



Изучение микробных факторов при обострении полипозного риносинусита

Савлевич Е.Л.^{1,2✉}, Егоров В.И.², Савушкина Е.Ю.², Зурочка А.В.^{3,4}, Герасимов А.Н.⁵, Митрофанова Е.С.⁶, Любимова Е.В.⁷

¹Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия;

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

³Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия;

⁴Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия;

⁵Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶Академия постдипломного образования Федерального научного клинического центра, Москва, Россия;

⁷ООО «ЛОР клиника», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Полипозный риносинусит (ПРС) считается мультифакторным заболеванием. Имеются данные по участию в инициации и развитии воспалительного процесса грибов и вирусов, о влиянии суперантигенов, биоплёнок и микробиоты на рост полипов в околоносовых пазухах. Обострение заболевания у больных ПРС приводит к значительному снижению качества жизни.

Цель исследования — исследовать бактериальную составляющую микробиоты слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у больных с ПРС в период ремиссии и во время обострения.

Материалы и методы. Обследовано 83 человека с ПРС: 44 пациента в период ремиссии, 39 человек в период обострения. У всех пациентов проводилась качественная и количественная оценка бактериальной составляющей микробиоты полости носа.

Результаты. Достоверной разницы в количественном и качественном составе микробиоты полости носа в период обострения и ремиссии воспалительного процесса, а также до и после лечения обострения ПРС нет. Количественная оценка идентифицированных микроорганизмов находилась в подавляющем большинстве случаев в пределах нормы в период обострения и ремиссии воспалительного процесса.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, обострение хронического риносинусита, *Staphylococcus aureus*, микробиота

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЦГМА (протокол № 2 от 27.02.2018).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Савушкина Е.Ю., Зурочка А.В., Герасимов А.Н., Митрофанова Е.С., Любимова Е.В. Изучение микробных факторов при обострении полипозного риносинусита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(4):445–452.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-201>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-201>

Study of microbial factors in exacerbation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

Elena L. Savlevich^{1, 2✉}, Victor I. Egorov², Elizaveta Yu. Savushkina², Alexander V. Zurochka^{3, 4}, Andrey N. Gerasimov⁵, Elizaveta S. Mitrofanova⁶, Elena V. Lyubimova⁷

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia;

⁴South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Federal Research and Clinical Center, Moscow, Russia;

⁷LLC «LOR clinic», Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is considered a multifactorial disease. There are data on the contribution of fungi and viruses to the initiation and development of the inflammatory process, data on the effect of superantigens, biofilms and microbiota on the growth of polyps in the paranasal sinuses. Exacerbation of the disease in patients with CRSwNP leads to a significant decrease in the quality of life.

Aim. To study the bacterial component of the microbiota of nasal and paranasal mucosa in patients with CRSwNP during remission and exacerbation.

Materials and methods. 83 patients with CRSwNP were examined (44 patients in remission, 39 people in the period of exacerbation of the disease). A qualitative and quantitative analysis of bacterial component of the microbiota in all patients were carried out.

Results. No significant differences in the qualitative and quantitative composition of the nasal cavity microbiota during exacerbation and remission of inflammatory process were observed, as well as before and after treatment of the CRSwNP exacerbation. The quantitative assessment of the identified microorganisms in the vast majority of cases was within the normal range.

Keywords: *chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), exacerbation of chronic rhinosinusitis, Staphylococcus aureus, microbiota*

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Central State Medical Academy (protocol No. 2, February 27, 2018).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Savlevich E.L., Egorov V.I., Savushkina E.Yu., Zurochka A.V., Gerasimov A.N., Mitrofanova E.S., Lyubimova E.V. Study of microbial factors in exacerbation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, épidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(4):445–452. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-201>

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) является одной из самых актуальных проблем в оториноларингологии. По данным различных эпидемиологических исследований, в России ПРС наблюдается примерно у 1 млн 400 тыс. человек, что составляет 1% населения страны, а в мире этим заболеванием страдают от 2 до 4% жителей [1]. ПРС представляет собой хроническое заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП), основой патологического процесса которого является аномальный иммунный ответ с преобладанием эозинофилов или нейтрофилов. На сегодняшний день не существует единой теории этиопатогенеза ПРС, поэтому данное заболевание считается мультифакторным, когда при

наличии различных дефектов местного иммунитета определённые триггеры способны вызвать развитие продуктивного воспалительного процесса [2].

