

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Савлевич Е.Л.¹, Зурочка А.В.^{2,3}, Хайдуков С.В.⁴

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

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

⁴ ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Большинство пациентов страдает полипозным риносинуситом (ПРС) всю жизнь с рецидивом 50–60% в течение 18 месяцев после операции. Являясь хроническим персистирующим воспалительным заболеванием, ПРС влияет на состояние всего организма, в том числе на системный иммунитет. Ранее методом проточной цитометрии нами было выявлено увеличение NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), активированных NK (CD8⁺CD3⁺), NKT-клеток (CD16⁺CD56⁺CD3⁺), Т-регуляторных (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low to neg}) и активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺) у всех пациентов с ПРС при отсутствии разницы между разными фенотипами. Был проведен анализ состояния клеточного системного иммунитета в зависимости от клинического течения и эффективности консервативной терапии. Пациенты были разделены на 3 группы. Срок наблюдения – 1 год. 1 группа – пациенты с положительной динамикой, при регрессе или уменьшении степени носовых полипов, 2 группа – степень выраженности полипов оставалась на том же уровне, 3 группа – степень распространенности полипов была выше, чем год назад.

В 3 группе с агрессивным ростом полипов и низким эффектом терапии наблюдалось снижение количества Treg, NKT-клеток, NK и активированных NK, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), активированных Т-клеток, что свидетельствовало об истощении клеточного системного иммунитета на фоне постоянного присутствия персистирующего продуктивного воспаления слизистой.

Во 2 группе наблюдалось увеличение общего количества лимфоцитов, общих, активированных Т-клеток, Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов, NK- и NKT-клеток. Одновременно отмечается снижение абсолютного количества активированных NK, несмотря на рост NK,

Адрес для переписки:

Савлевич Елена Леонидовна
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.
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 at the Department for Presidential Affairs
121359, Russian Federation, Moscow, M. Timoshenko str., 19, bldg 1A.
Phone: 7 (985) 145-27-45.
Fax: 7 (499) 140-20-78.
E-mail: savllena@gmail.com

Образец цитирования:

Е.Л. Савлевич, А.В. Зурочка, С.В. Хайдуков «Характер изменения клеточной составляющей иммунной системы у больных полипозным риносинуситом в зависимости от эффективности проводимой терапии» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 715-724. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-715-724

© Савлевич Е.Л. и соавт., 2019

For citation:

E.L. Savlevich, A.V. Zurochka, S.V. Khaidukov "Characteristics of cellular compartment changes of immune system in the patients with chronic polypous rhinosinusitis depend on efficiency of drug therapy", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 715-724. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-715-724

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-715-724

что предполагает нарушение механизма их активации и компенсацию этого состояния ростом НКТ- и цитотоксических Т-лимфоцитов. Одновременно наблюдается увеличение абсолютного числа Treg, что вызывает супрессию действием эффекторных клеток адаптивного иммунного ответа, способствует неполной элиминации инфекционных агентов и перманентному неполноценному течению воспалительного процесса.

Хронический воспалительный процесс при ПРС влияет на системный клеточный иммунитет в зависимости от тяжести течения заболевания.

Максимальное напряжение системного клеточного иммунитета выявлено у пациентов, нуждающихся в постоянной медикаментозной терапии.

При агрессивном течении ПРС и отсутствии эффекта консервативного лечения уменьшается абсолютное число эффекторных клеток и количество Treg, что объясняет неэффективность иммунной регуляции воспалительного процесса и лечебных мероприятий у этих пациентов.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, стандартная консервативная терапия, лимфоциты, системный иммунитет, проточная цитометрия, CD-маркеры

CHARACTERISTICS OF CELLULAR COMPARTMENT CHANGES OF IMMUNE SYSTEM IN THE PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS DEPEND ON EFFICIENCY OF DRUG THERAPY

Savlevich E.L.^a, Zurochka A.V.^{b,c}, Khaidukov S.V.^d

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

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^c South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

