 2 [1; 2] степени клеточной инфильтрации. При повторном исследовании через 6 месяцев на фоне терапии интраназальными топическими кортикостероидами у пациентов 1-й группы с последующим хорошим медикаментозным контролем отмечались самые низкие цифры ЭНИ – 10 [5,1; 14] и степени воспалительной инфильтрации (1,3 [1; 1,5]) по сравнению с начальными показателями и двумя другими группами. Во 2-й группе, где затем на фоне лечения роста полипов не отмечалось, но вместе с тем не было уменьшения размеров полипозной ткани, показатели ЭНИ (15,1 [6,5; 25,8]) и степени воспалительной инфильтрации (1,9 [1,2; 2,24]) статистически не отличались от начальных

значений, были выше по сравнению с 1-й группой и ниже по сравнению с 3-й группой, где были самые достоверно высокие значения ЭНИ (18 [9,7; 27,8]) и степени инфильтрации (2,2 [1,9; 2,56]). Таким образом, изучение этих показателей в динамике может использоваться для предварительного расчета эффективности базовой терапии ПРС.

Дополнительно был выполнен сравнительный анализ изменения степени воспалительной инфильтрации и показателя ЭНИ в зависимости от степени контроля БА отдельно для пациентов с сопутствующей нБА и аБА, входящих в состав 2а и 3-й групп (табл. 3). По результатам опросника ACQ-7 пациенты были разделены на 3 группы: контролируемая БА – 48 человек (возраст 55,2±2,91 года), частично контролируемая БА – 54 человека (53,61±2,9 года), неконтролируемая БА – 44 человека (50±3,11 года). При нБА отмечается достоверное увеличение степени воспали-

Таблица 2

Значение показателей ЭНИ и степени воспалительной инфильтрации у больных ПРС в зависимости от эффективности консервативной терапии

Table 2

The value of ENI and the degree of inflammatory infiltration in patients with CRSwNP, depending on the effectiveness of conservative therapy

Показатель клеточного иммунитета	Распределение показателей по группам			
	Начальные значения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ЭНИ	15 [5; 26]	10 [5,1; 14]*	15,1 [6,5; 25,8]#	18 [9,7; 27,8]*#&
Степень воспалительной инфильтрации	2 [1; 2]	1,3 [1; 1,5]*	1,9 [1,2; 2,24]#	2,2 [1,9; 2,56]*#&

* Достоверная разница между начальными значениями и группами через 12 месяцев. # Достоверная разница между группой 1 и остальными группами; & Достоверная разница между 2-й и 3-й группами.

Таблица 3

Различия показателей локального воспаления в ткани носовых полипов в зависимости от медикаментозного контроля аБА и нБА

Table 3

Differences in indicators of local inflammation in the nasal polyps tissue depending on the drug control of aBA and nBA

Показатель	Распределение показателей по группам		
	Контролируемая БА, 48 чел.	Частично контролируемая БА, 54 чел.	Неконтролируемая БА, 44 чел.
Степень воспалительной инфильтрации, аБА	1,5 [1; 2]	2 [1; 2]*	2 [1; 2]*
Степень воспалительной инфильтрации, нБА	2 [1; 2]	2 [1,4; 2]*&	2 [2; 2]*
ЭНИ, аБА	12 [5; 15]	15 [10; 15]*&	21 [9,5; 24]*
ЭНИ, нБА	6 [5; 12]	17,5 [7,5; 27]*	18,5 [2,5; 30,5]*

* Достоверная разница между группой 1 и группами 2 или 3; & Достоверная разница между 2-й и 3-й группами.

