

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ

Савлевич Е.Л.¹, Хайдуков С.В.², Курбачева О.М.³, Бондарева Г.П.³,
Шачнев К.Н.⁴, Симбирцев А.С.^{5, 6}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

³ ФГБУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» ФМБА России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хронический полипозный риносинусит (ПРС) – гетерогенное воспалительное заболевание полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки с дальнейшим повреждением коллагенового каркаса, что приводит к ремоделированию слизистой и образованию полипов. Механизмы его развития до сих пор остаются невыясненными. Для исследования направления патогенетических механизмов проведен анализ показателей клеточного иммунитета у 20 пациентов с ПРС. Наличие двустороннего полипозного риносинусита было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух. Для определения фенотипа заболевания было проведено аллергологическое обследование и анкетирование пациентов, на основании которых пациенты с ПРС были разделены на подгруппы: ПРС + бронхиальная астма; ПРС + непереносимость НПВП; ПРС + атопия. В качестве показателей контрольной группы были использованы результаты 356 практически здоровых лиц. Методом проточной цитометрии в периферической крови определены CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD27⁺, CD45⁺, CD45R0⁺, CD45RA⁺, CD56⁺ и CD127⁺ субпопуляции лимфоцитов. У пациентов с ПРС выявлено повышение числа Т-регуляторных (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low/noneg}) (Treg) лимфоцитов, повышение абсолютного и относительного количества NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) одновременно с резким повышением числа активированных NK (CD8⁺CD3⁻) в 100% случаев, повышение абсолютного числа В-клеток памяти (CD19⁺CD5⁺CD27⁺). При проведении сравнительного анализа иммунологических показателей периферической крови между подгруппами (ПРС + БА; ПРС + непереносимость НПВП; ПРС + атопия) с пациентами ПРС, у которых эта патология отсутствовала, мы констатировали достоверно значимое повышение абсолютного числа НКТ-лимфоцитов (0,22±0,04) и снижение показателя активации Т-клеточного звена, Т-хелперы активированные к Т-клеткам па-

Адрес для переписки:

Савлевич Елена Леонидовна
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21.
Тел.: 8 (985) 145-27-45.
Факс: 8 (499) 140-20-78.
E-mail: savllena@gmail.com

Address for correspondence:

Savlevich Elena L.
Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs
121359, Russian Federation, Moscow,
Marshala Timoshenko str., 21.
Phone: 7 (985) 145-27-45.
Fax: 7 (499) 140-20-78.
E-mail: savllena@gmail.com

Образец цитирования:

Е.Л. Савлевич, С.В. Хайдуков, О.М. Курбачева, Г.П. Бондарева, К.Н. Шачнев, А.С. Симбирцев «Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 731-738. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738

© Савлевич Е.Л. и соавт., 2017

For citation:

E.L. Savlevich, S.V. Khaidukov, O.M. Kurbacheva, G.P. Bondareva, K.N. Shachnev, A.S. Simbirtsev "Characteristics of cellular immune status in the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 731-738. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738

мяти (CD4⁺CD45R0⁺) (24,4±1,72) у пациентов с ПРС с одновременной непереносимостью НПВП. При сравнении иммунологических показателей группы пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и с остальными больными ПРС и пациентов с атопией и без нее статистически значимой разницы, кроме повышения количества эозинофилов, выявлено не было.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, лимфоциты, системный иммунитет, проточная цитометрия, бронхиальная астма, непереносимость НПВП, атопия

CHARACTERISTICS OF CELLULAR IMMUNE STATUS IN THE PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Savlevich E.L.^a, Khaidukov S.V.^b, Kurbacheva O.M.^c, Bondareva G.P.^c, Shachnev K.N.^d, Simbirtsev A.S.^{e, f}

^a Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

^b M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^c National Research Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

