

**ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ****ГУ «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии»****(г. Минск, Республика Беларусь)****julia\_by74@mail.ru**

Исследование выполнено в рамках задания ГПНИ «Медицина и фармация» «Изучение этиопатогенетических основ и разработка с их учетом комплекса критериев выбора схем комбинированного лечения риносинуситов» (№ государственной регистрации 20122414).

**Вступление.** Патогенетические аспекты развития хронического полипозного риносинусита (ХПРС) исследуются многими авторами, однако выделить ведущее звено патогенеза, механизм и последовательность биологических процессов, приводящих к формированию морфологических полипозных структур до настоящего времени не удалось [7]. Исследователи проблемы сходятся во мнении, что под влиянием инфекционных, вирусных, аутоиммунных, дисметаболических процессов и аллергии происходит как нарушение общей реактивности организма, так и местной иммунной защиты слизистой оболочки полости носа, что приводит к длительному отеку слизистой оболочки и развитию иммунной воспалительной реакции [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 [1,7,5]. В настоящее время некоторые авторы относят ХПРС к вторичным иммунодефицитным состояниям [3].

В литературе встречаются противоречивые данные о состоянии гуморального иммунитета у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом [1,6,5]. В иммунологической защите верхних и нижних дыхательных путей важную роль играют IgA и IgE [2]. По данным некоторых авторов результаты оценки системного гуморального иммунитета пациентов с ХПРС свидетельствуют о снижении уровня IgA и IgG в сыворотке крови [5]. При инфекционно-аллергической форме ХПРС имеется дефицит sIgA в сочетании с повышенным содержанием сывороточного IgA, IgG. При атопической форме ХПРС отмечается достоверное повышение содержания s IgA, IgG, IgE, в то время как при неаллергической форме – снижение количества всех классов иммуноглобулинов [1,4,6,8]. Интересным является тот факт, что продуцентом всех иммуноглобулинов являются плазматические клетки, которые образуются из лимфоцитов, ускоренное превращение которых наблюдается под

воздействием интерлейкинов, нарушающих течение гуморального и клеточного иммунных процессов [5].

Роль факторов гуморального иммунитета и их влияние на течение хронического полипозного процесса до сих пор остается не до конца изученной проблемой, нет данных о взаимосвязи между воспалительными изменениями в полости носа и факторами системного гуморального иммунитета, их влиянии на рецидивирование заболевания. Представляется перспективным дальнейшее изучение показателей гуморального иммунитета у пациентов с ХПРС с целью их дальнейшего использования в качестве диагностических и прогностических критериев.

**Цель исследования** – оценить диагностическую и прогностическую значимость факторов гуморального иммунитета (иммуноглобулинов) сыворотки крови пациентов с хроническим полипозным риносинуситом.

**Объект и методы исследования.** Для выполнения исследования сформирована выборочная группа пациентов с объемом наблюдений 82 пациента, средний возраст которых составил  $44,12 \pm 0,63$  (M $\pm$ m), среди пациентов было 39 мужчин (47,5%) и 43 женщины (52,5%). Объем данной выборки был рассчитан по номограмме Алтмана, 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-х 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, мукосцидоз 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.

До выполнения хирургического лечения 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. Иммуновый комплекс выявляли цветной ферментативной реакцией с использованием тетраметилбензидина в качестве субстрата. Измерение оптической плотности раствора в лунках планшета проводилось с помощью спектрофотометра вертикального сканирования STATFAX 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).

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Анализ иммуноглобулинового статуса пациентов с ХПРС показал, что уровни IgG, IgE, секреторного IgA были статистически значимо выше по сравнению с показателями нормы ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых отличий от показателей нормы уровней IgM и общего IgA не установлено ( $p > 0,05$ ). Удельный вес пациентов с уровнем IgG выше нормы составил 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).

Анализ четырехлетнего периода наблюдений выявил рецидив ХПРС у 21 пациента (25,6%,  $n=82$ ). Сравнительный анализ уровня Ig в сыворотках крови пациентов с рецидивами и без рецидивов свидетельствует о статистически значимых различиях 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.

Таблица 1.

**Удельный вес пациентов с ХПРС с различными уровнями сывороточных иммуноглобулинов (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

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

Всего у 21 пациента наблюдалось 35 рецидивов (у некоторых пациентов наблюдалось по 2 или 3 рецидива, максимальное количество рецидивов у одного пациента за четыре года наблюдения — 3).

Таблица 2.

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

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).

