

УДК 616.216.4 - 002: 616.216.4.

*Тожибоев Акмал Адихамович*

*Кафедра Оториноларингологии*

*Андижанский государственный медицинский институт*

## **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ**

### **ПОЛИПОЗНАЯ ЭТМОИДИТА**

**Резюме:** С целью изучения особенностей местного и общего клеточного иммунного ответа проводили иммунологические и цитологические исследования у 34 больных полипозным этмоидитом и у 12 практически здоровых лиц. Результаты проведенных исследований показали, что у больных с полипозным этмоидитом до операции и на 5-6 день после оперативного удаления полипов имеет место достоверное снижение количества Т- и В-лимфоцитов, функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови, а также гемолитической активности системы комплемента. Риноцитологические и цитологические исследования удаленных полипов выявили большое количество деструктивных эпителиальных клеток, активированных нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов и дегранулированных тучных клеток. Относительное содержание В-лимфоцитов в суспензии клеток удаленных полипов было значительно выше, чем содержание Т-лимфоцитов. Нами было выявлено также, что Т- и В-лимфоциты, а также нейтрофилы в суспензии удаленных полипов обладают повышенной функциональной активностью, что выражается в усилении бласттрансформации лимфоцитов в культуре клеток. Полученные нами результаты дают основание полагать, что в патогенезе полипообразования огромное значение может иметь нарушение регуляции общего и местного иммунитета, приводящее к локальной гиперактивации иммунокомпетентных клеток.

**Ключевые слова:** полипозный этмоидит, иммунологические показатели, патогенез, иммунологические исследования, цитологические исследования

*Тожибоев Акмал Адихамович*

*Кафедра Оториноларингологии*

*Андижанский государственный медицинский институт*

## **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CONDITION POLYPOSIS ETHMOIDITIS**

**Resume:** In order to study the characteristics of the local and general cellular immune response, immunological and cytological studies were performed in 34 patients with polyposis ethmoiditis and in 12 healthy individuals. The results of the studies showed that in patients with polyposis ethmoiditis before surgery and 5-6 days after surgical removal of polyps, there is a significant decrease in the number of T and B lymphocytes, the functional activity of peripheral blood lymphocytes and neutrophils, as well as the hemolytic activity of the complement system. Rhinocytological and cytological studies of removed polyps revealed a large number of destructive epithelial cells, activated neutrophils, monocytes, eosinophils, lymphocytes and degranulated mast cells. The relative content of B-lymphocytes in the cell suspension of the removed polyps was significantly higher than the content of T-lymphocytes. We have also revealed that T and B lymphocytes, as well as neutrophils in suspension of removed polyps, have increased functional activity, which is expressed in enhancing the blast transformation of lymphocytes in cell culture. Our results suggest that in the pathogenesis of polypo formation, violation of the regulation of general and local immunity, leading to local hyperactivation of immunocompetent cells, can be of great importance.

**Key words:** polypous ethmoiditis, immunological parameters, pathogenesis, immunological studies, cytological studies

**Введение.** Полипозный этмоидит относится к хроническим заболеваниям слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, происхождение которого не вполне ясно, а лечение малоэффективно из-за частых рецидивов патологического процесса. Главным симптомом этмоидита является образование множественных слизистых полипов, обладающих безудержным ростом. Если их не удалять, они могут полностью обтурировать полость носа, включая ее функции и продолжая расти в сторону носоглотки, преддверия носа, раздвигая костные структуры и деформируя наружный нос.

Несмотря на множество работ по выяснению различных сторон этиологии и патогенеза, полипоз носа еще остается *terra incognita* для врача, ибо нет радикального лечения этого заболевания. Некоторые авторы относили полипы носа (известные еще со времен Гиппократов) к доброкачественным опухолям, однако в настоящее время их считают результатом продуктивных изменений слизистой оболочки, главным образом, решетчатого синуса, в генезе которого играют роль многие факторы: хроническое воспаление, сенсibilизация и аутоиммунные реакции [7-10]. В быту болезнь известна как "полипы носа", встречается довольно часто и составляет от 15 до 25% больных с ЛОР-патологией в поликлинике и стационаре. Нередко полипы сочетаются с кистозным фиброзом, бронхиальной астмой, повышенной чувствительностью к аспирину.

Лечение при полипах носа в основном сводится к хирургическому их удалению и восстановлению носового дыхания, однако даже при "большом радикализме" операции полипы рецидивируют снова и снова, наступает обструкция носа, требующая повторных полипотомий. Известны лица, перенесшие от 10 до 30 полипотомий, причем у некоторых промежутки между ремиссиями составляют от 3 до 5 мес. Многочисленные, дополнительно к операциям, консервативные способы

влияния на этот процесс остаются малоуспешными, и это требует дальнейшего изучения этиологии, патогенеза и методов лечения.