Существуют 5 гипотез инфекционного этиопатогенеза ПРС.

Согласно первой гипотезе, грибы рода *Alternaria* и *Aspergillus* активируют хемотаксис эозинофилов в слизистую оболочку носа и ОНП с последующим развитием классической воспалительной реакции, которая может усиливаться под действием собственных протеаз грибков, с участием Т-хелперов (Th) 2-го типа с формированием полипозной ткани [3, 4]. С другой стороны, на слизистой оболочке верхних дыхательных путей грибы выявляют в 50–87% случаев у здоровых людей и паци-

ентов с ПРС [5] и нет доказательств эффективности местного применения амфотерицина В при лечении ПРС [1, 6].

Вторая гипотеза — формирование ПРС под воздействием респираторных вирусов, которые повреждают клетки мерцательного эпителия, нарушая его барьерную функцию [2, 7]. Самым распространённым при ПРС является риновирус, он выявлен в 26,1–64,0% образцах назальной слизи, в 31,4% образцах слизистой оболочки и в 50% образцах смывов из полости носа [7, 8]; риносинцитиальный вирус обнаружен в эпителиальных клетках у 20–21% пациентов с ПРС [9]. При ПРС также повышено содержание вируса Эпштейна–Барр в полипозной ткани [10, 11].

Третья гипотеза — теория стафилококкового суперантигена, которая основана на том, что около 80% штаммов *Staphylococcus aureus* способны продуцировать энтеротоксин, который может выступать в роли суперантигена [12], прикрепляться в нетипичном месте к главному комплексу гистосовместимости 2-го типа, на антигенпрезентирующей клетке, обходя нормальные этапы распознавания антигена, способствуя поликлональной активации большего количества наивных Т-лимфоцитов по сравнению со стандартным антигенспецифическим иммунным ответом, превращая их в Th2 [13]. Однако, по данным других исследователей, признаки влияния энтеротоксина на воспалительный процесс выявляют только у половины исследованных пациентов с ПРС [14].

Четвёртая гипотеза — влияние биоплёнок на формирование ПРС. Биоплёнки обнаруживали у 70% больных с ПРС, при этом *S. aureus* выявлен в 49% случаев, а *Haemophilus influenzae* — в 35%, чаще в ассоциации с *S. aureus* [15]. После полисинусотомии биоплёнки, преимущественно содержащие *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, были обнаружены у 71% больных с ранними рецидивами, более тяжёлыми клиническими проявлениями и частыми обострениями ПРС [16]. Собрано много фактов, косвенно подтверждающих негативное воздействие биоплёнок на клиническое течение заболевания при ПРС, однако механизм их влияния на образование полипов требует дальнейшего изучения.

В основе пятой гипотезы лежит предположение о том, что нарушение качественного и количественного состава микробной колонизации с преобладанием грамположительных бактерий на фоне угнетения местного иммунитета слизистой оболочки полости носа и ОНП [2] является пусковым механизмом развития ПРС [17, 18]. Хотя, скорее, можно предположить, что дисбиоз слизистой оболочки является одним из предрасполагающих или дополнительных факторов развития ПРС.

Таким образом, ПРС является многофактор-

ным заболеванием. При ПРС используются понятия «обострение» и «рецидив патологического процесса». Признаком рецидива ПРС является активный рост полипов, а обострение ПРС подразумевает клинические проявления непосредственно хронического воспалительного процесса в ОНП. Пациенты предъявляют жалобы на усиление заложенности носа, появление обильных гнойных или слизисто-гнойных выделений, которые, вследствие механического препятствия из-за наличия полипов в полости носа, в основном стекают по задней стенке глотки, вызывая в ней дискомфортные явления и мучительный малопродуктивный кашель [19]. Существует мнение, что, возможно, обострение ПРС обусловлено присоединением вторичной инфекции или связано с активацией уже имеющейся условно-патогенной флоры на фоне сниженного иммунного ответа. С другой стороны, обострение ПРС с трудом поддаётся лечению системными антибактериальными препаратами.

