

Жердева Арина Александровна,
студентка 6-го курса лечебного факультета,
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)
Zherdeva Arina Alexandrovna,
6th-year student, Faculty of General Medicine,
Belgorod National Research University (BelSU)

ЭНДОТИПИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ENDOTYPING OF CHRONIC RHINOSINUSITIS: FROM MOLECULAR CLASSIFICATION TO PERSONALIZED THERAPY

Аннотация. Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой гетерогенное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, поражающее от 5 до 12% населения. Традиционная фенотипическая классификация ХРС недостаточна для прогнозирования ответа на лечение, что обуславливает необходимость перехода к молекулярному эндотипированию. В настоящем обзоре рассматриваются современные подходы к идентификации эндотипов ХРС, включая T1-, T2- и T3-типы воспаления, неинвазивные биомаркеры для дифференциации эндотипов, а также клинические implications эндотип-ориентированной терапии, включая применение биологических препаратов.

Abstract. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a heterogeneous inflammatory disease of the nasal and paranasal sinus mucosa, affecting 5% to 12% of the population. Traditional phenotypic classification of CRS is insufficient for predicting treatment response, necessitating a transition to molecular endotyping. This review examines current approaches to CRS endotype identification, including T1, T2, and T3 types of inflammation, noninvasive biomarkers for endotype differentiation, and clinical implications of endotype-directed therapy, including the use of biological agents.

Ключевые слова: Хронический риносинусит, эндотипирование, биомаркеры, персонализированная медицина, биологическая терапия, воспаление 2-го типа.

Keywords: Chronic rhinosinusitis, endotyping, biomarkers, personalized medicine, biological therapy, type 2 inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой гетерогенное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, поражающее от 5 до 12% населения в зависимости от региона и диагностических критериев [1]. Заболевание характеризуется стойкими симптомами, включая назальную обструкцию, ринорею, нарушение обоняния и лицевой болевой синдром, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и существенным экономическим затратам на здравоохранение [1].

Традиционно ХРС классифицируют по фенотипу на ХРС с полипами носа (ХРСсПН) и ХРС без полипов носа (ХРСбПН) [2]. Однако фенотипическая классификация, основанная на клинических и эндоскопических признаках, недостаточна для прогнозирования ответа на лечение, особенно в эпоху биологической терапии [2, 3]. Это обуславливает необходимость перехода к молекулярному эндотипированию, которое учитывает патофизиологические механизмы заболевания и позволяет разрабатывать персонализированные подходы к лечению [3].

Эволюция понимания эндотипов ХРС изменила подход к диагностике и лечению – от простой фенотипической классификации к более точной молекулярной и иммунологической



парадигме [3]. Дифференциация между воспалением 2-го типа и не-2-го типа привела к разработке таргетных терапевтических подходов, в частности с внедрением биологических препаратов [1, 3].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Молекулярные эндотипы хронического риносинусита

Современная классификация эндотипов ХРС базируется на характере воспалительного инфильтрата и профиле цитокинов, выделяемых Т-хелперными клетками. Выделяют три основных эндотипа: Т1, Т2 и Т3, которые определяются доминирующим типом воспалительного ответа [1].

Воспаление 2-го типа (Т2) характеризуется эозинофильной инфильтрацией и повышенной экспрессией IL-4, IL-5 и IL-13. Т2-воспаление считается преобладающим эндотипом ХРС, ассоциированным с тяжестью заболевания и рефрактерными формами [1]. Пациенты с Т2-эндотипом часто имеют коморбидную бронхиальную астму, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и более высокие показатели эозинофилов периферической крови [1].

Воспаление 1-го типа (Т1) характеризуется нейтрофильной инфильтрацией и повышенной экспрессией IFN- γ и TNF- α . Т1-эндотип чаще встречается у пациентов с ХРСбПН и ассоциирован с более тяжёлым течением заболевания в азиатских популяциях [1].

Воспаление 3-го типа (Т3) характеризуется нейтрофильной инфильтрацией с повышенной экспрессией IL-17A и IL-22. Т3-эндотип также чаще ассоциирован с ХРСбПН и может сосуществовать с Т1-воспалением, формируя смешанные воспалительные эндотипы [1].

