

А. А. Ниделько¹, Э. А. Шуленова²

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДЛИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ПОСЛЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр
оториноларингологии», Минск, Республика Беларусь,¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь²

Рецидив полипов при хроническом полипозном риносинусите после хирургического лечения остается многофакторной проблемой, на которую влияют эндотип хронического полипозного риносинусита, сопутствующие заболевания пациентов, хирургические методы. Частота рецидивов после хирургического лечения остается высокой, что увеличивает риск необходимости повторного хирургического вмешательства. В статье представлены результаты исследования, посвященного оценке эффективности применения биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки для увеличения длительности безрецидивного периода (отсутствия потребности в операции) у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. В исследование были включены 50 пациентов, разделенных на три группы: две основные, получившие клеточную терапию в разные сроки относительно хирургического лечения, и контрольная группа, получавшая только стандартное лечение. Анализ проводился с использованием методов Каплана-Майера и регрессии Кокса для оценки времени до повторного хирургического вмешательства в течение 3-летнего периода наблюдения. Результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение безрецидивного периода в объединенной основной группе по сравнению с контролем ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,023$). Вероятность первой повторной операции в основной группе была в 5,3 раза ниже, чем в контрольной. Кроме того, применение клеточной терапии снизило риск выполнения второй повторной операции как минимум в 1,1 раза. Моделирование функции рисков показало, что риск рецидивов в контрольной группе начинал возрастать уже через год после операции, тогда как в основной группе он оставался стабильно низким на протяжении всего срока наблюдения.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, ремиссия, рецидив, обонятельная выстилка.

А. А. Nidzelko¹, E. A. Shulepova²

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE DURATION OF REMISSION IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS AFTER CELL THERAPY

Republican Scientific and Practical Center of Otolaryngology,
Minsk, Republic of Belarus,¹
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus²

Recurrence of polyps in chronic rhinosinusitis with nasal polyps after surgical treatment remains a multifactorial issue, influenced by the endotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, patient comorbidities, surgical techniques, and regional treatment paradigms. The recurrence rate after surgical treatment remains high, which increases the risk of requiring repeated surgical intervention. This article presents the results of a study evaluating the effectiveness of a biomedical cell product based on olfactory mucosa mesenchymal stem cells in extending the relapse-free

period (absence of need for surgery) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The study included 50 patients divided into three groups: two main groups receiving cell therapy at different times relative to surgical treatment, and a control group receiving only standard treatment. Analysis was performed using Kaplan-Meier methods and Cox regression to assess the time to repeated surgical intervention over a 3-year follow-up period. The results demonstrated a statistically significant extension of the relapse-free period in the combined main group compared to the control ($p = 0.023$). The probability of a first repeated surgery in the main group was 5.3 times lower than in the control group. The probability of a second repeated surgery in the main group was 1.1 times lower than in the control group. Modeling showed that relapse risk in the control group began to increase within one year post-surgery, whereas it remained stably low in the main group throughout the entire follow-up period.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, mesenchymal stem cells, cell therapy, remission, recurrence, olfactory mucosa.

В патогенезе хронического полипозного риносинусита (ХПРС) значительную роль играют нарушения регуляции назального эпителия. Они включают дисфункцию эпителиальных барьеров, изменение характера взаимодействия эпителиальных клеток с иммунными клетками и компонентами внеклеточного матрикса, что в совокупности способствует хронизации воспалительного процесса и развитию полипоза [1].

Основными эндотипами ХПРС являются эозинофильный и незозинофильный хронический риносинусит (ЭХРС и не-ЭХРС соответственно) [1]. ЭХРС характеризуется наличием эозинофилов, которые играют ключевую роль в патогенезе заболевания. При этом эндотипе происходит ремоделирование эпителия носовой полости, сопровождающееся гиперплазией бокаловидных клеток, гиперплазией и гипертрофией подслизистых желез, а также утолщением базальной мембраны. Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия цитокинов и хемокинов Т-хелперов 2 (Th2), которые способствуют привлечению и активации эозинофилов. Для не-ЭХРС характерно меньшее количество эозинофилов и иной воспалительный профиль с повышенной экспрессией цитокинов и хемокинов Th1 и Th17 [1].

В настоящее время ни одна из существующих стратегий терапии ХПРС (включая биологическую) не обладает прямым репаративным действием на эпителиальный барьер: они либо купируют воспаление, либо механически удаляют полипозную ткань, но не восстанавливают целостность межклеточных контактов и функциональную активность мерцательного эпителия. В связи с этим особую перспективу приобретает применение клеточных технологий, а именно – использование биомедицинских продуктов на основе стволовых клеток, которые могут стать инновационным подходом в лечении данного заболевания [1–3].

Современные исследования подтверждают, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают уникальными свойствами: они способны модулировать иммунный ответ организма путем секреции иммуномодулирующих белков, ограничивать воспалительные реакции за счет высвобождения цитокинов, мигрировать в зоны повреждения, выделять антиапоптотические факторы и стимулировать регенерацию поврежденных тканей [2, 4].

Эндоскопическая хирургия пазух проводится с целью улучшения вентиляции пазух и облегчения симптомов, чаще у тех пациентов с ХПРС, которые не реагируют должным образом на медикаментозную терапию. Рецидив полипов после хирургического лечения остается много-

факторной проблемой, на которую влияют эндотип ХПРС, сопутствующие заболевания пациентов, хирургические методы и региональные парадигмы лечения. Частота рецидивов после операции при ХПРС остается высокой – от 12 % до 76,6 %, что увеличивает риск необходимости повторного хирургического вмешательства [5–6].

Тем не менее, среди исследований существует значительная неоднородность, и мы не нашли ни одного исследования, оценивающего влияние клеточной терапии на длительность ремиссии при ХПРС без необходимости в повторном хирургическом вмешательстве.

