

Формирование полипозного синусита: значимость эозинофильного воспаления

А.Б.Туровский, Г.П.Бондарева, О.В.Семкина

ГБУЗ Московский научно-практический центр оториноларингологии им Л.И.Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

По данным Европейского соглашения по полипозному риносинуситу – ПР (EPOS) [1, 2], его распространенность среди населения планеты в течение последних 10 лет увеличилась с 2 до 4%. Эти факторы послужили мощным стимулом для изучения воспаления слизистой оболочки (СО) на более глубоком уровне – клеточном, молекулярном.

К сожалению, однозначно судить о причинах такого наглядного роста патологии ЛОР-органов, и полипозного синусита (ПС) в частности, весьма трудно. В этом контексте одной из основных причин данной проблемы принято считать изменение условий окружающей среды со всем комплексом отрицательных факторов, воздействующих на человека (изменение состава воздуха, ухудшение условий быта, питания и др.) [1]. Однако проведение исследований в области изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе ПС, позволило приблизиться к более глубокому пониманию проблемы и разработке новых методов диагностики и лечения описанной патологии.

Эпидемиологические особенности

Слово «полип» произошло от греческого слова «polyrhus», что означает «много ножек». Назальные полипы не являются болезнью, это лишь физическая находка, появившаяся в результате влияния комплексных патогенетических механизмов, которые возникают у небольшого процента взрослого населения. Эндоскопические и гистологические исследования показали, что назальный полипоз вовлекает процессы доброкачественного воспаления, аккумуляцию экстраклеточной жидкости и слизистого и подслизистого воспаления, берущего начало в носовых раковинах или околоносовых пазухах [3].

Хотя ПС чаще встречается среди взрослых, чем среди детей, данная патология также выявляется и в раннем детстве и, как правило, ассоциирована с муковисцидозом или с синдромом неподвижных ресничек (синдром Картагенера). В более позднем возрасте ПС обычно ассоциирован с хроническим синуситом или ринитом. Среди взрослых, как правило, заболевание возникает в наиболее трудоспособном возрасте – 25–35 лет. Мужчины страдают данной патологией в среднем в 2 раза чаще, чем женщины [4]. По данным отечественных авторов, диспансерное обследование 50 тыс. жителей г. Москвы с использованием передней и задней риноскопии показало, что полипы в полости носа выявляются у 1,02% обследованных. Пациенты с ПС составляют 5% среди обращающихся в ЛОР-кабинеты поликлиник и 4% среди обращающихся к аллергологу [5]. Однако приведенные цифры касаются только клинически манифестирующих форм заболевания. Реальная распространенность ПС с учетом субклинических форм значительно выше. По данным популяционных исследований, распространенность ПР варьирует от 1 до 4,3% [6]. Частота встречаемости данной патологии сопоставима с распространенностью бронхиальной астмы, сахарного диабета или хронической обструктивной болезни легких. Однако не исключено, что указанные цифры несколько завышены. При этом интересен факт, что назальные полипы обнаруживают в

30–40% аутопсийного материала от пациентов, которые никогда не имели симптомов данного заболевания [7].

Патогенез

Причины формирования назальных полипов до сих пор остаются предметом дискуссий. Обсуждается и возможность генетической предрасположенности. Активация эпителиальных клеток может выступать главным источником медиаторов, индуцирующих приток клеток воспаления (большая часть эозинофилов), пролиферацию и активацию фибробластов, что в конце концов приводит к формированию полипов. В качестве потенциальных факторов, способных активировать клетки назального эпителия, могут выступать инфекционные агенты (включая вирусы, бактерии и грибы). Провоспалительные цитокины и факторы роста тоже играют важную роль в персистенции воспаления в СО, ассоциированного с назальными полипами. Одним из важнейших звеньев патогенеза развития ПС у больных с риносинуситом/бронхиальной астмой, ассоциированной с аспириновой гиперчувствительностью, являются метаболиты арахидоновой кислоты [3].

Активно обсуждаются механизмы трансформации аллергического ринита в ПР. Имеются предположения, что воспаление и отек СО у пациентов с аллергическим ринитом могут привести к обструкции дренажных путей пазух носа и последующему бактериальному росту. Кроме того, при хроническом риносинусите, ассоциированном с аллергическим ринитом, Th2-направленное воспаление СО может спровоцировать изменение фенотипа тучных клеток, что позволяет банальной инфекции запустить опасный каскад воспалительных реакций и поддержать тканевое воспаление [8].

