

# ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Смирнова, А.А. Сняжков

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

**Резюме.** Полость носа и параназальные синусы играют важную роль в физиологических процессах человеческого организма, что обуславливает неизменное внимание врачей многих специальностей к состоянию и патологическим изменениям вышеуказанных отделов дыхательной системы. Риносинуситы занимают одно из ведущих мест в структуре воспалительной патологии околоносовых пазух независимо от возраста, климатической зоны проживания и уровня жизни пациента. Хронический риносинусит встречается реже, чем острый, однако считается самым частым хроническим заболеванием. Данная патология развивается в среднем у 5% населения, последние 10 лет отмечается рост заболеваемости ХРС более чем в 2 раза. В структуре госпитализированных в оториноларингологические стационары пациенты с ХРС составляют 25–30%, ежегодно этот показатель увеличивается в среднем на 1–2%. Целью исследования явилась оценка изменений клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с хроническим риносинуситом в зависимости от фенотипа. Был отобран 91 пациент с хроническим риносинуситом. Для исследования клеточного иммунитета применяли метод проточной цитометрии (проточный цитофлуориметр «Cytomics FC500», моноклональные антитела CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> (Beckman Coulter, США)). Для измерения уровней иммуноглобулинов различных классов (А, М, Е, G) в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ (ИФА). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008). В исследовании были выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета при хроническом риносинусите в различных фенотипах заболевания: при хроническом аллергическом риносинусите — 5; при хроническом полипозном риносинусите — 4; при хроническом инфекционном риносинусите — 3; при хроническом гиперпластическом риносинусите — 4. При аллергическом хроническом риносинусите выявлялись изменения в виде увеличения абсолютного содержания В-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия Е и снижение 3 индексов относительного синтеза. При полипозном хроническом риносинусите обнаружено увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия Е и снижение 2 индексов относительного синтеза. При инфекционном хроническом риносинусите выявлялось увеличение содержания В-лимфоцитов и снижение 2 индексов относительного синтеза. При гиперпластическом хроническом риносинусите имелось увеличение абсолютного содержания Т-хелперов, В-лимфоцитов и снижение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов и 2 индексов относительного синтеза.

**Ключевые слова:** оториноларингология, хронический риносинусит, фенотипы риносинусита, клеточное звено иммунитета, гуморальное звено иммунитета, моноклональные антитела, проточная цитометрия, иммуноферментный анализ.

## Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна  
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,  
ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского  
отделения Российской академии наук, обособленное  
подразделение НИИ медицинских проблем Севера.  
Тел.: 8 913 567-97-19. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

## Contacts:

Olga V. Smirnova  
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana  
Zheleznyaka str., 3G, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian  
Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research  
Institute of Medical Problems of the North.  
Phone: +7 913 567-97-19. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

## Для цитирования:

Смирнова О.В., Сняжков А.А. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с хроническим риносинуситом в зависимости от фенотипа заболевания // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 6. С. 1097–1103. doi: 10.15789/2220-7619-DPA-17705

## Citation:

Smirnova O.V., Snyakov A.A. Disease phenotype-driven alterations in cellular and humoral immunity during chronic rhinosinusitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 6, pp. 1097–1103. doi: 10.15789/2220-7619-DPA-17705

## DISEASE PHENOTYPE-DRIVEN ALTERATIONS IN CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY DURING CHRONIC RHINOSINUSITIS

Smirnova O.V., Sinyakov A.A.