Цель работы — исследовать бактериальную составляющую микробиоты слизистой оболочки носа и ОНП у больных ПРС в период ремиссии и во время обострения.

Материалы и методы

В клинко-диагностическом отделении МОНКИ им. М.Ф. Владимирского с мая 2018 г. по март 2019 г. было обследовано 83 человека с ПРС: 36 мужчин (средний возраст $45,2 \pm 3,8$ года) и 47 женщин (средний возраст $42,1 \pm 4,4$ года). Из них 44 пациента находились в состоянии ремиссии и поступили для выполнения планового хирургического лечения, 39 человек были в состоянии обострения ПРС.

Диагноз ПРС устанавливали на основе клинической картины, данных эндоскопического осмотра и лучевой диагностики в объёме компьютерной томографии ОНП, обострение ПРС определяли на основании субъективных жалоб и данных эндоскопического осмотра (гиперемия, отёк слизистой оболочки полости носа и наличие слизисто-гнойных выделений в среднем и общем носовых ходах). Забор отделяемого из полости носа для исследования был выполнен всем пациентам при первичном осмотре по стандартной методике: стерильный тампон-зонд вводили через полость носа к средней носовой раковине, не задевая соседние анатомические структуры, затем, после экспозиции 20 с, помещали в стерильную пробирку. Забранный материал доставляли в лабораторию в течение 2 ч с соблюдением всех требований для транспортировки.

Посев биологического материала производили на плотные питательные среды:

- сердечно-мозговой агар (ВН1) с 5% бараньей крови — для выделения бактерий родов

Streptococcus, *Corynebacterium*, *Arcanobacterium*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Actinomyces*;

- желточно-солевой агар с маннитом — для выделения и дифференциации стафилококков;
- дифференциально-диагностические среды Эндо или Левина — для выделения *Enterobacteriaceae*;
- среду Сабуро с хлорамфениколом — для выделения дрожжевых и мицелиальных грибов;
- ВНИ с 5% бараньей крови и агар Шадлера — для выделения облигатно-анаэробных бактерий *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*.

Засеянные плотные питательные среды инкубировали в термостате при 37°C в течение 24–48 ч. Для создания анаэробных условий использовали анаэробную станцию «Whitley A35», где засеянные питательные среды инкубировали при 37°C от 48 ч до 10 сут. Посевы просматривали, отмечали морфологию выросших колоний, наличие гемолиза, форму роста микроорганизмов (в виде монокультуры или в ассоциации). При обнаружении ассоциации на плотной питательной среде отмечали преимущественный рост какого-либо представителя ассоциации. Производили отсевы отдельных колоний с целью получения чистых культур. Полученные выделенные чистые культуры микроорганизмов микроскопировали, отмечали их морфологические и тинкториальные особенности, производили экстракцию этанолом/муравьиной кислотой для последующей идентификации до вида методом масс-спектрометрии на времяпролётном масс-спектрометре (MALDI-TOF).

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЦГМА (протокол № 2 от 27.02.2018). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics v.23.0». Описательную статистику для переменных представляли в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Все измеряемые величины по шкалам являются качественными порядковыми, поэтому для анализа полученных данных применяли критерии для непараметрических распределений. Сравнение по шкале ВАШ в группах пациентов до и после лечения проводили с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для оценки различий между двумя группами пациентов по изменению балла ВАШ и эндоскопического осмотра использовали U-тест Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости полученных результатов принимали уровень значимости $p = 0,05$. Количественные и порядковые

данные представлены в виде $M \pm SD$ (m ; Q_1 ; Q_3), где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; в виде m [Q_1 ; Q_3], где m — медиана распределения, Q_1 — значение 25% квартиля, Q_3 — значение 75% квартиля.

Результаты

При эндоскопическом осмотре всех больных ПРС в средних и общих носовых ходах определялась полипозная ткань, степень распространённости которой оценивали по международной классификации от 0 до 3 баллов [8], при этом баллы в разных половинах носа суммировали. У всех больных определен суммарный балл от 3 до 5.

