

## Оценка роли факторов гуморального иммунитета в рецидивировании хронического полипозного риносинусита

Ю. Е. Еременко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, 220004, Республика Беларусь (Директор – канд. мед. наук Н. И. Гребень)

## The assessment of the role of humoral immunity factors in the recurrence of chronic polypous rhinosinusitis

Yu. E. Eremenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology, Minsk, 220004, Belarus

Влияние факторов гуморального иммунитета на течение хронического полипозного риносинусита остается до сих пор не до конца изученным, нет данных об их роли в рецидивировании заболевания. Целью исследования явилась оценка прогностической значимости факторов гуморального иммунитета (иммуноглобулинов) сыворотки крови пациентов с хроническим рецидивирующим полипозным риносинуситом. Факторы гуморального иммунитета определены у 82 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС). Удельный вес пациентов с уровнем иммуноглобулинов М, Е, sIgA выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами хронического полипозного процесса, чем у пациентов без рецидивов ( $p < 0,001$ ). Установлено, что риск развития рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы в 3,5 раза выше, чем у пациентов с уровнем IgE, соответствующим норме: RR 3,50 (1,83–6,70), уровнем sIgA выше нормы в 2,93 раза выше, чем у пациентов с уровнем sIgA, соответствующим норме RR 2,93 (1,31–6,57). Наиболее значимыми показателями гуморального иммунитета, характеризующими риск развития рецидива у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, определены: уровни выше нормы иммуноглобулинов Е, sIgA в сыворотке крови пациентов, которые могут быть включены в построение модели прогноза возникновения рецидива хронического полипозного риносинусита.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, факторы гуморального иммунитета (иммуноглобулины), риск развития рецидива.

**Для цитирования:** Еременко Ю. Е. Оценка роли факторов гуморального иммунитета в рецидивировании хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):31–35. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-31-35>

The effect of humoral immunity factors on the progress of chronic polypous rhinosinusitis remains unclear, there is no evidence of their role in the recurrence of the disease. The objective of the study was to assess the prognostic significance of humoral immunity factors (immunoglobulins) in the blood serum of patients with chronic recurrent polypous rhinosinusitis. The humoral immunity factors (immunoglobulins) were identified in 82 patients with chronic polypous rhinosinusitis (ChPRS). The share of the patients with the level of immunoglobulins M, E, sIgA above the normal range was statistically significantly higher in the patients with the recurrence of the chronic polypous process than in those without the recurrence ( $p < 0.001$ ). It has been established that the risk of recurrence in the patients with IgE level above the normal range is 3.5 times higher than that in the patients with normal IgE level (RR 3.50 (1.83–6.70)), and with sIgA level exceeding the normal range it is 2.93 times higher than that in the patients with normal sIgA level (RR 2.93 (1.31–6.57)). The most significant humoral immunity factors characterizing the risk of recurrence in the patients with chronic polypous rhinosinusitis are the level of immunoglobulins E, sIgA in blood serum above the normal range in the patients who may be included in the building of a model of predicting the recurrence of chronic polypous rhinosinusitis.

**Keywords:** chronic polypous rhinosinusitis, humoral immunity factors (immunoglobulins), risk of recurrence.

**For citation:** Eremenko Yu. E. The assessment of the role of humoral immunity factors in the recurrence of chronic polypous rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(5):31–35. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-31-35>

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов [1]. Распространенность полипозного риносинусита в общей популяции жителей Европы составляет около 4% [1].

Одной из нерешенных проблем остается рецидивирование полипов при хроническом полипозном риносинусите, которое происходит в 30–60% случаев, при этом четкие прогностические критерии риска рецидивирования патологического процесса отсутствуют [2, 3].

В патогенезе хронического полипозного риносинусита важную роль играют нарушения в системе гуморального и клеточного иммунитета. ХПРС рассматривается некоторыми авторами как проявление иммунного воспаления, развитие которого предопределено морфофункциональной организацией слизистой оболочки носа и ОНП [4]. В настоящее время некоторые авторы относят ХПРС к вторичным иммунодефицитным состояниям [5, 6].

Влияние факторов гуморального иммунитета на течение хронического полипозного процесса остается до сих пор не до конца изученным [5, 7], нет данных об их роли в рецидивировании заболевания. Перспективным является дальнейшее изучение показателей гуморального иммунитета у пациентов с хроническим рецидивирующим полипозным риносинуситом в целях их дальнейшего использования в качестве прогностических критериев.