Цель исследования – оценить длительность ремиссии (период до следующего хирургического вмешательства) у пациентов с ХПРС после использования биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки (ОВ) и без его использования.

Материалы и методы

Программа проводимых клинических испытаний была рассмотрена и утверждена на заседании комитета по этике РНПЦ оториноларингологии (выписка из протокола от 12.11.2021 № 6)

Материалом для исследования явились данные 50 пациентов с ХПРС, которые проходили лечение в оториноларингологическом отделении для взрослых стационара РНПЦ оториноларингологии в период с 2021 по 2023 гг. и дали согласие на участие в исследовании.

Для исследования было сформировано 2 основные группы исследования, получавших клеточную терапию в разные сроки, и контрольная группа:

- основная группа № 1 (ОГ1) ($n = 12$, из них женщин – 2 (16,7 %), мужчин – 10 (83,3 %)), где клеточная терапия была проведена после операции в отдаленном периоде: через 2 мес. – 4 (33,3 %), через 3 мес. – 3 (25,0 %), через 4 мес. – 2 (16,7 %), через 5 мес. – 3 (25,0 %). Медиана возраста в ОГ1 составила 45,5 [35,8; 55,3] лет;

- основная группа №2 (ОГ2) ($n = 13$ (из них женщины – 3 (23,1 %), мужчины – 10 (76,9 %))), где клеточная терапия была проведена в периоперационном периоде (в день операции – 11 пациентам (84,6 %), через 9 дней после операции – 1 пациенту (7,7 %), за 4 дня до операции – 1 пациенту (7,7 %)). Медиана возраста в ОГ2 составила 40,0 [37,0; 47,0] лет;

- контрольная группа (КГ) ($n = 25$, из них женщины – 9 (36,0 %), мужчины – 16 (64,0 %)), где клеточная терапия не проводилась. Медиана возраста составила 49,0 [42,0; 55,0] лет.

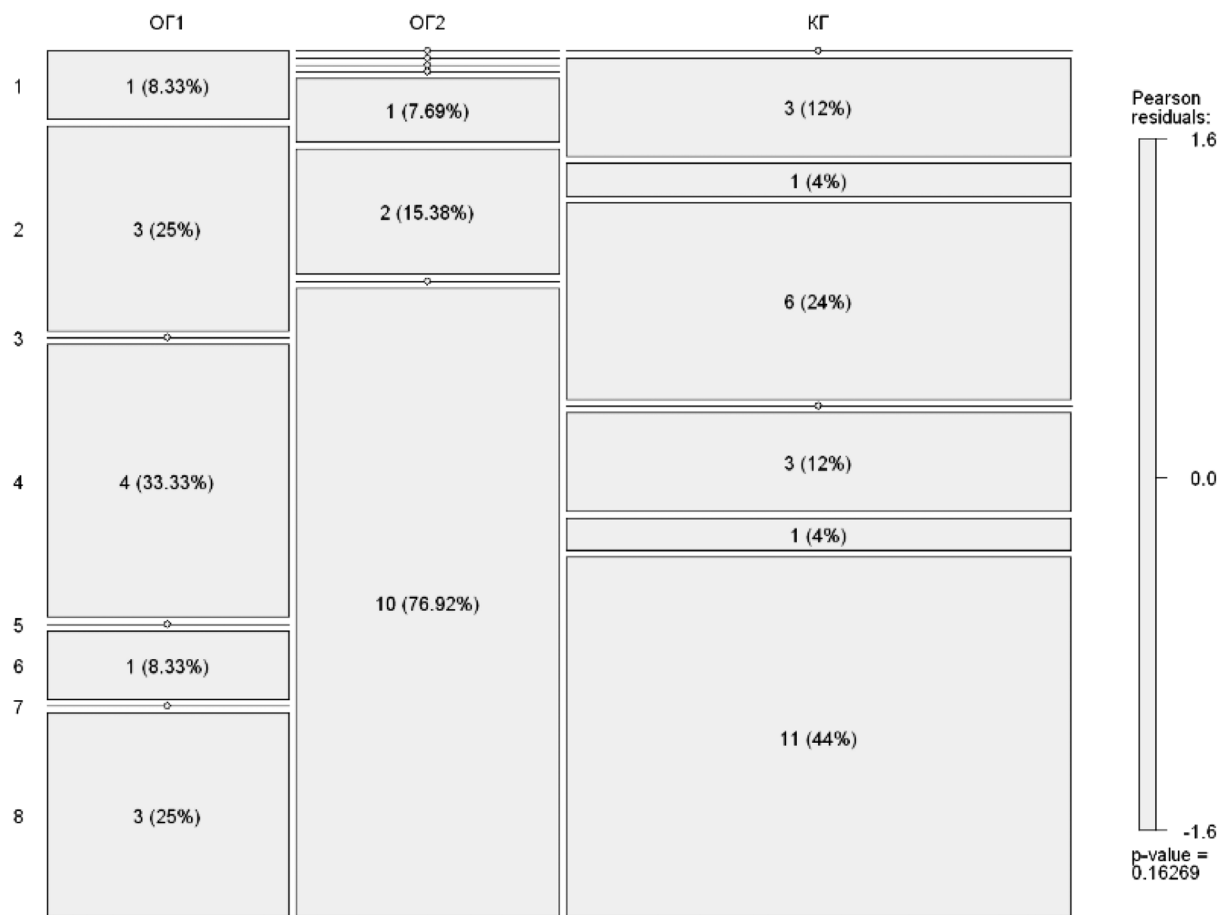


Рисунок 1. Распределение пациентов исследуемых групп по количеству оперированных пазух

По возрасту различия между группами не были статистически значимы (OG1–OG2, $p_{\text{Уэлш}} = 0,923$; OG1–КГ, $p_{\text{Уэлш}} = 0,411$; OG2–КГ, $p_{\text{Уэлш}} = 0,306$). По полу различия между группами не были статистически значимы ($p_{\text{Фишер}} = 0,469$).