У пациентов вне обострения ПРС при бактериологическом исследовании отделяемого со слизистой оболочки полости носа выявлено:

- *S. aureus* — у 24 (54,5%) человек с колонизацией $10^{3,1} \pm 10^{1,9}$ КОЕ;
- бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — у 14 (31,8%) человек с колонизацией $10^{2,3} \pm 10^{1,9}$ КОЕ;
- *Streptococcus pneumoniae* — у 8 (18,2%) человек с колонизацией $10^{1,9} \pm 10^{1,4}$ КОЕ;
- негемолитические бактерии рода *Streptococcus* — у 4 (9,1%) человек с колонизацией $10^{2,5} \pm 10^{1,7}$ КОЕ;
- представители нормальной микрофлоры полости носа (*Veillonella parvula*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Pseudomonas stutzeri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus parasanguis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*) — у 6 (13,6%) человек с колонизацией $10^{1,2} \pm 10^{0,4}$ КОЕ;
- *Staphylococcus epidermidis* — у 30 (68,2%) человек с колонизацией $10^{1,3} \pm 10^{0,4}$ КОЕ;
- бактерии рода *Corynebacterium* — у 10 (22,7%) человек с колонизацией $10^{1,6} \pm 10^{1,3}$ КОЕ;
- сапрофиты-комменсалы (*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter pittii*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Acinetobacter junii*, *Bacillus* spp., *Bacillus pumilus*) — у 18 (40,9%) человек с колонизацией $10^{1,3} \pm 10^{1,0}$ КОЕ;
- условно-патогенные бактерии рода *Staphylococcus* — у 7 (15,9%) человек с колонизацией $10^{1,3} \pm 10^{0,5}$ КОЕ;
- *Propionibacterium acnes* — у 19 (43,2%) человек с колонизацией $10^{1,4} \pm 10^{0,5}$ КОЕ;
- *Moraxella catarrhalis* — у 6 (13,6%) человек с колонизацией $10^{3,8} \pm 10^{1,8}$ КОЕ;
- *Streptococcus pyogenes* — у 4 (9,1%) человек с колонизацией $10^{3,7} \pm 10^{0,5}$ КОЕ;
- представитель семейства *Enterobacteriaceae* *Klebsiella pneumoniae* — у 5 (11,4%) человек с колонизацией $10^{3,8} \pm 10^{0,4}$ КОЕ;

- *Pseudomonas aeruginosa* — у 5 (11,4%) человек с колонизацией $10^{3,2} \pm 10^{1,1}$ КОЕ.

Слизистая оболочка полости носа, являясь входными воротами организма, непрерывно сталкивается с огромным количеством поллютантов, микроорганизмов, поэтому в норме на ней также присутствует достаточное количество транзитных и постоянных видов бактерий. У всех пациентов выявлены бактерии с колонизацией 10^5 КОЕ и ниже, что является количественной нормой [20, 21].

При обращении пациентов с обострением ПРС выявлялись следующие жалобы:

- усиление заложенности носа или затруднения носового дыхания — $7,3 \pm 1,8$ или 8 [6; 9] балла;
- появление гнойных или слизисто-гнойных выделений из носа (передняя ринорея) — $7,6 \pm 1,2$ или 8 [7; 9] балла;
- стекание их по задней стенке глотки (задняя ринорея) — $8,4 \pm 1,4$ или 9 [8; 9] балла;
- усиление малопродуктивного кашля — $6,5 \pm 1,8$ или 6 [5; 8] балла.

При эндоскопическом осмотре полости носа отёчность слизистой оболочки оценивалась в $8,7 \pm 0,8$ или $8,8$ [8,5; 9,2] баллов, наличие гнойного или слизисто-гнойного отделяемого в полости носа — в $8,5 \pm 1,2$ или $8,5$ [7,9; 8,7] балла.