#### Цель исследования

Оценить прогностическую значимость факторов гуморального иммунитета (иммуноглобулинов) сыворотки крови пациентов с рецидивирующим хроническим полипозным риносинуситом.

#### Пациенты и методы исследования

Сформирована выборочная группа из 82 пациентов с первичным полипозным риносинуситом, средний возраст которых составил  $44,12 \pm 0,63$  года ( $M+m$ ), среди пациентов было 39 мужчин (47,5%) и 43 женщины (52,5%) Объем данной выборки был рассчитан по номограмме Альтмана, формирование выборки осуществлялось по типологическому признаку (наличие у пациентов хронического полипозного риносинусита) на основании критериев включения:

1) установленный впервые диагноз: «хронический полипозный риносинусит».

2) длительность заболевания не более 2 лет.

Критерии исключения пациентов из исследуемой группы были следующие:

1) наличие острых воспалительных заболеваний в момент проведения клинических исследований;

2) наличие тяжелой соматической сопутствующей патологии;

3) хронический полипозный риносинусит на фоне генетической патологии (синдром Картагенера, муковисцидоз и др.);

4) хронический полипозный риносинусит как симптом триады Видаля «аспириновая триада»;

5) проведенное ранее консервативное или хирургическое лечение ХПРС.

Средняя длительность заболевания пациентов исследуемой группы составила  $1,1 \pm 0,2$  года.

На первом этапе исследования у пациентов определено количественное содержание иммуноглобулинов классов G, M, A, E и sIgA.

Исследования проведены путем твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Постановку реакции выполняли согласно прилагаемой производителем инструкции. Принцип метода заключается в образовании комплекса антиген-антитело, состоящего из иммобилизованных моноклональных антител и исследуемого вещества. Иммунный комплекс выявляли цветной ферментативной реакцией с использованием тетраметилбензидина в качестве субстрата. Измерение оптической плотности раствора в лунках планшета проводилось с помощью спектрофотометра вертикального сканирования Stat Fax 3200 (США). Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации исследуемого вещества в анализируемом образце. На основании калибровочного графика определяли концентрацию исследуемого вещества в анализируемых образцах сывороток.

Показатели нормы согласно калибровочным стандартам составили ( $M$ , 95% ДИ): IgG (г/л): 12,37(9,33 – 15,27); IgM (г/л): 1,63 (1,17–2,09); IgE (МЕ/л): 50,0 (37,5–62,5); IgA (г/л): 2,15 (1,3–3,0); sIgA (г/л): 5,47 (3,78–7,16).

Следующим этапом проведено проспективное когортное исследование в течение 4 лет для определения признаков рецидивирования полипозного процесса по данным эндоскопического исследования полости носа. Через 4 года выполнена поэтапная стратификация совокупности по признаку наличия либо отсутствия нарушений в уровнях исследованных иммуноглобулинов.

#### Результаты и анализ исследований

Анализ иммуноглобулинового статуса пациентов с ХПРС на первом этапе исследования показал, что уровни IgG, IgE, секреторного IgA были статистически значимо выше по сравнению с показателями нормы ( $p < 0,001$ ). Удельный вес пациентов с уровнем IgG выше нормы соста-

Таблица 1  
Удельный вес пациентов с ХПРС с различными уровнями сывороточных иммуноглобулинов (n = 82)

Table 1  
The share of the patients with CPRS with various levels of serum immunoglobulins (n = 82)

Классы Ig	Уровни Ig					
	выше нормы		норма		ниже нормы	
	n	%	n	%	n	%
IgG	74	90,2	7	8,6	1	1,2
IgM	44	53,7	7	8,6	31	37,7
IgE	37	45,1	40	48,8	5	6,1
IgA	37	45,1	45	54,9	0	0
sIgA	26	31,7	25	30,5	31	37,8

вил 90,2% (n = 74), уровнем IgM выше нормы – 53,7% (n = 44), уровнем IgE выше нормы – 45,1% (n = 37), общего IgA – 45,1% (n = 37) и sIgA – 31,7% пациентов (n = 26) (табл. 1).

Статистически значимых отличий от показателей нормы уровней IgM и общего IgA не установлено (p > 0,05).

