

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ IgE-ОПОСРЕДОВАННЫХ РИНОСИНУСИТОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Смирнова О.В., Маркина А.Н., Парилова О.В.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Резюме. Хронический риносинусит (ХРС) — заболевание, обусловленное воспалением придаточных пазух носа и ее слизистой оболочки с длительностью симптомов заболевания более 4 недель непрерывно. Целью нашего исследования явилось изучение основных патофизиологических особенностей хронических IgE-опосредованных риносинуситов бактериальной этиологии по данным публикаций в Российской Федерации и в мире. Был произведен анализ англо- и русскоязычных публикаций с использованием следующих баз данных: PubMed, MedLine, Web of Science, Russian Science Citation Index, Springer, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Crossref, eLibrary. Были изучены эпидемиологические особенности ХРС в Российской Федерации, бактериальные возбудители и патофизиологическая характеристика ХРС. За последние 20 лет наблюдается увеличение распространенности ХРС в 2 раза. С ростом возрастного интервала повышается и распространенность заболевания. Хронический риносинусит занимает первое место среди всех хронических заболеваний в оториноларингологии. Аллергический ринит, астма, бронхоэктатическая болезнь, иммунодефициты, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия и аутоиммунные заболевания связаны с ХРС. Наиболее часто бактериальными возбудителями являются *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*, а из грамотрицательных бактерий такие, как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Золотистый стафилококк (*S. aureus*) участвует в патогенезе носовых полипов. Колонизирующие бактерии могут способствовать патогенезу ХРС посредством образования биопленок. Изменение синоназального микробиома также может способствовать развитию ХРС. В патогенезе ХРС играет значимую роль ассоциация мутаций генов CRS и CFTR. Предложена «гипотеза иммунного барьера» как причины ХРС. Снижение экспрессии SPINK5, нарушение передачи сигналов STAT3, полиморфизм рецептора горького вкуса T2R38, были выявлены в патогенезе ХРС. Ген T2R38 стимулирует эпителиальные клетки к выработке закиси азота с бактерицидным действием, способствует мукоцилиарной элиминации патогенов и профилактике

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Address for correspondence:

Olga V. Smirnova
Research Institute of Medical Problems of the North
3g Partizan Zheleznyak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, А.Н. Маркина, О.В. Парилова
«Патофизиологические особенности хронических IgE-опосредованных риносинуситов бактериальной этиологии» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 27-36.
doi: 10.15789/1563-0625-PFO-2634

© Смирнова О.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Smirnova, A.N. Markina, O.V. Parilova
“Pathophysiological features of chronic IgE-mediated rhinosinusitis of bacterial etiology”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 27-36.
doi: 10.15789/1563-0625-PFO-2634

© Smirnova O.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-PFO-2634

инфекций верхних дыхательных путей, полиморфизм данного гена предрасполагает больных к грамотрицательным инфекционным заболеваниям, поэтому является фактором риска развития ХРС. Кроме этого дефицит антител является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом, связанным с ХРС.

Таким образом, патогенез хронических IgE-опосредованных риносинуситов бактериальной этиологии связан с дефектами врожденного иммунитета и мукоцилиарного клиренса, влиянием синоназального микробиома, аллергии и генетических факторов. Комплексная оценка перечисленных факторов необходима для разработки новых профилактических и терапевтических вариантов коррекции ХРС.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипы, синоназальный микробиом, биологические пленки, генетические факторы, иммунитет

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC IgE-MEDIATED RHINOSINUSITIS OF BACTERIAL ETIOLOGY

Smirnova O.V., Markina A.N., Parilova O.V.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a disease caused by inflammation of the paranasal sinuses and its mucous membrane lasting for more than 4 weeks continuously. The aim of our study was to examine the main pathophysiological features of chronic IgE-mediated rhinosinusitis of bacterial etiology according to publications in the Russian Federation and in the world. A search was made through English- and Russian-language literature sources using the following databases: PubMed, MedLine, Web of Science, Russian Science Citation Index, Springer, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Crossref, eLibrary. The epidemiological features of CRS in the Russian Federation, bacterial pathogens and pathophysiological characteristics of CRS were analyzed. A 2-fold increase in the prevalence of CRS was registered over the past 20 years. Prevalence of the disease increases at longer age ranges. Chronic rhinosinusitis ranks first among all chronic diseases in the field of otorhinolaryngology. Allergic rhinitis, asthma, bronchiectasia, immunodeficiencies, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and autoimmune diseases are associated with CRS. The most common bacterial pathogens are *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes*, *Prevotella*, *Streptococcus* and *Veillonella*, and some Gram-negative bacteria, e.g., *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae*. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is involved in pathogenesis of nasal polyps. The colonizing bacteria may contribute to pathogenesis of CRS through the formation of biofilms. Alterations in the sino-nasal microbiome may also contribute to the development of CRS. An association of the CRS and CFTR gene mutations plays a significant role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. An “immune barrier hypothesis” has been proposed as potential mechanism of CRS. Reduced expression of SPINK5, impaired STAT3 signaling, and T2R38 bitter taste receptor polymorphism have been identified in the pathogenesis of CRS. The T2R38 gene stimulates epithelial cells to produce nitrous oxide with a bactericidal effect, promotes mucociliary elimination of pathogens and prevention of upper respiratory tract infections, the polymorphism of this gene predisposes patients to gram-negative infectious diseases, and therefore is a risk factor for the development of CRS. In addition, antibody deficiency is the most common primary immunodeficiency associated with CRS.