^d Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

^e State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

^f Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a heterogeneous inflammatory disease of nasal cavity and paranasal sinuses characterized by inflammatory infiltration of nasal mucosa followed by damage to collagen framework, leading to tissue remodeling and polyp formation. Its pathogenetic mechanisms still remain obscure. To study appropriate trends, an evaluation of cellular immunity indices was carried out in twenty patients with the CRSwNP. Bilateral CRSwNP was clinically confirmed by endoscopic examination of nasal cavity and computed tomography scan of paranasal sinuses. In order to define the clinical phenotype of CRSwNP, allergy skin testing and a specific questioning were performed. As based on results of this study, the patients with CRSwNP were divided into following subgroups: CRSwNP + Asthma; CRSwNP + intolerance to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs); CRSwNP + atopy. Common subpopulations of lymphocytes, such as CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD27⁺, CD45⁺, CD45R0⁺, CD45RA⁺, CD56⁺ and CD127⁺ were detected in peripheral blood using flow cytometry techniques. Immunological data from 356 apparently healthy individuals were used as reference parameters for the control group.

The study has revealed an increase in T regulatory (Treg) cells (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low/none}), elevated absolute or relative amounts of NK cell numbers (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) in parallel to sharply increased numbers of activated NKs (CD8⁺CD3⁻) in 100% of the patients, and higher absolute contents of memory B-cells (CD19⁺CD5⁻CD27⁺) in CRSwNP patients. When performing comparative analysis of immunological characteristics in peripheral blood between different subgroups (CRSwNP + Asthma; CRSwNP + intolerance to NSAIDs; CRSwNP + atopy), and patients with uncomplicated CRSwNP (who didn't have such pathology), we have proven significantly increased numbers of NKT lymphocytes (0.22±0.04), and decreased T lymphocyte activation index, i.e., a ratio of activated T helpers to memory T cells (CD4⁺CD45R0⁺) (24.4±1.72) among CRSwNP patients complicated by intolerance to NSAIDs. When comparing immunological characteristics of the patients with concomitant bronchial asthma to other subgroups, which have CRSwNP, or the patients with/without atopy, we have not detected any statistical differences for immune indexes studied (except elevation of blood eosinophils).

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), systemic immunity, flow cytometry, asthma, NSAIDs-intolerance, atopy

Введение

Хронический полипозный риносинусит (ПРС) – гетерогенное воспалительное заболевание полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки с дальнейшим повреждением коллагенового каркаса, что приводит к ремоделированию слизистой и образованию полипов. В зависимости от формы воспалительного про-

цесса в полипозной ткани доминируют или эозинофилы, или нейтрофилы, реже встречается смешанная микс-форма, где присутствует одинаковое количество этих клеток [10]. Несмотря на то что одновременно во многих странах мира проводятся исследования этого заболевания, создаются регистры и ведутся базы данных пациентов с отслеживанием динамики их клинических симптомов и различных лабораторных показателей,

этиология ПРС и механизмы его развития до сих пор остаются невыясненными. В настоящий момент проходит собирательный этап изучения ПРС, появляется все больше данных, свидетельствующих о неоднородности ПРС [3]. Наиболее популярная классификация разделения эндотипов ПРС в зависимости от поляризации иммунного ответа в сторону Th1- или Th2-лимфоцитов не охватывает все разнообразие развития патологического процесса [11]. Колебания иммунологических параметров в динамике хронического воспаления отражают степень адекватности реакций иммунной системы на патологический процесс, в связи с чем они имеют большое диагностическое и прогностическое значение.

В России проводились немногочисленные исследования клеточного иммунитета у больных ПРС. Выявлено снижение содержания Т-лимфоцитов $CD3^+HLA-DR^+$ и $CD4^+$ и повышение процентного уровня В-лимфоцитов $CD19^+$ [5]. По данным ученых из Челябинска, в группе ПРС также обнаружено снижение Т-лимфоцитов $CD3^+HLA-DR^+$, $CD4^+CD25^+CD127^+$ и абсолютного и относительного количества Т-регуляторных клеток (Treg) $CD4^+CD25^+CD127^-$ с одновременным повышением количества Т-НК-лимфоцитов ($CD3^+CD16^+CD56^+$) [7]. Другая группа авторов указывает на уменьшение уровня абсолютного количества Т-хелперов ($CD4^+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$ клеток). В группе больных с рецидивирующим ПРС с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) отмечали достоверное уменьшение содержания $CD20^+B$ -клеток по сравнению с группой пациентов с ПРС без БА и без рецидивов [6]. В работе исследователей из Казахстана описано повышение цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови при ПРС [4].