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

**Abstract.** Human nasal cavity and paranasal sinuses play a crucial role in the physiological processes in vivo that accounts for the constant attention of doctors of many specialties to the state and pathological changes in the respiratory compartments noted above. Rhinosinuses hold one of the leading places in the pattern of inflammatory pathology of the paranasal sinuses, regardless of patient age, the climatic zone of residence and living style level. Chronic vs acute rhinosinusitis is less widespread but considered to be the most common chronic disease. This pathology develops on average in 5% population, and CRS incidence increased more than by 2-fold over the last 10 years. In the pattern of subjects admitted to otorhinolaryngological hospitals, CRS comprises 25–30% that progressively elevates by mean 1–2% every year. The aim of the study was to evaluate disease phenotype-driven alterations in cellular and humoral immunity in patients with chronic rhinosinusitis. 91 patients with chronic rhinosinusitis were selected. For the study of cellular immunity, a flow cytometry was used with "Cytomics FC500" (Beckman Coulter, USA) and monoclonal antibodies CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> (Beckman Coulter, USA). To measure the levels of blood serum immunoglobulins of various classes (A, M, E, G), an enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA) was used. Statistical data processing was carried out using Statistica for Windows 8.0 application programs (StatSoftink, USA, 2008). The study revealed changes in the cellular and humoral links of immunity in chronic rhinosinusitis coupled to distinct disease phenotypes: with chronic allergic rhinosinusitis — 5; in chronic polyposis rhinosinusitis — 4; in chronic infectious rhinosinusitis — 3; in chronic hyperplastic rhinosinusitis — 4. With allergic chronic rhinosinusitis, it was linked to higher absolute B-lymphocyte count, hypergammaglobulinemia E and a decrease in 3 indices of relative synthesis were revealed. Polyposis chronic rhinosinusitis was associated with elevated in absolute B-lymphocyte level, hypergammaglobulinemia E and decrease in 2 indices of relative synthesis, whereas infectious chronic rhinosinusitis was accompanied by increased B-lymphocyte level and decrease in 2 indices of relative synthesis. Hyperplastic chronic rhinosinusitis patients had higher in absolute T- and B-lymphocyte count and a decreased absolute cytotoxic T-lymphocyte level along with 2 indices of relative synthesis.

**Key words:** otorhinolaryngology, chronic rhinosinusitis, rhinosinusitis phenotypes, cellular immunity, humoral immunity, monoclonal antibodies, flow cytometry, linked immunosorbent assay.

## Введение

Врачи различных специальностей проявляют большой интерес к состоянию и патологическим изменениям полости носа и параназальных синусов, так как эти отделы дыхательной системы тесно взаимосвязаны с физиологическими процессами в организме человека. Риносинуситы занимают ведущее место в структуре воспалительных заболеваний околоносовых пазух в независимости от возрастной группы, климатической зоны и уровня жизни [5]. Хронический риносинусит (ХРС), хоть и встречается реже острого, однако считается наиболее распространенным хроническим заболеванием [9, 12]. Согласно статистическим данным, хронический риносинусит наблюдается у 5% населения, и за последние 10 лет количество заболевших выросло более чем вдвое [4]. Ежегодно количество пациентов с ХРС, госпитализированных в оториноларингологические стационары, увеличивается на 1–2%, составляя 25–30% от общего числа госпитализированных [3].

Продолжительное воспаление носовых пазух и полости носа, длящееся более 12 недель, называется хроническим риносинуситом. По мнению большинства экспертов, в этот период про-

исходят необратимые патоморфологические изменения в слизистой оболочке и глубинных слоях параназальных синусов. При длительном воспалительном процессе возникают изменения в тканях, такие как повреждение эпителия, десквамация, утолщение базальной мембраны, отек подслизистого слоя и гиперплазия бокаловидных клеток, что приводит к заметному нарушению функции механизма очищения дыхательных путей [1, 10]. Нарушение мукоцилиарного клиренса при патологическом функционировании системы врожденного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух приводит к увеличению восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей, что поддерживает персистенцию воспалительного процесса [2].

Хронический риносинусит включает в себя множество клинических и морфологических форм, что затрудняет их классификацию. Разнообразие фенотипов и недостаточное понимание патологических изменений осложняют систематизацию заболевания и создание единой клинической классификации.

Хронический риносинусит может проявляться в таких формах, как аллергическая, полипозная, инфекционная и гиперпластическая. В системе классификации болезней 10-го пере-

смотр (МКБ-10) хронический риносинусит разделяют по группам в зависимости от поражения, игнорируя особенности этиопатогенеза и патоморфологические изменения. За границей часто выделяют два типа этого заболевания: с полипами и без них [6]. Из литературных данных следует, что у пациентов с различными формами ХРС наблюдаются изменения в работе первой линии защиты. Эти изменения проявляются в уменьшении объема слизи в носу, ухудшении функции ресничек, увеличении проницаемости межклеточных пространств для различных растворов, ионов и крупных молекул из-за уменьшения плотности защитного эпителия. Также отмечается нарушение сигнального пути, ответственного за TLR, а также снижение фагоцитарной активности соответствующих клеток и многое другое. В результате этих нарушений возникает повышенная чувствительность к инфекциям верхних дыхательных путей, вызванным вирусами и бактериями. Это приводит к длительному воспалительному процессу и изменениям клеточного и гуморального иммунитета у данных пациентов [8, 11, 14].

