

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.029>



Безрукова Е.В., Сухарева Ю.В. ✉, Галеев Р.Ф.
Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Современные подходы к лечению хронического полипозного риносинусита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Безрукова Е.В. – идея и дизайн исследования, редактирование материалов исследования для публикации; Сухарева Ю.В. – подготовка обзора литературы, проведение практической части исследования; Галеев Р.Ф. – помощь в проведении исследования.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на опубликование персональных сведений, включая данные о состоянии здоровья, результаты медицинских исследований.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит кафедру оториноларингологии, а также оториноларингологическое отделение клиники им. Петра Великого за поддержку и помощь в проведении исследования.

Подана: 24.04.2023

Принята: 22.05.2023

Контакты: jul.sukhareva207@yandex.ru

Резюме

Введение. Хронический полипозный риносинусит является многофакторным воспалительным заболеванием носа и околоносовых пазух, которое характеризуется ремоделированием слизистой оболочки и образованием полипов. Для ТН-2 типа хронического полипозного риносинусита характерно неконтролируемое течение. Применение стандартных схем терапии (интраназальные глюкокортикостероиды, курсы системных глюкокортикостероидов, хирургические методы лечения) в большинстве случаев неэффективно. В связи с этим активно внедряется биологическая таргетная терапия хронического полипозного риносинусита, воздействующая на определенные звенья патогенеза.

Цель. Оценить эффективность применения ингибиторов рецепторов IL-4 и IL-13 в терапии хронического полипозного риносинусита ТН-2 типа в течение 12 месяцев.

Материалы и методы. В исследовании проводилась оценка эффективности применения ингибитора IL-4 и IL-13 в течение 12 месяцев. Исследование проводилось на базе больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». В исследовании приняли участие 12 пациентов клиники с ТН-2 типом хронического полипозного риносинусита.

Результаты. На фоне проводимого лечения к 3-му месяцу терапии отмечалось увеличение воздушности околоносовых пазух, полипы в полости носа не определялись, пациенты не предъявляли жалоб на снижение обоняния. К 12-му месяцу лечения околоносовые пазухи по результатам КТ воздушны, пациенты жалоб не предъявляли.

Выводы. Тщательный отбор пациентов позволил добиться достоверного улучшения состояния пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, проходящих лечение ингибитором рецепторов IL-4, IL-13.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, современные подходы к лечению, биологическая терапия, ТН-2 тип воспаления, ингибитор рецептора IL-4, IL-13

Bezrukova E., Sukhareva Yu. ✉, Galeev R.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Modern Approaches to the Treatment of Chronic Polypous Rhinosinuitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bezrukova E. – research idea and design, editing research materials for publication; Sukhareva Yu. – literature review, conducting the practical part of the research; Galeev R. – assistance in research conducting.

Informed consent. The patient signed an informed consent for personal information publication, including data on the health status and medical examinations findings.

Acknowledgements. The team of authors expresses their gratitude to the Department of Otorhinolaryngology and Otorhinolaryngology Unit of the Clinic named after Peter the Great for their support and assistance in the research conducting.

Submitted: 24.04.2023

Accepted: 22.05.2023

Contacts: jul.sukhareva207@yandex.ru

Abstract

Introduction. Chronic polypous rhinosinuitis is a multifactorial inflammatory disease of the nose and paranasal sinuses characterized by mucosal remodeling and polyp formation. Chronic polypous rhinosinuitis of TH-2 type is characterized by an uncontrolled course. The use of standard therapy regimens (intranasal glucocorticosteroids, courses of systemic glucocorticosteroids, and surgical methods of treatment) is ineffective in most cases. In this regard, biological targeted therapy for CPRS, affecting certain pathogenesis links, is being actively introduced.

Purpose. To estimate the effectiveness of using IL-4/IL-13 receptor inhibitors in the treatment of TH-2 type chronic polypous rhinosinuitis for 12 months.

Materials and methods. In our study, the effectiveness of the use of IL-4/IL-13 inhibitor was evaluated for 12 months. The study was conducted at the Clinic named after Peter the Great of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. The study involved 12 clinic patients with TH-2 type of chronic polypous rhinosinuitis.

Results. Against the background of the ongoing treatment, the third month of therapy, an increase in the airiness of the paranasal sinuses was observed, nasal polyps were not detected, and the patients did not complain of decreased sense of smell. By the twelfth month of treatment, the paranasal sinuses were airy according to CT scan results, and the patients had no complaints.