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

Abstract. Despite numerous attempts to control the course of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) by means of pharmacological treatment and new surgical approaches, the majority of patients experience lifelong persistence of this disorder, at recurrence rates of 50-60% within 18 months after surgical treatment. Since CRSwNP is a chronic persistent inflammatory process, it affects the entire body condition, including the state of systemic immune response. An elevation of NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), activated NK (CD8⁺CD3⁻), NKT cells (CD16⁺CD56⁺CD3⁺), Treg (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low to neg}) cells and activated T-lymphocytes (CD3⁺CD25⁺) was revealed elsewhere among all the patients with CRSwNP, using a flow cytometry method. There was no difference between various disease phenotypes. We analyzed the status of cellular component of systemic immunity, dependent on clinical course of the disease and efficiency of the administered therapy of CRSwNP. The patients were divided into three subgroups. The follow-up period was 1 year. The first group comprised the patients who showed positive dynamics after conservative therapy, resulting into regression of nasal polyps and their grade than a year ago. The second group included the patients in whom the size of polyps remained the same. The third group included the patients with higher incidence of nasal polyps than a year ago.

We have shown a decrease of Treg, NKT cells, NK and activated NK, cytotoxic T-lymphocytes (CD3⁺CD8⁺), activated T-cell numbers in clinical group 3 with aggressive growth of polyps and low effect of standard therapy, which may cause deterioration of the immune system cellular populations, accompanied by presence of persistent productive inflammatory process of nasal cavity and paranasal sinuses. In the second group, a significant elevation of total lymphocyte number, total and activated T cells, T helpers (CD3⁺CD4⁺), cytotoxic T lymphocytes, NK and NKT cells was shown. Meanwhile, a decrease in absolute number of activated NK was observed despite the NK growth. Therefore, we can assume that the mechanism of their activation was disturbed and compensated by production of NKT cells and cytotoxic T lymphocytes. Moreover, we have shown in this group that the absolute number of Treg cells is increased; and these cells had a suppressive influence on

effector cells of adaptive immune response, thus inducing incomplete elimination of infectious agents, which contribute to permanent incomplete course of inflammatory process.

Chronic inflammatory process in CRSwNP affects systemic cellular immunity depending on the morbidity characteristics in the course of pathological process. The maximal intensity of systemic cellular immunity is observed in the group of patients that require permanent basic drug therapy. In case of aggressive CRSwNP and failure of standard drug therapy, we observed a decrease in absolute numbers of effector cells, along with decreased Treg lymphocyte numbers which may explain inefficient immune regulation of inflammatory process and medical interventions in this group of patients.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), standard drug therapy, lymphocytes, systemic immunity, flow cytometry, CD cellular markers

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) – хронический воспалительный процесс слизистой оболочки носа и ОНП, который характеризуется агрессивной клеточной инфильтрацией и ремоделированием слизистой и в который вовлечено большое количество разнообразных клеточных элементов, таких как эпителиальные клетки, лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы и нейтрофилы, которые совместно с другими структурами слизистой вырабатывают различные медиаторы воспаления, включая цитокины, хемокины и иммуноглобулины [13]. Современные методы лечения ПРС, с одной стороны, имеют цель снизить интенсивность клинических признаков ПРС в виде нарушения носового дыхания, заложенности носа, выделений из носа или стекающих по задней стенке глотки, чувства давления или боли в лицевой области и снижения обоняния. С другой стороны, они направлены на увеличение временного отрезка между хирургическими вмешательствами в связи с регрессированием или стабилизацией процесса роста полипов. Но несмотря на многочисленные попытки контроля заболевания различными методами консервативного и оперативного лечения, которые постоянно совершенствуются по мере разработки новых лекарственных препаратов фармацевтической промышленностью и модернизации техники хирургических подходов, большинство пациентов продолжают страдать от ПРС всю свою жизнь [16]. В течение 18 месяцев после оперативного вмешательства рецидив ПРС, несмотря на проводимую стандартную медикаментозную терапию, составляет 50-60% [11]. При анализе когорты пациентов, поступивших на повторную операцию, бронхиальная астма (БА) была в 73,3%, а непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) – в 53,5% [20].

По уровню качества жизни ПРС сравним или ниже показателей при других хронических изнурительных заболеваниях, включая застойную сердечную недостаточность, стенокардию, хроническую обструктивную болезнь легких [17].

При наличии коморбидной патологии в виде БА, атопии и непереносимости НПВС он оказывает негативное влияние на течение патологических процессов разных отделов дыхательных путей [18], является фактором риска развития эссенциальной гипертензии [1], поэтому не вызывает сомнений необходимость изучения возможных биомаркеров с целью составления прогноза течения заболевания и подбора наиболее эффективного способа лечения каждого пациента.