Развитию полипов при этмоидите может способствовать:

1) банальное гнойное воспаление слизистой оболочки в ячейках решетчатого лабиринта. Обычно такие полипы бывают односторонними, растут медленно, после удаления могут полностью исчезнуть, период ремиссии длится года и даже десятки лет. Гистологически в тканях полипов можно наблюдать фиброзные изменения с нейтрофильными инфильтратами;

2) воспаление с аллергическим компонентом: образование полипов при этом практически всегда является двухсторонним, так как поражается вся система респираторной и даже обонятельной областей слизистой оболочки носа. Полипы растут более быстро, гистологически в них определяется резкий отек и элементы аллергической реакции тканей в виде эозинофильной инфильтрации, всегда рецидивируют после операции с короткими периодами ремиссии. Их удаление не всегда полностью нормализует носовое дыхание, так как остается отек слизистой оболочки;

3) включение в аллергическое воспаление явлений аутоиммунного процесса. Их развитие характеризуется склонностью к быстрому рецидивированию после удаления, аналогично вышеизложенному (см. пункт 2).

Наряду с отеком, эозинофильной инфильтрацией, а также тканевыми признаками аутоагрессии, в крови определяются аутоантитела к полипозным структурам. Поскольку при этой форме всегда имеет место иммунодефицит по клеточному и гуморальному типу, то он способствует развитию аутоиммунного механизма, который становится ведущим в рецидивировании полипов.

**Материал и методика исследования.** Под наблюдением находились 34 больных (20 мужчин и 14 женщин), в возрасте от 24 до 60

лет, с полипозным этмоидитом, объединенных общностью следующих особенностей болезни: низкая эффективность медикаментозного лечения, развитие воспалительного процесса в верхних дыхательных путях, затрудненное носовое дыхание, потеря обоняния и обильные выделения из носа. У 3 больных была выявлена сопутствующая бронхиальная астма. Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц.

У всех больных при поступлении и на 5-6-й день после оперативного удаления полипов изучали клеточные показатели иммунитета с использованием моноклеарной фракции периферической крови больных. Относительное содержание Т- и В-лимфоцитов было изучено в тестах Е-РОК и ЕАС-РОК. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по способности клеток поглощать фиксированные формалином *Staphylococcus aureus* штамма ИНМИА 5233. Гемолитический титр комплемента в плазме крови больных определяли по 50% гемолизу эритроцитов барана в присутствии антиэритроцитарой сыворотки кролика. Функциональную активность лимфоцитов периферической крови больных определяли по реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с использованием фитогемагглютинаина (ФГА-М, Serva) и митогена американского локоноса (PWM, Sigma) в качестве поликлональных активаторов лимфоцитов человека. РБТЛ проводили в среде RPMI-1640 (Serva), содержащей 2 мМ - глутамина, 1 мМ пирувата натрия, 50 мкг/мл гентамицина и 5% эмбриональной телячьей сыворотки. Лимфоциты периферической крови больных в концентрации  $2,5-3,5 \times 10^6$  в 1 мл были культивированы в присутствии 20 мг/мл ФГА-М или 10 мг/мл PWM в течение 72 ч, при 37°C [1]. По окончании инкубации клетки фиксировали смесью метанол-уксусной кислоты (3:1) и окрашивали по Романовскому-Гимзе. В микроскопических препаратах определяли относительное содержание бластных лимфоцитов.

С целью изучения местных показателей иммунитета были проведены риноцитологические, а также цитологические и иммунологические исследования с использованием удаленных хирургическим путем носовых полипов. Полипы помещали в раствор Хенкса, содержащий 80 мкг/мл гентамицина и 100 ЕД/мл пенициллина, разрезали на мелкие кусочки размером до 6-7 мм и гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера. Суспензию клеток инкубировали в присутствии 0,25% трипсина на магнитной мешалке при 37°С в течение 3 ч. После этого путем центрифугирования суспензию отмывали 3-4 раза раствором Хенкса и готовили цитологические препараты или проводили иммунологические исследования (определяли содержание Т- и В-лимфоцитов, активность фагоцитоза, проводили РБТЛ в культуре) вышеописанными методами.

