



FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC RHINOSINUSITIS AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19

S. S. Ortikov

*Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan*

B. A. Khaidarov

*Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan*

E. Sh. Bolieva

*Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan*

ABOUT ARTICLE

Key words: Chronic rhinosinusitis, nasal mucosa, polyp.

Received: 08.01.23

Accepted: 10.01.23

Published: 12.01.23

Abstract: Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory disease of the upper respiratory tract with a wide range of clinical variants. As our understanding of the pathophysiology of the disease develops, so does our philosophy regarding the approach and treatment of CRS. Endotyping gains an advantage over phenotype-based classifications due to its potential to predict disease severity and provide accurate treatment. Endotyping is particularly useful in complex cases of CRS with a nasal polyp, for which new treatment options such as biologics are now available. The latest European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS2020) reflects these developments with updated rhinosinusitis classifications and new integrated care schemes.

COVID-19 FONIDA SURUNKALI RINOSINUSIT KURSINING XUSUSIYATLARI

S. S. Ortiqov

*Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston*

B. A. Haydarov

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Toshkent, O'zbekiston

E. Sh. Boliyeva

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Toshkent, O'zbekiston

MAQOLA HAQIDA

Kalit soʻzlar: Surunkali rinosinusit, burun shilliq qavati, polip.

Annotatsiya: Surunkali rinosinusit (CRS) yuqori nafas yo'llarining surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, keng klinik ko'rinishga ega. Kasallikning patofiziologiyasi haqidagi tushunchamiz rivojlanib borar ekan, KRSga yondashuv va davolash bo'yicha falsafamiz ham o'zgaradi. Endotiplash kasallikning og'irligini bashorat qilish va aniq davolashni ta'minlash potentsiali tufayli fenotipga asoslangan tasniflarga nisbatan afzalliklarga ega. Endotiplash, ayniqsa, burun polipi bo'lgan CRSning murakkab holatlarida foydalidir, buning uchun biologik preparatlar kabi yangi davolash usullari mavjud. Rinosinusit va burun poliplari bo'yicha so'nggi Evropa pozitsiyasi (EPOS2020) bu o'zgarishlarni yangilangan rinosinusit tasniflari va yangi integratsiyalashgan parvarish sxemalari bilan aks ettiradi.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА НА ФОНЕ COVID-19

С. С. Ортиков

Ташкентская Медицинская Академия

Ташкент, Узбекистан

Б. А. Хайдаров

Ташкентская Медицинская Академия

Ташкент, Узбекистан

Э. Ш. Болиева

Ташкентская Медицинская Академия

Ташкент, Узбекистан

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: Хронический риносинусит, слизистое полости носа, полип.

Аннотация: Хронический риносинусит (ХРС) — хроническое воспалительное заболевание верхних дыхательных путей с широким спектром клинических вариантов. По мере того, как наше понимание патофизиологии болезни развивается, меняется и наша философия в отношении подхода и лечения ХРС. Эндотипирование получает преимущество перед классификациями, основанными на фенотипе, благодаря его потенциалу в

прогнозировании тяжести заболевания и обеспечении точного лечения. Эндотипирование особенно полезно в сложных случаях ХРС с полипом носа, для которых теперь доступны новые варианты лечения, такие как биологические препараты. Последний европейский документ с изложением позиции по риносинуситу и назальным полипам (EPOS2020) отражает эти изменения с обновленными классификациями риносинусита и новыми схемами интегрированной помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой затяжное воспалительное заболевание с глобальным социальным и финансовым бременем. применяется эндоскопияб или визуализация [3]. Реальные данные показывают, что почти половина пациентов с ХРС имеют неконтролируемое заболевание, основанное на визуальной аналоговой шкале для риносинусита [6-8]. Эта подгруппа имеет значительное бремя заболевания, поскольку эти пациенты требуют длительного наблюдения, медикаментозное лечение и часто повторные операции на околоносовых пазухах. Традиционно ХРС классифицируют на основании наличия или отсутствия полипов в носу. Очевидно, что эта классификация, основанная на визуальном признаке, вероятно, является чрезмерно упрощенным представлением гетерогенного состояния со спектром клинических проявлений и степени тяжести. Следовательно, в последние годы возрастает интерес к раскрытию воспалительных механизмов или эндотипов ХРС. С появлением новых вариантов лечения, в том числе биологических, возможность точного определения эндотипов и прогнозирования ответа на конкретные виды лечения с помощью биомаркеров важна для обеспечения индивидуального ухода за пациентами [1]. Исследования в области ХРС — это постоянно развивающаяся область. Цель этого обзора — информировать читателей о последних важных достижениях в области ХРС у взрослых. Для этого мы провели поиск литературы по исследованиям, посвященным вышеуказанным темам, с акцентом на публикации в рецензируемых журналах за последние 3 года.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Европейский позиционный документ по риносинуситу и назальным полипам — это последняя версия европейского позиционного документа, посвященного всестороннему обзору последних исследований риносинусита [2-5]. В это издание было внесено несколько обновлений. В контексте этого обзора главной особенностью является предложение новой системы классификации ХРС, которая больше не сосредоточена вокруг фенотипа полипа.