Все пациенты получали лечения, согласно действующему во время проведения исследования клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с болезнями уха, горла, носа. Хирургическое лечение включало функциональную эндоскопическую риносинусохирургию. Все пациенты по поводу ХПРС получали мометазона фуруат 6 месяцев в течение первого года после операции. Решение о необходимости повторного хирургического вмешательства принималось врачами, которые наблюдали пациента после завершения участия в нашем исследовании (комментарий: активное наблюдение с осмотрами нами было только в течение года, далее пациенты наблюдались по месту жительства или в РНПЦ оториноларингологии другими врачами, количество операций было оценено по данным амбулаторных карт и опросу пациентов по телефону о наличии факта новой операции).

По длительности заболевания между группами статистически значимые различия выявлены не были ($p_{\text{Крускал-Уоллис}} = 0,208$). Медиана длительности заболевания (лет) составила: в OG1 – 10 [9,5; 15], в OG2 – 10 [4,0; 13], в КГ – 10 [6,0; 10]. По количеству проводимых операций по удалению полипов между группами статистически значимые различия выявлены не были ($p_{\text{Крускал-Уоллис}} = 0,898$). Медиана количества операций

по удалению полипов в анамнезе составила: в OG1 – 3,0 [2; 3], в OG2 – 2,0 [1; 4], в КГ – 3,0 [1; 4]. Среди сопутствующей патологии у пациентов встречались: хронический гипертрофический ринит, аллергический ринит, бронхиальная астма, и смещенная перегородка носа. Статистически значимый различий между группами не было ($p_{\text{Фишер}} = 0,067$).

Распределение пациентов исследуемых групп по количеству оперированных пазух представлено на рисунке 1.

Статистически значимых различий между группами по количеству оперированных пазух не было ($p_{\text{Фишер}} = 0,067$).

По данным компьютерной томографии по балльной шкале Лунд-Маккей значимых межгрупповых различий не выявлено ($p_{\text{Крускал-Уоллис}} = 0,926$). Медиана баллов составила: в OG1 – 21,5 [16,25; 24], в OG2 – 22,0 [18,0; 24], в КГ – 22,0 [18; 24].

В исследование не включались пациенты в случаях: отсутствия письменного информированного согласия; беременности и грудного вскармливания; хронических инфекционных заболеваний: ВИЧ, вирусный гепатит В, С, туберкулез; хронических и затяжных психических расстройств; хронических заболеваний в стадии декомпенсации; онкологических заболеваний; острых респираторных инфекций; иммунодефицитных состояний.

Работа была проведена на основании программы клинических исследований в рамках мероприятия 25 (27) «Разработать биомедицинский клеточный продукт на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной вы-

стилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии» 2021–2023 гг., государственной программы «Наукоемкие технологии и техника» на 2021–2025 годы была утверждена 12.11.2021, испытания зарегистрированы под идентификационным номером NCT05167552 в международной базе данных о проводимых клинических испытаниях и их результатов – www.clinicaltrials.gov. Исследования проведены совместно с сотрудниками ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси» (производство БМКП на основе МСК ОВ).

Для производства БМКП на основе МСК ОВ с улучшенными иммуносупрессивными свойствами использована технология предкультивирования клеточных культур на протяжении 18–24 часов с добавлением TNF- α в концентрации 25 нг/мл. Перед введением БМКП на основе МСК ОВ оценивались морфологические показатели методом микроскопирования (фибробластоподобная морфология), а также иммунофенотипические показатели методами проточной цитометрии (жизнеспособность – более 90 %, экспрессия CD90, CD105, CD73 – более 90 %, экспрессия CD45, HLA-DR, CD31 – не более 3 %), иммуносупрессия – экспрессия CD273 и/или CD274 и/или CD276 праймированных TNF- α культур выше уровня непраймированных культур МСК ОВ). Каждая культура проходила контроль стерильности на отсутствие контаминации бактериями и дрожжеподобными грибами стандартным методом засева на питательную среду. Контаминацию микоплазмами, вирусом простого герпеса типа 1, 2, 3, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр определяли ПЦР-тестированием в режиме реального времени с помощью коммерческих тест-систем.

Введение БМКП на основе МСК ОВ осуществлялось в слизистую оболочку полости носа (область средних носовых раковин, латеральная стенка полости носа, верхние отделы перегородки носа, верхний отдел нижних носовых раковин) под общей или местной анестезией (согласно методике, описанной в инструкции по применению «Метод лечения пациентов с полипозной дегенерацией синуса с применением биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток» № 137-1223).

Введение БМКП на основе МСК ОВ выполнялось однократно в ОГ1 у 12 человек (100 %), в ОГ2 у 12 человек (92,3 %), двукратно через 1 месяц после первого введения у 1 человека (7,7 %).

Оценка эффективности клеточной терапии и безопасности клеточной терапии представлена авторами в ранних публикациях с анализом результатов в указанных группах [8–10].

В настоящей статье оценивалась необходимость хирургического лечения через 3 года после последнего хирургического лечения. Для оценки влияния метода лечения на вероятность повторной операции с целью увеличения количества пациентов в группе ОГ1 и ОГ2 были объединены в одну группу (ОГ).

