

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Демко Ирина Владимировна

Руководитель ординатуры:

к.м.н., доц. каф. Мосина Валентина Анатольевна

РЕФЕРАТ на тему: “Ведение пациентов с
сочетанием бронхиальной астмы и
хронического полипозного риносинусита”

Выполнил:

ординатор 2-го года обучения,
Емельянчик В.С.

Красноярск, 2024

Содержание

1. Введение.....	3
2. Патофизиология	3-4
3. Клинические особенности ХПРС	4-5
4. Диагностика.....	5-7
5. Лечение.....	7-10
6. Заключение	10
7. Список литературных источников.....	11-12

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, связанных с бронхиальной астмой (БА) и утяжеляющих течение заболевания. Распространенность ХРС значительно выше у пациентов с астмой по сравнению с общей популяцией и чаще связана с тяжелой БА, особенно при наличии полипов в носу (ХПРС). Более того, обострение астмы чаще встречается при ХПРС. С патофизиологической точки зрения, ХРС и астма имеют схожие и связанные механизмы. Примером является воспаление 2-го типа: IL-25, IL-33 и TSLP представляют собой сигнальные молекулы, высвобождаемые из поврежденных эпителиальных клеток. Эти цитокины опосредуют активацию Т-хелперов 2 типа (Th2), врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ILC2) и дендритных клеток. В свою очередь, Th2 и ILC2 секретируют IL-4, IL-5 и IL-13, которые участвуют в дальнейшем каскаде иммунологических реакций.

Литературные данные, включая эпидемиологические и клинические исследования в разных странах, убедительно указывают на то, что ХРС и астма тесно взаимосвязаны и могут возникать одновременно, особенно при формировании полипов в носовой полости. Распространенность ХПРС у пациентов с БА может варьировать в зависимости от тяжести заболевания. Фактически, ХПРС и тяжелая астма сочетаются в 57,1–62% случаев по сравнению с легкой астмой (38–42,9%) [1]. Более того, распространенность ХПРС у пациентов с тяжелой астмой варьирует в зависимости от региона страны, что косвенно указывает на влияние факторов окружающей среды.

Мультидисциплинарный подход в ведении пациентов, имеющих сочетание БА и ХПРС представляет собой решающий аспект для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов. Доступные в настоящее время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой астмы действуют на эозинофил-ассоциированную форму заболевания и на компоненты воспаления 2-го типа, в связи с чем их также применяют для терапии ХПРС.

Актуальность данной темы заключается в том, что БА в сочетании с ХПРС гораздо труднее поддается лечению и достижению контроля из-за повышенной обструкции дыхательных путей и большего количества обострений [1,2].

Патофизиология

ХПРС и БА: общие патофизиологические механизмы

В последние годы была установлена положительная корреляция между воспалением 2-го типа и различными проявлениями ХПРС при тяжелой астме. Действительно, более чем у половины всех больных тяжелым течением БА, и в большинстве случаев с ХПРС, выявляются реакции воспаления 2-го типа [3].

В связи с этим было высказано предположение о существовании патофизиологического континуума эозинофильного воспаления между нижними и верхними дыхательными путями, обычно описываемого под общим названием теории «объединенного заболевания дыхательных путей» [2,4].

В этом случае воспаление с преобладанием эозинофилов обусловлено цитокинами 2 типа (в основном IL-4, IL-13 и IL-5) и может быть активировано множеством провоспалительных триггеров, нацеленных на эпителий, таких как аллергены, гельминты,

суперантигены. [4] Интересно наблюдение Jeisan, H et al, которые установили, что при сравнении изменений в слизистой оболочке носа у пациентов, перенесших COVID-19 и больных ХПРС более высокая концентрация тканевого интерлейкина IL-33 наблюдается при наличии полипов носовой полости, что указывает на различный характер воспаления при этих заболеваниях, несмотря на схожие симптомы в виде ухудшения обоняния. [5]

Иммунологический профиль пациентов более сложен, поскольку у одного и того же субъекта могут быть одновременно разные эндотипы. Например, ХПРС в основном связан с незозинофильным воспалением с участием Th1/Th17, тогда как экспрессия цитокина типа 2 преобладает при хроническом риносинусите без полипов носа (ХРСБП). [6]