ХРС теперь сначала определяется как первичный или вторичный ХРС, а затем классифицируется как локализованное и диффузное заболевание, в зависимости от анатомического распределения заболевания. Затем он далее дифференцируется на эндотип типа 2 или не тип 2 при первичном диффузном ХРС. Вторичный ХРС по праву является отдельной категорией, поскольку он является результатом (тонкого) иммунодефицита [8] или других более редких состояний, таких как гранулематоз с полиангиитом, первичная цилиарная дискинезия или кистозный фиброз, подходы к лечению которых сильно отличаются от подходов к лечению первичного ХРС. Еще одной особенностью является введение комплексных путей оказания помощи, которые основаны на этой новой классификации. Для первичного диффузного ХРС предлагается комплексный план лечения, основанный на эндотипе 2 типа. Эти интегрированные пути лечения проводят параллели с другими недавно предложенными алгоритмами лечения ХРС, которые отражают сдвиг в сторону лечения, управляемого эндотипом. аэрозольные ингаляторы могут быть включены в эти пути лечения, поскольку доказательства их использования становятся более убедительными. В настоящее время CRS широко описывается как эндотипы типа 2. В обеих группах больше внимания уделялось воспалению 2-го типа из-за его связи с трудно поддающимся лечению ХРС, что отражает неудовлетворенную потребность в эффективных вариантах лечения. Ключевыми эффекторами при этом эндотипе являются Т-хелперная клетка 2 (Th2) и врожденная лимфоидная клетка 2 (ILC2), которые продуцируют цитокины IL-4, IL-5 и IL-13. IL-13 дополнительно взаимодействует с Yes-ассоциированным белком в пути Hippo, вызывая гиперплазию бокаловидных клеток и ремоделирование ткани. Повышенный уровень IgE и эозинофилы также играют важную роль в воспалении 2-го типа. Эозинофилы синтезируют различные липидные медиаторы, в том числе 15- медиаторы, производные липоксигеназы (15-LOX), цистеиниллейкотриены и простагландины. Этот синтез нарушен при СВК типа 2, что приводит к провоспалительному состоянию, сходному с таковым при тяжелой астме [9-12]. Иммунный ответ типа 2 обычно ассоциируется с аллергическими заболеваниями и паразитарными инфекциями. Клинически этот эндотип, как правило, связан с потерей обоняния. Это может быть результатом инфильтрации тучных клеток и эозинофилов в обонятельную слизистую оболочку и нарушения обновления обонятельных нейронов [14]. Тип 2 CRSwNP также чаще ассоциируется у взрослых. астма с ранним или поздним началом, которая, как правило, также проявляется воспалением типа 2. Обновленная классификация хронического риносинусита, адаптированная из EPOS2020. ХРС, хронический риносинусит; AFRS, аллергический грибковый риносинусит; CRSwNP, хронический риносинусит с полипозом носа; eCRS, эозинофильный хронический риносинусит; CCAD,

атопическое заболевание центрального отдела; МВ, кистозный фиброз; РСD, первичная цилиарная дискинезия; ГПА, гранулематоз с полиангиитом; ЭГПА, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Отдельным фенотипом CRSwNP является респираторное заболевание, обостряемое приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (N-ERD), которое представляет собой триаду CRSwNP, сопутствующей астмы и гиперчувствительности к циклооксигеназе-1 (ЦОГ-1). В то время как верхние и нижние дыхательные пути пациентов с N-ERD имеют тенденцию быть сильно эозинофильными, патофизиология заключается в аномалии метаболизма арахидоновой кислоты, что приводит к перепроизводству провоспалительных цистеиниллейкотриенов и снижению противовоспалительных простагландинов.