При бактериологическом исследовании отделяемого со слизистой оболочки полости носа у пациентов при обострении ПРС выявлено:

- *S. aureus* — у 21 (54,5%) человека с колонизацией $10^{3,1} \pm 10^{1,9}$ КОЕ;
- бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — у 12 (31,8%) человек с колонизацией $10^{2,3} \pm 10^{1,3}$ КОЕ;
- *Streptococcus pneumoniae* — у 7 (18,2%) человек с колонизацией $10^{4,1} \pm 10^{2,0}$ КОЕ;
- негемолитические бактерии рода *Streptococcus* у 7 (9,1%) человек с колонизацией $10^{4,3} \pm 10^{0,5}$ КОЕ;
- представители непатогенной флоры (*Veillonella parvula*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Pseudomonas stutzeri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus parvulus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*) — у 5 (13,6%) человек с колонизацией $10^{1,9} \pm 10^{0,4}$ КОЕ;
- *Staphylococcus epidermidis* — у 27 (68,2%) человек с колонизацией $10^{1,2} \pm 10^{0,4}$ КОЕ;
- бактерии рода *Corynebacterium* — у 9 (22,7%) человек с колонизацией $10^{3,1} \pm 10^{2,2}$ КОЕ;
- комменсалы (*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter pittii*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Acinetobacter junii*, *Bacillus* spp., *Bacillus pumilus*) — у 16 (40,9%) человек с колонизацией $10^{1,6} \pm 10^{1,2}$ КОЕ;

- условно-патогенные бактерии рода *Staphylococcus* — у 6 (15,9%) человек с колонизацией $10^{1,2} \pm 10^{0,4}$ КОЕ;
- *Propionibacterium acnes* — у 17 (43,2%) человек с колонизацией $10^{2,1} \pm 10^{1,2}$ КОЕ.

Был замечен интересный факт. Несмотря на то что практически все выделенные из полости носа микроорганизмы во всех группах были в пределах количественной нормы (не более 10^5 КОЕ), лишь 12 человек с обострением ПРС имели повышение титров *S. aureus* до 10^6 – 10^7 КОЕ. Достоверной разницы в количественном и качественном составе микробиоты полости носа в период обострения и ремиссии воспалительного процесса при ПРС не выявлено.

Обсуждение

ПРС является сложным патологическим состоянием, при котором врачу следует контролировать 2 одновременно протекающих процесса: предотвращать рецидив роста полипов и уменьшать выраженность симптомов обострения хронического риносинусита как такового в виде заложенности носа, обильных выделений из носа, боли и тяжести в проекции лицевого черепа. При анализе 500 амбулаторных карт пациентов с ПРС в Москве выявлено, что антибактериальные препараты выписывались в 28,2% случаев, из них в 73% — антибиотики группы макролидов [22]. Вместе с тем в обзоре Cochrane по применению антибиотиков при хроническом риносинусите не найдено доказательств их клинической эффективности [23], хотя системные антибиотики рекомендуются в США в 26% случаев при амбулаторном лечении пациентов с ПРС [24].

Поскольку инфекционная теория возникновения ПРС не получила подтверждения, и не было выявлено ни одного патогенного агента, являющегося прямым возбудителем ПРС, принято считать, что микроорганизмы, возможно, оказывают определённое отрицательное влияние на течение воспалительного процесса только при отдельных эндотипах ПРС. Например, повышенный титр *Corynebacteriaceae* вызывает повышенную экспрессию генов интерлейкина-5 и интерферона- γ [25].

Обострение воспалительного процесса при ПРС также является предметом тщательного изучения. Поэтому выявление в отделяемом из полости носа колонизации микроорганизмов в концентрации не более 10^5 КОЕ (в пределах количественной нормы) у всех пациентов — как при обострении, так и вне его — при отсутствии качественной и количественной разницы состава бактериальной флоры при обострении и вне его позволяет предположить, что инфекционный фактор не является определяющим при возникновении обострения хронического воспаления при ПРС. Таким образом, полученные нами данные могут объяснить

малоэффективность назначения при обострении ПРС системных антибактериальных препаратов, к которому часто прибегают оториноларингологи в клинической практике [22]. Ранее в проведенных нами исследованиях снижение системного клеточного иммунитета при ПРС не выявлено. Напротив, было найдено повышение числа Т-регуляторных ($CD4^+CD25b^{\text{right}}CD127^{\text{low to neg}}$) лимфоцитов, натуральных киллеров ($CD3^-CD16^+CD56^+$), активированных натуральных киллеров ($CD8^+CD3^-$) и В-клеток памяти ($CD19^+CD5^-CD27^+$) [26]. Это приводит к мысли, что, скорее всего, дефекты местного иммунитета слизистой оболочки полости носа не обеспечивают достаточного противодействия внешним триггерам и клинически проявляются обострением хронического воспалительного процесса [2]. Высокая обсеменённость *S. aureus* при ПРС вне обострения, а также при аллергическом рините была отмечена ранее зарубежными и российскими исследователями [14, 21, 27].