Клинические особенности ХПРС

Недавние исследования продемонстрировали огромную гетерогенность среди пациентов, ранее относившихся к больным ХПРС. Это связано с тем, что пациенты могут иметь различные эндотипы, которые различаются по степени эозинофилии тканей и крови, которая играет роль в их патогенезе. Подобно эозинофильной астме, эозинофильный хронический риносинусит связан с aberrантной активацией Th2, что приводит к активации эозинофильного воспалительного каскада и мукоцилиарной дисфункции. Для этих пациентов характерна более тяжелая форма заболевания с симптомами, которые устойчивы к медикаментозному и хирургическому вмешательству по сравнению с эндотипами без эозинофилии. Эти симптомы включают заложенность носа, обонятельную дисфункцию, выделение густой слизи и рецидивирующие эпизоды бактериальной инфекции. [7]

В обзоре литературы Dennis et al идентифицировали четыре конкретные классификационные схемы, которые использовались для эндотипирования пациентов с ХПРС. В подходе, основанном на активности воспаления 2 типа, эндотипы дифференцируются в зависимости от активации Th1 или Th2. Подход, основанный на эозинофилах, позволяет охарактеризовать эндотип ХПРС по наличию эозинофильного или нейтрофильного инфильтрата в слизистой оболочке носовых пазух. Это объясняет тот факт, что, хотя эти пациенты имеют схожий клинический фенотип, степень воспаления может широко варьировать в зависимости от характера патологического процесса. Эозинофильный муцин, например, тесно связан с аллергическим грибковым риносинуситом и эозинофильным муциновым хроническим риносинуситом, но реже - с незозинофильным типом ХПРС. Третья стратегия классифицирования рассматривает уровни IgE в качестве маркера различных эндотипов. Повышенный уровень IgE отмечается у всех пациентов с ХПРС, за исключением аспирина-ассоциированной формы заболевания. В настоящее время признано, что локальный, а не системный IgE играет большую роль в развитии тканевой эозинофилии. Также было обнаружено, что выработка энтеротоксин-специфического IgE к *Staphylococcus aureus* более тесно коррелирует с локальными концентрациями IgE в слизистых оболочках и астмой [8,9].

Наконец, подход, основанный на цистеиниллейкотриене (CysLT), рассматривает заболевания дыхательных путей, ассоциированные с приемом аспирина, как уникальный клинический фенотип ХПРС, который связан с астмой и непереносимостью веществ, ингибирующих циклогоксигеназу-1 (ЦОГ-1). [8,9] Это заболевание считается реакцией гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным препаратам, ингибирующим ЦОГ-1, которая проявляется заложенностью носа и ринореей, обычно начиная со второй декады жизни. В течение

нескольких лет развивается более тяжелая и резистентная форма заболевания, которая в конечном итоге прогрессирует и поражает как верхние, так и нижние дыхательные пути в виде ХПРС и БА. Повышенные уровни CysLT обусловлены функциональным дефицитом ферментов ЦОГ и гиперактивностью 5-липоксигеназы и лейкотриен-С₄-синтазы, что приводит к повышенной экспрессии CystLT [10]. Метаанализ 2015 года показал, что распространенность патологии дыхательных путей, связанной с приемом ацетилсалициловой кислоты, составляет 14% среди пациентов с тяжелой астмой, 7% среди пациентов с относительно нетяжелым течением БА и 10% - всех больных ХПРС [11]. Поэтому наличие полипов носа у пациента с астмой необходимо расценивать, как тяжелое течение заболевания и следует рассмотреть исходное назначение более высокой степени лечения.