тельной инфильтрации в прямой зависимости от степени контроля БА, т. е. ухудшение медицинского контроля БА сопровождалось увеличением степени клеточной инфильтрации в ткани полипов. Показатель ЭНИ различался между контролируемой стадией нБА (6 [5; 12]) и двумя другими группами: 17,5 [7,5; 27] при частично контролируемой и 18,5 [2,5; 30,5] при неконтролируемой нБА. При аБА все группы различались по показателю ЭНИ, который также значительно увеличивался от контролируемой стадии аБА (12 [5; 15]) до частично (15 [10; 15]) и неконтролируемой (21 [9,5; 24]) аБА. Степень воспалительной инфильтрации при контролируемой аБА была достоверно ниже, чем при следующих двух стадиях контроля аБА, цифры которой не отличались друг от друга (2 [1; 2]).

Дискуссия. Основной проблемой при лечении полипозного риносинусита являются невозможность создать универсальные схемы его лечения и объективизация контроля проводимой консервативной терапии, так как по своей природе он достаточно гетерогенный. Поэтому изучение особенностей воспалительной реакции при разных клинических фенотипах полипозного ри-

носинусита с целью понять их разный механизм патологического процесса для последующей разработки алгоритма диагностических и лечебных мероприятий для каждого фенотипа для снижения количества рецидивов и улучшения качества жизни этих пациентов является перспективным направлением современной оториноларингологии. Ранее нами было проведено патоморфологическое исследование образцов ткани носовых полипов из 29 разных регионов РФ, в результате которого были получены данные, что на территории РФ, несмотря на гетерогенность населения и большую территорию, в 81,69% отмечается эозинофильный тип полипозного риносинусита [13]. Изучение клинико-лабораторных характеристик фенотипов ПРС в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии в виде БА и РА выявило достоверную разницу по клиническому течению, влиянию на качество жизни пациентов [17], параметрам врожденного и адаптивного системного клеточного иммунитета [18] и локального цитокинового статуса [21]. В настоящем исследовании патоморфологический анализ ткани носовых полипов также выявил разницу между фенотипами. Максимальные показатели

Таблица 4

Корреляционный анализ связи между эозинофилами в периферической крови и показателем ЭНИ с расчетом коэффициента Спирмена ρ

Table 4

Correlation analysis between eosinophils in peripheral blood and ENI with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient ρ

Переменная 1	Переменная 2	Коэффициент Спирмена ρ	r
Эозинофилы крови, абс., $\times 10^9$	ЭНИ	0,074	0,56
Эозинофилы крови, отн., %	ЭНИ	-0,01	0,62

полипов эозинофильного типа обнаружены при сопутствующей РА (97–100%). Сочетание ПРС с АР отличало 100% эозинофильный тип полипов в комбинации с минимальными значениями показателя эозинофильного воспаления ЭНИ и степень воспалительной инфильтрации были самые минимальные среди всех групп, что свидетельствует о достаточно благоприятном течении ПРС при этом фенотипе [22]. Присоединение аБА привело к увеличению степени воспалительной инфильтрации (1,8 [1; 2]), которая была больше, чем у фенотипов без БА, но меньше, чем при наличии нБА. В группе ПРС+нБА встречался и нейтрофильный, и смешанный тип полипов, что повлияло на уменьшение ЭНИ, несмотря на самую высокую выраженность воспалительной инфильтрации (2,03 [2; 2]) в этой группе.

Использование показателей крови для определения тяжести локального воспаления всегда привлекало исследователей. Соотношение нейтрофилов с лимфоцитами и тромбоцитов с лимфоцитами в крови в качестве потенциального маркера для определения интенсивности воспаления ранее использовали у пациентов с почечной недостаточностью, параличом Белла, при опухолях гортани [23, 24]. Была гипотеза, что при увеличении числа нейтрофилов по отношению к лимфоцитам выше вероятность возникновения рецидивов в течение 2 лет после FESS [24], но при более детальном изучении повышения количества клеточных элементов крови в виде нейтрофилов, эозинофилов и базофилов при ПРС было установлено, что при разных фенотипах ПРС в зависимости от сопутствующей коморбидной патологии валидными являются разные комбинации прогностических индексов, что делает непригодным использование их в клинической практике как прогностических параметров повышенного риска рецидива ПРС после операции [25], но доказывает их разный патогенетический механизм. В последующем исследовании, дополнительно еще изучив изменения тромбоцитов и ширину распределения эритроцитов по объему (показатель анизоцитоза), авторы делают более категоричный вывод, что использование гематоло-

гических параметров для определения тяжести течения и риска рецидива ПРС не имеет ценности [26].