Для оценки влияния клинических параметров на вероятность повторного хирургического вмешательства были выбраны:

- возраст пациента (на момент включения в исследование);

- пол (мужской/женский);
- длительность заболевания (на момент включения в исследование);
- количество хирургических вмешательств по удалению полипов в анамнезе (на момент включения в исследование);
- число прооперированных пазух в ходе последнего хирургического вмешательства;
- наличие аллергии на домашнюю пыль (да/нет);
- наличие аллергии на пылевые клещи (да/нет);
- наличие аллергии на растения (да/нет);
- наличие аллергии на животных (да/нет);
- наличие лекарственной непереносимости (да/нет);
- наличие хронического ринита (да/нет);
- наличие аллергического ринита (АР) (да/нет);
- наличие бронхиальной астмы (БА) (да/нет);
- наличие искривления носовой перегородки (да/нет).

Группы сравнивались между собой как в отдельности, так и с учетом одного из указанных выше параметров.

Статистический анализ данных выполнялся в R системе (пакеты `core`, `rstatix`, `survival`, `vcd`, `survminer`, `MASS`, `ggplot2`, `ggbeeswarm`)

Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Если распределение не соответствовало нормальному, данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха.

Для сравнения количественных параметров с распределениями, отличными от нормального, использовали тест Крускала-Уолиса (`kruskal.test`, `kruskalmc`) в случае 3-х групп и тест Уэльша – 2-х групп.

Для сравнения частотных таблиц использовали тест Фишера (`fisher.test`).

При оценке безрецидивного периода под рецидивом (событием) понимали факт повторного выполнения хирургического вмешательства у пациентов исследуемых групп.

Длительность наблюдения рассчитывали в днях от даты первичной операции до даты рецидива (первого или второго) или административного усечения (цензурирования) по состоянию на 1 февраля 2026 г. Для пациентов без рецидивов применяли правостороннее усечение. Первичной конечной точкой было время до первого рецидива, вторичной конечной точкой – время до второго рецидива.

Длительности наблюдения за пациентами анализировались для определения предельного срока наблюдения. Под таковым понимался срок, в течение которого сопровождалось большинство пациентов. Если время до рецидива превышало предельный срок, такие наблюдения считались усеченными, а событие – отсутствующим.

Различия длительности безрецидивного периода в группах оценивали на основе лог-рангового теста. Оценивание выполнялось методом Kaplan–Meier (`survfit`). Дополнительно рассчитывали оценки выживаемости по фиксированным временным интервалам (каждые 6 месяцев). Доверительные интервалы оценивались с использованием логарифмической трансформации. Данные представлялись в виде графика наблюдения.

Для моделирования риска первого рецидива использовали регрессионный анализ пропорциональных рис-

Оригинальные научные публикации

ков Кокса (coxph) в виде не скорректированной модели (только группа) и скорректированной модели с включением числа прооперированных пазух как ковариаты.

Для оценки вероятности множественных рецидивов использовали анализ время-событие для повторяющихся событий:

- модель Andersen–Gill (учет всех событий, повторяющиеся события трактуются как независимые) с робастной коррекцией дисперсии по пациенту;
- модель Prentice–Williams–Peterson (PWP) со стратификацией по порядковому номеру события (учет порядка следования событий и моделирование времени между событиями). В PWP-анализ включали события до 3-го порядка;
- отрицательную биномиальную регрессию (glm.nb) (учет количества событий у пациента) с поправкой на неодинаковую длительность наблюдения (log(follow-up)).

Предположение о пропорциональности рисков проверяли тестом Schoenfeld (cox.zph). Согласованность оценок представлена значением конкордантности для модели. Для оценки самой модели использовали метод максимального правдоподобия.

Результаты регрессионного моделирования представляли в виде коэффициентов модели с 95 % доверительным интервалом (ДИ) и значениями относительно и обратного относительно рисков (ОР и ООР соответственно).

Для обратной биномиальной регрессии результат представлен в виде отношения шансов.

Кумулятивное влияние повторных операций визуализировали с помощью оценки функции рисков (Mean Cumulative Function, MCF), рассчитанной на основе оценки Нельсона–Аалена для рецидивирующих событий.

Различия между моделями проверяли при помощи дисперсионного анализа (anova). Эффективность модели оценивали на основе значения AIC (AIC).

Оценки количественных данных представлялись в виде медианы и межквартильного размаха, качественных данных – в виде абсолютного числа и/или удельного веса в группе/подгруппе в зависимости от контекста. Вероятность нулевой гипотезы – в виде числа, округленного до 3-х значащих цифр с указанием использованного метода в виде индекса.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего за период наблюдения за пациентами было зарегистрировано 14 повторных операций: в группе КГ – 11, при этом 2 из них – дополнительная операция спустя 9 и 12 мес., в группе ОГ1 – 2 повторные операции, в группе ОГ2 – 1 повторная операция.

Распределение длительностей наблюдения за пациентами в исследуемых группах представлено на рисунке 2, таблице 1.

По результатам анализа наблюдений за пациентами в качестве предельного срока наблюдения был выбран срок 3 года.

