

Перспективы оценки уровня тканевого IgE и применения биологической терапии у детей с полипозным риносинуситом

Е.И. Шабельникова, А.Н. Пампура, А.И. Асманов, Н.Д. Пивнева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Prospects for assessing the level of tissue IgE and the use of biological therapy in children with polypous rhinosinusitis

E.I. Shabelnikova, A.N. Pampura, A.I. Asmanov, N.D. Pivneva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В обзоре описан механизм Т2-воспаления и его взаимосвязь с хроническим полипозным риносинуситом. Авторами проведены поиск и систематизация данных о лечении пациентов больных риносинуситом с использованием моноклональных антител, которые воздействуют на различные биомаркеры, затронута проблема локального IgE-воспаления в слизистой оболочке носа.

Ключевые слова: дети, хронический полипозный риносинусит, биологическая терапия, моноклональные антитела, уровень тканевого IgE.

Для цитирования: Шабельникова Е.И., Пампура А.Н., Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Перспективы оценки уровня тканевого IgE и применения биологической терапии у детей с полипозным риносинуситом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 11–15. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–11–15

The review describes the mechanism of T2 inflammation and its relationship with chronic polypous rhinosinusitis. The authors conducted a search and systematization of data on the treatment of polypous rhinosinusitis using monoclonal antibodies that act on various biomarkers, and touched upon the problem of local IgE inflammation in the nasal mucosa.

Key words: children, chronic polypous rhinosinusitis, biological therapy, monoclonal antibodies, tissue IgE level.

For citation: Shabelnikova E.I., Pampura A.N., Asmanov A.I., Pivneva N.D. Prospects for assessing the level of tissue IgE and the use of biological therapy in children with polypous rhinosinusitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(4): 11–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–11–15

Полипозный риносинусит (хронический риносинусит с назальными полипами) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся вовлечением в процесс микроциркуляторного русла, секреторных клеток желез, образованием и рецидивирующим ростом назальных полипов, образующихся преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофи-

лами, нейтрофилами и участием в процессе других клеток лимфаденоидной ткани [1]. Единой теории этиопатогенеза в настоящее время не существует. С большой долей уверенности можно утверждать, что полипозный риносинусит полиэтиологическое заболевание. Предложено несколько теорий патогенеза полипозного риносинусита, которые по отдельности не могут объяснить в полной мере все особенности заболевания:

- эозинофильное воспаление;
- IgE-зависимые аллергические реакции;
- нарушения метаболизма арахидоновой кислоты;
- бактериальная и грибковая теория патогенеза;
- вирусные респираторные инфекции;
- влияние генетических факторов;
- наличие определенных патологических условий в самих околоносовых пазухах (например, кисты или дополнительное соустье верхнечелюстной пазухи).

До сих пор нет единого мнения в вопросе о том, являются ли полипы полости носа самостоятельной нозологической формой (т.е. состоянием, характерным лишь для слизистой оболочки носа и околоносовых пазух) или одним из проявлений системных заболеваний, таких как бронхиальная астма, аспири-ниндуцированное респираторное заболевание и др.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0001–1938–8346
Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–5039–8473

Асманов Алан Исмаилович — к.м.н., рук. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3116–6447

Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–3673–9272

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

С точки зрения гистологической картины назальный полип состоит из поврежденного, нередко метаплазированного эпителия, расположенного на утолщенной базальной мембране, и отечной стромы, содержащей небольшое количество желез и сосудов и практически лишенной нервных окончаний. Строма типичного полипа содержит фибробласты, формирующие опорный каркас, псевдокисты и клеточные элементы, основные из которых — эозинофилы, расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием [2].

Руководящая группа EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) решила рассматривать хронический риносинусит с точки зрения первичного и вторичного и разделить каждое заболевание на локализованное и диффузное на основе анатомического распределения. В свою очередь, локализованный и диффузный хронический риносинусит подразделяется на T2- и не-T2-эндотипы. Далее идет подразделение на клинические фенотипы [3].

Многие заболевания верхних и нижних дыхательных путей имеют общий механизм T2-воспаления. Этот путь опосредован клетками нескольких ключевых типов, включая дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, клетки Th2, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) и В-клетки, продуцирующие IgE. Повышенный уровень IgE служит признаком T2-воспаления, при котором он играет ключевую эффекторную роль в распространении иммунного ответа [4].