Conclusions. A careful selection of patients made it possible to achieve a significant improvement in conditions of patients with CPRS treated with IL-4/IL-13 receptor inhibitors.

Keywords: chronic polypous rhinosinuitis, modern approaches to treatment, biological therapy, TH-2 type of inflammation, IL-4/IL-13 receptor inhibitors

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой гетерогенное персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух,

характеризующееся ремоделированием слизистой с образованием полипов. Распространенность ХППС в общей популяции составляет 3–4%. В настоящее время EPOS-2020 предложена новая классификация ХППС, разделяющая его на первичный и вторичный (на фоне одонтогенной патологии, муковисцидоза, болезни Вегенера и других), диффузный (всегда двусторонний процесс) и локализованный (односторонний процесс), а также на типы: ТН-2 и не-ТН-2 [22, 23]. Иммунный ответ 2-го типа представляет собой специализированный иммунный ответ и включает в себя как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [21].

Тип воспаления ТН-2 характеризуется продуцированием В-клетками антител подкласса иммуноглобулина Е (IgE) [22]. Кроме того, реализация врожденного иммунного ответа происходит с обязательным участием врожденных лимфоидных клеток второго типа (ILC2), эозинофилов, базофилов, тучных клеток и ИЛ-4- и/или ИЛ-13-активированных макрофагов [29]. Этими клетками вырабатываются цитокины, характерные для иммунного ответа 2-го типа, такие как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 [24–28]. ILC2 в отличие от Т-лимфоцитов не имеют рецепторов к антигенам и расположены преимущественно в барьерных тканях, например в слизистых оболочках и коже. Основная роль ILC2-клеток – защита от многоклеточных паразитов и аллергенов. IL-25 и IL-33 также инициируют или участвуют в распространении иммунного ответа 2-го типа, но их функции не ограничиваются этим. IL-4 и IL-13 являются центральными сигнальными молекулами в патогенезе воспаления 2-го типа [29]. Основным источником этих интерлейкинов являются ILC2, Th2, эозинофилы, тучные клетки. Th2 и ILC2 выполняют множество функций. Они не только осуществляют передачу сигнала воспаления эффекторным клеткам посредством секреции IL-4, IL-13 и IL-5, но и модулируют его. В ответ на сигнальные молекулы происходит активация эффекторных клеток, в число которых входят клетки гладких мышц бронхов, клетки эпителия дыхательных путей, иммунные клетки. Эффекторные клетки вовлечены в продукцию слизи, ремоделирование и фиброз бронхиальной стенки, повышение чувствительности мышечных клеток, их гиперплазию, а также секрецию других биологически активных молекул. Эффекты центральных цитокинов воспаления 2-го типа, IL-4 и IL-13 реализуются через специфические гетеродимерные мембранные рецепторы. Рецепторы I и II типа находятся на разных клетках организма. В-клетки, Т-клетки, моноциты, эозинофилы, фибробласты несут на своей поверхности рецепторы I типа. Рецепторы II типа расположены на эффекторных клетках, к которым относятся эпителиальные, гладкомышечные клетки, моноциты, фибробласты, активированные В-клетки [30]. IL-4 и IL-13 вовлечены во множество патологических процессов, протекающих при воспалении 2-го типа. IL-4 выполняет модулирующую роль, поддерживая и усиливая сигнал воспаления за счет положительных обратных связей и дифференцировки иммунных клеток. Так, IL-4 потенцирует дифференцировку Th2 из «наивных» Т-хелперов, тем самым косвенно повышая продукцию IL-4, IL-13 и IL-5 за счет образования положительной обратной связи. Помимо этого, IL-4 может индуцировать пролиферацию ILC2 и необходим для поддержания фенотипа ILC212. Данные клетки также являются основным источником IL-4, IL-13 и IL-5. В свою очередь IL-5 способствует дифференцировке и созреванию эозинофилов, в то же время IL-4 и IL-13 способствуют миграции эозинофилов в дыхательные пути. Рекрутированные эозинофилы дополнительно усиливают воспалительный ответ через петлю третьей положительной обратной связи, секретируя больше IL-4. IL-4 совместно с IL-13 вовлечен в переключение

В-клеток в плазматические клетки, осуществляющие продукцию IgE. IL-13 вызывает гиперплазию бокаловидных клеток, что приводит к возрастанию уровня секреции слизи. IL-13 способствует экспрессии эпителиальными клетками дыхательных путей индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), что увеличивает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) [25, 28].