**Результаты исследования.** По данным анамнеза обследованных, основные сроки их заболевания колебались в пределах 3-6 лет. Начало болезни больные связывали с острой респираторной инфекцией (17 человек), переохлаждением (3), остальные 14 больных не смогли назвать причину. Помимо жалоб на затрудненное носовое дыхание, ослабленное обоняние и на наличие отделяемого из полости носа, большинство больных отмечали также наличие аллергии на антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты (в основном на аспирин). У трех больных была выявлена сопутствующая бронхиальная астма с тяжелым течением и зависимостью от гормонов и бронхолитиков.

Результаты проведенных исследований по изучению клеточных показателей иммунитета у больных с полипозным этмоидитом до и после оперативного удаления носовых полипов представлены в табл. 1. Из представленных данных следует, что при поступлении больных в клинику относительное содержание периферических Т-лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами барана (Е-РОК), и В-лимфоцитов, образующих

розетки с сенсibiliзироваHHыми эритроцитами мыши (ЕАС-РОК), были достоверно снижены по сравнению с аналогичными показателями у практически здоровых лиц. К этому сроку наблюдалось также достоверное снижение показателей неспецифической резистентности организма - фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и гемолитической активности системы комплимента.

Таблица 1. Показатели иммунитета у больных с полипозным этмоидитом (М m)

Группы обследованных	Число обследованных	Е-РОК	ЕАС-РОК	РБТЛ-ФГА	РБТЛ-РWM	ФА	Комплемент (СН <sub>50</sub> )
До операции	34	36,4 8,5	14,4 3,1	49,8 7,3	52,1 6,3	75,5 8,3	53,8 11,4
Послеоперации	34	35,5 7,7	15,6 3,0	51,2 7,0	48,8 6,3	71,7 8,3	51,2 10,7
Контроль	12	49,9 4,6	19,6 3,2	62,4 4,9	66,7 7,2	89,9 4,4	79,8 7,4
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>i</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p - значение вероятностей при сравнении полученных данных с таковыми в группе здоровых лиц; p<sub>i</sub> - до и после лечения больных.

С целью изучения функциональной активности лимфоцитов периферической крови нами были проведены исследования РБТЛ в культуре лимфоцитов периферической крови больных. Результаты проведенных исследований показали, что относительное количество бластных клеток в культурах лимфоцитов, стимулированных как ФГА-М, так и РWM, было значительно снижено у больных с полипозным этмоидитом по сравнению с показателями РБТЛ у практически здоровых лиц. В то же время у больных с сопутствующей бронхиальной астмой нами было выявлено увеличение интенсивности бластной трансформации лимфоцитов, стимулированных в культуре ФГА-М или РWM

(соответственно 61,7 5,9%, и 63,6 4,3%). Следует отметить также, что при использовании обогащенной лейкоцитами плазмы крови больных с астмой в качестве клеток-мишеней при проведении РБТЛ *in vitro*, нами в цитологических препаратах были обнаружены тучные клетки как при стимуляции клеток ФГА-М (число тучных клеток 2,5 0,3%), так и при стимуляции клеток фиксированным штаммом *S.aureus* (число тучных клеток 2,78 0,4% ).

Результаты исследований по изучению клеточных показателей иммунитета, проведенных нами на 5-6-й день после оперативного удаления носовых полипов, не выявили по всем вышеуказанным параметрам достоверных отличий общего иммунитета при сравнении с исходными значениями (табл. 1). Это может свидетельствовать о том, что оперативное вмешательство и использованный нами метод интубационного наркоза не вызывают развития послеоперационного иммунодефицита. Послеоперационный период у этих больных протекал в основном гладко и без каких-либо осложнений. Следует отметить, что ранний послеоперационный период (1-2 нед) у больных с бронхиальной астмой также протекал без астматических приступов, однако после этого наблюдалось обострение бронхиальной астмы. Иммунологические исследования у этих больных к этому сроку выявили снижение (по сравнению с исходными данными) относительного количества Т- и В-лимфоцитов, активности нейтрофилов, интенсивности РБТЛ, а также увеличение содержания тучных клеток в культурах стимулированных лейкоцитов. В связи с множественной лекарственной непереносимостью у больных с бронхиальной астмой им назначали лишь рибомунил по 1,2 мг 1 раз в сут в первые 4 дня недели с длительностью общего курса лечения до 1 мес.

Полученные нами данные о снижении клеточных показателей общего иммунитета у больных с полипозным этмоидитом согласуются с



результатами, полученными другими авторами при изучении показателей гуморального и клеточного иммунитета [2-5].