Hence, the pathogenesis of chronic IgE-mediated rhinosinusitis of bacterial etiology is associated with defects in innate immunity and mucociliary clearance, influence of the sinonasal microbiome, allergies, and genetic factors. A comprehensive assessment of these factors is necessary for the development of new preventive and therapeutic options for the correction of CRS.

Keywords: chronic rhinosinusitis, polyps, sinonasal microbiome, biological films, genetic factors, immunity

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) — сложное заболевание, обусловленное воспалением придаточных пазух носа и ее слизистой оболочки с длительностью симптомов заболевания более 4 недель непрерывно (ЕР3ОS, 2012) [30]. У пациентов обнаруживаются стойкие синоназальные симптомы, длящиеся не менее 12 недель с объективными признаками воспаления, подтверждаемыми назальной эндоскопией или компьютерной томографией околоносовых пазух [10, 32, 38, 54]. Патогенез ХРС является многофакторным, при этом инфекционные, генетические и экологические его компоненты играют важную роль в течение заболевания. Тем не менее точный вклад каждого из этих патогенетических факторов неясен. Также до конца неизвестна роль бактериальных инфекций при ХРС, особенно при хронических IgE-опосредованных риносинуситах. **Целью нашего исследования** явилось изучение основных патофизиологических особенностей хронических IgE-опосредованных риносинуситов бактериальной этиологии по данным публикаций в Российской Федерации и в мире.

Материалы и методы

Был произведен анализ англо- и русскоязычных публикаций с использованием следующих баз данных: PubMed, MedLine, Web of Science, Russian Science Citation Index, Springer, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Crossref, eLibrary. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам на русском и английском языках: хронический синусит, гиперпластический синусит, хронический риносинусит, chronic sinusitis, epidemiology, hyperplastic sinusitis, chronic rhinosinusitis. Согласно критериям поиска найдено 98 233 статей. Однако цели настоящего исследования соответствовало 5780 работ, среди которых в базах было найдено: PubMed (2520 статей), Web of Science (1640), Scopus (720), Google Scholar (1300), Crossref (1225), eLibrary (55). Из них проанализировано 54 полнотекстовые статьи на русском и английском языках.

Результаты

Эпидемиологические особенности ХРС в Российской Федерации

Выделяют ХРС без полипов носа и ХРС с полипами носа, которые составляют примерно 60% и 38% всех случаев ХРС соответственно [30]. Хронический IgE-опосредованный риносинусит в подавляющем большинстве случаев — это ХРС

с полипами носа. Данное хроническое заболевание приводит к снижению качества жизни, вызывая нарушение носового дыхания, плохой сон, усталость и соматические боли [39]. Трудно поддающийся лечению ХРС может быть связан с гуморальным иммунодефицитом [32]. Небольшой процент пациентов с рефрактерным синуситом имеют генетические нарушения, такие как муковисцидоз (МВ) и первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), которые повышают риск развития этого заболевания [28]. По данным Ю.К. Янова и соавт. (2003), в России синуситом страдают около 10 млн человек в год, а среди пациентов, госпитализированных в ЛОР-стационары, данная патология составляет от 15% до 36% [5]. А.С. Лопатин и В.П. Гамов (2011) выявили увеличение распространенности ХРС в 2 раза за последние 20 лет [3]. Имеется корреляция между распространенностью ХРС и возрастом пациентов, с увеличением возрастного интервала повышается и распространенность: от 20 до 29 лет она составляет 2,7%, от 50 до 59 лет — 6,6%. Согласно исследованиям А.Б. Туровского (2013), [4] синусит занимает первое место среди всех хронических заболеваний в оториноларингологии (146/1000 населения, т. е. 14,6%). В среднем около 5-15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой синусита. За последние 10 лет отмечается рост заболеваемости синуситами в 3 раза, а больные, госпитализированные по поводу патологии околоносовых пазух, составляют примерно 2/3 от общего числа пациентов специализированных стационаров. По результатам московского исследования О.А. Иванченко и А.С. Лопатина (2013), среди опрошенных пациентов симптомы ХРС отмечали 35% респондентов [1]. А.А. Кривопапов и соавт. (2016) представили результаты крупного эпидемиологического исследования распространенности заболеваний ЛОР-органов в 32 субъектах РФ, в структуре которого воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух составили $32,31 \pm 2,02\%$ [2].