В связи с неуклонным ростом заболеваемости ХРС, изучение фенотипических особенностей заболевания является важнейшим направлением в клинической медицине. В связи с этим целью нашей работы стала оценка изменений клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с хроническим риносинуситом в зависимости от фенотипа.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе лаборатории клинической патофизиологии в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Объектом исследования являлись больные с хроническими риносинуситами, госпитализированные в ЛОР-отделение клиники института и отобранные методом сплошной выборки. В рамках клинического обследования пациентов использовался комплексный подход, который охватывал не только сбор информации о жалобах и истории болезни, но и проведение объективных осмотров, в том числе специализированных проверок ЛОР-органов. Дополнительно применялись методы визуализации, такие как рентген и компьютерная томография синусов, в соответствии с последними медицинскими стандартами 2022 г. Важной частью диагностики являлся также учет всех имеющихся у пациента острых и хронических

заболеваний во время осмотра оториноларингологом. Шифровка диагнозов осуществлялась по статистической классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ-10).

Основными критериями включения пациентов в исследование было наличие жалоб на частые в течение года, длительные выделения из полости носа, сопровождающиеся болями, дискомфортом, чувством давления или распирающего в области околоносовых пазух, диагноз верифицировался согласно клиническим рекомендациям МЗ (2022). Из исследования были исключены пациенты, имеющие инфекционные и острые заболевания других органов и систем, обострение и декомпенсацию хронических сопутствующих соматических заболеваний и отказавшиеся принять участие в изучении.

Всего был отобран 91 пациент с хроническим риносинуситом ( $48,7 \pm 3,9$  лет), из них пациенты с хроническим аллергическим риносинуситом (ХРС) составили 13 человек ( $43,7 \pm 3,3$  лет), с хроническим полипозным риносинуситом — 10 человек ( $45,7 \pm 4,3$  лет), с хроническим инфекционным риносинуситом — 54 человека ( $44,7 \pm 3,3$  лет), с хроническим гиперпластическим риносинуситом — 14 человек ( $47,7 \pm 4,2$  лет). Контрольную группу составили 35 практически здоровых донора крови ( $46,7 \pm 3,5$  лет), сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми группами, проходивших плановое обследование в клинике института.

Для исследования клеточного иммунитета использовали метод проточной цитометрии. Для данного исследования использовали проточный цитофлуориметр «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США). Для выявления и анализа лимфоцитов применялись специализированные моноклональные антитела CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> (Beckman Coulter, США). В дополнение к этому для измерения уровней иммуноглобулинов различных классов (А, М, Е, G) в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ (ИФА). Оценку состояния гуморального звена иммунитета проводили на основе уровней относительного синтеза IgA (IgA/CD19<sup>+</sup>), IgE (IgE/CD19<sup>+</sup>), IgG (IgG/CD19<sup>+</sup>), IgM (Ig M/CD19<sup>+</sup>) (Земсков А.М., Земсков В.М., 1994).

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических показателей: медианы (Me) и перцентилей (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>). Статистическую