Таким образом, IL-4 и IL-13 являются ключевыми цитокинами, играющими центральную роль в патогенезе воспаления 2-го типа [17–20].

В настоящее время в лечение хронического полипозного риносинусита активно внедряется таргетная биологическая терапия [6–10], направленная на определенные звенья патогенеза ХПРС, однако ее эффективность и безопасность на данный момент исследованы не полностью [10–16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения ингибиторов рецепторов IL-4 и IL-13 в терапии хронического полипозного риносинусита типа ТН-2 в течение 12 месяцев.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2021 г. по настоящее время на базе оториноларингологического отделения СЗГМУ им И.И. Мечникова проходили лечение 12 пациентов с ХПРС. Из них 5 женщин и 7 мужчин в возрасте от 30 до 62 лет. Средний возраст пациентов – 47 лет.

Критерии включения пациентов: персистирующий/рецидивирующий ХПРС с длительным приемом интраназальных глюкокортикостероидов (инГКС), применение более одного курса системной терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) за последние два года и/или предшествующее хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах, наличие бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита или аспирин-индуцированных респираторных заболеваний как сопутствующего заболевания (11 пациентов (92%)). Критерием исключения пациентов из исследования являлось отсутствие маркеров Т2-воспаления у пациентов. В соответствии с руководством EPOS, 2020, признаками Т2-воспаления считались: эозинофилы в тканях $\geq 10/\text{в поле зрения}$, или эозинофилы в крови ≥ 250 , или общий IgE ≥ 100 .

При лечении использовался ингибитор рецептора IL-4, IL-13 в виде подкожных инъекций 300 мг препарата кратностью один раз в две недели в комбинации с инГКС. Оценка эффективности производилась каждые три месяца терапии по следующим критериям: изменение размера полипов носа, качества жизни, обоняния, потребность в системных ГКС. Отсутствие потребности в кортикостероидах учитывалось при оценке клинического контроля ХПРС в соответствии с руководством EPOS, 2020: наличие персистирующих симптомов, таких как заложенность носа, ринорея, боль в области лица, anosmia, нарушение сна, результаты риноскопии, использование препаратов для неотложной терапии. В случае персистирующих симптомов (указанных выше), несмотря на лечение препаратами неотложной терапии, течение ХПРС расценивалось как неконтролируемое. В случае необходимости проведения одного курса лечения препаратами для неотложной терапии за последние 6 месяцев течение заболевания расценивалось как частично контролируемое [31]. Проводилась балльная эндоскопическая оценка размера полипов полости носа: 0 – полипы в носу не определяются, 1 – полипы достигают среднего носового хода, 2 – полипы выходят за пределы среднего носового хода, 3 – полипы полностью obturруют полость

носа [32]. Шкала ВАШ использовалась, так как является наиболее простым способом оценки нарушения обоняния у пациентов, а также для оценки в динамике: 0 баллов – жалобы на нарушение обоняния отсутствуют, 10 баллов – обоняние отсутствует. Для оценки степени пневматизации околоносовых пазух по данным КТ использовалась шкала Лунда – Маккея (LMS-КТ): 0 – пазуха пневматизирована, 1 – частичное затенение, 2 – пазуха totally затенена, отдельно состояние остиомеатального комплекса: 0 – интактный, 2 – окклюзированный. Максимальное количество баллов – 24. При обработке данных нами использовались непараметрические методы обработки статистических данных (критерий Уилкоксона, Z-критерий).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном осмотре пациентов носовое дыхание было значительно затруднено: по данным передней риноскопии полипы obturировали общий носовой ход. На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение размеров полипов ($p < 0,01$) (рис. 1).

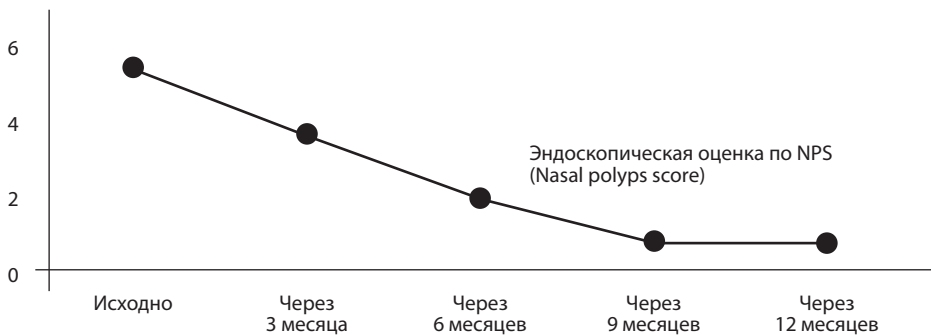


Рис. 1. Динамика изменения размеров полипов в полости носа на фоне терапии
Fig. 1. Dynamics of changes in the size of polyps in the nasal cavity during therapy