Аллергический ринит, астма, бронхоэктатическая болезнь, иммунодефициты, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия и аутоиммунные заболевания, такие как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, связаны с ХРС, но их причинно-следственная связь в развитии ХРС не доказана [8, 29, 30, 32]. Некоторые из этих сопутствующих и сосуществующих заболеваний могут либо предрасполагать пациентов с ХРС к развитию инфекционных обострений, либо быть следствием этого хронического синоназального состояния. Бронхиальная астма и ХРС часто сосуществуют; обострения астмы связаны с обо-

стрениями ХРС, а лечение ХРС приводит к улучшению контроля над астмой [14, 35]. У большого процента пациентов с бронхоэктазами имеется ХРС, а наличие ХРС связано с более тяжелым течением бронхоэктатической болезни [19]. Нарушения мукоцилиарной транспортной системы также могут способствовать развитию ХРС. Причиной муковисцидоза является дефект гена трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CFTR) и специфические мутации в DNAN5 и DNAN11 обнаруживаются у пациентов с ХРС [21].

Бактериальные возбудители ХРС

Для пациентов с ХРС характерны синоназальные симптомы, при этом может развиваться эпизодическое ухудшение симптомов, характеризующееся гнойными выделениями из полости носа. Из пораженной и здоровой слизистой оболочки придаточных пазух у лиц, страдающих ХРС, выделяют аэробные, и анаэробные виды бактерий [11]. *S. aureus* является наиболее частым микроорганизмом, выделяемым у пациентов с ХРС [12]. На основании молекулярной диагностики *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* являются многочисленными микроорганизмами у пациентов с ХРС [12, 36]. Патогены, которые культивируются у пациентов с ХРС, включают коагулазоотрицательный стафилококк, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) и *Streptococcus pneumoniae* [36, 46]. Кроме того, у пациентов с ХРС с гнойными выделениями повышено количество видов *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*, что было выявлено с помощью количественной ДНК-ПЦР [36]. В отличие от обычных обострений внебольничного риносинусита, нозокомиальные обострения риносинусита вызываются преимущественно грамотрицательными бактериями, такими как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* [43, 51]. Микроорганизмы, которые не обнаруживаются ни с помощью обычного посева, ни с помощью молекулярной диагностики, вероятно, являются частью резидентного микробиома и, вероятно, помогают поддерживать здоровье слизистой оболочки носовых пазух. Кроме того, возможно развитие варианта, когда некоторые непатогенные бактерии в слизистой оболочке пазухи действительно ответственны за процесс заболевания ХРС, но их точная роль неясна.

Пациенты с ХРС с полипами носа обычно отмечают жалобы на боли в точках проекции околоносовых пазух и гнойного отделяемого, преимущественно жалуются на заложенность носа с гипосмией или аносмией [29]. Пациенты с ХРС имеют некоторую степень персистирующих си-

ноназальных симптомов. У пациентов, которые жалуются на постоянную заложенность носа и наличие густых «арахисовых» выделений в полости носа или околоносовых пазух носа, следует исключать аллергический грибковый риносинусит [32].

Патофизиологическая характеристика ХРС

Точный патогенез ХРС остается неизвестным [27]. Высокая распространенность ХРС при наследственных синдромах предполагает, что генетические факторы, вероятно, играют роль в развитии ХРС [15]. На сегодняшний день ассоциация мутаций генов CRS и CFTR является наиболее многообещающей находкой при ХРС благодаря повторению данных в различных исследованиях [21]. Высокая распространенность ХРС у пациентов с муковисцидозом позволяет предположить, что ген CFTR может быть вовлечен в патогенез ХРС. Остальные данные по генетическим исследованиям при ХРС немногочисленны и противоречивы, также отсутствуют биомаркеры для диагностики обострений инфекционного ХРС в настоящее время. Патофизиология ХРС сложна и основана на фундаментальном принципе дисфункционального взаимодействия между организмом хозяина и факторами окружающей среды на границе слизистой оболочки придаточных пазух носа. В настоящее время было предложено несколько патогенетических механизмов [17]. Золотистый стафилококк (*S. aureus*) участвует в патогенезе носовых полипов [17]. Как локальные, так и системные IgE к энтеротоксинам *S. aureus* были обнаружены у пациентов с ХРС с полипами носа, а уровни специфического IgE прямо коррелировали с эозинофильным воспалением 2-го типа, характерным для данного заболевания [9, 48]. Роль бактерий при ХРС до конца неясна. Полость пазухи не является стерильной зоной и заселена различными видами бактерий. Полимикробные виды бактерий были идентифицированы в здоровой и пораженной слизистой оболочке пазух с помощью традиционных культуральных и молекулярных методов [12, 36, 46]. Предполагается, что колонизирующие бактерии могут способствовать патогенезу ХРС посредством образования биопленок. Биопленки состоят из слоев живых бактерий в матрице из белка и нуклеиновой кислоты. Эти бактериальные бляшки на поверхности слизистых оболочек позволяют инфекционным патогенам развивать устойчивость к противомикробным препаратам и уклоняться от иммунитета хозяина [16]. Данные бактерии метаболически малоактивны, что потенциально может привести к инфекционным обострениям ХРС. Исследования показывают,