Для изучения состояния местного иммунитета нами были проведены риноцитологические исследования носового отделяемого больных полипозным этмоидитом (табл. 2). В мазках и в цитологических препаратах носового отделяемого были выявлены эпителиальные клетки с увеличенными, дегенеративными ядрами, цитоплазматическими включениями и признаками деструкции (до 12%). Количество нейтрофилов и моноцитов достигало 36 и 8% соответственно. Были выявлены также эозинофилы, бластные лимфоциты, дегранулированные нейтрофилы и тучные клетки (12, 14, 16 и 2% соответственно). У больных бронхиальной астмой содержание тучных клеток достигало 8%. Кроме того, микробиологические исследования выявили наличие антибиотикоустойчивых штаммов *S.aureus* в носовом отделяемом у 10 больных.

У лиц, составляющих контрольную группу, риноцитологическими исследованиями обнаружены лишь единичные лимфоциты, нейтрофилы и эпителиальные клетки.

Таблица 2. Показатели местного иммунитета в суспензии клеток удаленных полипов и данные риноцитологических исследований

Исследованный материал	Число больных	Иммунологические и цитологические показатели (%)								
		нейтрофилы	эозинофилы	тучные клетки	бластные лимфоциты	Е-РОК	М Е-РОК	фагоцитоз	РБТ Л (ФГА-М)	РБТ Л (РВМ)
Носовое отделяемое больных до	34	36	12	2-8	16	-	-	-	-	-

операции										
Носовое отделяемое практически здоровых	12	9	0	0	0	-	-	-	-	-
Суспензия гомогенизирова нных и обработанных трипсином удаленных полипов	34	29	24	10	34	9,1 1,0	26,7 5,2	80 (ФИ=8 )	78,9 6,1	79,7 5,9

Нами были проведены также цитологические и иммунологические исследования суспензии гомогенизированных и обработанных трипсином удаленных полипов. Цитологические исследования выявили большое количество эпителиальных клеток с деструктивными большими ядрами и множественными цитоплазматическими включениями, а также фибробластоподобные клетки. Обнаруживались также нормальные и деструктивные нейтрофилы, моноциты, активированные эозинофилы, тканевые базофилы (тучные клетки), лимфоциты и клетки (бластные лимфоциты), находящиеся на стадии митоза. Следует отметить также, что тучные клетки обнаруживались как в цитологических препаратах полипов больных с астмой, так и у оперированных больных без сопутствующей бронхиальной астмы (табл. 2).

Относительное содержание В-лимфоцитов (ЕАСРОК) в суспензии клеток удаленных полипов составляло 26,7 5,2%, в то время как относительное содержание Т-лимфоцитов (Е-РОК) составляло лишь 9,1 1,0%. 80% нейтрофилов, выделенных из носовых полипов, имели способность поглощать фиксированные бактерии. Индекс фагоцитоза в цитоплазме нейтрофилов достигал 8 1,0. Результаты изучения РБТЛ в

культуре показали высокую пролиферативную активность лимфоцитов, выделенных из суспензии носовых полипов в ответ на стимуляцию ФГА-М и РWM (78,9 6,1% и 79,7 5,9% соответственно). В культурах ФГА-М-стимулированных клеток обнаруживались также гигантские, многоядерные эпителиальные клетки, активированные моноциты, нейтрофилы и эозинофилы. Относительное содержание спонтанных бластов составляло 34,5 9,3%.

Относительное снижение количества розеткообразующих Т-лимфоцитов в суспензии полипов на фоне сильно выраженной их функциональной активности, по-видимому, объясняется потерей поверхностных рецепторов к эритроцитам барана (CD2) вследствие активации клеток *in situ* или вследствие ферментативной обработки полипов. Эти данные согласуются с результатами проведенных исследований, показавших, что в структуре полипов обнаруживаются, в основном, лимфоциты, имеющие поверхностные маркеры CD3, CD4, CD8 [13].

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что наряду с понижением показателей общего иммунитета местные иммунные процессы, протекающие в эпителии полипозной ткани, характеризуются повышением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов и интенсификацией процессов фагоцитоза.

Результаты немногочисленных исследований по изучению иммунологических механизмов полипообразования свидетельствуют о том, что при нарушениях в процессе взаимодействия бактерий (вирусов) с эпителиальными клетками слизистой оболочки околоносовых пазух происходят структурные и функциональные изменения, которые сопровождаются повышением экспрессии антигенов гистосовместимости класса 2 (HLADR) и молекул межклеточной адгезии на поверхности эпителиальных клеток, а также усилением синтеза провоспалительных

цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин-8, гранулоцит-моноцит-колоний - стимулирующий фактор и фактор роста эндотелиальных и эпителиальных клеток). В результате этого стимулируются процессы миграции, антигенной презентации, межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток, а также происходит гиперактивация нейтрофилов, эозинофилов и дегрануляция тучных клеток путем увеличения местной продукции IgE и образования иммунных комплексов [10, 11, 15, 17].