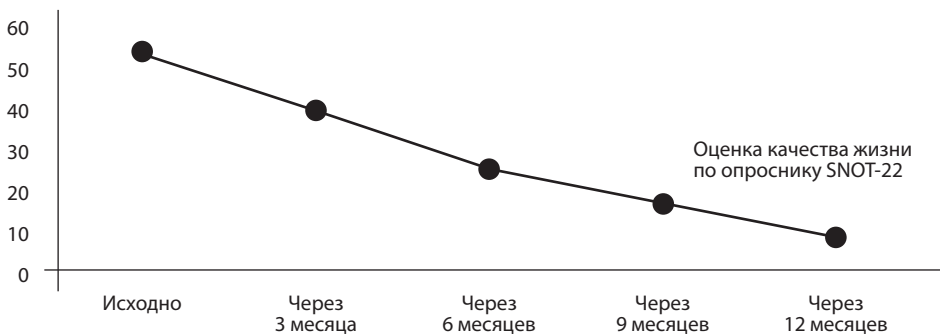


Рис. 2. Динамика изменения качества жизни пациентов по опроснику SNOT-22
Fig. 2. Dynamics of changes in the quality of life of patients according to the SNOT-22

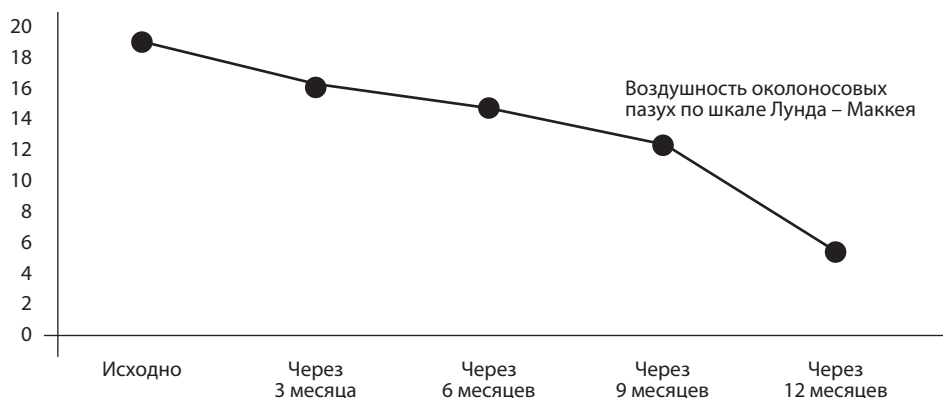


Рис. 3. Изменение воздушности околоносовых пазух по шкале Лунда – Маккея
Fig. 3. Changes in the airiness of the paranasal sinuses according to Lund – Mackay scale

До лечения пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, слизистые выделения из носа, что сказывалось на качестве их жизни. К 9-му месяцу жалобы пациентов на anosmia и затруднение носового дыхания достоверно снизились (рис. 2).

Выраженность нарушения обоняния при первичном осмотре в среднем составляла $9,36 \pm 0,24$ балла по ВАШ. К 9-му месяцу терапии пациенты жалоб на anosmia не предъявляли.

До начала лечения пневматизация околоносовых была снижена за счет полипозной ткани. На фоне проводимой терапии воздушность пазух повышалась вплоть до полного их очищения (рис. 3).

У 3 (25%) пациентов до лечения отмечалась потребность в курсах системных ГКС. К 3-му месяцу у всех пациентов был достигнут контроль течения заболевания, пациенты самостоятельно отказались от ГКС в связи со значительным улучшением самочувствия.

Серьезных побочных эффектов терапии не наблюдалось. Два (16%) пациента после инъекции отметили отек и болезненность в месте инъекции, самостоятельно купирующиеся в течение суток и не требующие медицинского вмешательства.

Клинический случай

Пациент А., 47 лет, обратился в клинику оториноларингологии больницы Петра Великого с жалобами на выраженное затруднение носового дыхания, слизистые выделения из полости носа, anosmia. У пациента также диагностирована бронхиальная астма, среднетяжелое течение, частично контролируемая. Из анамнеза известно, что пациент отмечает данное состояние более 15 лет, перенес 5 оперативных вмешательств (полипотомии полости носа, гайморотомия, септопластика), применяет топические ГКС (мометазона фураат) в течение 10 лет, курсы системных ГКС два раза в год без положительного эффекта.