В отношении ПРС остается нерешенным множество вопросов. Нет современной подробной классификации, не определены единые диагностические параметры для разных эндотипов и фенотипов заболевания и конкретных схем их консервативного лечения, не понятна роль микробиома в его развитии, нет ясного понимания патогенеза разных эндотипов ПРС. Все это приводит к тому, что у больных сложно определить ключевые молекулы для разработки таргетной терапии [14]. Также остаются неизвестными факторы, связанные с риском рецидива ПРС. Коморбидные состояния могут взаимно отягощать течение патологических процессов. Интенсивное эозинофильное воспаление слизистой верхних дыхательных путей и повышенный уровень локальных маркеров Th2-иммунного ответа считаются предикторами более тяжелого течения ПРС [19]. В соответствии с текущими рекомендациями, для лечения ПРС хорошую доказательную базу имеют только интраназальные кортикостероиды (иГКС), короткие курсы системных глюкокортикостероидов и ирригационная терапия [13]. Контроль проводимой терапии при ПРС измеряется степенью выраженности клинических проявлений, что отражает субъективную характеристику пациентами своего уровня качества жизни, и степень распространенности полипозного процесса при эндоскопическом осмотре полости носа, который позволяет объективно оценить динамику патологического процесса на фоне медикаментозной терапии [4]. Положительный ответ на глюкокортикостероиды при ПРС варьирует от 50 до 80%, эти препараты более

эффективны при интенсивном эозинофильном воспалении Th2-типа [8,14].

Комбинация хирургического вмешательства и фармакотерапии также не всегда в состоянии контролировать прогрессирование заболевания и его симптомы в связи с тем, что ПРС представляет собой целый комплекс патологических процессов, объединенных единым симптомом – наличием полипов в полости носа и ОНП, поэтому единый подход к консервативному и оперативному лечению этого заболевания невозможен [15]. Так как эндоскопия полости носа, компьютерная томография околоносовых пазух (КТ ОНП) и выявление жалоб пациента ОНП позволяют лечащему врачу только оценить степень тяжести заболевания, эти методы не позволяют сделать выводы о механизме воспалительного процесса слизистой оболочки носа и ОНП у отдельного пациента, чтобы сделать выбор в сторону стандартной фармакотерапии, хирургического подхода или возможного применения биологических препаратов в будущем. Определение эндотипов ПРС оптимизирует эффективность лечения, что снизит ненужные расходы, поможет избежать необходимости повторных вмешательств и снизить риск рецидивов, что соответствует концепции персонализированной медицины [10]. Для определения эндотипов ПРС в настоящее время распространены несколько разных подходов: 1) определение уровня цитокинов в сыворотке и в полипах; 2) определение содержания эозинофилов в крови и полипах; 3) определение IgE в крови и полипах [12]. Правильное выявление того или иного эндотипа позволит понять направление изменений местного и системного иммунного ответа больного, составить клинический прогноз и, учитывая активное проведение клинических испытаний антицитокиновых препаратов при ПРС, сформировать основу для принятия терапевтических решений, особенно при невосприимчивости пациента к проводимой стандартной терапии [14]. Биологическая таргетная терапия обладает целенаправленным воздействием на конкретный биологический субстрат (определенные рецепторы или другие клеточные мишени, конкретные цитокины и т.д.). В отличие от традиционных лекарственных средств таргетная терапия, ввиду своей высокой специфичности, позволяет более точно модулировать воспалительный процесс в каждом конкретном случае [4]. Проблема заключается в том, что эти методы требуют целенаправленного индивидуального подбора, основанного на выявлении пациентов с соответствующим эндотипом, что подводит к необходимости разработки диагностических маркеров идентификации определенных эндотипов ПРС и, в зависимости от результата, составления новых алгоритмов ведения пациентов.