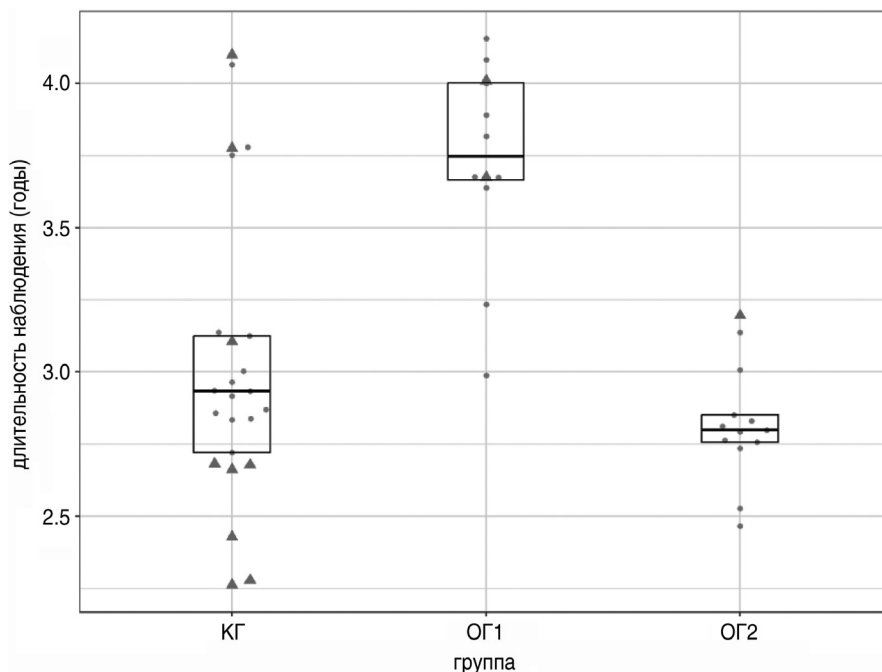


Рисунок 2. Распределение времени наблюдения пациентов в исследуемых группах

Примечание: треугольником отмечены случаи, когда выполнялась повторная операция.

Таблица 1. Данные длительностей наблюдения за пациентами по группам

Группа	Число пациентов	Медиана	Q1	Q3	Min	Max
КГ	25	2,93	2,72	3,12	2,26	4,10
ОГ1	12	3,75	3,67	4,00	2,99	4,16
ОГ2	13	2,80	2,76	2,85	2,47	3,20

Распределение пациентов исследуемых групп по наличию рецидивов и времени от операции представлено на рисунке 3.

Время до рецидива у пациентов исследуемых групп представлено на рисунке 4 и в таблице 2.

В КГ 3 хирургических вмешательства зафиксированы через 1,5 года наблюдения, после чего вероятность безрецидивного периода снизилась до 0,88 (95 % ДИ: 0,761–1,000). Через 2 года наблюдения зафиксировано еще 1 хирургическое вмешательство, вероятность

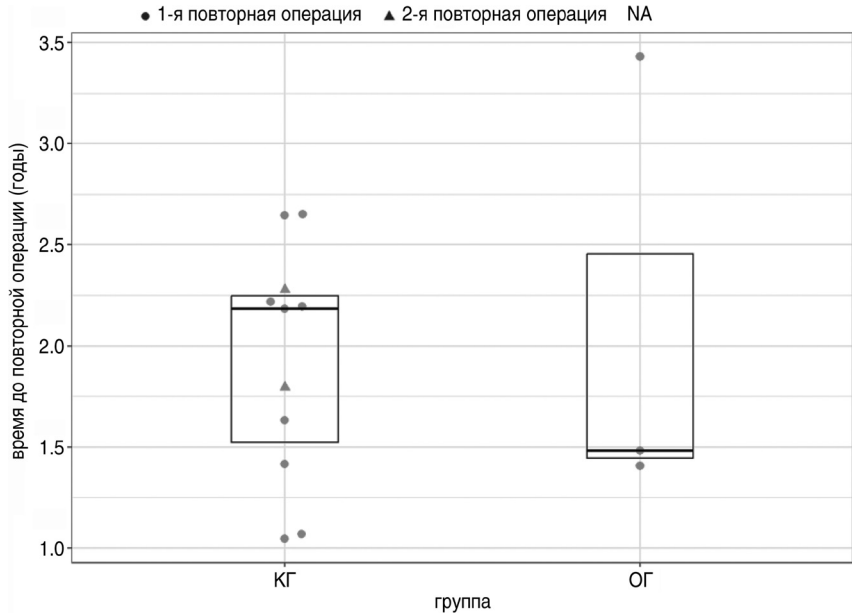


Рисунок 3. Сроки наступления рецидивов у пациентов исследуемых групп

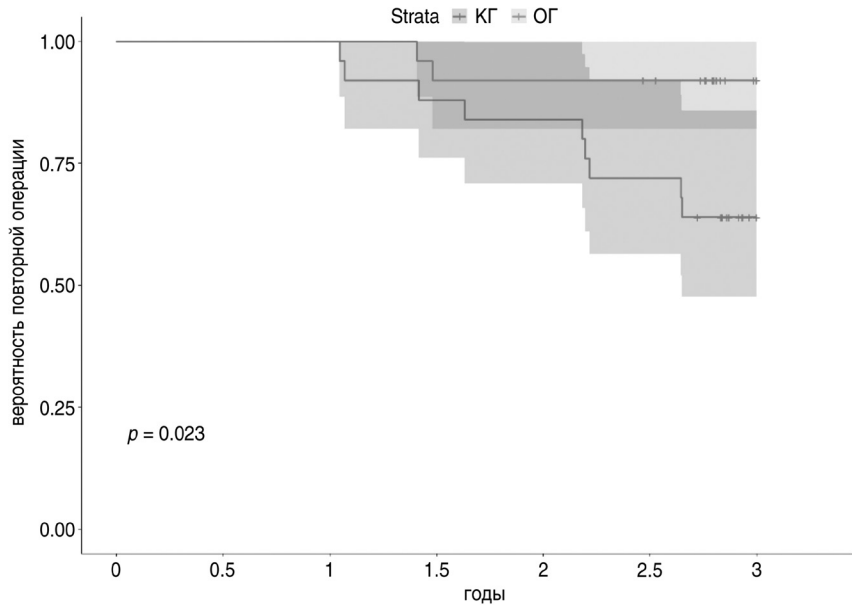


Рисунок 4. Вероятность безрецидивного периода в группах

Таблица 2. Вероятность безрецидивного периода пациентов в группах ОГ и КГ

Период	КГ		ОГ	
	вероятность безрецидивного периода	95 % ДИ	вероятность безрецидивного периода	95 % ДИ
0,5 лет	1,00	[1,000; 1,000]	1,00	[1,000; 1,000]
1 год	1,00	[1,000; 1,000]	1,00	[1,000; 1,000]
1,5 года	0,88	[0,761; 1,000]	0,92	[0,820; 1,000]
2 года	0,84	[0,708; 0,997]	0,92	[0,820; 1,000]
2,5 года	0,72	[0,564; 0,919]	0,92	[0,820; 1,000]
3 года	0,64	[0,477; 0,859]	0,92	[0,820; 1,000]