что бактериальные биопленки являются причиной стойкого ХРС [42]. Изменение синоназального микробиома также может способствовать развитию ХРС. У пациентов с ХРС наблюдается дисбиоз микробиома, который характеризуется снижением бактериального разнообразия и увеличением относительной численности определенных видов бактерий по сравнению со здоровыми людьми [6, 44]. Эта измененная микробная флора способствует фенотипическим различиям между пациентами с ХРС и пациентами без ХРС.

Была предложена «гипотеза иммунного барьера» как причины ХРС [17]. Эпителиальные клетки секретируют молекулы неспецифической защиты. Небольшие пептиды, такие как дефензины и кателицидины, и крупные ферментные белки, такие как лизоцим и лактоферрин, убивают бактерии [48]. Нарушения барьерной функции эпителиальных клеток приводят к нарушению работы иммунной системы и способствуют колонизации инфекционными патогенами, такими как бактерии и грибки. Семейство белков S100, продуцируемых эпителиальными клетками, играет важную роль в дифференцировке клеток, барьерной функции и антимикробной активности. Исследования у пациентов с ХРС показали снижение уровней белков S100, псориазина и кальпротектина, что потенциально может повышать восприимчивость к инфекциям [6, 47]. Другое семейство секретируемых эпителием белков, называемое PLUNC (продуценты — эпителиоциты неба, легких и носа), которое участвует во врожденном иммунитете, было значительно уменьшено в ткани полипа у пациентов с ХРС с полипами носа [41, 49]. Дополнительные аномалии врожденной иммунной системы, которые могут способствовать инфицированию ХРС, включают снижение экспрессии SPINK5, гена, ответственного за экспрессию эпителиального белка LEKT1, который снижен при ХРС, но важен для функции эпителиального барьера [37]. Высвобождение защитной молекулы эпителиальной клетки-хозяина регулируется преобразователем сигнала и активатором транскрипции 3 (STAT3) [8], нарушение передачи сигналов STAT3 было выявлено при ХРС и являлось причиной снижения высвобождения антимикробного белка из эпителиальных клеток в полипах носа [31]. Важным рецептором врожденного иммунитета, который может играть роль в патогенезе ХРС, является рецептор горького вкуса T2R38, который активируется бактериальными продуктами [25]. T2R38 стимулирует эпителиальные клетки к выработке закиси азота с бактерицидным действием, способствует мукоцилиарной элиминации патогенов и профилак-

тике инфекций верхних дыхательных путей [7]. Полиморфизм гена T2R38 (генотип TAS2R38) делает рецептор горького вкуса неактивным и предрасполагает больных к грамотрицательным инфекционным заболеваниям, таким образом, является фактором риска развития ХРС [49]. Все эти дефекты барьерной функции эпителиальных клеток создают нарушение врожденной иммунной системы и способствуют уязвимости слизистой оболочки придаточных пазух носа для патогенов и микробной колонизации. Следовательно, существует множество патогенетических факторов, делающих человека восприимчивым к ХРС. Пациенты с трудно поддающимся лечению ХРС должны быть обследованы на наличие основного иммунодефицита [32]. Дефицит антител является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом, связанным с ХРС. Недавний метаанализ дефицита антител у пациентов с ХРС показал комбинированную распространенность дефицита IgG, IgA и IgM у 13% пациентов с рецидивирующим ХРС и у 23% пациентов с трудно поддающимся лечению ХРС [40]. Дефицит антител может возникать из-за дефекта продукции антител (общий переменный иммунодефицит, дефицит IgA или IgM) или из-за плохой функции антител (дефицит специфических антител). Общий переменный иммунодефицит (ОВИН) является наиболее частым симптоматическим дефицитом антител и характеризуется снижением уровня IgG более чем на 2 стандартных отклонения в сочетании с низким уровнем IgA и/или IgM. Кроме того, при ОВИН нарушается ответ на полисахаридные и белковые антигены. Более 50% пациентов с ОВИН имеют ХРС [23]. Распространенность селективного дефицита IgA (уровень IgA < 7 мг/дл) оценивается в 1 на 300-700 человек [13, 18]. У большинства пациентов с дефицитом IgA симптомы отсутствуют; однако примерно у 7% пациентов с ХРС может быть дефицит IgA [40]. Дефицит специфических антител определяется как нарушение ответа на иммунизацию полисахаридными антигенами, такими как пневмовакс, при нормальных количественных уровнях иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) и наличии в анамнезе рецидивирующих или длительных синусно-пульмональных инфекций [22, 30]. Адекватный ответ на полисахаридную вакцину точно не определен; тем не менее 50-70% пневмококковых серотипов должны быть выше 1,3 мкг/мл после вакцинации [13]. В ретроспективном обзоре пациентов с трудно поддающимся лечению ХРС до 23% пациентов были отмечены, как имеющие дефицит специфических антител [22]. Пациентам с ХРС и иммунной дисфунк-