Также, по разным отечественным и зарубежным литературным источникам, обнаружена неоднозначная картина изменения количества Т-регуляторных (Treg) $CD4^+CD25^{bright}CD127^{lowtoneg}$ лимфоцитов при ПРС в периферической крови. В работах ряда авторов отмечалось снижение этой популяции Т-лимфоцитов [7, 16]. В другой статье 2016 года не найдено различий уровня Treg между пациентами с ПРС и здоровыми людьми, но отмечено увеличение этих клеток в ткани полипов [14]. Это подтверждает еще одно исследование, где в полипозном материале обнаружено повышение $CD4^+Treg$ и активированных Т-лимфоцитов [15], при этом другие авторы указывают на снижение этих клеток в ткани [13, 17].

Неправильное функционирование системы врожденного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух приводит к тому, что не осуществляется иммунная эксклюзия инфекционных агентов, формируется повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным

инфекциям верхних дыхательных путей, что приводит к хронизации воспалительного процесса [1]. Одними из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунного ответа являются мультифункциональные лимфоциты натуральные киллеры (NK) $CD3^+CD16^+CD56^+$. При их активации посредством экзоцитоза цитотоксических гранул осуществляется лизис пораженных клеток. Одновременно они синтезируют провоспалительные цитокины: интерферон- γ ($IFN\gamma$) и фактор некроза опухоли. В исследовании, проведенном в Южной Корее, у больных с хроническим риносинуситом выявлены дефекты функционирования NK и выявлены сильные обратные корреляционные связи между эозинофилией периферической крови и дисфункцией NK в объеме нарушения экзоцитоза гранул и экспрессии $IFN\gamma$ [12]. Кроме того, при хроническом риносинусите нарушен NK-индуцируемый апоптоз эозинофилов, что увеличивает продолжительность их жизни и способствует персистенции эозинофильного воспаления слизистой околоносовых пазух [11].

Исходя из вышеизложенного, изучение клеточного иммунитета при полипозном риносинусите остается актуальным и интересным с точки зрения исследования направления патогенетических механизмов этого непонятого на данный момент заболевания.

Цель исследования — оценить состояние показателей клеточного иммунитета у пациентов с ПРС, проживающих в Москве и Московской области.

Материалы и методы

Всего обследовано 20 пациентов, страдающих ПРС, средний возраст $46,7 \pm 16,06$ лет, из них 12 женщин и 8 мужчин. Наличие двустороннего полипозного риносинусита было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух. Критериями исключения служили односторонний процесс, присутствие онкозаболеваний, аутоиммунной патологии, генетических синдромов (муковисцидоз, аллергический гранулематозный или эозинофильный ангиит, синдром Чарга—Стросса). Пациенты заполняли анкету, в которой отмечали сведения о национальности, поле, возрасте, продолжительности проживания в регионе, сведения о наследственности, аллергических реакциях, непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), наличии коморбидных заболеваний, продолжительности течения ПРС, количество оперативных вмешательств по поводу ПРС, интервал между ними, эффективность консервативной терапии. Аллергологическое обследование, включающее скарификационные кожные пробы проводилось в отделении брон-

хиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Кровь для исследования брали во время ремиссии. Сравнение показателей проводили в нескольких группах. В качестве показателей контрольной группы были использованы результаты, полученные в аналогичном по технике выполнения исследовании [8], где проанализированы клетки периферической крови 356 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет из различных регионов России. В связи с клинической неоднородностью пациентов с ПРС одновременно проводили сравнительный анализ внутри группы больных ПРС. Для этого пациенты дополнительно были разделены на группу с сопутствующей бронхиальной астмой (9 человек) и без нее, при наличии непереносимости НПВП (11 человек) и при ее отсутствии и с подтвержденной астмией (10 человек) и без нее.