**Таблица 1. Иммунологические показатели у пациентов с хроническим риносинуситом в зависимости от фенотипа (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>, p<sub>m-u</sub>)**  
 Table 1. Immunological parameters in patients with chronic rhinosinusitis depending on the phenotype (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>, p<sub>m-u</sub>)

| Показатели<br>Indicators   | Контрольная группа<br>Control group<br>N = 30 (1) |                                  | Аллергический ХРС<br>Allergic CR<br>N = 13 (2) |                                  | Полипозный ХРС<br>Polypoid CR<br>N = 10 (3) |                                  | Инфекционный ХРС<br>Infectious CR<br>N = 54 (4) |                                  | Гиперпластический ХРС<br>Hyperplastic CR<br>N = 14 (5) |                                  |
|--|---|----------------------------------|--|----------------------------------|---|----------------------------------|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
|  | Me  | C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub> | Me   | C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub> | Me  | C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub> | Me  | C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub> | Me   | C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub> |
| Лейкоциты, x 10 <sup>9</sup> /л<br>Leukocytes, x 10 <sup>9</sup> /l                  | 5,73  | 4,85-7,75                        | 6,78   | 5,8-8,3                          | 5,3   | 4,4-6,2                          | 7,4   | 3,5-10,6                         | 7,2  | 3,3-11,1                         |
| Лимфоциты, %<br>Lymphocytes, %   | 31,0  | 29,8-45,0                        | 43,0   | 34,0-46,1                        | 30  | 22-43                            | 29,2  | 19,3-49,4                        | 28,1   | 20,3-47,6                        |
| Лимфоциты, x 10 <sup>9</sup> /л<br>Lymphocytes, x 10 <sup>9</sup> /l                 | 1,78  | 1,61-2,83                        | 2,9  | 1,9-3,82                         | 1,9   | 1,3-2,6                          | 1,8   | 1,4-3,5                          | 1,9  | 1,3-3,9                          |
| CD3 <sup>+</sup> , %   | 67,0  | 60,0-72,0                        | 63,1   | 56,2-70,3                        | 63,5  | 80,6-56,6                        | 62,3  | 54,3-69,7                        | 63,1   | 54,1-68,4                        |
| CD3 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /l   | 1,19  | 1,01-1,88                        | 1,68   | 1,07-2,79                        | 0,9   | 0,6-1,4                          | 1,6   | 0,6-1,8                          | 1,3  | 0,8-1,6                          |
| CD4 <sup>+</sup> , %   | 44,0  | 34,0-49,0                        | 35,2   | 29,3-40,3                        | 37,1  | 56,4-29,5                        | 34,2  | 30,9-41,5                        | 39,4   | 29,5-42,1                        |
| CD4 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л<br>CD4 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /l   | 0,78  | 0,55-1,27                        | 0,9  | 0,57-2,79                        | 0,63  | 0,4-0,9                          | 1,01  | 0,3-1,4                          | 1,9  | 1,2-2,4                          |
| CD8 <sup>+</sup> , %   | 27,0  | 20,0-34,0                        | 28,1   | 23,5-32,5                        | 24,2  | 42,4-21,3                        | 27,1  | 22,3-30,6                        | 25,7   | 22,7-31,2                        |
| CD8 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л<br>CD8 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /l   | 0,48  | 0,38-0,89                        | 0,82   | 0,48-1,4                         | 0,47  | 0,3-0,8                          | 0,5   | 0,2-0,8                          | 0,38   | 0,33-0,72                        |
| CD16 <sup>+</sup> , %  | 21,2  | 15,4-28,5                        | 20,1   | 15,4-24,6                        | 16,8  | 34,5-14,3                        | 20,3  | 14,5-24,2                        | 20,2   | 13,9-25,5                        |
| CD16 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л<br>CD16 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /l | 0,36  | 0,31-0,60                        | 0,5  | 0,3-0,97                         | 0,4   | 0,2-0,6                          | 0,4   | 0,2-0,8                          | 0,5  | 0,3-0,9                          |
| CD19 <sup>+</sup> , %  | 13,5  | 9-16                             | 18,4   | 12,5-21,5                        | 17,4  | 12,2-20,8                        | 18,1  | 14,1-22,6                        | 18,6   | 16,7-22,3                        |
| CD19 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /л<br>CD19 <sup>+</sup> , x 10 <sup>9</sup> /l | 0,27  | 0,18-0,38                        | 0,4  | 0,23-0,56                        | 0,36  | 0,2-0,49                         | 0,4   | 0,29-0,6                         | 0,5  | 0,4-0,63                         |