Проспективное исследование выявило рецидив ХПРС у 21 пациента (25,6%). Сравнительный анализ уровня Ig в сыворотках крови пациентов с рецидивами и без рецидивов выявил статистически значимые различия удельного веса пациентов с различными уровнями данных показателей (табл. 2).

У большинства пациентов с рецидивами и без рецидивов ХПРС наблюдался уровень IgG выше нормы – 95,2 и 88,6% соответственно (Fisher exact p, two-tailed p = 0,4). Установлено, что удельный вес пациентов с уровнем IgM выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов и составлял 80,9 и 47,5% соответственно (Fisher exact p, two-tailed

p = 0,01). Значения IgE выше нормы отмечались у всех пациентов с рецидивами ХПРС (100%) и у 26,2% пациентов без рецидивов (Yates corrected  $\chi^2 = 24,3$ , p = 0,0001; Fisher exact p, two-tailed p = 0,0001). Удельный вес пациентов с уровнем IgA выше нормы статистически значимо не отличался у пациентов с рецидивами (42,9%) и без рецидивов ХПРС (45,9%), p = 1,0. Удельный вес пациентов с уровнем sIgA выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами ХПРС, чем у пациентов без рецидивов и составлял 80,9 и 14,7% соответственно ( $\chi^2 = 32,1$ , p = 0,0001). Примечательно, что уровень данного показателя ниже нормы отмечен только у 1 пациента с рецидивом ХПРС (4,8%), что противоречит данным о пониженном содержании секреторного иммуноглобулина А у пациентов с хроническими рецидивирующими риносинуситами [9].

Уровни IgM, IgE и sIgA были статистически значимо выше у пациентов с рецидивами полипозного процесса, чем без рецидивов (p < 0,01). Уровни IgG и общего IgA у пациентов с рециди-

Таблица 2  
Удельный вес пациентов с рецидивами (n = 21) и без рецидивов ХПРС (n = 61) в зависимости от иммуноглобулинового статуса

Table 2  
The share of the patients with (n = 21) and without (n = 61) CPRS recurrences depending on immunoglobulin status

Классы Ig	Пациенты с рецидивами						Пациенты без рецидивов						p
	Уровни Ig												
	ниже нормы		норма		выше нормы		ниже нормы		норма		выше нормы		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
IgG	0	0	1	4,8	20	95,2	1	1,6	6	9,8	54	88,6	0,4
IgM	3	14,3	1	4,8	17	80,9	27	44,3	5	8,2	29	47,5	0,01
IgE	0	0	0	0	21	100	5	8,2	40	65,6	16	26,2	0,0001
IgA	0	0	12	57,1	9	42,9	0	0	33	54,1	28	45,9	1,0
sIgA	1	4,8	3	14,3	17	80,9	30	49,2	22	36,1	9	14,7	0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различия (Chi-square test, Fisher exact p, two-tailed p)

Rossiskaya otorhinolaryngologiya

вами и без рецидивов полипозного процесса статистически значимо друг от друга не отличались ( $p > 0,05$ ).

Установлено наличие взаимосвязей между числом рецидивов у пациентов и уровнем IgE выше нормы ( $r = 0,9, p < 0,01$ ), уровнем sIgA выше нормы ( $r = 0,5, p < 0,01$ ) и уровнем IgM выше нормы ( $r = 0,3, p < 0,01$ ), что свидетельствует о том, что увеличение уровней данных иммуноглобулинов приводит к росту количества рецидивов у пациентов с ХПРС.

Определены уровни относительных рисков иммунологических показателей сыворотки крови, расцененных как значимые в отношении рецидивирования: IgM, IgE, sIgA.

Частота рецидива у пациентов с уровнем IgM выше нормы статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов с уровнем IgM ниже нормы или соответствует норме и составляет 77,3 (95% ДИ 64,8–89,7). Однако уровень относительного риска развития рецидива у пациентов с уровнем IgM выше нормы или ниже нормы составляет RR выше нормы/ниже нормы = 1,76 (95% ДИ 0,96–3,23), а уровень относительного риска фактора IgM RR выше нормы/норма составляет 1,15 (95% ДИ 0,63–2,12), что свидетельствует о том, что данный показатель не может быть включен для разработки модели прогноза риска развития рецидива у пациентов с ХПРС. Таким образом, фактор «уровень IgM выше нормы» исключен из построения модели прогноза как незначимый.