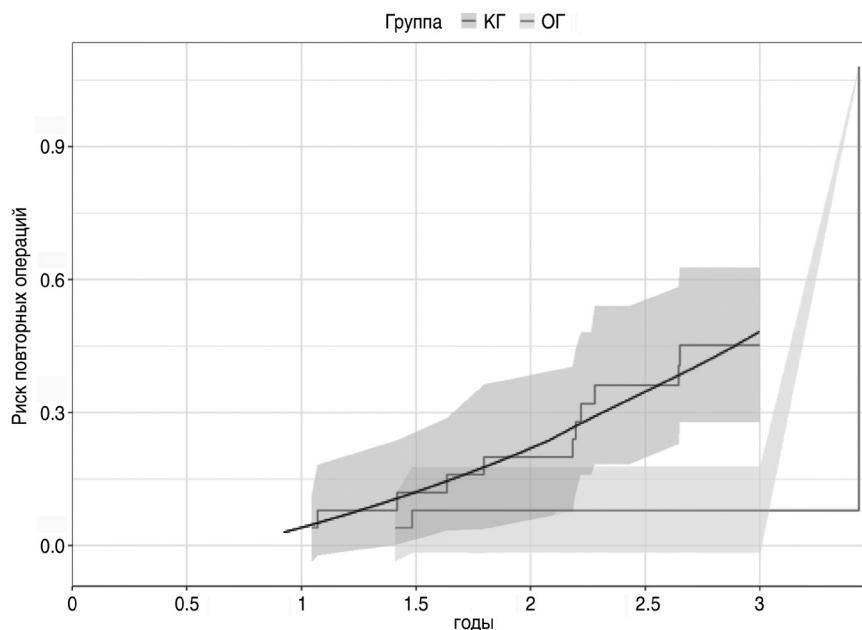


Рисунок 5. Риски первого рецидива в группах

безрецидивного периода составила 0,84 (95 % ДИ: 0,708–0,997). Через 2,5 года отмечено 3 хирургических вмешательства, вероятность безрецидивного периода снизилась до 0,72 (95 % ДИ: 0,564–0,919). Через 3 года отмечено 2 хирургических вмешательства, вероятность безрецидивного периода достигла 0,64 (95 % ДИ: 0,477–0,859).

В ОГ хирургические вмешательства также зарегистрированы через 1,5 года наблюдения, вероятность безрецидивного периода составила 0,92 (95 % ДИ: 0,820–1,000). Через 3 года хирургических вмешательств не наблюдалось, вероятность безрецидивного периода осталась на уровне 0,92 (95 % ДИ: 0,820–1,000).

Риски первого рецидива представлены на рисунке 5.

Полученные данные свидетельствуют о большем безрецидивном периоде в ОГ по сравнению с КГ на протяжении 3-летнего периода наблюдения ($p_{\log-rank} = 0,023$). В КГ риски начинают возрастать через 1 год после опе-

рации и увеличиваются на протяжении всего срока наблюдения. В ОГ повторное хирургическое вмешательство было выполнено почти через полтора года. Далее риск повторной операции оставался неизменным на протяжении 3-х лет наблюдения.

Для оценки влияния метода лечения (группы) и одного из анализируемых клинических параметров был выполнен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Результаты моделирования для разных параметров представлены в таблице 3.

Добавление одного из указанных параметров в модель, в целом, не улучшало исходную модель. Включение в модель числа прооперированных пазух, БА повышало точность оценивания – значения AIC для этих двух моделей оказались немного меньше (78,7 и 78,5 против 79,9 при учете только группы).

Результаты регрессионного анализа Кокса с учетом числа прооперированных пазух и наличия БА представлены в таблицах 4, 5.

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа Кокса

Модель	ОР	ООР	$p_{\text{Вальд}}$	ОР	ООР	$p_{\text{Вальд}}$	Конкордантность	$p_{\text{макс. правд.}}$	p_{ANOVA}^*
Только группа	0,201	5,0	0,040	0,201	5,0	0,0402	0,67	0,019	–
+ число прооперированных пазух	0,189	5,3	0,034	0,796	1,3	0,071	0,75	0,012	0,071
+ возраст	0,190	5,3	0,034	0,979	1,0	0,360	0,69	0,041	0,358
+ пол	0,212	4,7	0,048	0,416	2,4	0,150	0,73	0,024	0,161
+ длительность заболевания	0,193	5,2	0,037	1,020	1,0	0,711	0,68	0,059	0,714
+ число хирургических вмешательств по удалению полипов в анамнезе	0,206	4,9	0,044	1,070	0,9	0,602	0,71	0,055	0,615
+ аллергия на домашнюю пыль	0,212	4,7	0,049	0,597	1,7	0,513	0,68	0,052	0,535
+ аллергия на растения	0,186	5,4	0,036	0,729	1,4	0,650	0,69	0,057	0,657
+ аллергия на животных	0,194	5,1	0,037	0,610	1,6	0,640	0,68	0,057	0,661
+ лекарственная непереносимость	0,206	4,9	0,043	0,420	2,4	0,20	0,70	0,031	0,235
+ хронические риниты	0,205	4,9	0,043	2,160	0,5	0,464	0,69	0,045	0,416
+ АР	0,190	5,3	0,035	0,700	1,4	0,572	0,69	0,054	0,579
+ БА	0,880	5,3	0,033	0,323	3,1	0,063	0,74	0,011	0,065
+ искривление носовой перегородки	0,200	5,0	0,039	0,765	1,3	0,6928	0,69	0,058	0,699

* – сравнение модели с базовой (в модель включена только группа).