**Примечание.** Статистически значимые различия: p<sub>1-2</sub> — между группой больных аллергическим ХРС и контрольной группой; p<sub>1-3</sub> — между группой больных полипозным ХРС и контрольной группой; p<sub>1-4</sub> — между группой больных инфекционным ХРС и контрольной группой; p<sub>1-5</sub> — между группой больных гиперпластическим ХРС и контрольной группой; p<sub>2-3</sub> — между группами больных гиперпластическим ХРС и контрольной группой; p<sub>2-5</sub> — между группами больных гиперпластическим ХРС и контрольной группой; p<sub>3-4</sub> — между группами больных полипозным и гиперпластическим ХРС; p<sub>3-5</sub> — между группами больных полипозным и гиперпластическим ХРС; p<sub>4-5</sub> — между группами больных гиперпластическим ХРС и контрольной группой; p<sub>1-2</sub> = 0,03; p<sub>1-3</sub> = 0,03; p<sub>1-4</sub> = 0,03; p<sub>1-5</sub> = 0,03; p<sub>2-3</sub> = 0,001; p<sub>2-5</sub> < 0,001; p<sub>3-4</sub> = 0,001; p<sub>3-5</sub> < 0,001; p<sub>4-5</sub> = 0,04.

Note. Statistically significant differences: p<sub>1-2</sub> — between the group of patients with allergic CR and the control group; p<sub>1-3</sub> — between the group of patients with polyposis CR and the control group; p<sub>1-4</sub> — between the group of patients with infectious CR and the control group; p<sub>1-5</sub> — between the group of patients with hyperplastic CR and the control group; p<sub>2-3</sub> — between allergic and polyposis CR patient groups; p<sub>2-4</sub> — between allergic and infectious CR patient groups; p<sub>2-5</sub> — between allergic and hyperplastic CR patient groups; p<sub>3-4</sub> — between polyposis and hyperplastic CR patient groups; p<sub>3-5</sub> — between infectious and hyperplastic CR patient groups.

значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клеточное звено иммунитета является одним из важнейших компонентов защиты организма. Нами было получено повышение абсолютного количества  $CD4^+$ -клеток у пациентов с гиперпластическим ХРС относительно всех исследуемых групп ( $p_{1-5} = 0,034$ ,  $p_{2-5} = 0,04$ ,  $p_{3-5} = 0,045$ ,  $p_{4-5} = 0,02$ ) (табл. 1). При исследовании  $CD8^+$ -клеток было обнаружено повышение содержания данных клеток у пациентов с аллергическим ХРС по сравнению с контрольной группой ( $p_{1-2} = 0,04$ ). Абсолютное содержание  $CD19^+$ -клеток было повышено во всех исследуемых группах относительно контрольной группы ( $p_{1-2} = 0,03$ ,  $p_{1-3} = 0,03$ ,  $p_{1-4} = 0,03$ ,  $p_{1-5} = 0,03$ ).

У пациентов с аллергическим ХРС происходило повышение концентрации IgE по сравнению с контрольной группой ( $p_{1-2} < 0,001$ ) (табл. 2). Кроме того, концентрация данного иммуноглобулина повышалась у пациентов с полипозным ХРС относительно контрольной

группы ( $p_{1-3} < 0,001$ ). Во всех группах пациентов отмечалось снижение относительного синтеза IgA по сравнению с контрольной группой ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{1-5} < 0,001$ ).

При исследовании относительного синтеза IgM было выявлено снижение данного показателя у пациентов с аллергическим хроническим риносинуситом относительно всех исследуемых и контрольной групп ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{2-4} < 0,001$ ,  $p_{2-5} < 0,001$ ). Во всех группах пациентов происходило снижение относительного синтеза IgG относительно контрольной группы ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} = 0,03$ ,  $p_{1-5} = 0,03$ ).

