

Ослабление местного мукозального иммунитета как фактор риска рецидивирования полипозного риносинусита

Кологривова Е.Н., Староха А.В., Плешко Р.И., Исаев П.Ю., Ковалёва М.А.¹

The abatement of local mucosal immunity as the factor of nasal polyposis recidivation

Kologrivova Ye.N., Starokha A.V., Pleshko R.I., Isayev P.Yu., Kovalyova M.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кологривова Е.Н., Староха А.В., Плешко Р.И. и др.

Проведена оценка роли местного иммунитета слизистой оболочки носа в рецидивировании полипозного риносинусита. В биоптатах полипов, удаленных у пациентов с первичным и рецидивирующим полипозом, исследовали плотность и состав воспалительного инфильтрата. В назальном лаваже оценивали клеточный состав и содержание интерлейкина-4 и интерферона- γ . Показано, что рецидивирование назальных полипов протекает на фоне прогрессирующей локальной иммунной недостаточности.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, рецидив, мукозальный иммунитет.

Assessment of the role of mucosal immunity in nasal polyposis recidivation was carried out. The density and the composition of inflammatory infiltrate in polyps from the patients with the primary and the recurrent nasal polyposis were researched. In nasal lavage the composition of the cells and the content of interleukin-4 and interferon- γ were estimated. It was shown that the polyposis recidivation occurs during the progression of local immune insufficiency.

Key words: nasal polyposis, recidivation, mucosal immunity.

УДК 616.216-002-006.5-031.81-036.65-02:616.322/.323-007.61]-092.19

Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний среди ЛОР-патологии. Возникая чаще в процессе хронического воспаления слизистой оболочки (СО) носа и околоносовых пазух, полипоз, как правило, приобретает рецидивирующий характер. Механизмы развития и рецидивирования таких гиперпластических разрастаний до сих пор окончательно не ясны [1, 2, 4]. Общеизвестно, что ПРС является признаком изменений в иммунной системе и общей реактивности организма [4, 6]. Вместе с тем выяснение патогенеза полипозного процесса и его рецидивирования тесно связано с изучением состояния местного мукозального иммунитета СО и структурной организации полипов. Многочисленные исследования подтверждают участие механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в локальном

хроническом воспалении при назальном полипозе [4, 9].

Цель исследования — оценка роли местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух в рецидивировании полипозного риносинусита.

Материал и методы

Обследовано 70 пациентов (39 мужчин и 31 женщина) в возрасте 24—49 лет (в среднем $38,5 \pm 0,5$) года с диагнозом «хронический полипозный риносинусит», находящихся на лечении в ЛОР-отделении городской больницы № 3 г. Томска. Все больные были разделены на две группы: впервые оперировавшиеся по поводу полипоза носовых раковин (первичный ПРС, 48 человек) и ранее подвергавшиеся оперативному лечению пациенты (рецидивирующий ПРС, 22 человека). В ходе подготовки к полипотомии всем пациентам проводилась консервативная терапия с целью купирования воспалительного процесса на поверхности СО

носовой полости. Критериями включения при формировании клинических групп являлись наличие хронического ПРС и необходимость оперативного лечения, а также отсутствие острых респираторных заболеваний в момент обследования и аллергических болезней в анамнезе. Контрольную группу составили 16 практически здоровых добровольцев (9 мужчин и 7 женщин).

Материалом исследования являлись назальный лаваж и биоптаты удаленных полипов. Назальный лаваж получали путем промывания носовых ходов стерильным физиологическим раствором в объеме 5 мл. Промывную жидкость центрифугировали при 1 500 об/мин, надосадок отбирали, замораживали при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и использовали для определения цитокинов. Из осадка назального лаваж готовили мазки, фиксировали их в этаноле и окрашивали по методу Романовско-го—Гимзы. Методом световой микроскопии в мазках из назального лаваж исследовали клеточный состав с учетом степени деструкции эпителиоцитов и нейтрофильных лейкоцитов по методу Л.А. Матвеевой [7]. В надосадочной жидкости оценивали содержание интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерферона- γ (ИФН- γ) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Гистологическое и морфометрическое исследование полипов, удаленных во время операции, проводили на срезах толщиной 5—8 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Было изучено состояние покровного эпителия и стромы полипа, проведено измерение толщины базальной мембраны эпителия (мкм) и подсчет плотности воспалительного инфильтрата (в 1 мм^2) и его отдельных клеточных форм (лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов, макрофагов).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни для сравнения независимых групп. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее; m — ошибка среднего. Различия между показателями считались достоверными при достижении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование операционного материала показало, что полипы представляют собой соединительнотканые образования, покрытые реснитча-