Рис. 4. МСКТ околоносовых пазух пациента А. до начала лечения
Fig. 4. MSCT of the paranasal sinuses of patient A. before treatment



Рис. 5. МСКТ околоносовых пазух пациента А. после 12 месяцев лечения
Fig. 5. MSCT of the paranasal sinuses of patient A. after 12 months of treatment

На серии компьютерных томограмм околоносовых пазух отмечается субтотальное снижение воздушности обеих верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, основной пазухи. Пристеночный отек лобных пазух. Остиомеатальные комплексы обтурированы. Степень пневматизации околоносовых пазух по шкале LMS-KT составляла 18 баллов (рис. 4). Аносмия по ВАШ составила 2 балла. По данным передней риноскопии: в полости носа определяются полипозные образования, обтурирующие общие носовые ходы. Пациент был принят на лечение с использованием биологической терапии. Уже к 3-му месяцу состояние улучшилось: пациент отмечал уменьшение объема слизистых выделений из полости носа, улучшение носового дыхания, снизились жалобы на аносмию (5 баллов по ВАШ). К 9-му месяцу значительно улучшилось качество жизни пациента (20 баллов по опроснику SNOT-22, в сравнении с 45 баллами при первичном обращении), жалоб на аносмию пациент не предъявлял, носовое дыхание удовлетворительно. В полости носа определялись полипозные образования, в области среднего носового хода.

На контрольной МСКТ околоносовых пазух: околоносовые пазухи воздушны. Пациент активно жалоб не предъявляет (рис. 5).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что ХПРС является многофакторным заболеванием, важно проводить тщательный отбор пациентов для таргетной биологической терапии. Критериями, указывающими на воспаление ТН-2, являются такие сопутствующие заболевания, как бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, а также эозинофилия и повышение уровня IgE, однако при ХПРС типа ТН-2 изменений в анализах крови может не быть. Необходимо обращать внимание на наличие критериев, свидетельствующих о неконтролируемом течении заболевания, таких как длительное использование инГКС, применение пациентом более одного курса системной

терапии ГКС за последние два года, не приносящее стойкого улучшения состояния. Также важным фактором, указывающим на неконтролируемое течение заболевания, является наличие ≥ 1 оперативного вмешательства в анамнезе. Несоблюдение данных критериев ведет к неверному выбору тактики лечения пациентов и отсутствию эффекта от проводимого лечения.