Частота рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов, у которых уровень IgE соответствует норме [2,4 (95% ДИ 0–6,9) случая на 100 пациентов] или ниже нормы [14,3 (95% ДИ 0–38,5) случая на 100 пациентов], и соответственно составляет 116,2 (95% ДИ 112,7–119,7) случая на 100 пациентов. Было установлено, что риск развития рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы в 3,50 раза выше, чем у пациентов с уровнем IgE, соответствующим норме [RR выше нормы/норма = 3,50 (95% ДИ 1,83–6,70)]. Таким образом, уровень IgE выше нормы является фактором риска развития рецидива у пациентов с ХПРС.

Частота рецидива у пациентов с уровнем sIgA выше нормы статистически значимо выше

( $p < 0,001$ ), чем у пациентов, у которых уровень sIgA соответствует норме [8,9 (95% ДИ 10,4–45,6) случаев на 100 пациентов] или ниже нормы [9,7 (95% ДИ 0,7–20,1) случая на 100 пациентов], и соответственно составляет 138,4 (95% ДИ 133,9–142,9) случая на 100 пациентов. Было установлено, что риск развития рецидива у пациентов с уровнем sIgA выше нормы в 2,93 и 4,09 раза выше, чем у пациентов с уровнем sIgA, соответствующим норме [RR выше нормы/норма = 2,93 (95% ДИ 1,31–6,57)] и ниже нормы [RR выше нормы/ниже нормы = 4,09 (95% ДИ 1,82–9,18)]. Таким образом, уровень sIgA выше нормы является фактором риска развития рецидива у пациентов с ХПРС.

### Выводы

Анализ иммунного статуса пациентов с ХПРС выявил статистически значимое повышение уровней IgG, IgE, секреторного IgA ( $p < 0,001$ ). Удельный вес пациентов с уровнем IgM выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов [80,9 и 47,5% соответственно ( $p < 0,05$ )]. Значения IgE выше нормы отмечались у всех пациентов с рецидивами ХПРС (100%) и у 26,2% пациентов без рецидивов ( $p < 0,05$ ).

Удельный вес пациентов с уровнем sIgA выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами ХПРС, чем у пациентов без рецидивов [80,9 и 14,7% соответственно ( $p < 0,05$ )]. Установлено, что риск развития рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы в 3,50 раза выше, чем у пациентов с уровнем IgE, соответствующим норме [RR 3,50 (1,83–6,70)], уровнем sIgA выше нормы в 2,93 раза выше, чем у пациентов с уровнем sIgA, соответствующим норме [RR 2,93 (1,31–6,57)].

Проведенный анализ показал, что наиболее значимыми факторами риска развития рецидива среди иммунологических показателей сыворотки крови пациентов являются: уровень выше нормы IgE, sIgA, которые в последующем могут быть включены в построение модели прогноза возникновения рецидива хронического полипозного риносинусита у пациентов.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leunig A., Berghaus A. New information on chronic rhinosinusitis and polyposis nasi. *MMW Fortschr. der Med.* 2005;147(39):28–32.
2. Bachert C. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.* 2015;136(6):1431–1440.
3. Nakagawa T. et al. Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. *The Laryngoscope.* 1999;109(4):557–561.
4. Liang Z. et al. The role of dendritic cells in immune regulation of nasal polyps. *Histol Histopathol.* 2017;32(1):87–97.

5. Balzar S. et al. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;104(2):96–102.
6. Salvi S. Could the airway epithelium play an important role in mucosal immunoglobulin A production? / S. Salvi, S. T. Holgate. *Clin. Exp. Allergy.* 1999;29(12):1597–1605.
7. Woof J. M., Kerr M. A. The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* 2006;208(2):270–282.

---

**Информация об авторе**

**Еременко Юлия Евгеньевна** – начальник научно-исследовательского отдела, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии (Республика Беларусь, 220004, Минск, ул. Сухая, д. 8); тел.: +375-200-68-53, e-mail: julia\_by74@mail.ru

**Information about author**

Yuliya E. Eremenko – Head of Scientific Research Department, Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology (The Republic of Belarus, 220004, Minsk, 8, Sukhaya str.); tel.: +375-200-68-53, e-mail: julia\_by74@mail.ru