тым эпителием и содержащие единичные слизистые железы в строме. Строение покровного эпителия носило неравномерный характер: определялись зоны атрофии, оголения базальной мембраны, бокаловидно-клеточной гиперплазии, но различия по этим показателям среди обследуемых групп отсутствовали. В то же время только у больных с рецидивирующим полипозом наблюдались выраженные признаки пролиферации покровного эпителия (у 41% больных). Характерным морфологическим признаком полипов явилось существенное утолщение базальной мембраны покровного эпителия ($(10,8 \pm 2,2)$ мкм при первичном ПРС; $(9,4 \pm 1,8)$ мкм — при рецидивирующем), что может быть как следствием усиленного фибропластического процесса, так и отека, возникающего в ходе персистирующего воспаления.

Во всех случаях в строме полипов прослеживались признаки воспаления: гиперемия, отек и воспалительная инфильтрация. Анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата показал, что у больных с первичным ПРС в строме полипа преобладали иммунокомпетентные клетки — лимфоциты и плазмочиты, составляющие в среднем 65% всех клеточных элементов. В рецидивирующих полипах лимфоплазмочитарная инфильтрация уменьшалась (до 45%), вдвое реже регистрировались антителопродуцирующие клетки — плазмочиты, но возрастало содержание эозинофилов (табл. 1).

Таблица 1
Клеточный состав воспалительного инфильтрата в 1 мм^2 стромы полипов, удаленных у пациентов с первично возникшим и рецидивирующим полипозным риносинуситом ($M \pm m$)

Показатель	Первичный ПРС (10 человек)	Рецидивирующий ПРС (9 человек)
Плотность воспалительного инфильтрата, $\cdot 10^3$	$5,26 \pm 0,76$	$4,13 \pm 0,28$
Лимфоциты, $\cdot 10^3$	$1,41 \pm 0,48$	$1,04 \pm 0,30$
Плазмочиты, $\cdot 10^3$	$1,91 \pm 0,51$	$0,85 \pm 0,13$ ($p < 0,05$)
Эозинофилы, $\cdot 10^3$	$1,22 \pm 0,24$	$1,75 \pm 0,49$
Макрофаги, $\cdot 10^3$	$0,70 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,09$

Эозинофильные гранулоциты являлись постоянными представителями воспалительного инфильтрата, при их высоком количестве они располагались как периваскулярно и подэпителиально, так и внутриэпителиально. Тканевая эозинофилия выступает типичной морфологической особенностью назальных полипов [8, 9]. Предполагается, что процесс рекрутирования эозинофилов связан с локальной активацией Т-хелперов типа 2, про-

дуцирующих ИЛ-5, и с повышением экспрессии транс-мембранного рецептора для этого цитокина именно в ткани полипа [6]. Обладая высокой цитотоксичностью и повреждая эпителиоциты, эозинофилы могут вызывать регенераторную гиперплазию эпителия, а также рост фиброзной ткани, синтезируя индукторы фиброгенеза [10]. Подтверждением этому стало обнаружение у больных с рецидивирующим полипозом не только усиленной эозинофильной инфильтрации, но и признаков пролиферации в эпителиоцитах, свидетельствующей об активном росте полипов. Тканевой эозинофилией можно объяснить выраженный субэпителиальный фиброз и утолщение базальной мембраны покровного эпителия полипозных образований, так как эозинофилы стимулируют функциональную активность фибробластов в плане выработки коллагенов I, III, IV и VIII типов [8, 9]. Наличие в строме полипов лимфоцитов и плазмочитов подтверждает иммунопатологические механизмы полипоза, при этом достоверно более низкое их количество в составе воспалительного инфильтрата у пациентов с рецидивирующим полипозом может отражать несостоятельность местных защитных реакций СО у этой категории больных, что подтвердило исследование назальных смывов.