Важно отметить, что многие пациенты демонстрируют смешанные воспалительные эндотипы, что создаёт дополнительные сложности для клинической стратификации и выбора терапии [1]. Исследования последних лет всё больше внимания уделяют изучению смешанных воспалительных эндотипов, поскольку они могут объяснять вариабельность ответа на биологическую терапию, таргетирующую исключительно Т2-воспаление [1].

Биомаркеры для эндотипирования хронического риносинусита

Идентификация надёжных биомаркеров является ключевым условием для внедрения эндотип-ориентированного подхода в клиническую практику. В идеале биомаркеры должны быть неинвазивными, легко доступными и коррелировать с активностью заболевания и ответом на терапию [4, 5].

Тканевая эозинофилия является одним из наиболее изученных маркеров Т2-воспаления. Уровень эозинофилов в ткани полипа коррелирует с тяжестью заболевания и может служить предиктором ответа на биологическую терапию, в частности на дупилумаб [6]. В ретроспективном моноцентрическом исследовании было показано, что исходная тканевая эозинофилия может служить потенциальным маркером клинического ответа на дупилумаб у пациентов с ХРСсПН [6].

Эозинофилы периферической крови являются наиболее доступным биомаркером Т2-воспаления. Повышенный уровень эозинофилов крови ассоциирован с более тяжёлым течением ХРСсПН и лучшим ответом на анти-IL-5 терапию (меполизумаб, бенрализумаб) [6]. Однако текущие данные подтверждают использование биомаркеров преимущественно для подтверждения Т2-воспаления, а не для выбора конкретного биологического препарата, поскольку ни один валидированный биомаркер не позволяет надёжно предсказать превосходство одного биологического препарата над другим [5].

Общий и специфический IgE также рассматриваются как потенциальные биомаркеры Т2-воспаления. Повышенный уровень общего IgE ассоциирован с атопией и может служить предиктором ответа на омализумаб (анти-IgE терапию) [5].



Периостин является белком внеклеточного матрикса, индуцируемым IL-13, и рассматривается как биомаркер T2-воспаления при бронхиальной астме. Его роль при ХРС требует дальнейшего изучения [5].

Белок кристаллов Шарко-Лейдена (CLC), представляющий собой галектин-10, является компонентом эозинофильных гранул и может служить биомаркером эозинофильного воспаления. В исследовании с применением протеомного профилирования и машинного обучения CLC в сыворотке был подтверждён как один из потенциальных биомаркеров полипоза носа [7].

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) в назальном секрете был также идентифицирован как потенциальный биомаркер полипоза носа с помощью методов машинного обучения [7].

Белок активации В-клеток (BAFF), анти-dsDNA-аутоантитела, периостин и цистатин SN также демонстрируют перспективность в качестве биомаркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью при ХРС [8].

Значительный прогресс достигнут в области идентификации неинвазивных биомаркеров. Исследования показывают, что белки назального секрета, в частности ассоциированные с рекрутированием макрофагов и T2-воспалением, повышены при ХРСсПН и НПВП-обострённой респираторной болезни (Н-ОРБ), тогда как белки, ассоциированные с врождённым иммунитетом, в частности передача сигналов Toll-подобного рецептора 4, прогрессивно снижаются от контроля к Н-ОРБ [7].

Современные подходы к идентификации эндотипов

В последние годы активно разрабатываются новые методы идентификации эндотипов ХРС, включая протеомное профилирование, геномный анализ и применение методов машинного обучения.

Протеомное профилирование назального секрета и сыворотки позволяет идентифицировать молекулярные сигнатуры, характерные для различных эндотипов. В исследовании Morgenstern и соавт. с использованием высокопроизводительной таргетной протеомики (Olink) были проанализированы паттерны экспрессии 161 белка в назальном секрете и 2677 белков в сыворотке у 80 пациентов с различными формами ХРС [7]. Были идентифицированы два различных паттерна экспрессии в назальном секрете, ассоциированных с ХРСсПН и Н-ОРБ, что открывает возможности для точной дифференциальной диагностики [7].

Машинное обучение позволяет интегрировать разнородные данные – клинические, лабораторные, протеомные – и выявлять сложные закономерности для прогнозирования эндотипа и ответа на терапию. В том же исследовании с помощью машинного обучения были подтверждены два потенциальных биомаркера полипоза носа [7].

Эпигенетические исследования также вносят вклад в понимание патогенеза ХРС. Всё больше данных свидетельствует о том, что эпигенетическая регуляция играет центральную роль в патогенезе ХРС, гетерогенности заболевания и вариабельности ответа на лечение [9]. Эпигенетические маркеры могут служить потенциальными диагностическими и терапевтическими мишенями [9].