Установлено наличие взаимосвязей между количеством 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 числа 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  $RR_{\text{выше нормы/ниже нормы}}=1,76$  (95% ДИ 0,96–3,23), а уровень относительного риска фактора IgM  $RR_{\text{выше нормы/норма}}$  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) случаев на 100 пациентов) или ниже нормы (14,3 (95% ДИ 0–38,5) случаев на 100 пациентов), и соответственно составляет 116,2 (95% ДИ 112,7–119,7) случаев на 100 пациентов. Было установлено, что риск развития рецидива у пациентов с уровнем IgE выше нормы в 3,50 выше, чем у пациентов с уровнем IgE, соответствующего норме ( $RR_{\text{выше нормы/норма}}=3,50$  (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 0,4–45,6) случаев на 100 пациентов) или ниже нормы (9,7 (95% ДИ 0,7–20,1) случаев на 100 пациентов), и соответственно составляет 138,4 (95% ДИ 133,9–142,9) случаев 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, соответ-

ствующего норме ( $RR_{\text{выше нормы/норма}}=2,93$  (95% ДИ 1,31–6,57)) и ниже нормы ( $RR_{\text{выше нормы/ниже нормы}}=4,09$  (95% ДИ 1,82–9,18)). Таким образом, уровень sIgA выше нормы является фактором риска развития рецидива у пациентов с ХПРС.

### Выводы

1. Анализ иммунного статуса пациентов с ХПРС показал, что уровни IgG, IgE, секреторного IgA были статистически значимо выше по сравнению с показателями нормы ( $p<0,001$ ).

2. Удельный вес пациентов с уровнем IgG выше нормы составил 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 ( $n=26$ ).

3. 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 ( $p<0,05$ )).

4. Установлено наличие взаимосвязей между числом рецидивов у пациентов и уровнем IgE выше нормы ( $r=0,9$ ,  $p<0,01$ ), уровнем sIgA выше нормы ( $r=0,5$ ,  $p<0,01$ ), уровнем IgM выше нормы ( $r=0,3$ ,  $p<0,01$ ).

5. 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)).

6. Наиболее значимыми показателями гуморального иммунитета, характеризующими риск развития рецидива у пациентов с ХПРС определены: уровни выше нормы в сыворотке крови пациентов с ХПРС IgE, sIgA.

**Перспективы дальнейших исследований.** 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 на основе многофакторного анализа.

### Литература

1. Makovetskaya A.K. Izucheniye sostoyaniya mestnogo immuniteta slizistykh obolochek dykhatel'nogo trakta u lits s allergicheskoy patologiyey / A.K. Makovetskaya, O.V. Vysotskaya, V.D. Ivanov // Materialy plenuma. Ekologicheskii obuslovlennyye ushcherby zdorov'yu: metodologiya, znacheniyе i perspektivy otsenki. – Moskva, 2005. – S. 436–438.
2. Rabson L. Osnovy meditsinskoy immunologii: per. s angl. / L. Rabson, A. Royt, P. Delviz. – M.: Mir, 2006. – 320 s.
3. Ryazantsev S.V. Polipoznyye rinosinusity: etiologiya, patogenez, klinika i sovremennyye metody lecheniya: metodicheskiye rekomendatsii / S.V. Ryazantsev, A.A. Mar'yanovskiy. — SPb: «Politehnika», 2006. — S. 4–12.
4. Balzar S. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms / S. Balzar [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 104, № 2. – P. 96–102.
5. Riechelmann H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis / H. Riechelmann [et al.] // Clin. and Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 1186–1191.
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. – Vol. 29, № 12. – P. 1597–1605.
7. Settignano G.A. Nasal Polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment / G.A. Settignano [et al.]. – East Providence: Ocean Side Publ., 1997. – 190 p.
8. Woof J.M. The function of immunoglobulin A in immunity / J.M. Woof, M.A. Kerr // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208, № 2. – P. 270–282.

УДК 616. 211/. 216 – 002 - 006. 5 - 036. 12 -097

**ІМУНОГЛОБУЛІНОВИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПОЛІПОЗНИМ РИНОСИНУСИТОМ**

**Еременко Ю. Є.**

**Резюме.** У статті наводяться дані власних досліджень факторів гуморального імунітету (імуноглобулінів) сироватки крові у 82 пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом (ХПРС). Проведений імуноферментний аналіз сироватки крові виявив статистично значуще підвищення рівня IgG, IgE, секреторного IgA у більшості обстежених ( $p < 0,001$ ). Питома вага пацієнтів з рівнем IgM, IgE, sIgA вище норми була статистично значимо вище у пацієнтів з рецидивами, ніж без рецидивів ( $p < 0,001$ ). Встановлено, що ризик розвитку рецидиву у пацієнтів з рівнем IgE вище норми в 3,50 рази вище, ніж у пацієнтів з рівнем IgE, що відповідає нормі (RR 3,50 (1,83-6,70)); рівнем sIgA вище норми в 2,93 рази вище, ніж у пацієнтів з рівнем sIgA, що відповідає нормі (RR 2,93 (1,31-6,57)). Найбільш значущими показниками гуморального імунітету, що характеризують ризик розвитку рецидиву у пацієнтів з ХПРС визначені: рівні вище норми в сироватці крові пацієнтів з ХПРС IgE, sIgA.