Диагностика

Общие принципы диагностики бронхиальной астмы

Диагностика астмы может быть затруднена из-за высокой клинической вариабельности и эпизодического характера. Диагноз астмы основывается на тщательном сборе анамнеза и физикального обследования в сочетании с объективным исследованием функции легких. Помимо установления основных симптомов не менее важно оценить наличие других факторов риска, таких как курение, воздействие табака, отягощенный семейный и аллергологический анамнезы. У детей, чьи родители страдают БА, риск развития астмы в 6,7 раза выше по сравнению с людьми без отягощенного семейного анамнеза [12]. Использование физикального обследования сопряжено с рядом проблем. У пациентов часто наблюдаются нормальные показатели функционального состояния легких. Более того, по данным исследования эффективности физикального осмотра было установлено, что врачи не всегда распознают типичные сухие хрипы при аускультации [13].

При объективном диагностическом тестировании астмы необходимо наличие двух важных критериев: обструкция дыхательных путей, о чем свидетельствует уменьшение соотношения объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), и вариабельность тяжести обструкции дыхательных путей при воздействии бронхолитических или бронхоконстрикторных раздражителей. Спирометрия является предпочтительным методом объективного исследования легких. С помощью спирометрии можно установить картину обструкции дыхательных путей, когда ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,75 у взрослых или 0,9 у детей. Вариабельность функции легких проявляется увеличением ОФВ₁ более чем на 12% после теста с бронходилататором или четырехнедельного курса ИГКС.

Могут быть использованы и другие вспомогательные методы диагностики. Например, бронхиальные провокационные тесты с физической нагрузкой или метахолином с измерением фракционной концентрации выдыхаемого оксида азота (FeNO) могут быть использованы, если первоначальные спирометрические тесты отрицательны, но клиника заболевания соответствует БА. Кроме того, диагностика аллергической астмы должна также основываться на аллергопробах, в частности, кожных пробах и тестах ImmunoCAP IgE in vitro, чтобы исключить или подтвердить наличие атопии. Наконец, развивающейся областью диагностики является использование прогностических биомаркеров. В настоящее время к ним относятся отклонения в FeNO, сывороточном IgE, количестве эозинофилов в мокроте и крови, а также периостине сыворотки. В частности, FeNO стал более широко доступным маркером и является неинвазивным методом определения

эозинофилии дыхательных путей. Он полезен как маркер приверженности терапии, а также как предиктор предстоящего обострения. Недавний систематический обзор также продемонстрировал, что коррекция терапии на основе уровней FeNO может также снизить количество обострений астмы у взрослых и детей. Использование биомаркеров имеет потенциальное преимущество, позволяющее идентифицировать конкретные клинические фенотипы БА и индивидуализировать терапию с целью улучшения результатов лечения пациентов [14,15,16].

Общие принципы диагностики хронического риносинусита

Хронический синусит определяется как наличие ≥ 2 из следующих симптомов в течение ≥ 12 недель:

- течение слизи по задней стенке глотки или носотечение,
- заложенность носа, гипосмия или аносмия
- боль и чувство давления в проекции пазух.

Эти симптомы должны соответствовать объективным признакам поражения слизистых оболочек (признаки воспаления, отека или полипоза носа и/или гипертрофии слизистой оболочки по данным компьютерной томографии). [17]

Хотя маркеры воспаления весьма полезны, диагноз ХРС по-прежнему в значительной степени зависит от симптомов, о которых сообщают сами пациенты и результатов компьютерной томографии, демонстрирующих наличие полипов, утолщение слизистой оболочки и остиомеатальную обструкцию. Система оценки Лунда-Маккея уже давно используется в качестве объективной меры оценки тяжести заболевания, при этом каждая пазуха оценивается по шкале от 0 до 2 баллов в зависимости от степени утолщения слизистой оболочки. Пазухи сгруппированы в шесть анатомических областей на каждой стороне лицевого черепа, что составляет общую максимальную оценку в 24 балла. В результате такого подхода можно получить полезную информацию о расположении и распространенности пораженных тканей. Самооценка симптомов включает использование исследования качества жизни, включая SNOT-22, шкалу назальных симптомов (NSS) и индекс инвалидизации при риносинусите (RSDI). Несмотря на эффективность в качестве метода скрининга, точность самооценки симптомов низка: чувствительность и специфичность для прогнозирования ХРС составляют 84% и 82% соответственно [18].