Выводы

1. Достоверной разницы в количественном и качественном составе микробиоты полости носа в период обострения и ремиссии воспалительного процесса при ПРС не выявлено. В основном обнаружены представители нормальной флоры, а среди условно-патогенной лидирует *S. aureus*, при этом его количество, как правило, также близко к норме, но имеется ряд пациентов с очень высоким (выше 10^5 КОЕ/мл) уровнем его обсеменения полости носа.

2. Количественная оценка идентифицированных микроорганизмов находилась в подавляющем большинстве случаев в пределах нормы в период обострения и ремиссии воспалительного процесса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 80(4): 95–9. <https://doi.org/10.17116/otorino201580495-99>
2. Егоров В.И., Савлевич Е.Л. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44(7): 850–6. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>
3. Matsuwaki Y., Wada K., White T., Moriyama H., Kita H. *Alternaria* fungus induces the production of GM-CSF, interleukin-6 and interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 158(1): 19–29. <https://doi.org/10.1159/000337756>
4. Sabirov A., Hamilton R.G., Jacobs J.B., Hillman D.E., Lebowitz R.A., Watts J.D. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2008; 118(1): 4–9. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181567a7a>
5. Aydil U., Kalkanci A., Ceylan A., Berk E., Kuştimur S., Uslu S. Investigation of fungi in massive nasal polyps: microscopy, culture, polymerase-chain reaction, and serology. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21(4): 417–22. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3054>
6. Ebbens F.A., Scadding G.K., Badia L., Hellings P.W., Jorissen M., Mullol J., et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(5): 1149–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.058>
7. Cho G.S., Moon B.J., Lee B.J., Gong C.H., Kim N.H., Kim Y.S., et al. High rates of detection of respiratory viruses in the nasal washes and mucosae of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(3): 979–84. <https://doi.org/10.1128/JCM.02806-12>
8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Barody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50(1): 1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>
9. Abshirini H., Makvandi M., Seyyed Ashrafi M., Hamidifard M., Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(3): e20068. <https://doi.org/10.5812/jjm.20068>
10. Zaravinos A., Bizakis J., Spandidos D.A. Prevalence of human papilloma virus and human herpes virus types 1-7 in human nasal polyposis. *J. Med. Virol.* 2009; 81(9): 1613–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.21534>
11. Pei F., Chen X.P., Zhang Y., Wang Y., Chen Q., Tan X.J., et al. Human papillomavirus infection in nasal polyps in a Chinese population. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt. 8): 1795–9. <https://doi.org/10.1099/vir.0.031955-0>
12. Vickery T.W., Ramakrishnan V.R., Suh J.D. The role of *Staphylococcus aureus* in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(4): 21. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0853-7>
13. Conley D.B., Tripathi A., Seiberling K.A., Schleimer R.P., Suh L.A., Harris K., et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *Am. J. Rhinol.* 2006; 20(5): 534–9. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2941>
14. Chegini Z., Didehdar M., Khoshbayan A., Karami J. The role of *Staphylococcus aureus* enterotoxin B in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Cell Commun. Signal.* 2022; 20(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00839-x>
15. Foreman A., Holtappels G., Psaltis A.J., Jervis-Bardy J., Field J., Wormald P.J., et al. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011; 66(11): 1449–56. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02678.x>
16. Singhal D., Psaltis A.J., Foreman A., Wormald P.J. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010; 24(3): 169–74. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3462>
17. Бондарева Г.П., Терехова А.О. Роль инфекции в формировании полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой. *Вестник оториноларингологии*. 2010; (3): 9–11.
18. Haddadin R.N., Saleh S.A., Ayuash M.A., Collier P.J. Occupational exposure of pharmaceutical workers to drug actives and excipients and their effect on *Staphylococcus* spp. nasal carriage and antibiotic resistance. *Int. J. Occup. Environ. Health*. 2013; 19(3): 207–14. <https://doi.org/10.1179/2049396713Y.0000000035>
19. Савлевич Е.Л., Черенкова В.А., Молодницкая А.Ю. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2020; (16): 73–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78>
20. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I. *Российская ринология*. 2021; 29(1): 23–30. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212901123>

21. Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Лаптева А.М. Количественный и качественный состав микрофлоры слизистой оболочки носа при полипозном риносинусите. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(4): 366–72. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-4-366-372>
 22. 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): 124–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134>
 23. Head K., Chong L.Y., Piroomchai P., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G., et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4(4): CD011994. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011994>
 24. Bhattacharyya N., Kepnes L.J. Medications prescribed at ambulatory visits for nasal polyposis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27(6): 479–81. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3969>
 25. Cope E.K., Goldberg A.N., Pletcher S.D., Lynch S.V. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences. *Microbiome*. 2017; 5(1): 53. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0266-6>
 26. 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): 731–8. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-731-738>
 27. Батура А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Мокроносова М.А. Доминирование *Staphylococcus aureus* в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным и аллергическим ринитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; 92(1): 72–4.
- REFERENCES
1. Kozlov V.S., Savlevich E.L. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015; 80(4): 95–9. <https://doi.org/10.17116/otorino201580495-99> (in Russian)
 2. Egorov V.I., Savlevich E.L. The role of innate immunity in the development of chronic rhinosinusitis and perspectives of its conservative management. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2016; 44(7): 850–6. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856> (in Russian)
 3. Matsuwaki Y., Wada K., White T., Moriyama H., Kita H. *Alternaria* fungus induces the production of GM-CSF, interleukin-6 and interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 158(1): 19–29. <https://doi.org/10.1159/000337756>
 4. Sabirov A., Hamilton R.G., Jacobs J.B., Hillman D.E., Lebowitz R.A., Watts J.D. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2008; 118(1): 4–9. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181567a7a>
 5. Aydil U., Kalkanci A., Ceylan A., Berk E., Kuştimur S., Uslu S. Investigation of fungi in massive nasal polyps: microscopy, culture, polymerase-chain reaction, and serology. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21(4): 417–22. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3054>
 6. Ebbens F.A., Scadding G.K., Badia L., Hellings P.W., Jorissen M., Mullol J., et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(5): 1149–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.058>
 7. Cho G.S., Moon B.J., Lee B.J., Gong C.H., Kim N.H., Kim Y.S., et al. High rates of detection of respiratory viruses in the nasal washes and mucosae of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(3): 979–84. <https://doi.org/10.1128/JCM.02806-12>
 8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50(1): 1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>
 9. Abshirini H., Makvandi M., Seyyed Ashrafi M., Hamidifard M., Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(3): e20068. <https://doi.org/10.5812/jjm.20068>
 10. Zaravinos A., Bizakis J., Spandidos D.A. Prevalence of human papilloma virus and human herpes virus types 1–7 in human nasal polyposis. *J. Med. Virol.* 2009; 81(9): 1613–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.21534>
 11. Pei F., Chen X.P., Zhang Y., Wang Y., Chen Q., Tan X.J., et al. Human papillomavirus infection in nasal polyps in a Chinese population. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt. 8): 1795–9. <https://doi.org/10.1099/vir.0.031955-0>
 12. Vickery T.W., Ramakrishnan V.R., Suh J.D. The role of *Staphylococcus aureus* in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(4): 21. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0853-7>
 13. Conley D.B., Tripathi A., Seiberling K.A., Schleimer R.P., Suh L.A., Harris K., et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *Am. J. Rhinol.* 2006; 20(5): 534–9. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2941>
 14. Chegini Z., Didehdar M., Khoshbayan A., Karami J. The role of *Staphylococcus aureus* enterotoxin B in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Cell Commun. Signal.* 2022; 20(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00839-x>
 15. Foreman A., Holtappels G., Psaltis A.J., Jervis-Bardy J., Field J., Wormald P.J., et al. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011; 66(11): 1449–56. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02678.x>
 16. Singhal D., Psaltis A.J., Foreman A., Wormald P.J. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010; 24(3): 169–74. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3462>
 17. Bondareva G.P., Terekhova A.O. The role of infection in the development of polypous rhinosinusitis in patients with bronchial asthma. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010; (3): 9–11. (in Russian)
 18. Haddadin R.N., Saleh S.A., Ayyash M.A., Collier P.J. Occupational exposure of pharmaceutical workers to drug actives and excipients and their effect on *Staphylococcus* spp. nasal carriage and antibiotic resistance. *Int. J. Occup. Environ. Health*. 2013; 19(3): 207–14. <https://doi.org/10.1179/2049396713Y.0000000035>
 19. Savlevich E.L., Cherenkova V.A., Molodnitskaya A.Yu. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (16): 73–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-73-78> (in Russian)
 20. Lopatin A.S., Azizov I.S., Kozlov R.S. Microbiome of the nasal cavity and the paranasal sinuses in health and disease (literature review). *Rossiyskaya rinologiya*. 2021; 29(1): 23–30. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212901123> (in Russian)
 21. Kolenchukova O.A., Smirnova S.V., Lapteva A.M. Nasal mucous membrane microflora in patients with polypous rhinosinusitis. *Infektsiya i иммунитет*. 2016; 6(4): 366–72. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-4-366-372> (in Russian)
 22. Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarsenko N.G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens

- in the Russian Federation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2019; 18(1): 124–34. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-124-134> (in Russian)
23. Head K., Chong L.Y., Pirochmai P., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G., et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 4(4): CD011994. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011994>
 24. Bhattacharyya N., Kepnes L.J. Medications prescribed at ambulatory visits for nasal polyposis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27(6): 479–81. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3969>
 25. Cope E.K., Goldberg A.N., Pletcher S.D., Lynch S.V. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences. *Microbiome*. 2017; 5(1): 53. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0266-6>
 26. Savlevich E.L., Khaydukov 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. *Meditinskaya immunologiya*. 2017; 19(6): 731–8. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-731-738> (in Russian)
 27. Batur A.P., Romanenko E.E., Leonova A.Yu., Yartseva A.S., Savlevich E.L., Mokronosova M.A. Domination of *Staphylococcus aureus* in microbiocenosis of nasal cavity in children and adults with infectious and allergic rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015; 92(1): 72–4. (in Russian)

Информация об авторах

Савлевич Елена Леонидовна — д.м.н., доцент каф. оториноларингологии ЦГМА, Москва, Россия; с.н.с. отд. оториноларингологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, savlena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>

Егоров Виктор Иванович — д.м.н., профессор, зав. каф. оториноларингологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Савушкина Елизавета Юрьевна — аспирант каф. оториноларингологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>

Зурочка Александр Владимирович — д.м.н., профессор, в.н.с. лаб. иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия; профессор каф. пищевых и биотехнологий ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>

Герасимов Андрей Николаевич — д.ф.-м.н., зав. каф. медицинской информатики и статистики Института цифровой медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>

Митрофанова Елизавета Сергеевна — аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФНККЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699>

Любимова Елена Валерьевна — врач-оториноларинголог ООО «ЛОР клиника», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 09.06.2022;
принята к публикации 20.07.2022;
опубликована 30.08.2022

Information about the authors

Elena L. Savlevich — D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy, Moscow, Russia; senior researcher, Department of otorhinolaryngology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, savlena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>

Victor I. Egorov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of otorhinolaryngology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>

Elizaveta Yu. Savushkina — postgraduate student, Department of otorhinolaryngology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>

Alexander V. Zurochka — D. Sci. (Med.), Professor, leading researcher, Inflammation immunology laboratory, Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia; Professor, Department of Food and Biotechnology, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4371-4161>

Andrey N. Gerasimov — D. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head, Department of Medical Informatics and Statistics, Institute of Digital Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>

Elizaveta S. Mitrofanova — postgraduate student, Department of clinical immunology and allergology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3379-8699> SPIN-код 2105-3152

Elena V. Lyubimova — otorhinolaryngologist, LLC «LOR clinic», Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9167-2053>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 09.06.2022;
accepted for publication 20.07.2022;
published 30.08.2022