В ответ на воздействие аллергена дендритные клетки представляют аллергенспецифические антигены наивным Т-клеткам, которые активируются и дифференцируются в клетки Th2. Клетки Th2 продуцируют ключевые цитокины (IL-4, IL-13), побуждая В-клетки вырабатывать аллергенспецифический IgE. Альтернативно воздействие внешних раздражителей, таких как бактерии, грибы, вирусы и твердые частицы, способствует высвобождению из эпителия IL-25, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) и IL-33. Эти факторы стимулируют клетки ILC2 вырабатывать IL-5, IL-13 и в меньшей степени — IL-4, что способствует выработке IgE В-клетками. Наконец, суперантигены, включая стафилококковые энтеротоксины, могут напрямую сшивать антигенпрезентирующие клетки с наивными Т-клетками, минуя стадию презентации антигена, с получением поликлонального IgE. После продуцирования локальный IgE действует на рецепторы FcεRI тканевых тучных клеток и базофилов, вызывая высвобождение гистамина, лейкотриенов, триптазы и простагландина, что проявляется в виде отека, вазодилатации и бронхоконстрикции как часть раннего ответа. IgE также связывается с рецепторами FcεRII на В-клетках для усиления презентации антигена. Более позднее высвобождение ключевых цитокинов привлекает провоспалительные

клетки, включая эозинофилы и базофилы, к месту воспаления и дополнительно способствует сверхэкспрессии бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, и способствует гиперреактивности дыхательных путей. Перекрестные помехи внутри воспалительного пути способствуют самораспространяющемуся циклу хронического воспаления [5].

В течение длительного времени наличие атопии считалось если не главным этиологическим фактором полипозного риносинусита, то, по крайней мере, существенно повышающим риск развития этого заболевания. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при аллергическом рините сходны: для обоих заболеваний характерны тканевый отек, клеточная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами. В связи с этим различные методы лечения аллергических заболеваний, такие как специфическая иммунотерапия и антигистаминные препараты, применялись с целью уменьшения и предупреждения роста полипов. Этиологическую роль IgE-зависимой аллергии в развитии назальных полипов до сих пор не удалось достоверно доказать [3]. Однако есть и клинические наблюдения, которые продемонстрировали, что распространенность аллергии к пыльце растений в общей популяции и у больных с полипозным риносинуситом одинакова и составляет примерно 10%. Некоторые исследования показали, что у больных с поллинозом и полипозным риносинуситом полипы не растут быстрее во время сезона пыления растений, и это может свидетельствовать как об индивидуальном течении процесса, так и о неизученных механизмах развития полипов [6].

За последние годы понимание патофизиологии полипозного риносинусита продвинулось в связи с идентификацией различных биомаркеров воспаления и последующим применением моноклональных антител, воздействующих на основные механизмы воспаления. В качестве нового метода лечения биологические агенты могут эффективно воздействовать на один или несколько биомаркеров, участвующих в патогенезе полипозного риносинусита, для точного лечения.

Цель обзора: поиск и систематизация данных о лечении больных полипозным риносинуситом с использованием моноклональных антител, которые воздействуют на различные биомаркеры, как возможным способе таргетного лечения и косвенного доказательства вовлечения реакций, протекающих по типу T2 в этиопатогенетический процесс.

По данным многих авторов, в том числе Т. Ли и соавт. [7], установлено, что эффект традиционных методов лечения полипозного риносинусита, таких как пероральные или интраназальные кортикостероиды и полипэктомия, не всегда очевиден, и у некоторых пациентов с полипозным риносинуситом часто наблюдаются послеоперационные

рецидивы [7]. В последние годы показано, что некоторые биологические препараты очень эффективны при рефрактерном полипозном риносинусите, из которых большое внимание привлек дупилумаб как первый моноклональный препарат, одобренный для лечения полипов носа.

Дупилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к α -субъединице рецептора IL-4, которое ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13, упомянутых выше, характерных для воспаления, опосредованного хелперными Т-клетками 2-го типа. Показано, что дупилумаб может значительно снизить уровни большинства биомаркеров Т2-воспаления, а затем улучшить качество жизни пациентов с полипозным риносинуситом, но высокая стоимость биологических агентов требует тщательного отбора пациентов, а правильное использование биотерапии — дальнейших исследований.