цией может потребоваться более агрессивная стратегия лечения, которая включает профилактическое назначение антибиотиков для предотвращения повторных инфекционных обострений ХРС, раннюю антибактериальную терапию на основе посева, заместительную терапию иммуноглобулином (Ig) или раннее хирургическое лечение [23].

Для коррекции патогенетических нарушений пациентам с рецидивирующими инфекционными обострениями ХРС или трудно поддающимся лечению ХРС, у которых эмпирическое лечение с применением комбинации местных или пероральных антибиотиков со стероидами или без них неэффективно, эффективной будет антибактериальная терапия под контролем посева. При подозрении на сопутствующий иммунодефицит требуется интерпретирование клинического анализа крови с дифференциальным количественным определением иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) и скринингом на ВИЧ для исключения приобретенного иммунодефицита [32]. Варианты коррекции патофизиологических нарушений при ХРС включают местные интраназальные стероиды, пероральные антибиотики, местные антибиотики, промывание носа физиологическим раствором, пероральные стероиды или комбинацию пероральных антибиотиков и стероидов [32]. Трудно поддающийся лечению ХРС может потребовать хирургического вмешательства, а ХРС на фоне основного иммунодефицита может потребовать профилактического назначения антибиотиков или заместительной терапии иммуноглобулинами. Местные интраназальные стероиды помогают уменьшить воспаление околоносовых пазух носа и могут быть чрезвычайно эффективны у некоторых пациентов с ХРС [32, 34]. Промывание носа физиологическим раствором удаляет слизь и способствует очищению от бактериальных биопленок [38]. Комбинация местных интраназальных стероидов и промывания носа солевым раствором может быть патогенетически эффективным при ХРС, но среди этих двух вариантов терапии местные интраназальные стероиды лучше в качестве монотерапии [20]. Хотя лечение пероральными антибиотиками обычно является первым терапевтическим вариантом, используемым при ХРС, в литературе отсутствуют убедительные доказательства использования пероральных антибиотиков при ХРС. Существует только 3 плацебо-контролируемых исследования, оценивающих лечение пероральными антибиотиками при ХРС [50, 52, 53]. Обзор системных антибиотиков при ХРС показал ограниченную эффективность терапии макролида-

ми [33]. Длительное применение азитромицина для лечения ХРС не показало преимуществ по сравнению с плацебо [52]. Другое исследование, показало значительное влияние перорального приема метилпреднизолона и доксициклина на размер носовых полипов, назальные симптомы, слизистые и системные маркеры воспаления у пациентов с ХРС и полипами носа [50]. Пероральные антибиотики могут быть наиболее полезными при инфекционных обострениях ХРС, и особенно у пациентов с гнойным отделяемым. Местные антибиотики могут быть эффективны при ХРС после хирургического лечения [26]. Пероральные стероиды могут обеспечить симптоматическое облегчение заложенности носа и улучшить обоняние у пациентов с ХРС с полипами носа [32]. Ретроспективные исследования, изучающие совместное применение пероральных антибиотиков и стероидов у пациентов с ХРС, продемонстрировали устранение патогенетических нарушений, улучшение клинических симптомов, снижение рентгенологической тяжести синусита, и снижение вероятности операции на околоносовых пазухах [24, 45]. Профилактическое назначение антибиотиков или заместительная терапия иммуноглобулинами следует рассматривать у пациентов с рецидивирующими обострениями инфекционного ХРС и доказанным дефектом гуморального иммунитета [32]. Любой пациент с ХРС с подозрением на иммунодефицит или с наличием атипичных или оппортунистических патогенов в слизистой оболочке носовых пазух должен исследоваться на аллергии, заболевания носовых пазух и иммунодефицит. Если считается, что анатомические аномалии, такие как искривление носовой перегородки, являются причиной рецидивирующих инфекционных обострений ХРС, то, для устранения патофизиологических нарушений требуется хирургическая коррекция [32]. Кроме того, любой пациент, у которого в раннем возрасте диагностированы полипы носа или ХРС, а также при культивировании обнаруживается *P. aeruginosa* из полости носа, обследуется на муковисцидоз [32].