Для иммунологического исследования использовали венозную кровь пациентов Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). Цитометрическое исследование проводили в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Для окрашивания лимфоцитов в данном исследовании были использованы следующие моноклональные антитела (МАТ): CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD27⁺, CD45⁺, CD45R0⁺, CD45RA⁺, CD56⁺ и CD127⁺. МАТ фирмы Beckman Coulter (США) были мечены FITC (изотиоцианатфлуоресцеина), PE (фикоэритрин), PC5 (комплекс PE с цианином-5) и ECD (комплекс PE с техасским красным) [2]. Для удаления эритроцитов пробоподготовку проводили по безотмывочной технологии с использованием следующих лизирующих растворов: OptiLyse C и ImmunoPrep (Beckman Coulter, США). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлюориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США).

Подготовку клеток периферической крови человека (ПКЧ) для многоцветного анализа проводили в соответствии с описанными ранее протоколами [9]. Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности живым лимфоцитам, вводили необходимые логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малому, боковому светорассеянию и CD45. В каждой пробе анализировали не менее 10⁴ лимфоцитов. Абсолютное количество клеток определяли как в одноплатформенной (с помощью реагента Flow Count [Beckman Coulter, США]), так и в двухплатформенной (с использованием результатов гематологического анализатора LH500 [Beckman Coulter, США]) системах.

Математическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS

Statistics 23.0 [2]. Все количественные признаки тестировали на соответствие их распределения нормальному критерию Колмогорова. Все показатели иммунограммы имели небольшую величину коэффициента эксцесса и асимметрии, в связи с чем для их анализа можно использовать методы параметрической статистики. Параметрические данные описаны в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения (\pm).

Результаты

В таблице 1 представлены данные показателей клеточного иммунитета периферической крови пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и группы практически здоровых людей. Исследования показали статистически значимое повышение абсолютного и процентного количества Т-регуляторных (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{lowtoneg}), абсолютного и относительного числа активированных CD3⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, абсолютного количества НКТ-лимфоцитов (CD16⁺CD56⁺CD3⁺) и В-клеток памяти (CD19⁺CD25⁺CD27⁺) у больных, страдающих ПРС. Также обнаружен рост абсолютного (0,25 \pm 0,14) и относительного (10,94 \pm 5,12) количества активированных натуральных киллеров (CD3⁺CD8⁺) и натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) при назальном полипозе относительно здоровых людей. Статистически значимых различий показателей цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), общих В-лимфоцитов CD3⁺CD25⁺ и общих Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) и общего и процентного содержания лимфоцитов между группами не найдено.

Обсуждение

В результате проведенного анализа различия иммунологических показателей между группой пациентов с ПРС и здоровыми людьми выявлено повышение числа Т-регуляторных (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{lowtoneg}) (Treg) лимфоцитов (табл. 1), которые оказывают супрессирующее воздействие на эффекторные клетки адаптивного иммунного ответа как непосредственно при прямом контакте между клетками, так и через секрецию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и интерлейкина-10 (IL-10). Доказано, что дефекты неправильного функционирования системы врожденного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух приводят к тому, что не осуществляется иммунная эксклюзия инфекционных агентов, формируется повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей, что является предпосылками развития хронического риносинусита, в том числе полипозного [1]. Наряду с этим, при ПРС выявлено повышение абсолютного и относительного ко-

ТАБЛИЦА 1. ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПРС И ГРУППЫ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ, СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ И СРЕДНЕЕ КВАДРАТИЧНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ (\pm)
TABLE 1. CHARACTERISTICS OF CELLULAR IMMUNE STATUS IN PERIPHERAL BLOOD OF THE PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPS, MEAN AND STANDARD DEVIATION (\pm)