Воспалительные механизмы

Современные публикации сообщают, что гистологически носовые полипы демонстрируют формирование отека и тканевую эозинофилию. Эозинофильная инфильтрация больше выражена у пациентов с бронхиальной астмой или аспириновой гиперчувствительностью. Эозинофилия при хроническом риносинусите с назальными полипами вызвана повышением концентрации воспалительных медиаторов и хемокинов, в особенности интерлейкина-5 (ИЛ-5) и эотаксина. Таким образом, ПР представляет собой отдельное заболевание, в основе которого лежит не только локальное обнаружение «плюс»-ткани в пазухах носа, но и общий фон иммунологической активности организма. В то время как хронический риносинусит характеризуется смещением иммунного ответа в сторону Th-1 с сопутствующим высоким уровнем интерферона- γ и трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), ПС демонстрирует поляризацию в сторону Th-2 с высокой концентрацией ИЛ-5 и иммуноглобулина E (IgE) [9].

Повышение содержания IgE в назальных полипах обусловлено высвобождением *Staphylococcus aureus* энтеротоксина, выступающего в роли суперантигена, а не аллергической реакцией, вызванной летучими агентами, так как аллергическая сенсibilизация не увеличивает степень эозинофилии и медиаторов в ткани поли-

пов. Суперантигены индуцируют поликлональную активацию Т- и В-клеток и усиливают эозинофильное воспаление и формирование местного отека [10]. Патофизиологический механизм действия суперантигена заключается в его связывании с рецепторами Т-клеток через варибельный V-бета-регион и главный комплекс гистосовместимости II на поверхности антиген-презентирующих клеток. В соответствии с описанным механизмом происходит активация большого количества антигенпрезентирующих и Т-клеток (30% Т-клеточной популяции по сравнению с 0,01% в обычных условиях) [11].

В то время как европейские исследования демонстрируют, что 65–90% назальных полипов являются эозинофильными, работы таиландских, корейских и китайских коллег представляют чрезвычайно разнообразные данные. В исследовании в Таиланде с участием 145 пациентов в 2002 г. эозинофилия ткани полипов была обнаружена лишь в 11,7% случаев [12]. В корейской работе с участием 30 больных лишь в 33,3% полипы являлись эозинофильными [13]. Полученные данные коррелировали с результатами коллег из Китая, в работе которых меньше 1/2 образцов ткани полипов демонстрировали эозинофильное воспаление [14].

В 2008 г. N.Zhang [23] сравнил 29 образцов ткани полипов, взятых у пациентов из Южного Китая, с 26 образцами больных из Бельгии, продемонстрировав принципиальные отличия между ними: в образцах, взятых от азиатских пациентов, преобладало нейтрофильное воспаление (соотношение эозинофильного катионного белка и миелопероксидазы составило 0,25), что сопровождалось значительным подавлением регуляции Т-клеток.

Как в эозинофильном, так и в неэозинофильном фенотипе принципиальными моментами являются вовлечение регуляторной функции Т-клеток и активация Т- и В-клеток. СО носа постоянно подвергается воздействию факторов внешней среды, включая бактерии и их продукты. Стафилококковый энтеротоксин выступает потенциальным активатором Т-клеток и в дальнейшем индуцирует синтез В-лимфоцитами Ig, в частности IgE. Частота обнаружения IgE-антител к стафилококковому энтеротоксину (SE-IgE) в европейской популяции достигает 50%. В 2009 г. M.Corriveau [8] обнаружил, что маркеры Th2 повышались не в зависимости от наличия *S. aureus* в мазке, а коррелировали с активностью формирования SE-IgE с СО ткани полипа.