Обсуждение

Хронические IgE-опосредованные риносинуситы бактериальной этиологии — это чаще ХРС с полипами носа. За последние 20 лет наблюдается увеличение распространенности ХРС в 2 раза. С ростом возрастного интервала повышается и распространенность заболевания. Хронический риносинусит занимает первое место среди всех хронических заболеваний в отори-

ноларингологии Аллергический ринит, астма, бронхоэктатическая болезнь, иммунодефициты, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия и аутоиммунные заболевания связаны с ХРС. Наиболее часто бактериальными возбудителями являются *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*, а из грамотрицательных бактерий такие, как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Золотистый стафилококк (*S. aureus*) участвует в патогенезе носовых полипов. Колонизирующие бактерии могут способствовать патогенезу ХРС посредством образования биопленок. Изменение синоназального микробиома также может способствовать развитию ХРС. В патогенезе ХРС играет значимую роль ассоциация мутаций генов CRS и CFTR. Предложена «гипотеза иммунного барьера» как причины ХРС. Снижение экспрессии SPINK5, нарушение передачи сигналов STAT3, полиморфизм рецептора горького вкуса

T2R38, были выявлены в патогенезе ХРС. Ген T2R38 стимулирует эпителиальные клетки к выработке закиси азота с бактерицидным действием, способствует мукоцилиарной элиминации патогенов и профилактике инфекций верхних дыхательных путей, полиморфизм данного гена предрасполагает больных к грамотрицательным инфекционным заболеваниям, поэтому является фактором риска развития ХРС. Кроме этого дефицит антител является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом, связанным с ХРС.

Таким образом, патогенез хронических IgE-опосредованных риносинуситов бактериальной этиологии связан с дефектами врожденного иммунитета и мукоцилиарного клиренса, влиянием синоназального микробиома, аллергии и генетических факторов. Комплексная оценка перечисленных факторов необходима для разработки новых профилактических и терапевтических вариантов коррекции ХРС.

Список литературы / References

1. Иванченко О.А., Лопатин А.С. Эпидемиология хронического риносинусита: результаты многоцентрового опроса взрослой популяции // Российская ринология, 2013. Т. 21, № 3. С. 16-19. [Ivanchenko O.A., Lopatin A.S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results of a multicentre survey of the adult population. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2013, Vol. 21, no. 3, pp. 16-19. (In Russ.)]
2. Кривопапов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы) // Российская ринология. 2016. Т. 24, № 2. С. 39-45. [Krivopalov A.A. Definitions, classifications, etiology and epidemiology of rhinosinusitis (literature review). *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2016, Vol. 24, no. 2, pp. 39-45. (In Russ.)]
3. Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит. М.: МИА, 2011. 76 с. [Lopatin A.S., Gamov V.P. Acute and chronic rhinosinusitis]. Moscow: MIA, 2011. 76 p.
4. Туровский А.Б. Хронический синусит. Новые возможности медикаментозной терапии // Поликлиника, 2013. Т. 2, № 1. С. 66-68. [Turovsky A.B. Chronic sinusitis. New possibilities of drug therapy. *Poliklinika = Polyclinic*, 2013, Vol. 2, no. 1, pp. 66-68. (In Russ.)]
5. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Каманин Е.И., Тарасов А.А., Отвагин И.В., Крюков А.И., Богомилский М.Р. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2003. Т. 5, № 2. С. 167-174. [Yanov Yu.K., Ryazantsev S.V., Strachounski L.S., Stetsiouk O.U., Kamanin E.I., Tarasov A.A., Otvaglin I.V., Kryukov A.I., Bogomilsky M.R. Practical guidelines on antimicrobial therapy of sinusitis. Guidelines for clinicians. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, Vol. 5, no. 2, pp. 167-174. (In Russ.)]
6. Abreu N.A., Nagalingam N.A., Song Y., Roediger F.C., Pletcher S.D., Goldberg A.N., Lynch S.V. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostrictum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci. Transl. Med.*, 2012, Vol. 4, 151ra124. doi: 10.1126/scitranslmed.3003783
7. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N., Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., D. Owens BS, Robert J. Lee PhD, Noam A. Cohen MD. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2014, Vol. 4, pp. 3-7.
8. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M.S., Hellings P.W., Naclerio R.M., Schleimer R.P., Ledford D. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 131, pp. 1479-1490.