В исследовании I.L. Schmale и соавт. [8] представлены пациенты ($n=121$), которым дупилумаб был назначен для лечения полипозного риносинусита. Из них 86 (71%) соответствовали показаниям EPOS-2020 для начала биологической терапии, а 35 (29%) — нет. Отмечено, что пациенты, которым назначают дупилумаб по поводу полипозного риносинусита, зачастую не соответствуют рекомендациям EPOS2020, более 25% из тех, кто не соответствовал критериям, не имели полипозного риносинусита. В целом применение дупилумаба среди тщательно отобранных пациентов представляется безопасным и эффективным. Дальнейшее практическое изучение биологического применения дупилумаба при полипозном риносинусите поможет улучшить его разумное использование и выявить группы населения, которые получают наибольшую пользу от биологической терапии [8].

Q. Wu и соавт. [9] провели систематический обзор и сетевой мета-анализ, в который были включены только рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие биологические препараты у взрослых пациентов при хроническом полипозном риносинусите. В 9 рандомизированных исследованиях приняли участие 1190 пациентов, сравнивались 3 различных биологических препарата (дупилумаб, омализумаб и меполизумаб) и плацебо. Дупилумаб продемонстрировал наибольшую эффективность с точки зрения оценки полипов в носу, оценки сино-назального теста-22 (SNOT-22), оценки теста идентификации запаха Университета Пенсильвании (UPSIT) и оценки заложенности носа (NCS). Омализумаб занял второе место по эффективности по показателям SNOT-22, UPSIT и NCS. Меполизумаб занимал второе место по эффективности по NPS и обуславливал самый высокий риск нежелательных явлений [9]. По данным этого мета-анализа, с точки зрения эффективности и безопасности дупилумаб — лучший выбор для лечения взрослых пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

В свою очередь, IgE-опосредованный воспалительный процесс служит ключевым фактором, приводящим к повреждению эпителия и ремоделированию дыхательных путей [10, 11]. Нацеливание на этот процесс с помощью анти-IgE-терапии эффективно как при аллергических, так и при неаллергических заболеваниях, что расширяет существующие представления об участии IgE за пределами аллергической астмы [12]. Эффективность анти-IgE-терапии омализумабом привела к его одобрению для лечения аллергической астмы, тяжелого аллергического ринита и полипозного риносинусита в ряде стран [13–15].

Омализумаб — биологический агент для лечения полипозного риносинусита, представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1k антитела, которые селективно связываются с IgE человека и снижают уровень свободного IgE. В декабре 2020 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило использование омализумаба в качестве дополнительной биологической терапии полипоза носа. Два клинических исследования III фазы, POLYP 1 и POLYP 2, показали, что омализумаб улучшает как субъективные результаты, сообщаемые пациентами, так и объективные результаты, сообщаемые врачами [14, 16].

Следует отметить и хирургические методы лечения при данном заболевании. A. Miglani и соавт. [17] проводили исследование по сравнительной оценке эффективности эндоскопической хирургии носовых пазух и биологической терапии тяжелого хронического риносинусита с полипозом носа. По результатам исследования на 24-й и 52-й неделях эндоскопическая хирургия обеспечивает сопоставимое в сравнении с дупилумабом улучшение по данным SNOT-22. Эндоскопическая хирургия носовых пазух и дупилумаб обеспечивают сопоставимое улучшение распознавания запахов через 24 нед. Эндоскопическая хирургия носовых пазух обеспечивает превосходное улучшение параметров по SNOT-22, а также значительно большую редукцию полипозной ткани по сравнению с терапией омализумабом, дупилумабом и меполизумабом [17].

В Консенсусе китайских экспертов по применению биологических препаратов у пациентов с хроническим риносинуситом (2022, Чжухай) указано, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило дупилумаб, омализумаб и меполизумаб для лечения полипозного риносинуситов [18]. Согласно EPOS-2023 при наличии двустороннего назального полипоза у пациента, который ранее перенес эндоскопическую хирургию носовых пазух, достаточно трех из перечисленных ниже критериев для назначения биологических препаратов: 1) признаки Т2-воспаления и эозинофильного воспаления; 2) потребность в системных стероидах или противопоказания к их назначению; 3) значительное ухудше-

ние качества жизни; 4) anosmia; 5) сопутствующая бронхиальная астма [19]. Согласно современным данным дупилумаб обладает заметным преимуществом в улучшении качества жизни и снижении риска развития бронхиальной астмы при полипозном риносинусите среди одобренных моноклональных антител. Большинство пациентов в целом хорошо переносят биологические препараты с небольшим количеством клинически значимых побочных эффектов. Биологические препараты предоставили больше возможностей для пациентов с тяжелым неконтролируемым хроническим риносинуситом и назальными полипами или пациентов, которые отказываются от хирургического вмешательства. В будущем все больше новых биологических препаратов будет оцениваться в ходе высококачественных клинических испытаний и применяться клинически.