**Ключові слова:** хронічний поліпозний риносинусит, гуморальний імунітет, імуноглобуліни сироватки крові, імуноферментний аналіз.

УДК 616. 211/. 216 – 002 - 006. 5 - 036. 12 -097

**ИМУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ**

**Еременко Ю. Е.**

**Резюме.** В статье приводятся данные собственных исследований факторов гуморального иммунитета (иммуноглобулинов) сыворотки крови у 82 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС). Проведенный иммуноферментный анализ сыворотки крови выявил статистически значимое повышение уровня IgG, IgE, секреторного IgA у большинства обследованных ( $p < 0,001$ ). Удельный вес пациентов с уровнем IgM, IgE, sIgA выше нормы был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами, чем без рецидивов ( $p < 0,001$ ). 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)). Наиболее значимыми показателями гуморального иммунитета, характеризующими риск развития рецидива у пациентов с ХПРС определены: уровни выше нормы в сыворотке крови пациентов с ХПРС IgE, sIgA.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины сыворотки крови, иммуноферментный анализ.

UDC 616. 211/. 216 – 002 - 006. 5 - 036. 12 -097

**THE IMMUNOGLOBULIN STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS**

**Eremenko Yu. E.**

**Abstract.** Randomized group of patients (n=82) was selected to assess diagnostic and prognostic significance of humoral immunity factors (immunoglobulins) in blood serum of patients with chronic polypoid rhinosinusitis (CPRS). The patients were aged 44.12±0.63 (M±m), 39 (47.5%) were men and 43 (52.5%) – women. Inclusion criteria were: 1) initial diagnosis of chronic polypoid rhinosinusitis; 2) duration of the disease less than 2 years.

Qualitative amount of immunoglobulins G, M, A, E and sIgA was determined using enzyme-linked immunosorbent assay before the surgery.

Analysis of immunoglobulin status in patients with CPRS revealed increased levels of IgG, IgE and sIgA ( $p < 0.001$ ). No statistically significant deviations in IgM and IgA levels were found ( $p > 0.05$ ). Specific weight of patients with increased levels of IgG was 90.2% (n=74), IgM – 53.7% (n=44), IgE – 45.1% (n=37), total IgA – 45.1% (n=37) and sIgA – 31.7% of patients (n=26).

Analysis of four years of observation revealed relapse of CPRS in 21 patient (25.6%, n=82). Comparative analysis of Ig levels in blood serum of patients with and without relapses testifies statistically significant differences in specific weight of patients with different levels of mentioned parameters.

Specific weight of patients with increased IgM levels was higher in patients with relapses than in the ones without (80.9% and 47.5%, respectively) ( $p < 0.05$ ).

Increased IgE levels were found in all (100%) of patients with CPRS relapses and in 26.2% of patients without ( $p < 0.05$ ).

Specific weight of patients with increased sIgA levels was higher in patients with relapses than in the ones without (80.9% and 14.7%, respectively) ( $p < 0.05$ ).

IgM, IgE and sIgA levels were higher in patients with relapses of polypoid process than in the ones without them ( $p < 0.01$ ). Levels of IgG and total IgA did not differ statistically in patients with and without polypoid process ( $p > 0.05$ ).

Altogether there were 35 relapses in 21 patients (some of them had 2-3 cases with maximum of 3 in a single patient during four years of observation).

The correlation between number of relapses and increased IgE ( $r = 0.9$ ,  $p < 0.01$ ), sIgA ( $r = 0.5$ ,  $p < 0.01$ ) and IgM ( $r = 0.3$ ,  $p < 0.01$ ) levels was established.

The risk of relapse development was 3.50 times higher in patients with increased IgE levels compared to the ones with normal values (RR 3.50 (1.83-6.70)) and 2.93 times higher in patients with increased sIgA levels compared to the ones with normal values (RR 2.93 (1.31-6.57)).

The following major parameters of humoral immunity in relation to the risk of CPRS relapse were established: increased levels of IgE and sIgA in blood serum.

**Keywords:** chronic polypous rhinosinusitis, humoral immunity, serum immunoglobulins, enzyme immunoassay.

*Рецензент — проф. Безшапочний С. Б.*

*Стаття надійшла 15.08.2017 року*