На основании расширяющихся знаний об эндотипах ХРС проводятся дополнительные исследования с целью оценки эффективности молекулярных маркеров в диагностике, динамическом обследовании и долгосрочном ведении этих пациентов. Помимо использования IL-5 (который привлек большое внимание из-за повышения доступности моноклональных антител против IL-5), другие исследуемые маркеры включают цитокины эпителиального происхождения (IL-25, IL-33), врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), цитокины, которые способствуют адаптивному воспалительному ответу 2-го типа (IL-4 и IL-13), а также концентрация лейкотриена C4 в моче (LTC4) в случае подозрения на аспирин-ассоциированные формы заболевания [8,9,19,20]. Некоторые исследователи рекомендуют использовать гистопатологический анализ иссеченных тканей придаточных пазух носа для определения типа воспалительного инфильтрата и степени ремоделирования ткани, что позволяет уточнить тяжесть заболевания и отчасти прогнозировать ответ на лечение. К гистологическим признакам относятся утолщение базальной мембраны, субэпителиальный отек, изъязвление слизистой оболочки и фиброз.

Однако на сегодняшний день ни одна из этих гистопатологических характеристик не позволяет достоверно дифференцировать различные эндотипы ХРС [19].

Аналогичное внимание было уделено использованию серологических и тканевых биомаркеров в диагностике эозинофильной ХРС (эХРС). Хотя строгих диагностических критериев эХРС не существует, общепринято, что количество тканевых эозинофилов >10 в поле зрения при большом увеличении является достоверным признаком заболевания. Появляется все больше данных, демонстрирующих положительную корреляцию между тяжестью эХРС и маркерами воспаления, включая эозинофилию в крови, соотношение эозинофилов к общему количеству лейкоцитов и низкую скорость оседания эритроцитов. FeNO в настоящее время изучается в качестве предиктора тяжести эХРС. Интересным является тот факт, что между эХРС и специфическим IgE в сыворотке крови связь отсутствует, что подтверждает большую важность локального повышения IgE в патогенезе ХРС [8,9].

Наконец, применение дополнительных методов обследования для выявления заболеваний верхних дыхательных путей имеет ключевое значение для больных БА с риском тяжелого течения из-за высокой встречаемости ХПРС с астмой. Установление диагноза ХРС на основе вышеупомянутых симптомов является высокочувствительным, но недостаточно специфичным подходом. Таким образом, диагностика ХРС должна быть комплексной и подкрепляться объективными методами, включая назальную эндоскопию для выявления полипов или отека, рентгенографию пазух носа с целью оценки воспаления или изменений со стороны слизистой оболочки пазух. [17]

Терапия

Общие подходы терапии БА

В настоящее время лечение астмы сосредоточено на двух концепциях: улучшение контроля симптомов и объективных показателей тяжести заболевания. Контроль астмы заключается в минимизации дневных и ночных симптомов, поддержании нормального уровня дневной активности, ограничении использования КДБА и минимизации обострений. Для достижения этой цели используется поэтапный подход, основанный на динамическом контроле, при котором фармакологическое лечение корректируется в зависимости от течения заболевания и ответа на терапию.

Препараты для лечения БА подразделяются на лекарства длительного действия, используемые для достижения и поддержания контроля при персистирующей астме; короткодействующие препараты, используемые для купирования острых симптомов. Исходно препараты выбираются в зависимости от тяжести заболевания, которое классифицируется как интермиттирующее, легкое /умеренное / тяжелое персистирующее. При интермиттирующей астме КДБА не являются препаратами выбора, но могут использоваться по необходимости. При легкой персистирующей астме обязательными являются низкие дозы ингаляционных кортикостероидов. Было показано, что ИГКС уменьшают симптомы астмы, улучшают функцию легких, качество жизни и снижают риск обострений с последующей госпитализацией по поводу астмы и летального исхода. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, хотя и менее эффективны, чем ИГКС, могут использоваться при побочных эффектах и нежелательных явлениях от применения ИГКС, гиперчувствительности к аспирину или при сопутствующем аллергическом рините. С увеличением тяжести заболевания используются более высокие дозы ИГКС вместе с комбинированными препаратами ИГКС и бета-2-агонистов длительного действия.