В последнее время окончательно сформировалось мнение, что при ПРС ориентирами течения патологического процесса в настоящее время служит состояние именно локального иммунитета. Принимая во внимание доступность расположения органов-мишеней, это представляется удобным во всех отношениях. Тем не менее ПРС является хроническим персистирующим воспалительным заболеванием, что не может не отражаться на состоянии всего организма, в том числе на состоянии системного иммунитета [2]. Также следует иметь в виду, что применение топических кортикостероидов на слизистую носовой полости может изменять параметры иммунной системы крови [8]. Проведя собственные исследования показателей работы системного клеточного иммунитета методом проточной цитометрии, мы выявили увеличение абсолютного и относительного количества NK ($CD3^+CD16^+CD56^+$) одновременно с резким повышением числа активированных NK ($CD8^+CD3^-$) и NKT-клеток ($CD16^+CD56^+CD3^+$). Наряду с этим у пациентов наблюдается рост абсолютного и относительного количества активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$), что позволяет сделать предположение о напряженном состоянии иммунного ответа из-за постоянного раздражения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух различными триггерами, в том числе инфекционного происхождения, что логично при хроническом гиперпластическом воспалительном процессе. А повышение абсолютного и относительного количества Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low\ to\ neg}$), которые своим супрессивным действием на эффекторные клетки адаптивного иммунного ответа способствуют неполной элиминации инфекционных агентов, усугубляет их персистенцию на слизистой носа и околоносовых пазух (ОНП) и содействует неполноценному течению воспаления при этой патологии [6]. Проведенный нами сравнительный анализ показателей клеточного системного иммунитета между группами пациентов с разными фенотипами ПРС (с сопутствующей БА, атопией и без коморбидной патологии) не выявил статистически значимой разницы между группами [7]. Также мы не получили достоверных отличий при сравнении групп в зависимости от степени отклонения показателей значений натуральных киллеров ($CD3^+CD16^+CD56^+$), активированных натуральных киллеров ($CD3^+CD8^+$) и Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+CD127^+$) от нормы [5]. Поэтому в настоящем исследовании мы разделили всех пациентов на группы, в зависимости от эффективности проводимой стандартной терапии, и проанализировали состояние клеточного иммунитета в каждой группе.

Цель исследования – провести анализ состояния клеточного системного иммунитета в зависимости от клинического течения и эффективности проводимой терапии полипозного риносинусита.

Материалы и методы

За период 2016-2017 гг. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МНИКИ) было обследовано 60 пациентов (31 женщин и 29 мужчин) с двусторонним полипозным риносинуситом в период ремиссии. Средний возраст пациентов $46,9 \pm 14,1$ лет. Наличие двустороннего полипозного риносинусита было подтверждено эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии ОНП. Критериями исключения служили односторонний процесс, наличие онкологической, аутоиммунной патологии, генетических синдромов (муковисцидоз, аллергический гранулематозный или эозинофильный ангиит, синдром Чарга–Стросса).

Для изучения системного клеточного иммунитета в венозной крови применялся метод проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (BeckmanCoulter, США). Для окрашивания лимфоцитов использовались моноклональные антитела (МАТ): CD3, CD4, CD8, CD 16, CD19, CD 25, CD27, CD45, CD45R0, CD45RA, CD56 и CD127. МАТ фирмы Beckman Coulter (США) были мечены FITC (изотиоцианат флуоресцеина), PE (фикоэритрин), PC5 (комплекс PE с цианином-5) и ECD (комплекс PE с техасским красным). Безотмывочную технологию для удаления эритроцитов проводили с использованием лизирующих растворов: OptiLyse C и ImmunoPrep (BeckmanCoulter, США). В каждой пробе анализировали не менее 10 лимфоцитов. Абсолютное количество клеток определяли как в одноплатформенной, так и в двухплатформенной (с использованием FlowCount (Beckman Coulter, США) и гематологического анализатора LH500 (Beckman Coulter, США)) системах [3, 9].

Все исследуемые пациенты находились под наблюдением в течение 18 месяцев, каждые 3 месяца проводился регулярный эндоскопический осмотр пациентов. После оперативного лечения всем пациентам были назначены иГКС мометазона фуоат в виде спрея в дозе по 100 мг в каждую половину носа 2 раза в сутки (суточная доза 400 мкг) и ирригационная терапия слизистой полости носа. При наличии коморбидной патологии одновременно аллерголог осуществлял лечение БА и аллергического ринита. Через 5-6 месяцев был проведен эндовидеоскопический осмотр полости носа, где была зафиксирована степень распространенности полипозного про-