При ПРС возможность ориентироваться на количество эозинофилов крови для составления картины интенсивности эозинофильного воспаления ткани полипов дала бы возможность избежать инвазивной методики взятия биопсии ткани полипов полости носа. Для определения диагностической значимости абсолютного и относительного содержания эозинофилов периферической крови в качестве предиктора выраженности эозинофильно-клеточной инфильтрации стромы носовых полипов был проведен корреляционный анализ с расчетом ранговой корреляции Спирмена ρ содержания с коэффициентом ЭНИ. В результате достоверных корреляций между этими показателями выявлено не было (табл. 4). Поэтому, к сожалению, эозинофилия крови не дает представления об уровне эозинофильной инфильтрации полипозной ткани [16].

Поскольку определение риска рецидива роста полипов является актуальной задачей, так как пациенты могли бы быть заранее информированы об этом, а врач при последующем наблюдении в послеоперационном периоде обращал бы на эту группу больных повышенное внимание. Ранее мы описывали изменения параметров клеточного системного иммунитета при разной эффективности консервативного лечения ПРС [27]. В настоящем исследовании положительным фактом было наличие изменения показателей ЭНИ и степени выраженности воспалительной инфильтрации в ткани резецированных полипов в зависимости от степени медикаментозного контроля ПРС. В группе с положительной динамикой на фоне консервативной терапии отмечалось снижение этих двух показателей через 6 месяцев применения базовой терапии интраназальными ГКС. У пациентов без отсутствия динамики на фоне терапии не наблюдалось изменений этих показателей за 6 месяцев, а при низком медикаментозном контроле был отмечен рост значения ЭНИ и степени воспалительной инфильтрации, несмотря на проводимую терапию, что через следующие

12 месяцев проявилось агрессивным течением ПРС с активным ростом полипов.

Следовательно, показатели степени выраженности воспалительной инфильтрации и ЭНИ могут быть прогностическими факторами возможного ответа пациента на предписываемое консервативное лечение ПРС. Учитывая доступность патоморфологического исследования, малую инвазивность процедуры повторной биопсии ткани носовых полипов, возможность выполнения в амбулаторных условиях и их невысокую стоимость, определение типа строения носовых полипов является необходимым условием для назначения противорецидивной терапии, так как интраназальные ГКС, являющиеся основным методом лечения ПРС [28], и вводимая в практику при агрессивном течении ПРС биологическая терапия, эффективны только при эозинофильном типе носовых полипов. При нейтрофильном типе ПРС отмечается рефрактерность к стандартной терапии, поскольку ГКС не способны подавлять иммунные реакции Th17-типа и нейтрофильное воспаление в полипах [29].

Выявленная связь роста показателей локального воспаления ткани носовых полипов при ухудшении степени контроля БА любой этиологии еще раз доказывает взаимосвязь этих двух патологических процессов и необходимость мультидисциплинарного подхода оториноларинголога, аллерголога-иммунолога и пульмонолога для лечения таких пациентов.

Выводы

При патоморфологическом исследовании операционного материала необходимо устанавливать гистологический тип носовых полипов (эозинофильный, нейтрофильный и смешанный) для определения дальнейшей тактики лечения пациентов с ПРС.

Патоморфологическое определение плотности воспалительного инфильтрата в ткани резецированных носовых полипов с вычислением ЭНИ в клинической практике необходимо для контроля динамики течения воспаления, прогнозирования возможности рецидива и коррекции лечения пациентов с ПРС.