Клинические импликации эндотипирования

Переход к эндотип-ориентированной медицине имеет существенные клинические импликации для ведения пациентов с ХРС.

Выбор биологической терапии. Идентификация T2-эндотипа является ключевым условием для назначения биологических препаратов, таргетирующих T2-воспаление: дупилумаб (блокатор рецептора IL-4/IL-13), меполизумаб (анти-IL-5), омализумаб (анти-IgE) и резлизумаб (анти-IL-5) [1]. Разработанные эндотипы демонстрируют корреляцию с



ключевыми клиническими признаками, послеоперационными исходами и чувствительностью к хирургическому лечению и биологической терапии [10].

Прогнозирование ответа на хирургическое лечение. Пациенты с T2-эндотипом имеют более высокий риск рецидива полипов после эндоскопической хирургии околоносовых пазух по сравнению с пациентами с не-T2-эндотипом. Эндотипирование позволяет стратифицировать пациентов по риску рецидива и определить оптимальную тактику послеоперационного ведения [3].

Персонализация медикаментозной терапии. Помимо биологических препаратов, эндотипирование может помочь в выборе топических и системных кортикостероидов, а также других противовоспалительных средств. Например, пациенты с T1-эндотипом могут лучше отвечать на терапию, направленную на подавление нейтрофильного воспаления [8].

Идентификация пациентов с высоким риском. Определённые эндотипы ассоциированы с более тяжёлым течением заболевания и развитием осложнений. Ранняя идентификация таких пациентов позволяет своевременно назначить агрессивную терапию и предотвратить прогрессирование заболевания [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический риносинусит представляет собой гетерогенное воспалительное заболевание, для которого традиционная фенотипическая классификация является недостаточной для прогнозирования ответа на лечение и выбора оптимальной терапевтической стратегии. Переход к молекулярному эндотипированию, основанному на идентификации T1-, T2- и T3-типов воспаления, открывает новые возможности для персонализированной медицины в ринологии.

Идентификация надёжных биомаркеров, включая тканевую и периферическую эозинофилию, уровень IgE, периостин, а также новые потенциальные маркеры, такие как GDNF и CLC, является ключевым условием для внедрения эндотип-ориентированного подхода в клиническую практику. Современные технологии, включая протеомное профилирование и машинное обучение, позволяют идентифицировать молекулярные сигнатуры, характерные для различных эндотипов, и разрабатывать прогностические модели для персонализированного выбора терапии.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию существующих и поиск новых биомаркеров, разработку стандартизированных протоколов эндотипирования и проведение проспективных многоцентровых исследований для подтверждения клинической эффективности эндотип-ориентированного подхода. Будущие достижения в идентификации биомаркеров и персонализированной медицине позволят усовершенствовать ведение пациентов с ХРС, обеспечивая индивидуализированную, эндотип-специфичную терапию, улучшающую исходы лечения [3].

Список литературы:

1. Wang M, Li Y, Li J, Yan B, Wang C, Zhang L, Lan F. New insights into the endotypes of chronic rhinosinusitis in the biologic era. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;156(1):51-60.
2. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, Laidlaw TM. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1505-1511.
3. Liao SCK, Gleason BN, Tan BK. Characterizing endotypes in chronic rhinosinusitis: emerging research and clinical applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2026;34(1):16-27.
4. Xie X, Xuan L, Zhao Y, Wang X, Zhang L. Diverse Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(3):420-432.
5. Nakayama T, Haruna SI. A review of current biomarkers in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(8):883-892.



6. Pace GM, et al. Predictive value of tissue eosinophilia for dupilumab response in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A retrospective monocentric study. *World Allergy Organ J.* 2025;18(10):101129.
7. Morgenstern C, Bartosik TJ, Bayer KN, Campion NJ, Frommlet F, Gangl K, Kidane FA, Liu L, Schmetterer K, et al. Proteomic profiling and machine learning for endotype prediction in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2026;157(1):190-202.
8. Bai J, et al. Endotypic heterogeneity and pathogenesis in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2024;24(1):1-8.
9. Kumar N, Brar T, Lal D. Epigenetics in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2026;34(1):58-65.
10. Characterizing endotypes in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2026;34(1).