Анализ клеточного состава назальных смывов показал, что в отличие от здоровых доноров в пристеночной слизи больных полипозом определялось высокое содержание эозинофилов, что отражает воспалительную инфильтрацию ткани полипа (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика клеточного состава назального лаважа у здоровых доноров и у пациентов с первично возникшим и рецидивирующим полипозным риносинуситом ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных		
	Здоровые доноры	Первичный ПРС	Рецидивирующий ПРС
Нейтрофилы, %	50,26 ± 1,40	36,35 ± 2,10 ($p_1 < 0,01$)	34,00 ± 2,30 ($p_1 < 0,01$)
Лимфоциты, %	21,99 ± 1,80	23,17 ± 1,63	28,61 ± 3,70
Эозинофилы, %	0	12,79 ± 2,00 ($p_1 < 0,01$)	10,42 ± 2,50 ($p_1 < 0,01$)
Эпителиальные клетки, %	26,04 ± 1,70	24,66 ± 2,10	23,08 ± 2,50
Макрофаги, %	1,71 ± 0,40	2,93 ± 2,10	4,03 ± 2,10
Средний показатель деструкции эпителиоцитов	0,24 ± 0,03	1,00 ± 0,10 ($p_1 < 0,01$)	2,44 ± 0,10 ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$)
Индекс деструкции нейтрофилов	0,04 ± 0,01	0,11 ± 0,04 ($p_1 < 0,01$)	0,13 ± 0,05 ($p_1 < 0,01$)

Примечание. p_1 — достигнутый уровень значимости различия с группой здоровых доноров; p_2 — достигнутый уровень значимости различия между группами больных полипозным риносинуситом.

Преобладающими клеточными элементами цитогрaмм у всех обследованных были нейтрофильные гранулоциты, при этом их относительное содержание у пациентов с первичным и рецидивирующим полипозом было снижено относительно показателя здоровых доноров. Морфологическая оценка нейтрофилов показала, что в группе больных имела место существенно усиленная деструкция этих клеток воспаления, возрастающая у пациентов с рецидивирующим полипозом. Аналогичная динамика была характерна и для эпителиоцитов, отделяющихся от СО и присутствующих в составе назальных смывов: максимально выраженное повреждение эпителия наблюдалось при рецидивировании заболевания (табл. 2).

Массовая деструкция клеток вне полипа, по мнению Е.В. Ильинской и Г.П. Захаровой, может являться следствием повышения в зоне эозинофильной инфильтрации количества метаболитов арахидоновой кислоты — простагландинов и лейкотриенов, которые обуславливают неэффективность механизмов, ограничивающих воспаление и способствующих хронизации процесса [2]. Исследование соотношения содержания простагландина E2 и лейкотриенов в крови выявило нарушение метаболизма арахидоновой кислоты примерно у 80% пациентов с первичным и у 90% — с рецидивирующим полипозным риносинуситом [11].

Выраженные цитодеструктивные процессы на уровне эпителия СО носа, а также низкое содержание лимфоцитов и плазмочитов в строме полипов у обследованных больных с рецидивирующим полипозом ассоциировались со сниженным содержанием (в сравнении со здоровыми) ключевых цитокинов, участвующих в регуляции клеточных и гуморальных адаптивных иммунных реакций, — ИЛ-4 и ИФН- γ (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация цитокинов в назальном лаважае у здоровых доноров и у пациентов с первично возникшим и рецидивирующим полипозным риносинуситом ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных		
	Здоровые доноры	Первичный ПРС	Рецидивирующий ПРС
ИЛ-4, пкг/мл	105,7 ± 10,6	76,4 ± 12,3	61,86 ± 3,4 ($p < 0,05$)
ИФН- γ , пкг/мл	110,0 ± 12,9	104,78 ± 21,8	64,57 ± 8,9 ($p < 0,05$)

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой носовых путей (NALT), является практически первой линией защиты верхних дыхательных путей [3]. Примирированные (активированные антигенами) в NALT Т- и В-лимфоциты мигрируют и попадают в общую циркуляцию, откуда возвращаются в дыхательные пути, расселяясь как в верхних, так и в нижних отделах дыхательного тракта и осуществляя его защиту при попадании антигенов различной природы [13]. Исследование субпопуляций лимфоцитов в полипах показало преобладание Т-лимфоцитов над В-лимфоцитами и CD8-лимфоцитов над CD4-клетками [12].