Корреляционный анализ у пациентов с ПРС не выявил достоверной взаимосвязи между выраженностью тканевой эозинофильной инфильтрации ткани полипов и уровнем эозинофилов в периферической крови, поэтому определение эозинофилии периферической крови недостаточно для характеристики локального воспаления при ПРС.

Уменьшение показателей ЭНИ и степени плотности воспалительного инфильтрата в носовых полипах в динамике свидетельствует об эффективности проводимой консервативной терапии.

Увеличение интенсивности воспалительной инфильтрации в ткани полипов сопровождается ухудшением медицинского контроля БА при фенотипах ПРС в сочетании с аБА и нБА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nakayama T., Yoshikawa M., Asaka D., Okushi T., Matsuwaki Y., Otori N., Hama T., Moriyama H. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps – new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49(4):392-396. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.26>
2. Безрукова Е. В., Хмельницкая Н. М., Афлитонов М. А. Современные аспекты иммунопатогенеза хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2017;3:16–23. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-16-23>
Bezrukova E. V., Khmel'nitskaya N. M., Afritonov M. A. The present-day aspects of chronic polypous rhinosinusitis immunopathogenesis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;3:16-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-16-23>
3. Давудова Б. Х., Саидов М. З., Дайхес Н. А., Климова С. И., Будихина А. С., Нажмудинов И. И. Зависимость экспрессии toll-рецепторов от патоморфологии носовых полипов при полипозном риносинусите. *Вестник оториноларингологии*. 2010;(3):32–36. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2010/3/>
Davudova B. Kh., Saidov M. Z., Daikhes N. A., Klimova S. V., Budikhina A. S., Nazhmudinov I. I. The dependence of Toll-receptor expression on pathomorphological features of nasal polyps in patients with polypous rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010;(3):32-36. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2010/3/>
4. Wen W., Liu W., Zhang L., Bai J., Fan Y., Xia W., Luo Q., Zheng J., Wang H., Li Z., Xia J., Jiang H., Liu Z., Shi J., Li H., Xu G. Nasal Health Group, China (NHGC). Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1522-1528.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.07>
5. Ikeda K., Shiozawa A., Ono N., Kusunoki T., Hirotsu M., Homma H., Saitoh T., Murata J. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope*. 2013;123(11):E1-9. <https://doi.org/10.1002/lary.24154>
6. Soler Z. M., Sauer D., Mace J., Smith T. L. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(1):64-71. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.10.005>
7. Unsal A. A., Reyes C., Biddinger P., Kountakis S. E. Eosinophilic Mucin: A Predictor for Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(2):187-194. <https://doi.org/10.1177/1945892420943828>