9. Bachert C., Gevaert P., Holtappels G., Johansson S.G., van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 107, pp. 607-614.
10. Bhattacharyya N., Fried M.P. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2003, Vol. 113, pp. 125-129.
11. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: a controlled paired analysis. *Am. J. Rhinol.*, 2005, Vol. 19, pp. 544-548.
12. Boase S., Foreman A., Cleland E., Tan L., Melton-Kreft R., Pant H., Z Hu F., Ehrlich G.D., Wormald P.J. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect. Dis.*, 2013, Vol. 13, 210. doi: 10.1186/1471-2334-13-210.
13. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., Chinen J., Frank M.M., Hsu J.T., Keller M., Kobrynski L.J., Komarow H.D., Mazer B., Nelson Jr R.P., Orange J.S., Routes J.M., Shearer W.T., Sorensen R.U., Verbsky J.W., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Lang D., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C.R., Schuller D., Spector S.L., Tilles S., Wallace D. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 1186-1205.e78.
14. Brinke A., Sterk P.J., Masclee A.M., Spinhoven P., Schmidt J.T., Zwinderman A.H., Rabe K.F., Bel E.H. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.*, 2005, Vol. 26, pp. 812-818.
15. Cohen N.A., Widelitz J.S., Chiu A.G., Palmer J.N., Kennedy D.W. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2006, Vol. 134, pp. 601-604.
16. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, Vol. 284, pp. 1318-1322.
17. 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 D.Y., Wormald P.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.*, 2012, Vol. 23, pp. 1-298.
18. Fried A.J., Bonilla F.A. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, Vol. 22, pp. 396-414.
19. Guilemany J.M., Angrill J., Alobid I., Centellas S., Pujols L., Bartra J., Bernal-Sprekelsen M., Valero A., Picado C., Mullol J. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy*, 2009, Vol. 64, pp. 790-797.
20. Harvey R., Hannan S.A., Badia L., Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, no. 3, CD006394. doi: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
21. Hsu J., Avila P.C., Kern R.C., Hayes M.G., Schleimer R.P., Pinto J.M. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 131, pp. 977-993.
22. Kashani S., Carr T.F., Grammer L.C., Schleimer R.P., Hulse K.E., Kato A., Kern R.C., Conley D.B., Chandra R.K., Tan B.K., Peters A.T. Clinical characteristics of adults with chronic rhinosinusitis and specific antibody deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2015, Vol. 3, pp. 236-242.
23. Khalid A.N., Mace J.C., Smith T.L. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2010, Vol. 24, pp. 230-233.
24. Lal D., Scianna J.M., Stankiewicz J.A. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2009, Vol. 23, pp. 396-400.
25. Lee R.J., Cohen N.A. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 15, pp. 14-20.
26. Lim M., Citardi M.J., Leong J.L. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am. J. Rhinol.*, 2008, Vol. 22, pp. 381-389.
27. Mfuna-Endam L., Zhang Y., Desrosiers M.Y. Genetics of rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2011, Vol. 11, pp. 236-246.
28. Min J.Y., Tan B.K. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 15, pp. 1-13.
29. Ocampo C.J., Grammer L.C. Chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2013, Vol. 1, pp. 205-211.
30. Ocampo C.J., Peters A.T. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2013, Vol. 27, pp. 34-38.
31. Peters A.T., Kato A., Zhang N., Conley D.B., Suh L., Tancowny B., Carter D., Carr T., Radtke M., Hulse K.E., Seshadri S., Chandra R., Grammer L.C., Harris K.E., Kern R., Schleimer R.P. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, pp. 397-403.e10.