Наконец, пациентам с персистирующими симптомами или обострениями, несмотря на оптимизированные терапевтические схемы, рассматривается возможность дополнительного лечения, которое включает: антагонисты мускариновых кислот длительного действия (тиотропия бромид и аналоги), низкие дозы пероральных кортикостероидов, бронхотермопластику и биологическую терапию [14]. В частности, использование новых моноклональных антител привело к значительному улучшению функции легких, снижению частоты тяжелых обострений, сокращению использования СГКС и улучшению качества жизни у рефрактерных к стандартной терапии пациентов.

Как отмечалось ранее, наличие тяжелой астмы должно служить основанием для поиска других сопутствующих состояний. При тяжелой астме часто встречаются заболевания верхних дыхательных путей, к которым относятся: риносинусит, обструктивное апноэ сна, дисфункция голосовых связок и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Эти состояния способствуют ухудшению контроля астмы, качества жизни пациентов и усложняют диагностику и лечение пациентов с БА. Было показано, что аллерген-специфическая иммунотерапия уменьшает тяжесть симптомов, снижает объем базисной терапии при легкой, но не тяжелой астме. [21]

Общие подходы лечения ХРС

Медицинские методы лечения ХРС включают ирригацию солевыми растворами, интраназальные и системные глюкокортикоиды, антибиотики и антилейкотриеновые препараты.

В последнее время активно изучается возможность применения ГИБП - омализумаба, меполизумаба и дупилумаба в терапии ХРС. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании омализумаб продемонстрировал уменьшение размера полипов, более низкий балл при оценке по Лунду-Маккею, снижение заложенности носа, ринореи, аносмии, хрипов и одышки. В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании меполизумаба Bachert et al обнаружили снижение потребности в хирургическом вмешательстве и улучшение показателей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), эндоскопической характеристики и качества жизни по самооценке (SNOT-22) у больных с ХПРС. В аналогичном исследовании было обнаружено, что использование дупилумаба эффективно снижает количество полипов, балл при оценке по Лунду-Маккею при ХПРС. Новые мишени для таргетной терапии в настоящее время продолжают исследоваться, к ним относят: GATA-3 - фактор транскрипции, который активно участвует в синтезе IL-4, IL-5 и IL-13 в клетках Th2, и рецептор Singlec-8, который индуцирует апоптоз эозинофилов и ингибирование тучных клеток/ [8,22,23,24] Несмотря на это, ни один из этих препаратов еще не одобрен для лечения ХРС в США. Кроме того, на сегодняшний день не проводилось исследований по изучению возможности использования этих препаратов в сочетании друг с другом.

Показания к биологическому лечению тяжелой БА и ХПРС

Относительно недавно более широкие знания о патогенетических механизмах, участвующих в развитии аллергических заболеваний, привели к разработке ряда биологических препаратов для лечения тяжелой астмы. Эти биологические методы лечения влияют на патогенетические звенья воспаления 2-го типа и эозинофилы, что также оказывает эффект и при ХПРС. В настоящее время одобрено пять моноклональных антител для лечения тяжелой неконтролируемой астмы:

Таблица 1. ТСЛ – тимический стромальный лимфопоедин; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ХРСБП – хронический риносинусит без полипов; ГЭС – гиперэозинофильный синдром; ЭГСП – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; АС – атопический синдром; ОКС – оральные кортикостероиды; АД – атопический дерматит; ЭГ/ЭГЭ – эозинофильный гастрит/гастроэнтерит; ЭЭ – эозинофильный эзофагит; ХСК – хроническая спонтанная крапивница; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БП – буллезный пимфегонд; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь.