Несмотря на определенные выше эндотипы, в действительности пациенты не всегда точно попадают в предписанные категории. Почти четверть пациентов с CRS имеют смешанные эндотипы, что затрудняет классификацию в любую группу [13]. Перекрывающиеся эндотипы вряд ли удивительны, учитывая, что молекулярные пути могут быть взаимосвязаны многими способами. Например, кристаллы Шарко-Лейдена в эозинофильном муцине могут индуцировать сильные нейтрофильные реакции.²⁹ Компоненты пути Нирро активируются в эозинофильных и неэозинофильных CRSwNP. Эпителиальные клетки носа и макрофаги высвобождают индуцируемый холодом РНК-связывающий белок, который вызывает отек и ремоделирование тканей в эозинофильных и неэозинофильных полипах [14]. Эозинофильные назальные полипы также могут иметь значительные уровни нейтрофилов и цитокинов нетипа 2. Эти пациенты со смешанным типом воспаления, как правило, имеют более высокие баллы симптомов, большую нагрузку цитокинов и муцин гиперсекреции, чем у пациентов с одним преобладающим эндотипом [5-7]. Другая проблема заключается в выборе наиболее оптимального анатомического участка для эндотипирования, который четко не определен. Имеются некоторые свидетельства того, что воспалительные цитокины неравномерно распределены по синоназальной полости, и уровни цитокинов могут варьироваться в зависимости от локализации в носу. В исследовании CRSsNP уровни IL-17A и кристаллического галектина Шарко-Лейдена были намного выше в решетчатых пазухах по сравнению с крючковидной и нижней носовыми раковинами. во всех придаточных пазухах носа, но не в средней носовой раковине. Географическая изменчивость эндотипов ХРС хорошо описана. Воспаление 2-го типа более распространено в европеоидной популяции, в то время как доминирующий эндотип, как правило, варьирует среди азиатских популяций. Возраст также может влиять на тип и степень воспаления. Пациенты с ХРС в возрасте 60 лет и

старше, по-видимому, чаще проявляют воспаление типа 1 по сравнению с их более молодыми коллегами. У них также наблюдается субпопуляция полиморфно-ядерных нейтрофилов с более низким фагоцитарным индексом и сниженной выработкой активных форм кислорода, что может ослабить воспалительный процесс. Ответ [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что многие внешние и внутренние факторы могут влиять на эволюцию в сторону определенного воспалительного эндотипа.

Биомаркеры являются объективными индикаторами соответствующих эндотипов. Литература изобилует потенциальными биомаркерами CRS, но они еще не прошли клиническую проверку с точки зрения прогнозирования тяжести или исхода лечения. Некоторыми хорошо известными биомаркерами воспаления типа 2 являются эозинофилы, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и IgE, некоторые из которых являются мишенями для современных биологических препаратов. Различные другие воспалительные клетки и их медиаторы, такие как Т-регуляторные клетки, ИЛ-25, ИЛ-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса, являются многообещающими кандидатами, хотя необходимы дополнительные исследования для подтверждения их роли в качестве биомаркеров типа 2 [11]. В последние годы также появился интерес к микроРибонуклеиновым кислотам (миРНК), представляющим собой некодирующие молекулы РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов в нескольких биологических процессах, включая иммунный ответ. Профиль микроРНК уникален для различных воспалительных состояний дыхательных путей, в том числе CRSsNP, эозинофильный и неэозинофильный CRSwNP [13]. Понижающая регуляция тканевого активатора плазминогена (tPA), который способствует отеку в полипах носа за счет усиления отложения фибрина в собственной пластинке, обнаруживается у пациентов европеоидной и азиатской расы с CRS. и опосредуется цитокинами как 1-го, так и 2-го типа [6]. Это делает tPA потенциально эффективной терапевтической мишенью для носовых полипов как 2-го, так и не 2-го типа. образцы тканей. В качестве альтернативы были изучены неинвазивные методы получения биомаркеров, которые могут иметь дополнительные преимущества, позволяя более часто проводить отбор проб биомаркеров. Назальная промывная жидкость является источником микрочастиц, которые представляют собой внеклеточные везикулы, сбрасываемые с плазматической мембраны активированных клеток и, следовательно, имеющие общие мембранные маркеры своих родительских клеток. Было показано, что жидкость назального лаважа при тяжелом CRSwNP содержит повышенные уровни микрочастиц, экспрессирующих интегрин $\beta 6$, маркер базальных клеток аномального эпителиально-мезенхимального перехода в носовых полипах. лаваж не коррелировал с таковыми в ткани назального полипа. Это может быть связано с тем, что лаваж из носа измеряет кумулятивное