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа Кокса с учетом числа прооперированных пазух

Параметр	ОР	ООР	95 % ДИ ОР	95 % ДИ ООР	$p_{\text{Вальд}}$	$p_{\text{пропорц.}}$
ОГ против КГ	0,190	5,3	[0,041; 0,882]	[1,134; 24,564]	0,034	0,025
Число прооперированных пазух	0,796	1,3	[0,622; 1,020]	[0,981; 1,608]	0,071	0,81
Модель (макс. правдоподобие)					0,010	0,52
Конкордантность – 0,75 ± 0,07						

Таблица 5. Результаты регрессионного анализа Кокса с учетом БА

Параметр	ОР	ООР	95 % ДИ ОР	95 % ДИ ООР	$p_{\text{Вальд}}$	$p_{\text{пропорц.}}$
ОГ против КГ	0,188	5,3	[0,041; 0,874]	[1,134; 24,564]	0,033	0,29
Отсутствие БА	0,323	3,1	[0,098; 1,061]	[0,942; 10,2]	0,626	0,17
Модель (макс. правдоподобие)					0,010	0,24
Конкордантность – 0,74 ± 0,06						

Таблица 6. Результаты моделирования Андерсена–Гилла

Параметр	ОР	ООР	95 % ДИ ОР	95 % ДИ ООР	$p_{\text{Вальд}}$	$p_{\text{пропорц.}}$
ОГ против КГ	0,180	5,6	[0,041; 0,798]	[1,253; 24,637]	0,024	0,22
Модель (макс. правдоподобие)					0,008	0,22
Конкордантность – 0,68 ± 0,05						

Таблица 7. Результаты моделирования PWP

Параметр	ОР	ООР	95 % ДИ ОР	95 % ДИ ООР	$p_{\text{Вальд}}$	$p_{\text{пропорц.}}$
ОГ против КГ	0,183	5,5	[0,043; 0,781]	[1,281; 23,392]	0,022	0,22
Модель (макс. правдоподобие)					0,010	0,22
Конкордантность – 0,67 ± 0,06						

Таблица 8. Результаты обратной биномиальной регрессии

Параметр	ОШ	ООШ	95 % ДИ ОР	95 % ДИ ООР	$p_{\text{Вальд}}$
ОГ	0,178	5,6	[0,028; 0,663]	[1,5; 35,714]	0,025

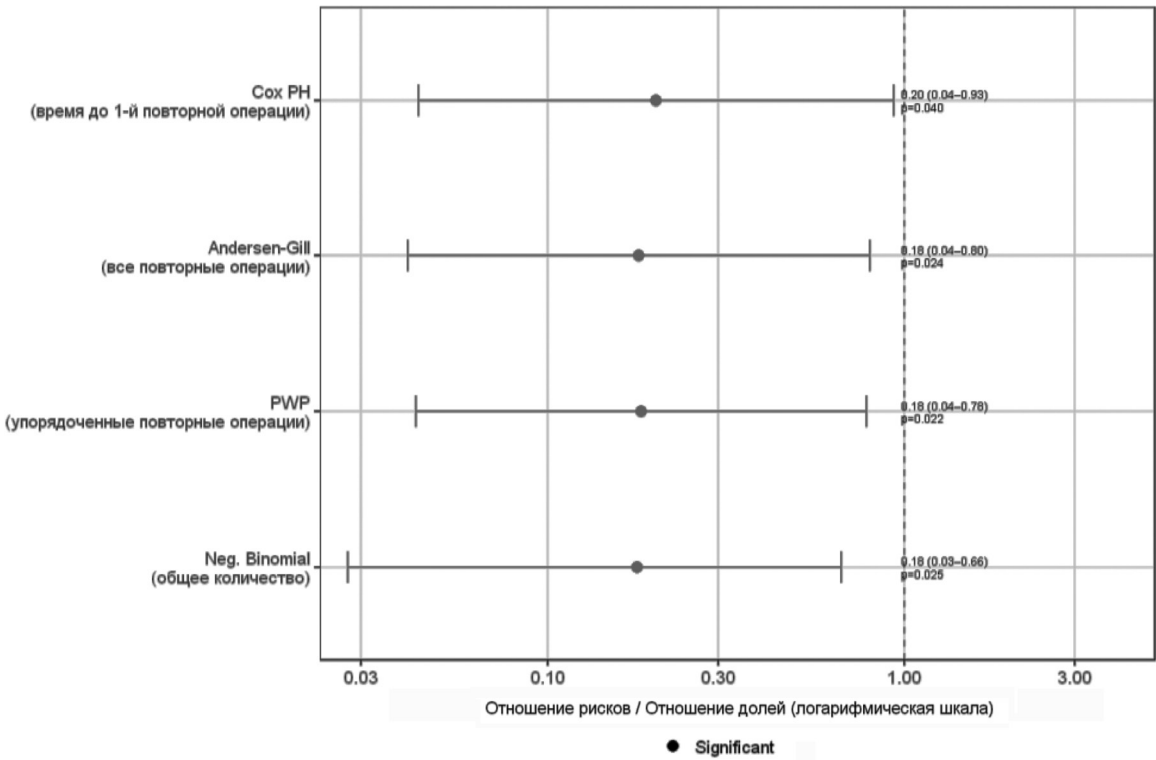


Рисунок 6. Результаты оценок моделей

Тем не менее, эти параметры не оказывали статистически значимого влияния на результаты, поэтому далее включали модели с использованием только группы.