## Обсуждение

Общим изменением клеточного звена иммунитета для всех фенотипов ХРС является увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов. В период аллергических заболеваний увеличивается количество В-лимфоцитов, что приводит к активной экспрессии рецепторов для гистамина. Под воздействием этих лимфоцитов происходит перекрестное реагирование между антигеном и рецептором к компоненту комплимента (CR2), что возможно благодаря достаточному количеству антител в крови и способности антигена активировать компли-

**Таблица 2. Изменение концентрации иммуноглобулинов у больных хроническим риносинуситом в зависимости от фенотипа (Me,  $C_{25}-C_{75}$ ,  $p_{m-u}$ )**

Table 2. Changes in the concentration of immunoglobulins in patients with chronic rhinosinusitis depending on the phenotype (Me,  $C_{25}-C_{75}$ ,  $p_{m-u}$ )

| Показатели<br>Indicators | Контрольная группа<br>Control group<br>N = 30 (1) |                 | Аллергический ХРС<br>Allergic CR<br>N = 13 (2) |                 | Полипозный ХРС<br>Polypoid CR<br>N = 10 (3) |                 | Инфекционный ХРС<br>Infectious CR<br>N = 54 (4) |                 | Гиперпластический ХРС<br>Hyperplastic CR<br>N = 14 (5) |                 |
|--------------------------|---|-----------------|--|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|--|-----------------|
|                          | Me  | $C_{25}-C_{75}$ | Me   | $C_{25}-C_{75}$ | Me  | $C_{25}-C_{75}$ | Me  | $C_{25}-C_{75}$ | Me   | $C_{25}-C_{75}$ |
| IgA, г/л   g/l           | 1,91  | 1,33–3,20       | 1,8  | 0,9–2,9         | 2,7   | 1,3–3,6         | 1,8   | 1,1–3,4         | 1,7  | 1,2–3,1         |
| IgM, г/л   g/l           | 1,20  | 0,50–1,80       | 1,1  | 0,8–1,3         | 1,6   | 1,1–2,1         | 1,3   | 1,1–1,9         | 1,7  | 1,4–2,2         |
| IgG, г/л   g/l           | 10,30   | 8,18–14,12      | 9,6  | 3,4–12,7        | 13,1  | 8,8–16,2        | 10,4  | 7,2–14,4        | 8,1  | 6,7–12,2        |
| IgE, МЕ/мл<br>IgE, IU/ml | 67,4  | 35,2–97,6       | 116,4  | 44,4–263,2      | 101,1                                       | 34,3–240,6      | 64,1  | 22,4–138,9      | 82,1   | 71,4–167,6      |
|                          |   |                 | $p_{1-2} < 0,001$                              |                 | $p_{1-3} < 0,001$                           |                 |   |                 |  |                 |
| IgA/CD19 <sup>+</sup>    | 7,38  | 7,07–8,2        | 4,9  | 3,9–7,03        | 5,1   | 3,7–6,8         | 5,4   | 3–6,2           | 4,5  | 3,6–7,1         |
|                          |   |                 | $p_{1-2} = 0,03$                               |                 | $p_{1-3} = 0,03$                            |                 | $p_{1-3} = 0,04$                                |                 | $p_{1-4} = 0,04$                                       |                 |
| IgM/CD19 <sup>+</sup>    | 4,4   | 2,7–4,61        | 1,9  | 0,8–3,6         | 3,9   | 3,8–6,6         | 4,01  | 3,3–4,2         | 4,8  | 4,3–5,5         |
|                          |   |                 | $p_{1-2} = 0,03$                               |                 |   |                 |   |                 |  |                 |
| IgG/CD19 <sup>+</sup>    | 42,9  | 36,2–45,4       | 10,3   | 7,21–26,6       | 14,33                                       | 14,21–26,6      | 28,7  | 25,3–35,3       | 29,3   | 27–39           |
|                          |   |                 | $p_{1-2} < 0,001$                              |                 | $p_{1-3} < 0,001$                           |                 | $p_{1-4} = 0,01$                                |                 | $p_{1-5} = 0,01$                                       |                 |

**Примечание.** Статистически значимые различия:  $p_{1-2}$  — между группой больных аллергическим ХРС и контрольной группой;  $p_{1-3}$  — между группой больных полипозным ХРС и контрольной группой;  $p_{1-4}$  — между группой больных инфекционным ХРС и контрольной группой;  $p_{1-5}$  — между группой больных гиперпластическим ХРС и контрольной группой;  $p_{2-3}$  — между группами больных аллергическим и полипозным ХРС;  $p_{2-4}$  — между группами больных аллергическим и инфекционным ХРС;  $p_{2-5}$  — между группами больных аллергическим и гиперпластическим ХРС;  $p_{3-4}$  — между группами больных полипозным и инфекционным ХРС;  $p_{3-5}$  — между группами больных полипозным и гиперпластическим ХРС;  $p_{4-5}$  — между группами больных инфекционным и гиперпластическим ХРС.