цесса, что было принято за начальную точку контроля эффективности консервативного лечения. После этого в течение 12 месяцев при регулярных осмотрах проводилась коррекция базовой терапии ПРС. Если через 3 месяца рецидива полипов не наблюдалось, прекращался прием иГКС. Если наблюдался агрессивный рост полипов, суточную дозу иГКС увеличивали до 800 мкг. Системная кортикостероидная терапия пациентам не проводилась. Через 12 месяцев также определили степень распространенности полипов полости носа, после чего на основании оценки эффективности проводимого лечения пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с положительной динамикой на фоне консервативной терапии. При осмотре полипов полости носа не наблюдалось или степень их выраженности была меньше, чем год назад. Во 2 группу вошли пациенты, у которых год назад полипозная ткань в полости носа была в наличии, и на фоне лечения через год их состояние оставалось на том же уровне выраженности. В третью группу вошли пациенты, у которых степень распространенности полипов полости носа была выше, чем год назад.

Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0. Все показатели иммунограммы имели небольшую величину коэффициента эксцесса и асимметрии, в связи с чем для их анализа использовали методы параметрической статистики. Данные описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (в скобках) (\pm). Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей системного клеточного иммунитета между группами с разным эффектом консервативной терапии выявлены статистически значимые различия, представленные в таблице 1. По абсолютному количеству лимфоцитов наблюдалась достоверная разница между всеми исследуемыми нами группами, с максимальным повышением во 2 группе и минимальным количеством в третьей группе. У пациентов 1 группы с положительной динамикой на фоне консервативной терапии наблюдались нормальные значения абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), у 2 группы, где на фоне лечения полипозный процесс не прогрессировал, но вместе с тем не отмечалось уменьшения размеров полипозной ткани, этот показатель был достоверно выше по сравнению с другими группами. В третьей группе, где на фоне стандартной консервативной терапии продолжался активный рост полипов, абсолютное количество $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов было

ТАБЛИЦА 1. ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПРС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ, 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 DEPENDING ON THE EFFECTIVENESS OF DRUG THERAPY, MEAN AND STANDARD DEVIATION (\pm)

Показатели клеточного иммунитета Characteristics of cellular immune status	1 группа Group 1	2 группа Group 2	3 группа Group 3	Все пациенты с ПРС All patients with CRSwNP	Контрольная группа Control group
Регуляторные Т-клетки Regulatory T cells (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low to neg}) $\times 10^9$	0,14 \pm 0,01**	0,2 \pm 0,03***	0,1 \pm 0,05****	0,14 \pm 0,06*	0,009-0,078
Регуляторные Т-клетки Regulatory T cells (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low to neg}) %	8,29 \pm 0,5**	9,66 \pm 0,47	8,98 \pm 1,38****	8,76 \pm 1,65*	2-6
Т-клетки активированные Activated T cells (CD3 ⁺ CD25 ⁺) $\times 10^9$	0,23 \pm 0,02**	0,32 \pm 0,08***	0,17 \pm 0,07****	0,26 \pm 0,13*	0,007-0,165
Т-клетки активированные Activated T cells (CD3 ⁺ CD25 ⁺) %	15,09 \pm 0,73	14,9 \pm 2,27***	16,1 \pm 2,83	16,05 \pm 4,55*	0,5-6,0
НКТ-клетки NKT cells (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺) $\times 10^9$	0,14 \pm 0,03**	0,28 \pm 0,08***	0,06 \pm 0,05****	0,16 \pm 0,13*	0,007-0,165
НКТ-клетки NKT cells (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺) %	9,41 \pm 1,91**	13,02 \pm 3,49***	4,73 \pm 1,87****	9,28 \pm 6,15	0,5-6,0
Т-хелперы T helper cells (CD3 ⁺ CD4 ⁺) $\times 10^9$	0,6 \pm 0,06**	0,87 \pm 0,19***	0,6 \pm 0,3	0,68 \pm 0,31	0,576-1,336
Т-хелперы T helper cells (CD3 ⁺ CD4 ⁺) %	39,96 \pm 1,03	41,9 \pm 4,16***	47,03 \pm 1,57****	41,26 \pm 6,53	35-55
Т-хелперы наивные Naïve T helper (CD4 ⁺ CD45RA ⁺), абс	0,3 \pm 0,6**	0,48 \pm 1,6	0,49 \pm 0,34****	0,27 \pm 0,13	0,272-1,123
Т-хелперы наивные Naïve T helper (CD4 ⁺ CD45RA ⁺) %	13,42 \pm 1,86**	20,93 \pm 3,71	21,17 \pm 2,07****	16,58 \pm 7,93	20-40
В-клетки памяти Memory B cells (CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺) $\times 10^9$	0,07 \pm 0,01	0,07 \pm 0,01***	0,1 \pm 0,06****	0,07 \pm 0,04*	0,012-0,040
В-клетки памяти Memory B cells (CD19 ⁺ CD5 ⁻ CD27 ⁺) %	3,0 \pm 0,43**	2,38 \pm 0,3***	4,17 \pm 1,05****	2,95 \pm 1,23	1,8-6,8
Т-цитотоксические Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺) $\times 10^9$	0,39 \pm 0,05**	0,56 \pm 0,08***	0,33 \pm 0,16****	0,45 \pm 0,19	0,372-0,974