Полученные нами результаты и данные литературы дают основание полагать, что, по-видимому, наряду с известными формами общих иммунных нарушений в патогенезе полипоза огромное значение могут иметь также местные иммунологические процессы, последовательно включающие этапы местного гиперреактивного иммунного воспаления.

Такое представление о патогенезе полипозного этмоидита требует применения соответствующих подходов к лечению больных с этим заболеванием. При лечении полипозного этмоидита, на наш взгляд, необходимо сочетание общей иммунокорректирующей терапии с одновременным использованием средств воздействия на гиперреактивное воспаление, возникшее в слизистой оболочке полости носа, околоносовых пазухах и в нижележащих отделах дыхательного тракта. Для решения этой проблемы перспективным представляется местное использование иммунодепрессантов, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, десенсибилизирующих препаратов, а также блокаторов ионных каналов лимфоидных, эпителиальных и тучных клеток.

**Выводы.** 1. У больных с полипозным этмоидитом отмечено снижение клеточных показателей общего иммунитета, что выразилось в подавлении функциональной активности лимфоцитов периферической

крови, фагоцитарной активности нейтрофилов и гемолитической активности системы комплемента.

2. В патогенезе полипозного этмоидита ведущую роль играют местные иммунопатологические процессы, которые на фоне общего функционального дисбаланса иммунной системы могут приводить к развитию гиперактивного воспаления в слизистой оболочке полости носа и нижележащих отделах дыхательного тракта.

3. Проведение комплексного исследования местных и общих клеточных показателей иммунитета позволяет более точно охарактеризовать патогенетическое звено в иммунном дисбалансе организма с целью подбора эффективных методов медикаментозной подготовки и хирургического лечения больных полипозным этмоидитом.

#### **Список литературы:**

1. Алексанян Ю.Т., Давтян Т.К. Иммунный ответ культивируемых лимфоцитов и получение гибридов, продуцирующих человеческие моноклональные антитела. Ереван, 1995.
2. Арефьева Н.А., Бикбаева А.И., Прозоровская К.Н. Вестн оторинолар 1991; 1: 14-19.
3. Арефьева Н.А., Салтикова Б.Б. 9-й Всесоюзный съезд оториноларингологов. Кишинев 1988; 362-363.
4. Говорун М.И., Горохов А.А., Гофман В.Р. Рос ринол 1994; Приложение 2: 31-32.
5. Портенко Г.М. Там же 27.
6. Beatrice F., Aluffi P., Botomicca F. Acta oto-rhino-laryngol Ital 1994; Suppl 14: 41: 32-39.
7. Bernstein J.M., Gorfien J., Noble B. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113: 6: 724-732.
8. Darke-Lee A.B. Rhinology 1994; 31: 1: 1-4.

9. Devidson T.M., Murphy C., Mitchell M. Laryngoscope 1995; 105: 354- 358.
10. Ferrara A., Stortini G., Bellussi L.,- Girolamo S., Passali D. Acta otorhinolaryngol Ital 1994; 14: 6: 633-642.
11. Finotto S., Dolovich J., Denburg J.A., Jordana M., Marshall J.S. Clin Exp Immunol 1994; 95: 2: 343-350.
12. Hui Y., Gaffney R., Crysdale W.S. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995; 252: 4: 191-196.
13. Kanai N., Denburg J., Jordana M., Dolovich J. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 4: 1094-1100.
14. Keith P.K., Conway M., Evans S., Wong D.A., Jordana G., Pengelly D., Dolovich J. J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 3: 567-574.
15. Miller C.H., Pudiak D.R., Hatem F., Looney R.J. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 114: 1: 51-58
16. Miszke A., Sanakowska E. Otolaryngol Pol 1995; 49: 3: 225-230.
17. Ohkawara Y., Lim K.G., Xing X., Nakano K., Dolovich J., Jordana M. J Clin Invest 1996; 97: 7: 1761-1766.
18. Pimental J.C. Acta Med Port 1995; 8: 6: 379-384.
19. Schultze-Werninghaus G. Pneumologie 1994; 48: 2: 99-102.
20. Shatkin J.S., Delsupehe K.G., Thisted R.A., Corey J.P. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 5: 553-556.
21. Wardlaw A.J., Symon F.S., Walsh G.M. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 6: 1163-1171.