количество цитокинов, что эффективно игнорирует вариабельность воспаления в разных частях носа. Этого можно избежать, используя слизистую и носовую полость, которые можно улавливать близко к их источнику с помощью носовых губок. Цистатин SN, ингибитор цистеиновой протеазы, который усиливает IL-5-опосредованную активацию эозинофилов, в выделениях из носа, как показано, быть независимым предиктором неконтролируемого CRSwNP в течение 2-летнего периода. Высокие уровни хемокинового лиганда мотива CC 17 (CCL17) и воспалительного белка макрофагов (MIP)-1 β в назальном секрете также могут предсказывать трудно поддающийся лечению CRS [7]. Их полезность необходимо будет подтвердить в дальнейших исследованиях. Хотя исследования выявили множество потенциальных биомаркеров, еще предстоит определить, как их можно перевести с лабораторного на прикроватный ограничивается тем, что может быть рутинно измерено в сыворотке или гистопатологии. Эти биомаркеры в основном представляют собой эозинофилы крови или тканей и IgE, которые указывают на воспаление типа 2. Наличие характерных фенотипов, связанных с типом 2, таких как полипы в носу и потеря обоняния, дополнительно подтверждают диагноз эндотипа 2 типа. Эти вышеупомянутые биомаркеры имели некоторый успех в прогнозировании тяжести заболевания, но менее чувствительны в определении реакции на биологические препараты. обнаружили, что большинство пациентов сообщали о преимуществах дупилумаба по сравнению с плацебо, независимо от количества периферических эозинофилов. Исследование фазы 2 меполизумаба (анти-IL-5 mAb) показало, что исходный уровень периферических эозинофилов не является предиктором улучшения CRSwNP. Декспрампексол (антиэозинофильный синтетический аминобензотиазол) значительно снижал количество эозинофилов в периферической крови и ткани назального полипа, но не влиял на размер назального полипа или оценку симптомов [5] в назальном IgE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительные успехи были достигнуты в области ХРС. EPOS2020 подтверждает это своевременным обновлением схемы классификации и комплексных путей оказания помощи. Появление биологических препаратов в арсенале средств для лечения СВК является захватывающим событием, и ожидается, что со временем это будет способствовать дальнейшему формированию руководящих принципов лечения в будущем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУР

1. Blanco C. H. et al. Management of complicated pediatric rhinosinusitis in the COVID-19 era //American Journal of Otolaryngology. – 2020. – Т. 41. – №. 6. – С. 102746.

2. Dokania V. et al. Emergence of invasive fungal rhinosinusitis in recently recovered COVID-19 patients //Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. – 2022. – T. 131. – №. 11. – C. 1202-1209.
3. Förster-Ruhrmann U. et al. COVID-19 in a patient with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps during therapy with dupilumab //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – T. 146. – №. 1. – C. 218-220. e2.
4. Ismaiel W. F. et al. The impact of COVID-19 outbreak on the incidence of acute invasive fungal rhinosinusitis //American journal of otolaryngology. – 2021. – T. 42. – №. 6. – C. 103080.
5. Klimek L. et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic—An EAACI position paper //Allergy. – 2021. – T. 76. – №. 3. – C. 677-688.
6. Lee S. W. et al. Estimating COVID-19 infection and severity risks in patients with chronic rhinosinusitis: a Korean nationwide cohort study //The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2021. – T. 9. – №. 6. – C. 2262-2271. e2.
7. Marin C. et al. ACE2 downregulation in olfactory mucosa: Eosinophilic rhinosinusitis as COVID-19 protective factor? //Allergy. – 2021.
8. Miller L. E., Bhattacharyya N. Antibiotic prescribing for acute rhinosinusitis: In-person versus virtual visits during Covid-19 //The Laryngoscope. – 2021. – T. 131. – №. 7. – C. E2121-E2124.
9. Morisada M. V. et al. Telemedicine, patient satisfaction, and chronic rhinosinusitis care in the era of COVID-19 //American Journal of Rhinology & Allergy. – 2021. – T. 35. – №. 4. – C. 494-499.
10. Saheb Sharif-Askari F. et al. Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection? //International forum of allergy & rhinology. – 2020. – T. 10. – №. 10. – C. 1182-1185.
11. Tabarsi P. et al. Case report: COVID-19-associated rhinosinusitis mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus*: a rare but potentially fatal infection occurring after treatment with corticosteroids //The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2021. – T. 105. – №. 2. – C. 449.
12. Wang H. et al. The characterization of chronic rhinosinusitis in hospitalized patients with COVID-19 //The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2020. – T. 8. – №. 10. – C. 3597-3599. e2.
13. Workman A. D., Bhattacharyya N. Do Patients With Chronic Rhinosinusitis Exhibit Elevated Rates of Covid-19 Infection? //The Laryngoscope. – 2022. – T. 132. – №. 2. – C. 257-258.
14. Xu X. et al. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis //Allergy. – 2021. – T. 76. – №. 11. – C. 3349-3358.