На VI Научно-практической конференции с международным участием «Аллергология и иммунология. От инноваций к практике» обсуждалась терапия тезепелумабом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с и без коморбидных назальных полипов в течение 2 лет. Были представлены данные, что тезепелумаб значительно уменьшал частоту обострений у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой и сопутствующими назальными полипами по сравнению с плацебо [20]. Тезепелумаб — моноклональное антитело, блокирующее тимусный стромальный лимфопоэтин, который участвует во множестве воспалительных каскадов и играет важную роль в иницировании и сохранении аллергического, эозинофильного и других типов воспаления.

Последние данные показали, что, независимо от статуса аллергии, в слизистой оболочке носа и легких пациентов содержатся локальные IgE и IgE-продуцирующие В-клетки в большом количестве [21–24]. По данным E. De Schryver и соавт. [25], уровень IgE может значительно повышаться в слизистой оболочке дыхательных путей, независимо от уровня IgE в сыворотке и atopического статуса. Авторы сообщили, что слизистая оболочка дыхательных путей обладает внутренней способностью вырабатывать IgE. Более того, не только IgE-положительные В-клетки находятся в слизистой оболочке, но и локально имеются все инструменты для созревания, клональной экспансии и рекомбинационного переключения иммуноглобулинов других классов на IgE. Авторы утверждают, что распознавание локального IgE в отсутствие системного IgE могут иметь диагностические и терапевтические последствия [25].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пискунов Г.З., Моисеева Ю.П. Полипозный риносинусит, 2-е изд., доп. М.: МЕДпрессинформ 2021; 136 с. [Piskunov G.Z., Moiseeva Yu.P. Polypous rhinosinusitis, 2nd ed., add. M.: MEDpressinform 2021; 136 s. (in Russ.)]
2. Рязанцев С.В. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Москва—Санкт-Петербург, 2014; 20 с. [Ryazancev S.V. Clinical recommendations "Polypous rhinosinusitis". Moskva—Sankt-Peterburg. 2014; 20 s. (in Russ.)]
3. Gevaert и соавт. [23] в своей работе утверждают, что хронический риносинусит с назальными полипами и аллергический ринит характеризуются локальным Т2-воспалением и повышенной продукцией IgE; однако IgE при назальном полипозе является «поликлональным» и аллергенспецифичным, тогда как при аллергическом рините — «олигоклональным» и аллергенспецифичным. Реакции герминального центра происходят при аллергическом рините, тогда как при назальном полипозе описано только образование структур, подобных герминальному центру. Целью исследования авторов данной группы было изучение участия локальной продукции IgE, рекомбинационного переключения иммуноглобулинов других классов и ревизии рецепторов в носовой полости. Были получены следующие результаты: при назальном полипозе локальный уровень IgE и ключевые маркеры локального переключения иммуноглобулинов других классов повышены по сравнению с таковыми при аллергическом рините и в норме. При назальном полипозе транскрипты круга переключения показывают продолжающуюся рекомбинацию локального переключения класса на IgE. До 30% В-клеток, плазматических клеток и Т-клеток в назальных полипах повторно экспрессируют как RAG1, так и RAG2, что необходимо для ревизии рецептора. Концентрации мРНК RAG1 и RAG2 увеличиваются при назальном полипозе и коррелируют с выраженностью воспаления и наличием IgE, специфичного к энтеротоксину (суперантигену) *S. aureus* в слизистой оболочке полипа носа [5, 23].
- Эти результаты предоставляют первые доказательства локальной ревизии рецепторов и переключения иммуноглобулинов других классов на IgE, а также дифференцировки В-клеток в IgE-секретирующие плазматические клетки при назальном полипозе.