Note. Statistically significant differences:  $p_{1-2}$  — between the group of patients with allergic CR and the control group;  $p_{1-3}$  — between the group of patients with polyposis CR and the control group;  $p_{1-4}$  — between the group of patients with infectious CR and the control group;  $p_{1-5}$  — between the group of patients with hyperplastic CR and the control group;  $p_{2-3}$  — between allergic and polyposis CR patient groups;  $p_{2-4}$  — between allergic and infectious CR patient groups;  $p_{2-5}$  — between allergic and hyperplastic CR patient groups;  $p_{3-4}$  — between polyposis and infectious CR patient groups;  $p_{3-5}$  — between polyposis and hyperplastic CR patient groups;  $p_{4-5}$  — between infectious and hyperplastic CR patient groups.

мент альтернативным способом. Проявление аллергии сопровождается высоким уровнем спонтанной трансформации В-лимфоцитов и преобладанием плазмочитарной реакции. Это приводит к интенсивному изменению синтеза иммуноглобулина Е, а также экспрессии маркеров активации. Под воздействием цитокинов в костном мозге происходит созревание В-лимфоцитов и регуляция их активности.

Таким образом, при atopических аллергиях наблюдается преждевременная трансформация В-лимфоцитов в плазматические клетки. Увеличение количества CD19<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> В-лимфоцитов происходит таким образом, что это может свидетельствовать о преактивированном состоянии клеток, которые играют важнейшую роль в развитии atopических аллергических заболеваний.

При риносинусите наблюдается активное размножение аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, сопровождающееся ростом числа В-клеток, которые производят иммуноглобулины, нацеленные на аэроаллергены и другие чужеродные вещества. Это способствует поддержанию хронического воспаления, характерного для данного типа заболевания [13].

Особенностью хронического аллергического риносинусита было повышение общего числа цитотоксических лимфоцитов. При активации CD8<sup>+</sup> лимфоцитов высвобождаются цитотоксические молекулы, такие как гранзим В и порфорин, способные инициировать и усугублять воспаление в слизистой оболочке носа, нарушая физиологическую активность клеток и тканей. Медиаторы могут инициировать апоптотический путь, вызывая гибель клеток или их повреждение. Таким образом может быть нарушена барьерная функция эпителия [7].

Фенотипическими особенностями гуморального иммунитета были гипергаммаглобулинемия по классу Е при хроническом аллергическом и полипозном риносинуситах. Одним из важнейших иммуноглобулинов, играющим основную роль в иммунитете полости носа, является IgЕ. Он является основным иммуноглобулином, отвечающим за аллергический иммунный ответ, а также играет роль в патогенезе

незе аллергического риносинусита. Хотя IgЕ-продуцирующие плазмочиты не являются нормальным компонентом слизистой носа, у пациентов с аллергическим риносинуситом повышен уровень аллерген-специфического IgЕ в тканях. Это является доказательством того, что проникающий в слизистую пациентов с аллергией IgЕ синтезируется на месте, а не мигрирует из отдаленных источников. Существуют исследования в которых наблюдалась смена класса иммуноглобулинов в тканях полости носа, например в эксперименте *ex vivo* продемонстрировали вызванную аллергеном смену класса в тканях носовых раковин.

Исследователи также показали повышение уровня антигенспецифического IgЕ у пациентов с риносинуситом, имеющих отрицательные результаты тестирования на аллергены. На основании отрицательных системных тестов было высказано предположение, что местный аллергический ответ может быть инициирующим фактором у пациентов с предшествующим диагнозом неаллергического риносинусита.