Показатели	Пациенты с ПРС Patients with CRSwNP		Контрольная группа (практически здоровые люди) Control group (healthy people)	
	Относительное количество клеток The relative number of cells (%)	Абсолютное количество клеток The absolute number of cells ($\times 10^9/L$)	Относительное количество клеток The relative number of cells (%)	Абсолютное количество клеток The absolute number of cells ($\times 10^9/L$)
Лейкоциты White blood cells	–	7,32 \pm 2,29	–	4,0-8,8
Лимфоциты Lymphocytes	33,65 \pm 9,72	2,40 \pm 0,78	19-37	1,0-4,8
Эозинофилы Eosinophils	4,53 \pm 2,50	0,32 \pm 0,2	0-5	0-0,2
В-клетки общие B-cells (CD3 \cdot CD19 $^+$)	10,11 \pm 2,79	0,25 \pm 0,12	7-17	0,111-0,376
В-клетки памяти Memory B cells (CD19 $^+$ CD5 \cdot CD27 $^+$)	2,95 \pm 1,23	0,07 \pm 0,04*	1,8-6,8	0,012-0,040
В-клетки памяти (CD19$^+$CD5\cdotCD27$^+$) от общих В-клеток Memory B-cells (CD19 $^+$ CD5 \cdot CD27 $^+$) from total B cells	28,97 \pm 10,31	0,07 \pm 0,04*	30-40	0,012-0,040
NK (LGL) (CD3 \cdot CD16 $^+$ CD56 $^+$)	19,70 \pm 6,44*	0,47 \pm 0,21*	8-17	0,123-0,369
NK активированные Activated NK cells (CD3 \cdot CD8 $^+$)	10,94 \pm 5,12	0,25 \pm 0,14*	1-3	0,23-0,369
NKT-клетки NKT cells (CD16 $^+$ CD56 $^+$ CD3 $^+$)	9,28 \pm 6,15	0,16 \pm 0,13*	0,5-6	0,007-0,165
Регуляторные Т-клетки Regulatory T cells (CD4 $^+$ CD25 $^{\text{bright}}$ CD127 $^{\text{low to neg}}$)	8,76 \pm 1,65*	0,14 \pm 0,06*	2-6	0,009-0,078
Т-клетки активированные Activated T cells (CD3 $^+$ CD25 $^+$)	16,05 \pm 4,55*	0,26 \pm 0,13*	0,5-6	0,007-0,165
Т-клетки общие T cells (CD3 $^+$ CD19 $^-$)	68,43 \pm 6,22	1,65 \pm 0,57	61-85	0,946-2,079
Т-хелперы T helper cells (CD3 $^+$ CD4 $^+$)	41,26 \pm 6,53	0,68 \pm 0,31	35-55	0,576-1,336
Т-хелперы наивные Naive T-helper (CD4 $^+$ CD45RA $^+$)	16,58 \pm 7,93	0,27 \pm 0,13	20-40	0,272-1,123
Т-хелперы активированные и Т-памяти Activated T-helpers and memory T cells (CD4 $^+$ CD45RO $^+$)	26,77 \pm 6,18	0,18 \pm 0,09	5-25	0,068-0,702

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Показатели	Пациенты с ПРС Patients with CRSwNP		Контрольная группа (практически здоровые люди) Control group (healthy people)	
	Относительное количество клеток The relative number of cells (%)	Абсолютное количество клеток The absolute number of cells ($\times 10^9/L$)	Относительное количество клеток The relative number of cells (%)	Абсолютное количество клеток The absolute number of cells ($\times 10^9/L$)
Т цитотоксические Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	27,25±7,53	0,45±0,19	19-35	0,372-0,974
Индекс соотношения Th/T цитотоксические (относительные единицы) Ratio index (Th/Cytotoxic T cells)	1,69±0,85		1,5-2,6	

Примечание. * – выборки достоверно отличаются ($p < 0,05$).

Note. *, the groups are significantly different at the level of $p < 0.05$.

личества НК (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) одновременно с резким повышением числа активированных НК (CD8⁺CD3⁻) в 100% случаев. Мы предположили, что увеличение количества НК можно объяснить дефектом их функционирования. В то же время обнаруженный нами рост относительного числа НКТ-клеток (CD16⁺CD56⁺CD3⁺), вероятно, имеет место быть за счет включения компенсаторных механизмов при недостаточности функционирования НК. Все это также создает возможности персистенции воспалительного процесса и затруднение элиминации инфекционных агентов из верхних дыхательных путей. Кроме того, при анализе в 100% случаев было повышено количество активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺), которое можно объяснить постоянным напряжением иммунного ответа из-за перманентного триггерного раздражения инфекционными агентами слизистой околоносовых пазух. Также отмечено повышение абсолютного количества В-клеток памяти (CD19⁺CD5⁻CD27⁺).