Показатели клеточного иммунитета Characteristics of cellular immune status	1 группа Group 1	2 группа Group 2	3 группа Group 3	Все пациенты с ПРС All patients with CRSwNP	Контрольная группа Control group
Т-цитотоксические Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺) %	26,22±2,57**	28,22±3,54***	23,87±3,55****	27,25±7,53	19-35
НК-активированные Activated NK cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺) × 10 ⁹	0,32±0,06**	0,258±0,04***	0,13±0,05****	0,25±0,14*	0,230-0,369
НК-активированные Activated NK cells (CD3 ⁺ CD8 ⁺) %	13,45±2,08**	8,90±1,41***	10,97±3,88****	10,94±5,12*	1-3
НК (LGL) (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) × 10⁹	0,50±0,08**	0,62±0,08***	0,22±0,09****	0,47±0,21*	0,123-0,369
НК (LGL) (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) %	21,46±2,55**	18,18±2,50***	16,5±3,9****	19,70±6,44*	8-17
В-клетки общие B cells (CD3 ⁺ CD19 ⁺) × 10 ⁹	0,26±0,05	0,28±0,03	0,20±0,12	0,25±0,12	0,111-0,376
В-клетки общие B cells (CD3 ⁺ CD19 ⁺) %	10,65±1,08	10,06±1,34	9,90±2,05	10,11±2,79	7-17
Т-клетки общие T cells (CD3 ⁺ CD19 ⁺) × 10 ⁹	1,50±0,14**	2,03±0,26***	1,29±0,63****	1,65±0,57	0,946-2,079
Т-клетки общие T cells (CD3 ⁺ CD19 ⁺) %	65,90±2,64**	70,28±2,47	72,10±2,58****	68,43±6,22	61-85
Лимфоциты Lymphocytes × 10 ⁹	2,3±0,22**	2,87±0,30***	1,74±0,85****	2,40±0,78	1,0-4,8
Лимфоциты Lymphocytes %	34,45±1,87**	38,08±4,24***	23,17±1,05****	33,65±9,72	19-37
Контрольная сумма (Т-клетки + В-клетки + НК) Check sum (T cells + B-cells + NK)	98,01±0,34	98,72±0,45	98,5±0,61	98,29±0,88	100±5
Индекс соотношения Th/Т-цитотоксические Ratio index Th/Cytotoxic T cells	1,78±0,38**	1,532±0,25***	1,99±0,38	1,69±0,85	1,5-2,6
Т-хелперы активированные и Т-памяти Activated T helpers and memory T cells (CD4 ⁺ CD45R0 ⁺)	28,51±1,58**	24,24±1,15***	27,0±2,8	0,18±0,09	0,068-0,702

Примечание. * – достоверная разница между нормой и всеми пациентами с ПРС; ** – достоверная разница между 1 и 2 группой; *** – достоверная разница между 2 и 3 группой; **** – достоверная разница между 1 и 3 группой.

Note. *, statistically proved difference between Control group 1 and all patients with CRSwNP; **, statistically proved difference between Group 1 and Group 2; ***, statistically proved difference between Group 2 and Group 3; ****, statistically proved difference between Group 1 and Group 3.