8. Yu J., Xian M., Piao Y., Zhang L., Wang C. Changes in Clinical and Histological Characteristics of Nasal Polyps in Northern China over the Past 2-3 Decades. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(7):615-624. <https://doi.org/10.1159/000513312>
9. Bassiouni A., Ou J., Rajiv S., Cantero D., Vreugde S., Wormald P. J. Subepithelial inflammatory load and basement membrane thickening in refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a histopathological study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):248-255. <https://doi.org/10.1002/alr.21661>
10. Kim S. J., Lee K. H., Kim S. W., Cho J. S., Park Y. K., Shin S. Y. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2013;149(3):431-437. <https://doi.org/10.1177/0194599813495363>
11. Wang E. T., Zheng Y., Liu P. F., Guo L. J. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in East Asians. *World J Clin Cases.* 2014; 2(12): 873-882. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.873>
12. Tokunaga T., Sakashita M., Haruna T., Asaka D., Takeno S., Ikeda H., Nakayama T., Seki N., Ito S., Murata J., Sakuma Y., Yoshida N., Terada T., Morikura I., Sakaida H., Kondo K., Teraguchi K., Okano M., Otori N., Yoshikawa M., Hirakawa K., Haruna S., Himi T., Ikeda K., Ishitoya J., Iino Y., Kawata R., Kawauchi H., Kobayashi M., Yamasoba T., Miwa T., Urashima M., Tamari M., Noguchi E., Ninomiya T., Imoto Y., Morikawa T., Tomita K., Takabayashi T., Fujieda S. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy.* 2015;70(8):995-1003. <https://doi.org/10.1111/all.12644>
13. Савлевич Е. Л., Гаганов Л. Е., Герасимов А. Н., Курбачева О. М., Егоров В. И., Зурочка А. В. Анализ клинического течения полипозного риносинусита и патоморфологического состава ткани носовых полипов у пациентов, проживающих в различных регионах Российской Федерации. *Голова и шея. Российский журнал.* 2021;9(3):15–24. <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15–24>
14. Savlevich E. L., Gaganov L. E., Gerasimov A. N., Kurbacheva O. M., Egorov V. I., Zurochka A. V. Analysis of clinical course of chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSWNP) and pathomorphological composition of nasal polyp tissue in patients living in different regions of the Russian Federation. *Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(3):15–24 (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2021.9.3.15–24>
15. Lygeros S., Danielides G., Grafanaki K., Riga M. Matrix metalloproteinases and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Unravelling a puzzle through a systematic review. *Rhinology.* 2021;59(3):245-257. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.578>
16. Sivrice M. E., Okur E., Yasan H., Tüz M., Kumbul Y. Ç., Akın V. Can the systemic immune inflammation index preoperatively predict nasal polyp subtypes? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(11):3045-3050. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06174-6>
17. Snidvongs K., Lam M., Sacks R., Earls P., Kalish L., Phillips P. S., Pratt E., Harvey R. J. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(5):376-85. <https://doi.org/10.1002/alr.21032>
18. Савлевич Е. Л., Дынева М. Е., Гаганов Л. Е., Егоров В. И., Герасимов А. Н., Курбачева О. М. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал.* 2019;16(2):50–60. <https://doi.org/10.36691/RJA1198>
19. Savlevich E. L., Dyneva M. E., Gaganov L. E., Egorov V. I., Gerasimov A. N., Kurbacheva O. M. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Allergy Journal.* 2019;16(2):50-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1198>
20. Schuler M., Faller H., Wittmann M., Schultz K. Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire: factorial validity, reliability and correspondence in assessing status and change in asthma control. *J Asthma.* 2016;53(4):438-45. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1101134>
21. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961, 341 с.
22. Merkulov G. A. *Kurs patogistologicheskoi tekhniki.* L.: Medgiz, 1961, 341 p. (In Russ.)
23. Савлевич Е. Л., Хайдуков С. В., Курбачева О. М., Бондарева Г. П., Шачнев К. Н., Симбирцев А. С. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Медицинская иммунология.* 2017;19(6):731–738. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-731-738>
24. Savlevich E. L., Khaidukov S. V., Kurbacheva O. M., Bondareva G. P., Shachnev K. N., Simbirtsev A. S. Characteristics of cellular immune status in the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Medical Immunology (Russia).* 2017;19(6):731-738. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-731-738>
25. Савлевич Е. Л., Курбачева О. М., Егоров В. И., Дынева М. Е., Шиловский И. П., Хаитов М. Р. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(6):42–47. <https://doi.org/10.17116/otorino20198406142>
26. Savlevich E. L., Kurbacheva O. M., Egorov V. I., Dyneva M. E., Shilovskiy I. P., Khaitov M. R. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestnik otorinolaringologii.* 2019;84(6):42-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198406142>
27. Савлевич Е. Л., Курбачева О. М. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский Совет.* 2019;(20):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>
28. Savlevich E. L., Kurbacheva O. M. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(20):38-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>
29. Turkmen K., Erdur F. M., Ozcicek F., Ozcicek A., Akbas E. M., Ozbicer A., Demirtas L., Turk S., Tonbul H. Z. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17(3):391-396. <https://doi.org/10.1111/hdi.12040>
30. Boztepe O. F., Gün T., Demir M., Gür Ö. E., Ozel D., Doğru H. A novel predictive marker for the recurrence of nasal polyposis following endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1439-1444. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3753-z>