Выявленное уменьшение количества клеток лимфоидно-плазмочитарного ряда в составе клеточного инфильтрата полипов в сочетании со снижением продукции ключевых цитокинов Т-хелперных клеток позволяет предполагать, что гистологические особенности ткани полипов отражают общее состояние СО носовой полости, а угнетение продукции цитокинов при рецидивировании полипов следует расценивать как прогрессирование локальной иммунной недостаточности. Не исключено, что одним из патогенетических факторов ослабления защитной функции СО носа при рецидиве полипов является предшествующее рецидиву хирургическое вмешательство. Известно, что при лечении полипозного риносинусита минимальные травматические вмешательства дают лучшие результаты, сопровождаются меньшим числом осложнений и реже способствуют прогрессированию заболевания [5, 6]. Установлено также, что факторами, ускоряющими рецидив полипозного риносинусита, служат инфекции дыхательных путей, наличие атопических заболеваний в анамнезе, а также непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, для которой характерно нарушение метаболизма арахидоновой кислоты и повышение тканевого уровня простагландинов и лейкотриенов [1]. Перечисленные факторы, так же как оперативное вмешательство, могут лежать в основе нарушения локального иммунитета верхних дыхательных путей.

Заключение

Сведения об авторах

Е.Н. Кологривова — д-р мед. наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск).

А.В. Староха — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оториноларингологии СибГМУ (г. Томск).

Уменьшение лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы полипов, усиление деструкции эпителиоцитов и угнетение локальной продукции ИЛ-4 и ИФН- γ при рецидивирующем полипозном риносинусите свидетельствуют о прогрессирующем ослаблении локальной иммунной защиты СО носа, что, в свою очередь, способствует поддержанию хронического воспаления и предрасполагает к повторному росту полипов.

Литература

1. *Бондарева Г.П.* Полипозный ринит // *Consilium medicum*. 2000. Т. 2, № 8. С. 344—345.
2. *Ильинская Е.В., Захарова Г.П.* Морфофункциональные особенности собственного слоя слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при хроническом полипозном и полипозно-гнойном риносинусите // *Рос. ринология*. 2002. № 1. С. 11—14.
3. *Карсонова М.И., Пинегин Б.В.* Лимфоидные образования слизистых оболочек: принципы топической иммунизации // *Иммунология*. 2003. № 6. С. 359—365.
4. *К вопросу о патогенезе и морфогенезе антрохоанальных полипов* // *Рос. ринология*. 1997. № 3. С. 22—27.
5. *Лазарева А.Ю.* Полипозный риносинусит у лиц пожилого возраста и варианты их реабилитации // *Рос. ринология*. 2006. № 1. С. 122—124.
6. *Лопатин А.С.* Медикаментозное лечение полипозного риносинусита // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 4, № 9. С. 531—536.
7. *Матвеева Л.А.* Местный иммунитет при болезнях легких у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1986. 192 с.
8. *Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. et al.* A role of eosinophils in airway remodeling in asthma // *Trends Immunol*. 2004. 25. 477—482.
9. *Pitzurra L., Bellocchio S., Nocentini A. et al.* Antifungal immune reactivity in nasal polyposis // *Infection and Immunity*. 2004. V. 72, № 12. P. 7275—7281.
10. *Minshal E.M., Leung D.Y., Martin R.Y. et al.* Eosinophil-associated TGF- β mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 1997. V. 17. P. 326—333.
11. *Gosepath J., Hoffmann F., Schraefer D. et al.* Aspirin tolerance in patients with chronic sinusitis // *ORL*. 1999. V. 61. P. 146—150.
12. *Liu C.-M., Shun C.-T., Hsu M.-M.* Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps // *Ann. Allergy*. 1994. V. 72. P. 19—24.
13. *Zuercher A.W., Coffiin S.E., Thurnheer M.C. et al.* Nasal-associated lymphoid tissue a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses // *J. Immunol*. 2002. V. 168. P. 1796—1803.

Поступила в редакцию 05.03.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

Кологривова Е.Н., Староха А.В., Пleshко Р.И. и др. Ослабление местного мукозального иммунитета как фактор риска...

Р.И. Пleshко — д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

П.Ю. Исaeв — аспирант кафедры оториноларингологии СибГМУ (г. Томск).

М.А. Ковалёва — студентка 6-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Кологривова Елена Николаевна, тел. 8-913-876-80-69, e-mail: elena_16@inbox.ru