Как уже было сказано, ПС характеризуется массивным отеком ткани в результате выхода плазмы через повреждения в эндотелии кровеносных сосудов. Типичная гистологическая картина представляет собой отечную жидкость с разбросанными в ней фибробластами, небольшим количеством слизистых желез без иннервации, сквамозной метаплазией поверхности эпителия, пролиферацией стромальных и эпителиальных элементов и истончением базальной мембраны. Другие характеристики назальных полипов предполагают наличие разных видов эпителия (от дыхательного псевдомногослойного до переходного эпителия), а также снижение плотности бокаловидных клеток. Клеточный компонент представлен эозинофилами, тучными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и плазматическими клетками. В большинстве назальных полипов эозинофилы составляют до 60% клеточной популяции [17].

Как уже упоминалось, при хроническом риносинусите с назальными полипами преобладают Th2-цитокины, в частности ИЛ-5 и ИЛ-13. Наличие сопутствующей бронхиальной астмы положительно влияет на интенсивность эозинофильной инфильтрации, а сопутствующее наличие положительных кожных проб на аллергию ассоциировано с наличием ИЛ-4 мРНК в СО таких больных. Более того, повышение уровня ИЛ-4 и

ИЛ-13 у пациентов с аллергией может участвовать в регуляции молекул адгезии сосудистого эндотелия-1, что способствует нарастанию эозинофильной инфильтрации в ткани полипа. Кроме того, при высвобождении гистамина и триптазы активированные тучные клетки способны регулировать продукцию RANTES (фактор регуляции активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) эпителиальными клетками, что также способствует эозинофильной инфильтрации и выживанию клеток. Известно, что повышение уровня триптазы и гистамина в ткани назальных полипов имеет положительную корреляцию с концентрацией эозинофильного катионного белка. Более того, ИЛ-4, ИЛ-13 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), высвобождаемые тучными клетками и Т-лимфоцитами, способны регулировать выработку эотаксина эпителиальными клетками. Помимо цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, в ткани полипа происходит повышение уровня Ig, в том числе IgA, IgE, IgG и IgM [18], а концентрация общего IgE, ИЛ-5, эотаксина, эозинофильного катионного белка, лейкотриенов (ЛТ) C₄/D₄/E₄, растворимого CD23 была значительно выше в ткани назальных полипов в сравнении с непалипозной тканью [19]. Общий уровень IgE значительно коррелирует с уровнем ИЛ-5, эозинофильного катионного белка, ЛТC₄/D₄/E₄, растворимого CD23 и количеством эозинофилов в ткани полипов. Таким образом, установлена взаимосвязь между повышением уровня общего IgE, специфического IgE и интенсивностью эозинофильного воспаления в ткани назальных полипов, которое может выступать звеном в патогенезе ПР [17]. Помимо сказанного, важно отметить тот факт, что у пациентов с более выраженной эозинофилией, а следовательно, и более агрессивным воспалением сильнее выражена симптоматика и чаще возникают послеоперационные рецидивы [20].

Роль эозинофилов

Эозинофилы, присутствующие в назальных полипах, являются потенциальным источником воспалительных медиаторов, включая гранулярные белки, такие как главный основной белок, эозинофильная пероксидаза, цистеинил-лейкотриены (ЛТC₄), которые способны повышать проницаемость сосудов и экссудации плазмы, инициируя процесс воспаления. Кроме того, эозинофилы способны к выработке большого количества цитокинов, таких как ФНО- α , макрофагальный воспалительный белок-1 α , ТФР- β 1,2 и 3 и ТФР- α . Было показано, что экспрессия ТФР- β значительно выше в ткани полипов, чем в нормальной СО носа, в связи с чем предполагается роль данного цитокина в ремоделировании верхних дыхательных путей. ТФР- β способен индуцировать модификацию эпителиальных клеток и фибробластов и регулировать фактор роста эндотелия сосудов, участвуя в патогенезе ПР. Было обнаружено, что транскрипция ТФР- β в 3,2 раза выше у пациентов с хроническим риносинуситом и носовыми полипами в сравнении с больными с риносинуситом без полипоза. Более того, пациенты с хроническим ПС демонстрируют повышение транскрипции гена ТФР- β в ответ на лечение ИЛ-4, подтверждая тот факт, что Th2-механизм воспаления может быть ответственным за стромальную пролиферацию и формирование назальных полипов [21].