Для понимания механизмов формирования разных фенотипов ПРС нами проведен сравнительный анализ между разными группами пациентов с ПРС. Были выделены подгруппы: ПРС + БА; ПРС + непереносимость НПВП; ПРС + атопия, показатели крови которых сравнивали с остальными пациентами ПРС. Мы констатировали достоверно значимое повышение абсолютного числа НКТ-лимфоцитов (0,22±0,04) и снижение показателя активации Т-клеточного звена Т-хелперы активированные к Т-клеткам памяти (CD4⁺CD45R0⁺) (24,4±1,72) у пациентов с ПРС с одновременной непереносимостью НПВП по сравнению с больными ПРС, толерантными к противовоспалительным препаратам, у которых показатели НКТ – 0,09±0,01,

Т-хелперов, активированных к Т-клеткам памяти – 26,68±1,91. При сравнении иммунологических показателей группы пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и с остальными больными ПРС и пациентов с атопией и без нее статистически значимой разницы, кроме повышения количества эозинофилов выявлено не было.

Выводы

1. У больных ПРС выявлено статистически значимое повышение числа Т-регуляторных (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low/noneg}) (Treg) лимфоцитов, повышение абсолютного и относительного количества НК (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) одновременно с резким повышением числа активированных НК (CD8⁺CD3⁻) в 100% случаев и повышение абсолютного числа В-клеток памяти (CD19⁺CD5⁻CD27⁺).

2. Не выявлено существенного отличия показателей клеточного иммунитета в периферической крови между различными фенотипами больных ПРС (наличие БА, непереносимости НПВП и атопии), кроме значимого повышения абсолютного числа НКТ-лимфоцитов и снижения показателя активации Т-клеточного звена Т-хелперы, активированные к Т-клеткам памяти (CD4⁺CD45R0⁺), у пациентов с ПРС с одновременной непереносимостью НПВП.

3. Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности исследования показателей системного клеточного иммунитета у больных с хроническим полипозным риносинуситом при составлении персонализированной тактики ведения и лечения пациентов и определении долгосрочного прогноза течения заболевания.