25. Brescia G., Pedruzzi B., Barion U., Cinetto F., Giacomelli L., Martini A., Marioni G. Are neutrophil-, eosinophil-, and basophil-to-lymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? *Am J Otolaryngol.* 2016;37(4):339-345. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.02.002>
26. Kara A., Guven M., Yilmaz M. S., Demir D., Elden H. Are neutrophil, platelet and eosinophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width can be used for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):409-413. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4821-3>
27. Савлевич Е. Л., Зурочка А. В., Хайдуков С. В. Характер изменения клеточной составляющей иммунной системы у больных полипозным риносинуситом в зависимости от эффективности проводимой терапии. *Медицинская иммунология.* 2019;21(4):715–724. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-715-724>
Savlevich E. L., Zurochka A. V., Khaidukov S. V. Characteristics of cellular compartment changes of immune system in the patients with chronic polypous rhinosinusitis depend on efficiency of drug therapy. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(4):715-724. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-715-724>
28. Савлевич Е. Л., Егоров В. И., Шачнев К. Н., Татаренко Н. Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации. *Российская оториноларингология.* 2019;18;1:124–134. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134>
Savlevich E. L., Egorov V. I., Shachnev K. N., Tatarenko N. G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2019;18(1):124-134. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134>
29. Lou H., Meng Y., Piao Y., Zhang N., Bachert C., Wang C., Zhang L. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2016;54(2):150-159. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.271>

Информация об авторах

✉ **Савлевич Елена Леонидовна** – доцент, доктор медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ (121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а); врач-оториноларинголог, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2); e-mail: savlлена@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>

Гаганов Леонид Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Городская клиническая больница № 51 (121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33); e-mail: 6844325@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-2774>

Егоров Виктор Иванович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оториноларингологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2); e-mail: evi.lor-78@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Курбачева Оксана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, ГНЦ Институт иммунологии (115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24); e-mail: kurbacheva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Митрофанова Елизавета Сергеевна – аспирант, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Федеральный научный клинический центр (115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28); e-mail: esmitrofanova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>

Пелищенко Татьяна Георгиевна – кандидат медицинских наук, заведующая оториноларингологическим отделением и челюстно-лицевой хирургии, Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ (121352, Россия, Москва, Старовольнская ул., д. 10); e-mail: doctor217@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6597-2167>

Любимова Елена Валерьевна – врач-оториноларинголог, ООО «ЛОР-клиника» (620130, Россия, Екатеринбург, ул. Юлиуса Фучика, д. 3); e-mail: elenalyubimova.doc@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>

Information about authors

✉ **Elena L. Savlevich** – MD, Associate Professor, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (19/1a, Marshal Timoshenko str., Moscow, Russia, 121359); Otorhinolaryngologist, Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (61/2, Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110); e-mail: savlлена@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>

Leonid E. Gaganov – MD, Head of the Pathological Department, City Clinical Hospital No. 51 (7/33, Alyab'yeva str., Moscow, Russia, 121309); e-mail: 6844325@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-2774>

Victor I. Egorov – MD, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (61/2, Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110); e-mail: evi.lor-78@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Oksana M. Kurbacheva – MD, Professor, Head of the Department of Asthma, National Research Centre Institute of Immunology (24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115522); e-mail: kurbacheva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Elizaveta S. Mitrofanova – Graduate Student, Federal Research and Clinical Center (28, Orehoviy bulvar, Moscow, Russia, 115682); e-mail: esmitrofanova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>

Tat'yana G. Pelishenko – MD Candidate, Head of ENT department, Clinical Hospital N 1 of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (10, Starovolynskaya str., Moscow, Russia, 121352); e-mail: doctor217@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6597-2167>

Elena V. Lyubimova – Otorhinolaryngologist, LLC „LOR clinic“ (3, Yu. Fuchika str., Yekaterinburg, Russia, 620130); e-mail: elenalyubimova.doc@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>