Тщательный отбор пациентов позволил добиться достоверного улучшения состояния пациентов с ХПРС, проходящих лечение ингибитором рецепторов IL-4, IL-13.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тщательный отбор пациентов позволил добиться достоверного улучшения состояния пациентов с ХПРС, проходящих лечение ингибитором рецепторов IL-4, IL-13. Начиная с 3-го месяца терапии наблюдается уменьшение размеров полипов полости носа, снижаются жалобы на anosmia, пациенты отмечают улучшение качества жизни. Уже к 9-му месяцу полипы в полости носа не определяются, значительно увеличивается воздушность околоносовых пазух, пациенты не предъявляют жалоб на снижение обоняния.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nettis E, Brussino L, Patella V. Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life. *Clin Mol Allergy*. 2022 May 19;20(1):6. doi: 10.1186/s12948-022-00171-2. PMID: 35590407; PMCID: PMC9121619.
2. De Corso E, Furneri G, Salsi D. et al. Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Italy. *J Pers Med*. 2022 Jun 10;12(6):951. doi: 10.3390/jpm12060951. PMID: 35743736; PMCID: PMC9225649.
3. Kilty S.J., Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Apr 25;51(1):17. doi: 10.1186/s40463-022-00570-0. PMID: 35468866; PMCID: PMC9036753.
4. Van der Lans R.J.L., Fokkens W.J., Adriaensens G.F.J.P.M. et al. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):670–674. doi: 10.1111/all.15134. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34626497; PMCID: PMC9298295.
5. De Corso E., Settimi S., Montuori C. et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe Uncontrolled CRSwNP: A "Real-Life" Observational Study in the First Year of Treatment. *J Clin Med*. 2022 May 10;11(10):2684. doi: 10.3390/jcm11102684. PMID: 35628815; PMCID: PMC9146210.
6. Bachert C., Khan A.H., Hopkins C. et al. Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP. *J Asthma Allergy*. 2022 May 4;15:557–563. doi: 10.2147/JAA.S355391. PMID: 35548056; PMCID: PMC9081188.
7. Cantone E., De Corso E., Ricciardiello F. et al. Olfaction Recovery following Dupilumab Is Independent of Nasal Polyp Reduction in CRSwNP. *J Pers Med*. 2022 Jul 26;12(8):1215. doi: 10.3390/jpm12081215. PMID: 35893310; PMCID: PMC9330729.
8. Tanaka S., Tsuji T., Shiotsu S., Yuba T., Hiraoka N. Exacerbation of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis After Administering Dupilumab for Severe Asthma and Eosinophilic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. *Cureus*. 2022 May 22;14(5):e25218. doi: 10.7759/cureus.25218. PMID: 35747049; PMCID: PMC9213259.
9. Senna G., Micheletto C., Piacentini G. et al. Multidisciplinary management of type 2 inflammatory diseases. *Multidiscip Respir Med*. 2022 Jan 20;17(1):813. doi: 10.4081/mrm.2022.813. PMID: 35127078; PMCID: PMC8791023.
10. Chuang C.C., Guillemin I., Bachert C. et al. Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds. *Laryngoscope*. 2022 Feb;132(2):259–264. doi: 10.1002/lary.29911. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34817082; PMCID: PMC9299704.
11. Millarelli S., Loperfido A., Mammarella F. et al. A Practical Clinical Protocol for Monitoring Patients with Severe Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Based with Biologics. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2022 Jan 31;13:21526567221074335. doi: 10.1177/21526567221074335. PMID: 35127200; PMCID: PMC8808004.
12. Khan A.H., Reaney M., Guillemin I. et al. Development of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Domains in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2022 May;132(5):933–941. doi: 10.1002/lary.29766. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34437720; PMCID: PMC9292332.
13. Bulkhi A.A., Mirza A.A., Aburiziza A.J., Marglani O.A. Dupilumab: An emerging therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2022 Mar 30;15(3):100638. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100638. PMID: 35497650; PMCID: PMC9023893.
14. Hellings P.W., Peters A.T., Chaker A.M. et al. Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022 Jul;12(7):958–962. doi: 10.1002/alr.22944. Epub 2022 Jan 23. PMID: 34911163; PMCID: PMC9306796.
15. Bakakos A., Schleich F., Bakakos P. Biological Therapy of Severe Asthma and Nasal Polyps. *J Pers Med*. 2022 Jun 16;12(6):976. doi: 10.3390/jpm12060976. PMID: 35743760; PMCID: PMC9225008.
16. Lin Y.T., Yeh T.H. Studies on Clinical Features, Mechanisms, and Management of Olfactory Dysfunction Secondary to Chronic Rhinosinusitis. *Front Allergy*. 2022 Mar 4;3:835151. doi: 10.3389/falgy.2022.835151. PMID: 35386650; PMCID: PMC8974686.
17. Pulendran B., Tang H., Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses. *Nat. Immunol*. 2010;11,647–655.

18. Lambrecht B.N., Hammad H. Lung Dendritic Cells in Respiratory Viral Infection and Asthma: From Protection to Immunopathology. *Annu. Rev. Immunol.* 2012;30:243–270.
19. Zhu J., Yamane H., Paul W.E. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. *Annu. Rev. Immunol.* 2010;28:445–489.
20. Paul W.E., Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(4):225–235.
21. Yarin A. A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (in Russian).
22. Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:271–282.
23. Woodruff P.G. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180:388–395.
24. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015;16:45–56.
25. Robinson D. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin. Exp. Allergy* 2017;47:161–175.
26. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:965–976.
27. Gandhi N.A. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15:35–50.
28. Bal S.M. et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat. Immunol.* 2016;17:636–645.
29. Bao K., Reinhardt R.L. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 Immunity. *Cytokine.* 2015;75(1):25–37.
30. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786. PMID: 25534623; PMCID: PMC4390063.
31. Fokkens W.J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464 (p4). doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
32. Lourijsen E.S., de Borgie C.A., Vleming M., Fokkens W.J. Endoscopic sinus surgery in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PolypESS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017 Jan 23;18(1):39. doi: 10.1186/s13063-016-1728-z. PMID: 28114954; PMCID: PMC5259992.
33. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P. et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology.* 2016 Jan 31;56(1):1–30. doi: 10.4193/Rhino16.248. PMID: 28623665 (p. 12).