Список литературы / References

1. Егоров В.И., Савлевич Е.Л. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения // Альманах клинической медицины, 2016. Т. 44, № 7. С. 850-856. [Egorov V.I., Savlevich E.L. The role of innate immunity in the development of chronic rhinosinusitis and perspectives of its conservative management. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2016, Vol. 44, no. 7, pp. 850-856. (In Russ.)]
2. Герасимов А.Н., Морозова Н.И. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2015. Т. 5, № 84. С. 6-12. [Gerasimov A.N., Morozova N.I. Parametric and nonparametric methods in medical statistics. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2015, Vol. 5, no. 84, pp. 6-12. (In Russ.)]
3. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению // Вестник оториноларингологии, 2015. Т. 80, № 4. С. 107-111. [Kozlov V.S., Savlevich E.L. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. *Vestnik otorinolaringologii*, 2015, Vol. 80, no. 4, pp. 107-111. (In Russ.)]
4. Кудайбергенова С.Ф., Ногаев Н., Камалбеков А. Цитокиновый профиль при полипозном риносинусите // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2013. Т. 1, № 4. С. 154-155. [Kudaybergenova S.F., Nogaev N., Kamalbekov A. The cytokine profile in polypoid rhinosinusitis. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of the Kazakh National Medical University*, 2013, Vol. 1, no. 4, pp. 154-155. (In Russ.)]
5. Лаптева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В. Особенности иммунного статуса и назального микробиоценоза при полипозном риносинусите и астматической триаде // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 6. С. 563-568. [Lapteva A.M., Kolenchukova O.A., Smirnova S.V. Immune parameters and nasal microflora in patients with polypoid rhinosinusitis and asthmatic triad. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 6, pp. 563-568. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-563-568.
6. Магомедова К.М., Саидов М.З., Давудов Х.Ш., Климова С.В., Будихина А.С., Нажмудинов И.И. Взаимосвязь состояния системного и местного адаптивного иммунитета с рецидивами при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология, 2009. Т. 6, № 43. С. 60-66. [Magomedova K.M., Saidov M.Z., Davudov Kh.Sh., Klimova S.V., Budikhina A.S., Nazhmudinov I.I. Relation with condition of systemic and local adaptive immunity with relapses at polypous rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2009, Vol. 6, no. 43, pp. 60-66. (In Russ.)]
7. Семенов М.В., Зурочка А.В., Зурочка В.А. Изменение количества Т-регуляторных клеток у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом на фоне лечения назальными топическими глюкокортикостероидами // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 3. С. 233-238. [Semenov M.V., Zurochka A.V., Zurochka V.A. Quantitative changes of T-regulatory cells in patients with polypous rhinosinusitis treated by nasal glucocorticosteroids. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 233-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-233-238.
8. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 2-3. С. 227-238. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolian Areg A., Chereshev V.A. Major and lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values, as assayed by multi-colour cytometry. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 2-3, pp. 227-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
9. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 4. С. 974-992. [Khaidukov S.V., Baydun L.V., Zurochka A.V., Totolian Areg A. The standardised technique: «Study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry». *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)]
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wangde Y., Wormald P.J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012, Vol. 50, no. 1, pp. 1-12.
11. Kim J.H., Choi G.E., Lee B.J., Kwon S.W., Lee S.H., Kim H.S., Jang Y.J. Natural killer cells regulate eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Sci Rep.*, 2016, Vol. 6, 27615. doi: 10.1038/srep27615.
12. Kim J.H., Kim G.E., Cho G.S., Kwon H.J., Joo C.H., Kim H.S., Jang Y.J. Natural killer cells have impaired effector functions. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 10, e77177. doi: 10.1371/journal.pone.0077177.
13. Kim Y.M., Munoz A., Hwang P.H., Nadeau K.C. Migration of regulatory T cells toward airway epithelial cells is impaired in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 137, no. 1, pp. 111-121.
14. Miljkovic D., Psaltis A., Wormald P.J., Vreugde S. T regulatory and Th17 cells in chronic rhinosinusitis with polyps. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2016, Vol. 6, no. 8, pp. 826-834.

15. Pant H., Hughes A., Schembri M., Miljkovic D., Krumbiegel D. CD4(+) and CD8(+) regulatory T cells in chronic rhinosinusitis mucosa. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2014, Vol. 28, no. 2, pp. 83-89.
16. Sharma S., Watanabe S., Sivam A., Wang J., Neuwirth S.J., Perez R.L., de Tineo M., Baroody F.M., Naclerio R.M., Pinto J.M. Peripheral blood and tissue T regulatory cells in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2012, Vol. 26, no. 5, pp. 371-379.
17. van Bruaene N., Perez-Novo C.A., Basinski T.M., van Zele T., Holtappels G., de Ruyck N., Schmidt-Weber C., Akdis C., van Cauwenberge P., Bachert C., Gevaert P. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 1435-1441.

Авторы:

Савлевич Е.Л. — д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Хайдуков С.В. — д.б.н., старший научный сотрудник отдела «Научно-инновационный центр Технопарк» ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», Москва, Россия

Курбачева О.М. — д.м.н., профессор, заведующая отделением «Бронхиальная астма» ФГБУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» ФМБА России, Москва, Россия

Бондарева Г.П. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения «Бронхиальная астма» ФГБУ «Государственный научный центр „Институт иммунологии“» ФМБА России, Москва, Россия

Шачнев К.Н. — аспирант кафедры оториноларингологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Симбирцев А.С. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по науке ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, кафедра иммунологии, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Savlevich E.L., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Khaidukov S.V., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Division “Research and Innovation Center Technopark”, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Kurbacheva O.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, The Bronchial Asthma Department, National Research Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Bondareva G.P., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, The Bronchial Asthma Department, National Research Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Shachnev K.N., Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Simbirtsev A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Deputy Director, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency of Russia; Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Department of Immunology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 19.04.2017
Отправлена на доработку 02.05.2017
Принята к печати 21.06.2017

Received 19.04.2017
Revision received 02.05.2017
Accepted 21.06.2017