32. Peters A.T., Spector S., Hsu J., Hamilos D.L., Baroody F.M., Chandra R.K., Grammer L.C., Kennedy D.W., Cohen N.A., Kaliner M.A., Wald E.R., Karagianis A., Slavin R.G. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2014, Vol. 113, pp. 347-385.
33. Piromchai P., Thanaviratananich S., Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, no. 5, CD008233. doi: 10.1002/14651858.CD008233.pub2.
34. Quinti I., Soresina A., Spadaro G., Martino S., Donnanno S., Agostini C., Claudio P., Franco D., Pesce A.M., Borghese F., Guerra A., Rondelli R., Plebani A. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 27, pp. 308-316.
35. Ragab S., Scadding G.K., Lund V.J., Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur. Respir. J.*, 2006, Vol. 28, pp. 68-74.
36. Ramakrishnan V.R., Hauser L.J., Feazel L.M., Ir D., Robertson C.E., Frank D.N. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 334-342.e1.
37. Richer S.L., Truong-Tran A.Q., Conley D.B., Carter R., Vermeylen D., Grammer L.C., Peters A.T., Chandra R.K., Harris K.E., Kern R.C., Schleimer R.P. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am. J. Rhinol.*, 2008, Vol. 22, pp. 228-234.
38. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Kumar K.A., Kramper M., Orlandi R.R., Palmer J.N., Patel Z.M., Peters A., Walsh S.A., Corrigan M.D. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2015, Vol. 152, pp. S1-S39.
39. Rudmik L., Smith T.L., Schlosser R.J., Hwang P.H., Mace J.C., Soler Z.M. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2014, Vol. 124, pp. 2007-2012.
40. Schwitzguebel A.J., Jandus P., Lacroix J.S., Seebach J.D., Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: systematic review of the literature and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 1523-1531.
41. Seshadri S., Lin D.C., Rosati M., Carter R.G., Norton J.E., Suh L., Kato A., Chandra R.K., Harris K.E., Chu H.W., Peters A.T., Tan B.K., Conley D.B., Grammer L.C., Kern R.C., Schleimer R.P. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 2012, Vol. 67, pp. 920-928.
42. Singhal D., Foreman A., Jarvis-Bardy J., Wormald P.J. Staphylococcus aureus biofilms: nemesis of endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 2011, Vol. 121, pp. 1578-1583.
43. Stein M., Caplan E.S. Nosocomial sinusitis: a unique subset of sinusitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 18, pp. 147-150.
44. Stevens W.W., Lee R.J., Schleimer R.P., Cohen N.A. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 1442-1453.
45. Subramanian H.N., Schechtman K.B., Hamilos D.L. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.*, 2002, Vol. 16, pp. 303-312.
46. Thanasumpun T., Batra P.S. Endoscopically-derived bacterial cultures in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am. J. Otolaryngol.*, 2015, Vol. 36, pp. 686-691.
47. Tieu D.D., Peters A.T., Carter R.G., Suh L., Conley D.B., Chandra R., Norton J., Grammer L.C., Harris K.E., Kato A., Kern R.C., Schleimer R.P. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, pp. 667-675.
48. Tripathi A., Conley D.B., Grammer L.C., Ditto A.M., Lowery M.M., Seiberling K.A., Yarnold P.A., Zeifer B., Kern R.C. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope*, 2004, Vol. 114, pp. 1822-1826.
49. Tsou Y.-A., Peng M.-T., Wu Y.-F., Lai C.-H., Lin C.-D., Tai C.-J., Tsai M.-H., Chen C.-M., Chen H.-C. Decreased PLUNC expression in nasal polyps is associated with multibacterial colonization in chronic rhinosinusitis patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2014, Vol. 271, pp. 299-304.
50. van Zele T.V., Gevaert P., Holtappels G., Beule A., Wormald P.J., Mayr S., Hens G., Hellings P., Ebbens F.A., Fokkens W., Cauwenberge P.V., Bachert C. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 125, pp. 1069-1076.e4.
51. Vargas F., Nam Bui H., Boyer A., Bébear C.M., Lacher-Fougère S., De-Barbeyrac B.M., Salmi L.R., Traissac L., Gbikpi-Benissan G., Gruson D., Hilbert G. Transnasal puncture based on echographic sinusitis evidence in mechanically ventilated patients with suspicion of nosocomial maxillary sinusitis. *Intensive Care Med.*, 2006, Vol. 32, pp. 858-866.
52. Videler W.J., Badia L., Harvey R.J., Gane S., Georgalas C., van der Meulen F.W., Menger D.J., Lehtonen M.T., Toppila-Salmi S.K., Vento S.I., Hytönen M., Hellings P.W., Kalogjera L., Lund V.J., Scadding G., Mullol J., Fokkens W.J.

Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011, Vol. 66, pp. 1457-1468.

53. Wallwork B., Coman W., Mackay-Sim A., Greiff L., Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2006, Vol. 116, pp. 189-193.

54. Wuister A.M.H., Goto N.A., Oostveen E.J., de Jong W.U., van der Valk E.S., Kaper N.M., Aarts M.C.J., Grolman W., van der Heijden G.J.M.G. Nasal endoscopy is recommended for diagnosing adults with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2014, Vol. 150, pp. 359-364.

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Маркина А.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Парилова О.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Markina A.N., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Parilova O.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 28.12.2022
Принята к печати 16.02.2023

Received 28.12.2022
Accepted 16.02.2023