Заключение

По нашему мнению, представляет интерес определение уровня локальных IgE непосредственно в слизистой оболочке носа, в строме полипа при различных патологических состояниях околоносовых пазух у детей. Стандартизация этого метода и возможное внедрение в повседневную клиническую практику может в значительной мере улучшить возможности топической и системной терапии. Стандартизация и отработка методики определения уровня тканевого IgE может потенциально расширить возможности последующего применения различных препаратов биологической терапии у детей.

3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
4. Dunican E.M., Fahy J.V. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (Suppl 2): 144–149. DOI: 10.1513/Annals.201506–377aw
5. Gevaert P., Wong K., Millette L.A., Carr T.F. The Role of IgE in Upper and Lower Airway Disease: More Than Just Allergy! *Clinic Rev Allerg Immunol* 2022; 62: 200–215. DOI: 10.1007/S12016–021–08901–1
6. Пискунов Г.З. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Российское общество ринологов 2022–2025; 57. [Piskunov G.Z. Clinical recommendations “Polypous rhinosinusitis”. Russian Society of Rhinologists 2022–2025; 57. (in Russ.)] http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические_рекомендации_финал.pdf / Ссылка активна на 18.07.2024.
7. Li T., Yin J., Yang Y., Wang G., Zhang Y., Song X. Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: current status, challenges, and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19(8): 939–948. DOI: 10.1080/1744666x.2023.2231150
8. Schmale I., Poulakis A., Abend A., Luijck M., Man L. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Treated With Dupilumab: Real-World Use and Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(10): 3203–3210. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.07.038
9. Wu Q., Zhang Y., Kong W., Wang X., Yuan L., Zheng R. et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2022; 183(3): 279–288. DOI: 10.1159/000519228
10. Meltzer E., Szwarcberg J., Pill M. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(4): 310–317. DOI: 10.18553/jmcp.2004.10.4.310
11. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. *Allergy* 2018; 73(5): 993–1002. DOI: 10.1111/all.13373
12. Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res* 2018; 19: 113. DOI: 10.1186/s12931–018–0813–0
13. Busse W., Corren J., Lanier B., McAlary M., Fowler-Taylor A., Cioppa G.D. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880
14. Gevaert P., Omachi T., Corren J., Mullol J., Han J., Lee S. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(3): 595–605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
15. Okubo K., Okano M., Sato N., Tamaki Y., Suzuki H., Uddin A., Fogel R. Add-on omalizumab for inadequately controlled severe pollinosis despite standard-of-care: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9): 3130–3140. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.068
16. Aldinger J., Dobyns T., Lam K., Han J. The role of omalizumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opin Biol Ther* 2021; 21(9): 1143–1149. DOI: 10.1080/14712598.2021.1962282
17. Miglani A., Soler Z., Smith T., Mace J., Schlosser R. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13(2): 116–128. DOI: 10.1002/alr.23059
18. Hong H., Chen T., Yang Q., Sun Y., Chen F., Lou H. et al. Chinese Expert Consensus on the Use of Biologics in Patients with Chronic Rhinosinusitis (2022, Zhuhai). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2023; 85(3): 128–140. DOI: 10.1159/000529918
19. Fokkens W., Viskens An-S., Backer V., Conti D., de Corso E., Gevaert P. et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Rhinology* 2023; 61 (3): 194–202. DOI: 10.4193/Rhin22.489
20. Laidlaw T.M., Menzies-Gow A., Caveney S., Han J.K., Martin N., Israel E. et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy* 2023; 16: 915–932. DOI: 10.2147/JAA.S413064
21. Gould H., Sutton B., Beavil A., Beavil R.L., McCloskey N., Coker H.A. et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 579–628. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141103
22. Dullaers M., De Bruyne R., Ramadani F., Gould H., Gevaert P., Lambrecht B. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 635–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.029
23. Gevaert P., Nouri-Aria K., Wu H., Harper C.E., Takhar P., Fear D.J. et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013; 68(1): 55–63. DOI: 10.1111/all.12054
24. Gatto D., Brink R. The germinal center reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5): 898–907. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.007
25. De Schryver E., Devuyst L., Derycke L., Dullaers M., Van Zele T., Bachert C. et al. Local Immunoglobulin E in the Nasal Mucosa: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7(4): 321–331. DOI: 10.4168/aa.2015.7.4.321

Поступила: 11.07.24

Received on: 2024.07.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.