Моноклональ ное антитело	Омализумаб	Меполизума б	Реслизумаб	Бенрализума б	Дупилумаб	Тезепелу маб
Мишень	IgE	IL-5	IL-5	IL-5Ra	IL-4Ra, IL- 13Ra	ТСЛ
Способ применения и дозировка	Подкожно каждые 2–4 недели. Дозировка и частота определяютс я по общему IgE в сыворотке и массе тела.	Подкожные инъекции 100 мг ежемесячно (ТБА, ХПРС) 300 мг ежемесячно ГЭС, ЭГСП)	Внутривенн ая инъекция 3 мг/кг каждые 4 недели	Подкожно по 30 мг каждые 4 недели первые 3 введения, затем один раз каждые 8 недель.	Подкожно: 400 мг, затем 200 мг каждые 2 недели (АС); 600 мг, затем 300 мг каждые 2 недели при АС и ОКС или АС и коморбидна я патология (ХПРС, АД)	Подкожн о 210 мг ежемесяч но
Показания	ТБА (аллергическ ая), ХРСБП, хроническая идиопатичес кая крапивница	ГЭС, ЭГСП, ТБА с эозинофиль ным эндотипом, ХРСБП	ТБА с эозинофиль ным эндотипом	ТБА с эозинофиль ным эндотипом	ТБА с эозинофиль ным эндотипом и аллергическ ая БА, ХПРС, ЭЭ	ТБА
Другие показания, в процессе оценки эффективнос ти лечения	Пищевая аллергия	ХОБЛ	-	ХПРС, ЭЭ, ГЭС, ЭГСП, ХОБЛ, ЭГ/ЭГЭ, ХСК,Б ЭБ, БП, АД	ХРСБП, ХОБЛ, БП, ХСК, Хроническа я холодовая крапивница, аллергия на арахис	ХСК, ХПРС, ХОБЛ, ЭЭ

Для лечения пациентов с ХПРС, согласно последним Европейским рекомендациям по риносинуситу и полипам в носовой полости, были определены критерии использования биологических препаратов; в частности, люди с диффузным двусторонним полипозом носа, перенесшие эндоскопическую операцию на пазухах, или пациенты, для которых не

рассматривается хирургическое вмешательство, имеют право на биологическую терапию, если удовлетворяют как минимум 3 критериям:

- Признаки воспаления 2 типа
- Необходимость в назначении СГКС
- Значительное снижение качества жизни (SNOT-22 ≥ 40)
- Значительная потеря обоняния (аносмия по обонятельному тесту)
- Коморбидная ТБА

Поэтому терапию ГИБП полипоза носа следует проводить только при неэффективности консервативного и хирургического лечения [4]. То же самое обоснование принято в рекомендациях GINA по ведению пациентов с тяжелой астмой биологическими препаратами.

Заключение

БА и ХПРС представляют собой заболевания с различной степенью тяжести, фенотипических проявлений и патогенеза, которые зачастую являются резистентными к стандартному лечению. Оптимизация ведения одного из этих заболеваний в отдельности может оказать существенное влияние на клинический контроль другого. Стратегии лечения, диагностики и прогнозирования исходов коморбидной патологии верхних и нижних дыхательных путей все еще разрабатываются, но в предварительных клинических исследованиях новые ГИБП и молекулярные маркеры показывают большие перспективы. Ведение пациентов с БА в сочетании с ХПРС требует мультидисциплинарного подхода со стороны как минимум оториноларинголога, аллерголога, иммунолога и пульмонолога для оценки клинического течения, уточнения диагноза и определения наиболее подходящего, индивидуализированного лечения, направленного на достижение и поддержание контроля над обоими заболеваниями, а также предотвращение их обострений.

Список литературных источников:

1. Massoth, L.; Anderson, C.; McKinney, K.A. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med. Sci.* **2019**, *7*, 53.
2. Laidlaw, T.M.; Mullol, J.; Woessner, K.M.; Amin, N.; Mannent, L.P. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2021**, *9*, 1133–1141.
3. Ramaswamy, U.S.; Patel, V.A.; Lee, S.E. Managing chronic rhinosinusitis in severe asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2021**, *27*, 23–28.
4. Ramirez, G.A.; Yacoub, M.-R.; Ripa, M.; Mannina, D.; Cariddi, A.; Saporiti, N.; Dagna, L. Eosinophils from physiology to disease: A comprehensive review. *Biomed. Res. Int.* **2018**, *2018*, 9095275.
5. Jeican, I.I.; Gheban, D.; Barbu-Tudoran, L.; Inişca, P.; Albu, C.; Ilieş, M.; Albu, S.; Vică, M.L.; Matei, H.V.; Tripon, S.; et al. Respiratory Nasal Mucosa in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps versus COVID-19: Histopathology, Electron Microscopy Analysis and Assessing of Tissue Interleukin-33. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4110.
6. De Corso, E.; Bellocchi, G.; De Benedetto, M.; Lombardo, N.; Macchi, A.; Malvezzi, L.; Passali, D. Biologics for severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A change management approach. Consensus of the Joint Committee of Italian Society of Otorhinolaryngology on biologics in rhinology. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **2021**, *42*, 1–16.
7. Ho J., Hamizan A.W., Alvarado R., Rimmer J., Sewell W.A., Harvey R.J. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2018;32:252–257. doi: 10.1177/1945892418779451.
8. Dennis S.K., Lam K., Luong A. A Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016;1:130–134. doi: 10.1002/lio2.32.
9. Tomassen P., Vandeplas G., van Zele T., Cardell L.O., Arebro J., Olze H., Forster-Ruhrmann U., Kowalski M.L., Olszewska-Ziaber A., Holtappels G., et al. Inflammatory Endotypes of Chronic Rhinosinusitis Based on Cluster Analysis of Biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:1449–1456.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
10. Kim S.D., Cho K.S. Samter's Triad: State of the Art. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2018;11:71–80. doi: 10.21053/ceo.2017.01606.
11. Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D., White A.A. Prevalence of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease among Asthmatic Patients: A Meta-Analysis of the Literature. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135:676–681.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020.
12. Tarasidis G.S., Wilson K.F. Diagnosis of Asthma: Clinical Assessment. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(Suppl. 1):S23–S26. doi: 10.1002/alr.21518.
13. Benbassat J., Bauml R. Narrative Review: Should Teaching of the Respiratory Physical Examination Be Restricted Only to Signs with Proven Reliability and Validity? *J. Gen. Intern. Med.* 2010;25:865–872. doi: 10.1007/s11606-010-1327-8.
14. Global Initiative for Asthma . *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Global Initiative for Asthma; Fontana, WI, USA: 2018.
15. Del Giudice M.M., Marseglia G.L., Leonardi S., Tosca M.A., Marseglia A., Perrone L., Ciprandi G. Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements in Rhinitis and Asthma in Children. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011;24(Suppl. 4):29–32. doi: 10.1177/03946320110240S407.

16. Petsky H.L., Kew K.M., Chang A.B. Exhaled Nitric Oxide Levels to Guide Treatment for Children with Asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;11:CD011439. doi: 10.1002/14651858.CD011439.pub2.
17. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl. 1):S3–S21. doi: 10.1002/alr.21694.
18. Workman A.D., Parasher A.K., Blasetti M.T., Palmer J.N., Adappa N.D., Glicksman J.T. Accuracy of Self-Reported Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;160:556–558. doi: 10.1177/0194599818811328.
19. Shay A.D., Tajudeen B.A. Histopathologic Analysis in the Diagnosis and Management of Chronic Rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;27:20–24. doi: 10.1097/MOO.0000000000000510.
20. Cao P.P., Wang Z.C., Schleimer R.P., Liu Z. Pathophysiologic Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis and Their Roles in Emerging Disease Endotypes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:33–40. doi: 10.1016/j.anai.2018.10.014.
21. Licari A., Brambilla I., de Filippo M., Poddighe D., Castagnoli R., Marseglia G.L. The Role of Upper Airway Pathology as a Co-Morbidity in Severe Asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2017;11:855–865. doi: 10.1080/17476348.2017.1381564.
22. Bachert C., Zhang N., Hellings P.W., Bousquet J. Endotype-Driven Care Pathways in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:1543–1551. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.004.
23. Bachert C., Sousa A.R., Lund V.J., Scadding G.K., Gevaert P., Nasser S., Durham S.R., Cornet M.E., Kariyawasam H.H., Gilbert J. Reduced Need for Surgery in Severe Nasal Polyposis with Mepolizumab: Randomized Trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140:1024–1031. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
24. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M., Mullol J., Ferguson B.J., Gevaert P., Hellings P., Jiao L., Wang L., Evans R.R., et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330.