В нашем исследовании были выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета при ХРС в различных фенотипах заболевания: при хроническом аллергическом риносинусите — 5; при хроническом полипозном риносинусите — 4; при хроническом инфекционном риносинусите — 3; при хроническом гиперпластическом риносинусите — 4. При аллергическом ХРС выявлялись изменения в виде увеличения абсолютного содержания В-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия Е (более 100 МЕ/мл) и снижение 3 индексов относительного синтеза. При полипозном ХРС обнаружено увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия Е и снижение 2 индексов относительного синтеза. При инфекционном ХРС выявлялось увеличение содержания В-лимфоцитов и снижение 2 индексов относительного синтеза. При гиперпластическом ХРС имелось увеличение абсолютного содержания Т-хелперов, В-лимфоцитов и снижение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов и 2 индексов относительного синтеза.

## 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. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2016, vol. 44, no. 7, pp. 850–856. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856
2. Захарова Г.П. Характеристика ультраструктурных особенностей слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при хроническом риносинусите // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002. Т. 3. С. 25–29. [Zaharova G.P. Characterisation of ultrastructural features of the maxillary sinus mucosa in chronic rhinosinusitis. *Novosti otorinolaringologii i logopatologii = Otorhinolaryngology and Speech Pathology News*, 2002, vol. 3, pp. 25–29. (In Russ.)]

3. Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рынков Д.А., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия // Медицинский совет. 2012. Т. 11. С. 92–96. [Kryukov A.I., Studenyj M.E., Artem'ev M.E., Chumakov P.L., Rynkov D.A., Gorin D.S. Treatment of patients with rhinosinusitis: conservative and surgical options. *Meditinskij sovet = Medical Council*, 2012, vol. 11, pp. 92–96. (In Russ.)]
4. Шадыев Т.Х., Изотова Г.Н., Сединкин А.А. Острый синусит // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 11. С. 567–574 [Shadyev T.H., Izotova G.N., Sedinkin A.A. Acute sinusitis. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2013, vol. 11, pp. 567–574. (In Russ.)]
5. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.*, 2004, vol. 193, pp. 3–5. doi: 10.1177/00034894041130s502
6. Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A., Hamilos D.L., Jacobs M., Kennedy D.W., Lanza D.C., Marple B.F., Osguthorpe J.D., Stankiewicz J.A., Anon J., Denneny J., Emanuel I., Levine H. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2003, vol. 129 (3 Suppl), pp. S1–S32. doi: 10.1016/s0194-5998(03)01397-4
7. Epple H.J., Allers K., Tröger H., Kühl A., Erben U., Fromm M., Zeitz M., Loddenkemper C., Schulzke J.D., Schneider T. Acute HIV infection induces mucosal infiltration with CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells, epithelial apoptosis, and a mucosal barrier defect. *Gastroenterology*, 2010, vol. 139, no. 4, pp. 1289–1300. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.065
8. 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. *Rhinology*, 2012, vol. 50, no. 1, pp. 1–12. doi: 10.4193/Rhino12.000
9. Johnson J.T., Yu V.L. Infection diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat. *Philadelphia US: Saunders*, 1997. 641 p.
10. Lee J.T., Kennedy D.W., Palmer J.N., Feldman M., Chiu. A.G. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am. J. Rhinol.*, 2006, vol. 20, no. 3, pp. 278–282. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2857
11. Ooi E.H., Wormald P.J., Tan L.W. Innate immunity in the paranasal sinuses: a review of nasal host defenses. *Am. J. Rhinol.*, 2008, vol. 22, no. 1, pp. 13–19. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3127
12. Pankey G.A., Gross C.W., Mendelson M.G. Contemporary diagnosis and management of sinusitis. *Pennsylvania: Handbooks in Health Care Company*, 1997. 160 p.
13. Tan B.K., Li Q.Z., Suh L., Kato A., Conley D.B., Chandra R.K., Zhou J., Norton J., Carter R., Hinchcliff M., Harris K., Peters A., Grammer L.C., Kern R.C., Mohan C., Schleimer R.P. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 128, no. 6, pp. 1198–1206. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.037
14. Van Crombruggen K., Zhang N., Gevaert P., Tomassen P., Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 128, no. 4, pp. 728–732. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.049

**Авторы:**

**Смирнова О.В.**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

**Синяков А.А.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия.

**Authors:**

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

**Sinyakov A.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 08.07.2024  
Принята к печати 13.08.2024

Received 08.07.2024  
Accepted 13.08.2024