ГМ-КСФ мРНК экспрессируется эозинофилами в 30% образцов назальных полипов. Число клеток, экспрессирующих ГМ-КСФ, коррелирует с экспрессией эозинофильного катионного белка и мРНК ИЛ-3, что подтверждает его роль в поддержании и выживаемости эозинофилов.

Более 50% эозинофилов экспрессирует ИЛ-5 мРНК. Имеются противоречивые данные касательно продук-

ции эозинофилами в ткани полипов ИЛ-4. ИЛ-4 способен участвовать в увеличении притока эозинофилов посредством активации экспрессии молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 в ткани полипов. Так, С.Вачерт [4, 5] и соавт., используя гибридизацию *in situ*, продемонстрировали, что носовые полипы продуцируют больше ИЛ-5, зотаксина и эозинофильного катионного белка, чем нормальная СО носа. Интересен тот факт, что по результатам исследования отсутствовали какие-либо различия в выработке ИЛ-5 в гомогенатной ткани полипов между склонными и не склонными к аллергии пациентами. Источник ИЛ-5 может отличаться у пациентов с аллергией (большой частью Т-клетки и тучные клетки) и без нее (в основном, эозинофилы).

Нельзя не упомянуть еще об одной важной работе, проведенной совсем недавно с целью оценки вклада локальной продукции IgE, рекомбинации перехода на синтез другого класса Ig и перестройки рецепторов в патогенезе ПС. Данная работа впервые предоставила доказательства местной перестройки рецепторов и перестройки лимфоцитов на выработку IgE, а также дифференцировку В-клеток в IgE-секретирующие плазматические клетки у пациентов с полипозом носа. Авторы исследования предполагают, что указанный механизм может быть влиянием стафилококкового энтеротоксина, который, как известно, играет немаловажную роль в патогенезе ПС [23].

Возможности терапии: интраназальные глюкокортикостероиды

На сегодняшний день наиболее эффективными консервативными средствами для лечения ПС и борьбы с эозинофильным воспалением являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). В последние десятилетия сформировалось представление о двухэтапной модели их действия. Согласно ей ИнГКС путем пассивной диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму, где связываются с рецепторами. Образовавшийся комплекс ГКС–рецептор перемещается в клеточное ядро, где связывается с коактивирующими молекулами и чувствительным элементом генов, обуславливая геномный эффект ГКС. В результате активируются транскрипция генов и образование белков, обладающих противовоспалительными эффектами (липокортина-1, ρ_2 -адренорецепторов, нейтральной эндопептидазы и др.). Внегеномный эффект ГКС заключается в том, что комплексы ГКС–рецептор взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин-1, ядерный фактор κB и др.), активированными под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов. Результатом становятся торможение транскрипции провоспалительных генов и уменьшение синтеза провоспалительных субстанций (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы A_2 , молекул адгезии лейкоцитов и др.). Эти молекулярные механизмы лежат в основе противовоспалительного и противовоспалительного действия ГКС на большинство клеток, вовлеченных в аллергический процесс. В конечном счете в зоне аллергического воспаления уменьшается содержание тучных клеток, базофилов и эозинофилов, снижаются проницаемость сосудов и секреция слизи. ГКС эффективно подавляют тканевую (назальную и бронхиальную) специфическую и неспецифическую гиперреактивность. Современные топические ГКС обладают высокой липофильностью (для лучшего проникновения через мембрану клетки) и высокой аффинностью к рецептору, что обеспечивает оптимальную местную противовоспалительную активность, а также низкой системной биодоступностью, которая снижает риск системных нежелательных эффектов.

Согласно международным рекомендациям ARIA (2008 г.) необходимо категорически ограничивать

применение ИнГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид и беклометазона дипропионат. При назначении терапии необходимо также учитывать высокую биодоступность дексаметазона (более 80%), который входит в состав многих комбинированных топических препаратов для лечения воспалительных заболеваний. Местные нежелательные явления одинаковы для всей группы ИнГКС и возникают в 5–10% случаев, наиболее часто встречаются чиханье, жжение, раздражение СО носа, головная боль и носовые кровотечения. В большинстве случаев нежелательные явления слабо выражены и не требуют отмены препарата. В очень редких случаях при неправильном применении ИнГКС (при направлении струи не на латеральную стенку, а на перегородку носа) может произойти перфорация носовой перегородки. Предпочтительно применение водных растворов ИнГКС, так как они вызывают меньшее раздражение СО.