Таким образом, вероятность повторной операции в группе КГ статистически значимо выше (в 5,3 раза) по сравнению с группой ОГ при 3-летнем сроке наблюдения. Доверительный интервал широкий, что обусловлено сравнительно небольшим размером групп и достаточно большим (хоть статистически и незначимым) разбросом значений учитываемых клинических параметров.

В группе КГ у 2 пациентов после первого повторного хирургического вмешательства были выполнены второе, т. е. было 2 повторных хирургических вмешательства. Результаты моделирования Andersen–Gill, PWP и выполнения обратной биномиальной регрессии представлены в таблицах 6–8.

Суммарные результаты оценок представлены на рисунке 6.

На основе полученных данных можно сделать вывод, что риск второй повторной операции в группе КГ по крайней мере на 13 % выше по сравнению с ОГ (в 1,1 раза).

Выводы. При использовании биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в дополнении к стандартному лечению хронического полипозного риносинусита в исследуемых группах частота повторных хирургических вмешательств в течение 3 лет после его использования статистически значимо уменьшилась вероятность повторных операций ($p_{\log\text{-rang}} = 0,023$). Вероятность первой повторной операции в ОГ уменьшилась.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Ha, J. G. Unraveling the Role of Epithelial Cells in the Development of Chronic Rhinosinusitis / J. G. Ha, H. J. Cho // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 18. – P. 14229.
2. Kaboodkhani, R. Achievements and Challenges in Transplantation of Mesenchymal Stem Cells in Otorhinolaryngology / R. Kaboodkhani, D. Mehrabani, F. Karimi-Busheri // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. 2940.
3. Selvarajah, J. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review / J. Selvarajah, A. B. Saim, R. Bt Hj Idrus [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 480.
4. Borzou, B. The Effect of Age and Type of Media on Growth Kinetics of Human Amniotic Fluid Stem Cells / B. Borzou, D. Mehrabani, S. Zare [et al.] // *Biopreserv. Biobank.* – 2020. – Vol. 18. – P. 389–394.
5. Рязанцев, С. В. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания / С. В. Рязанцев, М. А. Будковская, Е. С. Артемьева, Н. Н. Хамгушкеева // *Медицинский совет.* – 2019. – № 20. – С. 13–18. Ryazantsev, S. V. Polipoznyy rinosinusit: osnovnye aspekty protivorecidivnoy terapii i vosstanovleniya nosovogo dyhaniya. [Rhinosinusitis with nasal polyps: main aspects of anti-relapse therapy and recovery of nasal breathing] / S. V. Ryazantsev, M. A. Budkovskaya, E. S. Artemyeva [et al.] // *Meditsinskiy sovet.* – 2019. – № 20. – P. 13–18. – doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-13-18 [In Russian]
6. Chen, Y. S. Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps After Surgery: Risk Factors, Predictive Models, and Treatment Approaches with a Focus on Western and Asian Differences / Y. S. Chen, C. Y. Feng, S. H. Su [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2025. – Vol. 61, № 9. – P. 1620. – doi: 10.3390/medicina61091620.
7. DeConde, A. S. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis / A. S. DeConde, J. C. Mace, J. M. Levy [et al.] // *Laryngoscope.* – 2017. – Vol. 127, № 3. – P. 550–555. – doi: 10.1002/lary.26391.
8. Ниделько, А. А. Особенности риноцитогаммы при клеточной терапии у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / А. А. Ниделько // *Евразийская оториноларингология и аудиология.* – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 292–304. Nidel'ko, A. A. Osobennosti rinocitogrammy pri kletochnoy terapii u pacientov s hronicheskim polipoznym rinosinusitom [Features of rhinocytogram in cell therapy in patients with chronic polypous rhinosinusitis] / A. A. Nidel'ko // *Evrazijskaya otorinolaringologiya i audiologiya.* – 2025. – Vol. 15, № 3. – S. 292–304 [In Russian].
9. Еременко, Ю. Е. Оценка безопасности применения мезенхимальной выстилки для терапии хронического полипозного риносинусита / Ю. Е. Еременко, Э. А. Шулепова, А. А. Ниделько [и др.] // *Лечащий врач.* – 2025. – № 10(28). – С. 11–17. Eremenko, Yu. E., Ocenka bezopasnosti primeneniya mezenhimal'nyh stvolovyh kletok obonyatel'noj vystilki dlya terapii hronicheskogo polipoznogo rinosinusita. [Evaluation of the safety of using olfactory mucosal mesenchymal stem cells for the treatment of chronic polypous rhinosinusitis] / Yu. E. Eremenko, E. A. Shulepova, A. A. Nidel'ko, [et al.] // *Lechashchij Vrach.* – 2025. – № 10 (28). – S. 11–17. – <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.001> [In Russian].
10. Ниделько, А. А. Оценка качества жизни по SNOT-22 при клеточной терапии у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / А. А. Ниделько // *Евразийская оториноларингология и аудиология.* – 2025. – Т. 15, № 4. – С. 495–505. Nidel'ko, A. A. Ocenka kachestva zhizni po SNOT-22 pri kletochnoy terapii u pacientov s hronicheskim polipoznym rinosinusitom [Assessment of quality of life according to SNOT-22 during cell therapy in patients with chronic polypous rhinosinusitis] / A. A. Nidel'ko // *Evrazijskaya otorinolaringologiya i audiologiya.* – 2025. – Vol. 15, № 4. – С. 495–505 [In Russian].

Поступила 02.03.2026 г.