достоверно низким, как по сравнению с другими группами, так и относительно контрольной группы. Абсолютное число NK (LGL) ($CD3^+CD16^+CD56^+$) во всех группах ПРС было выше нормы, с достоверным отличием по группам. Самым высоким этот показатель был во второй группе, а низким в третьей группе. Также все группы различались относительно абсолютного числа активированных NK ($CD3^+CD8^+$). В первой группе их количество было очень высоким, во второй был сравним со средним показателем при ПРС. В третьей группе число активированных NK было достоверно ниже нормы. По уровню NKT-клеток ($CD16^+CD56^+CD3^+$) также была выявлена достоверная разница по всем группам пациентов. Наибольшие значения были во второй группе, наименьшие в третьей группе, где они не отличались от контрольной группы.

Абсолютное количество общих Т-клеток ($CD3^+CD19^-$) во всех группах было в пределах нормы, внутри групп самым высоким этот показатель был во второй группе, а низким в третьей группе. Что касается абсолютного количества Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), они были достоверно выше во 2 группе, при отсутствии отличий между 1 и 3 группой. Абсолютное число наивных Т-хелперов ($CD4^+CD45RA^+$) в 1 первой группе было достоверно ниже, чем во второй и третьей группах, которые не отличались друг от друга. Показатели абсолютного количества активированных Т-клеток ($CD3^+CD25^+$) и регуляторных Т-клеток ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low\ to\ neg}$) во всех группах были выше нормы, внутри групп самым высоким этот показатель был во второй группе, а низким в третьей группе. При этом их относительное количество, напротив, было максимальным в третьей группе, а минимальным в первой группе. Соотношение абсолютного количества Т-хелперы активированных к Т-клеткам памяти ($CD4^+CD45R0^+$) было достоверно ниже во второй группе, при отсутствии значимой разницы этого показателя между 1 и 3 группой. Абсолютное количество общих В-клеток ($CD3^+CD19^+$) было в пределах нормы и без достоверных различий между группами. Число В-клеток памяти

($CD19^+CD5^+CD27^+$) различалось по третьей группе, где их число было достоверно выше, чем в 1 и 2 группе.

Суммируя полученные результаты, с агрессивным ростом полипов и низким эффектом стандартной терапии на фоне лечения наблюдалось снижение количества Treg, NKT-клеток, NK и активированных NK, цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных Т-клеток, что может свидетельствовать об истощении клеточного звена системного иммунитета на фоне постоянного присутствия персистирующего продуктивного воспалительного процесса слизистой носа и околоносовых пазух. Уменьшение Treg объясняет прогрессирование роста полипов и неэффективность иммунной регуляции против эозинофильного Th2-воспаления слизистой с неконтролируемой клеточной пролиферацией. Наиболее напряженное состояние системного иммунитета выявлено во второй группе, при этом снижение абсолютного количества активированных NK, несмотря на рост NK у этих пациентов, позволяет предположить нарушение механизма их активации и компенсацию этого состояния ростом NKT-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Одновременное увеличение абсолютного числа Treg, угнетающих эффекторные клетки адаптивного иммунного ответа, способствует неполной элиминации инфекционных агентов и усугубляет их персистенцию на назальной слизистой, содействуя перманентному неполноценному течению воспалительного процесса. Стандартная медикаментозная терапия в этой группе сдерживает активный рост полипов, но на этом фоне в любой момент может произойти истощение клеточной составляющей иммунной защиты организма.

Выводы

При иммунологическом обследовании пациентов с ПРС необходимо учитывать не только наличие коморбидных заболеваний, но и характер иммунной реакции на проводимую базисную терапию.

Список литературы / References

1. Артюшкин С.А. Сравнительная оценка влияния хронического полипозного риносинусита и злокачественных новообразований на реактивность системного кровообращения // Российская оториноларингология, 2010. Т. 46, № 3. С. 205-210. [Artyushkin S.A. Comparative estimation of influence chronic polyposis rhinosinusitis and malignant diseases on reactivity of blood circulation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2010, Vol. 46, no. 3, pp. 205-210. (In Russ.)]
2. Зурочка А.В., Семенов М.В., Зурочка В.А., Хайдуков С.В. Изучение параметров иммунной системы и уровней Т-регуляторных клеток у пациентов, страдающих полипозным риносинуситом // Российский иммунологический журнал, 2011. Т. 5, № 14. С. 280-285. [Zurochka A.V., Semenov M.V., Zurochka V.A., Khaidukov S.V. Study of immune system parameters and T-regulatory cells level at the patients suffering polypoid rhinosinusitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5, no. 14, pp. 280-285. (In Russ.)]

3. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO UB RAS, 2018. 720 p.
4. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Курбачева О.М. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита // Российская ринология, 2018. Т. 26, № 2. С. 41-47. [Savlevich E.L., Kozlov V.S., Kurbacheva O.M. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2018, Vol. 26, no. 2, pp. 41-47. (In Russ.)]
5. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Хайдуков С.В., Герасимов А.Н., Амантурлиева М.Е., Симбирцев А.С. К вопросу о диагностической значимости иммунологических показателей при хроническом полипозном риносинусите // Российский аллергологический журнал, 2017. № 4/5. С. 40-45. [Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Khaidukov S.V., Gerasimov A.N., Amanturlieva M.E., Simbirtsev A.S. The diagnostic significance of immunological parameters of the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2017, no. 4/5, pp. 40-45. (In Russ.)]
6. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Шачнев К.Н. Целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита // Российская ринология, 2018. Т. 26, № 3. С. 41-46. [Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Shachnev K.N. The expediency of the application of the immunomodulatory medications for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2018, Vol. 26, no. 3, pp. 41-46. (In Russ.)]
7. Савлевич Е.Л., Хайдуков С.В., Курбачева О.М., Бондарева Г.П., Шачнев К.Н., Симбирцев А.С. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 731-738. [Savlevich E.L., Khaidukov S.V., Kurbacheva O.M., Bondareva G.P., Shachnev K.N., Simbirtsev A.S. Characteristics of cellular immune status in the patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol 19, no. 6, pp. 731-738. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-731-738.
8. 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. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 233-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-233-238.
9. 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. *Meditinskaya 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.
10. Bachert C., Zhang N., Hellings P.W., Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 141, no. 5, pp. 1543-1551.
11. deConde A.S., Mace J.C., Levy J.M., Rudmik L., Alt J.A., Smith T.L. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*, 2017, Vol. 127, no. 3, pp. 550-555.
12. Dennis S.K, Lam K., Luong A. A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.*, 2016, Vol. 1, no. 5, pp. 130-134.
13. 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., Wang de Y., Wormald P.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.*, 2012, Vol. 50, no. 23, pp. 1-298.
14. Gurrola J., Borish L. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 6, pp. 1499-1508.
15. Hellings P.W., Fokkens W.J., Bachert C., Akdis C.A., Bieber T., Agache I., Bernal-Sprekelsen M., Canonica G.W., Gevaert P., Joos G., Lund V., Muraro A., Onerci M., Zuberbier T., Pugin B., Seys S.F., Bousquet J.; ARIA and EPOS working groups. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 9, pp. 1297-1305.
16. Rudmik L., Soler Z.M., Mace J.C., Schlosser R.J., Smith T.L. Economic evaluation of endoscopic sinus surgery versus continued medical therapy for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2015, Vol. 125, no. 1, pp. 25-32.
17. Senior B.A., Glaze C., Benninger M.S. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *Am. J. Rhinol.*, 2001, Vol. 15, no. 1, pp. 15-20.
18. Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G., Nordberg C.M., Schwartz B.S., Mercer D.G., Mahdavinia M., Grammer L.C., Hulse K.E., Kern R.C., Avila P., Schleimer R.P. Clinical Characteristics of patients with chronic

rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2017, Vol. 5, no. 4, pp. 1061-1070.

19. Tosun F., Arslan H.H., Karslioglu Y., Deveci M.S., Durmaz A. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2010, Vol. 119, no. 7, pp. 455-459.

20. van Zele T., Holtappels G., Gevaert P., Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2014, Vol. 28, no. 3, pp. 192-198.

Авторы:

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

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; профессор кафедры «Пищевые и биотехнологии» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

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

Поступила 23.03.2019

Отправлена на доработку 05.04.2019

Принята к печати 08.04.2019

Authors:

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

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Inflammatory Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Professor, Department of Food Technology and Biotechnology, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

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

Received 23.03.2019

Revision received 05.04.2019

Accepted 08.04.2019