В практике препаратами выбора среди ИнГКС являются препараты с низкой биодоступностью, такие как мометазона фураат и флутиказона пропионат (Назарел).

Назарел – ИнГКС – флутиказона пропионат (50 мкг в разовой дозе), обладающий противовоспалительным, противоотечным и противоаллергическим действием и показанный для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей (с 4 лет). Взрослым пациентам и детям старше 12 лет Назарел рекомендуется назначать по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки, желательно утром (максимальная суточная доза не должна превышать 400 мкг), а после достижения терапевтического эффекта можно вводить поддерживающую дозу по 50 мкг в сутки в каждый носовой ход. Противоаллергический эффект препарата проявляется уже через 2–4 ч после первого применения, а действие сохраняется в течение 24 ч после однократного введения.

При интраназальном введении флутиказона пропионата добровольцам по 2 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней не было обнаружено какого-либо влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (инструкция по медицинскому применению препарата Назарел). В числе преимуществ Назарела – оптимальное содержание флутиказона пропионата в разовой дозе (50 мкг), позволяющее легко корректировать и минимизировать терапевтическое воздействие, и возможность однократного приема в сутки, что повышает комплаенс больных. Другим преимуществом препарата по сравнению с аналогами является его экономическая доступность для пациентов.

Выводы

Таким образом, патогенез ПС зависит от измененного воспалительного статуса, который приводит в конце концов к ремоделированию ткани и инфильтрации воспалительными клетками, и это происходит в ткани полипов. Несмотря на то, что эозинофильная инфильтрация и вырабатываемые Th2-цитокины являются ключевым звеном воспаления в ткани полипов, требуется проведение дальнейших исследований для оценки механизмов, запускающих этот процесс. На данный момент опубликовано значительное количество работ, демонстрирующих наличие корреляции цитокинного профиля с формированием носовых полипов. Однако необходимо изучение сигнальных механизмов, лежащих в основе специфического действия указанных медиаторов на воспалительные, эпителиальные клетки и строму носовых полипов. Это позволит выделить новые пути подавления патогенетических механизмов формирования ПС и, возможно, разработать более эффективные методы лечения данной патологии, сравнимые или превосходящие по эффективности и безопасности топические ГКС.

Литература

1. Лопатин АС. Лечение полипозного риносинусита. Амфосфера. Пульмонология и аллергология. 2002; 3: 6–8.
2. Пискунов ГЗ. Причины роста распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух. Рос. ринология. 2009; 2: 7–9.
3. Пухлик СМ. Полипозный риносинусит: подходы к лечению. Ринология. 2008; 1: 48–51.
4. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607–14.
5. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837–42.
6. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2005; 115: 684–6.
7. Cao PP, Li HB, Wang BF et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 478–84.
8. Corrievau M, Zhang N, Holtappels G et al. Detection of *Staphylococcus aureus* in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 461–5.
9. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis). *Rhinology* 2007; Suppl. 20: 1–30.
10. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013; 68: 55–63.
11. Jareonchagri P, Bunnag C, Muangsomboon S et al. Clinical and Histopathological Classification of Nasal Polyps in Thais. *Sriraj Hosp Gaz* 2002; 54: 689–97.
12. Kim JW, Hong SL, Kim YK et al. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 925–30.
13. Kirtsreesakul V, Naclerio RM. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 17–23.
14. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004; 114: 710–9.
15. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of Nasal Polyps: An Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 463–71.
16. Pawankar R, Nonaka M. Inflammatory Mechanisms and Remodeling in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 202–8.
17. Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1189–96.
18. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA et al. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 2007; 62: 348–58.
19. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 231–6.
20. Tantilipikorn P, Bunnag C, Nan Z, Bachert C. *Staphylococcus aureus* superantigens and their role in eosinophilic nasal polyp disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 171–6.
21. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006; 61: 1280–9.
22. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 981–3.
23. Zhang N, van Zele T, Perez-Novo C et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 961–8.

Опубликовано при поддержке ООО «Тева»
 ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
 Тел. +7 (495) 644-22-34; факс +7 (495) 644-22-35; www.teva.ru