



товидного хряща; 12 – верхний рожок щитовидного хряща; 13 – связывание всех трех лигатур между собой на наружной поверхности пластинки щитовидного хряща.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дормаков В. В., Кирасирова Е. А. Вопросы практической фониатрии. – М., 1997. – 95 с.
2. Карпова О. Ю. Модификация хирургического лечения больных со срединными стенозами гортани // Вестн. оториноларингологии. – 1984. – № 1. – С. 36–39.
3. Курилин И. А., Тышко Ф. А. Пластика гортани и трахеи // Журн. уш., нос. и горл. бол. – 1983. – № 1. – С. 1–8.
4. Лапченко С. Н., Гаджиев Р. Ш. Подслизистая миоаритеноидрезекция при стенозах гортани паралитической этиологии // Вестн. оториноларингологии. – 1987. – № 4. – С. 44–48.
5. Мареев О. В., Старостина С. В. Хирургическое лечение срединных стенозов гортани паралитической этиологии экстраларингеальным доступом // Вестн. оториноларингологии. – 2007. – № 4. – С. 52–55.
6. Романова Ж. Г., Конойко Н. С. Комплексное лечение односторонних парезов гортани после струмэктомии // Рос. оториолар. – 2009. – № 2. – С. 358–360.
7. Улоза В., Бальсевичус К. Хирургическое лечение двустороннего паралича гортани латерофиксацией голосовой складки // Вестн. оториноларингологии. – 1998. – № 6. – С. 24–27.
8. Цуриков В. П., Усков А. Е. Метод лечения паралитических стенозов гортани перемещением черпаловидного хряща и голосовой складки экстраларингеальным способом: метод. рекомендации. – СПб., 1993.
9. Kelly J. D. Surgical treatment of bilateral paralysis of the abductor muscles // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1941. – Vol. 33, № 3. – P. 293–304.
10. King B. T. A new and function restoring operation for bilateral abductor cord paralysis // JAMA. – 1939. – Vol. 112, № 4. – P. 814–823.
11. Whicker J. H., Devine K. D. Long-term results of Thornell arytenoidectomy in the surgical treatment of bilateral vocal cord paralysis // Laryngoscope. – 1972. – Vol. 82, № 7. – P. 1331–1336.
12. Woodman D. A modification of the extralaryngeal approach to arytenoidectomy for abductor paralysis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1946. – Vol. 43, № 1. – P. 63–65.
13. Woodman D. Bilateral abductor paralysis: A survey of 521 cases of arytenoidectomy via the open approach as reported by ninety surgeons // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1953. – Vol. 58, № 2. – P. 150–153.

Саркисян Саркис Азатович – очный аспирант каф. оториноларингологии им. проф. А. Н. Зимина Новокузнецкого ГИУВ. 654057, Кемеровская обл., Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; моб. тел.: 8-923-474-15-55, e-mail: doktor82@rambler.ru

УДК:616.216.1-002-006.5-08

**РЕГУЛЯЦИЯ АУТОАГРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ
РИНОСИНУСИТОМ, СОПРОВОЖДАЮЩИМСЯ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЕЙ
НА ФОНЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНЫМИ
ИНСТИЛЛЯЦИЯМИ ТОПИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ**

М. В. Семенов

**REGULATION AUTOAGGRESSION PATIENTS POLYPOUS RHINOSINUSITIS,
ACCOMPANIED BY HYPEREOSINOPHILIA AGAINST INTRANASAL
INSTILLATION OF ANTI-RELAPSING TREATMENT OF TOPICAL STEROIDS**

M. V. Semenov

*ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»
(Зав. каф. оториноларингологии – д-р мед. наук М. Ю. Коркмазов)*

Были исследованы уровень Т-регуляторных (Т-reg*) клеток у 35 больных полипозным риносинуситом (ПР) на фоне комбинированной терапии с применением топических стероидов. Были изучены взаимосвязь гиперэозинофилии при ПР с механизмами саморегуляции воспаления и влияние на эти показатели терапии топическими стероидами. Изучаемый ме-

ханизм ауторегуляции – T-reg*, определенные методом проточной цитометрии с применением многоэтапного гейтирования. Были получены независимое от показателей эозинофилии снижение уровней T-reg* до лечения и восстановление данного показателя до контрольного уровня на фоне терапии.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, проточная цитометрия, T-регуляторные клетки (CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻), назальные топические стероиды.

Библиография: 14 источников.

It was investigated the level of T-regulatory (T-reg*) cells from 35 patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PR) in combined therapy with the use of topical steroids. Has been studied in relation hypereosinophilia PR with the mechanisms of self-regulation of inflammation and the effect on these parameters topical steroid therapy. Studied the mechanism of autoregulation – T-reg* and determined by flow cytometry with the use of multi-gate. Was obtained from an independent indicator of eosinophilia lower levels of T-reg* s before treatment and recovery of the indicator to the control level during therapy.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, flow cytometry, T-regulatory cells (CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻), topical nasal steroids.

Bibliography: 14 sources.

Полипозный риносинусит (ПР) — хроническое инфекционно-аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и придаточных пазух с гиперплазией и формированием полипов[4]. Огромную проблему для практической оториноларингологии представляет частое рецидивирование удаленных полипов, что указывает на сложные и глубокие патофизиологические нарушения у пациентов [7, 10].

Эти нарушения выражены спектром провоспалительных цитокинов, преимущественно продуктов активированных Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, RANTES, IL-8) у больных ПР [3, 7]. Такой тип регулирования воспалительной реакции характеризуется гиперреактивностью иммунной системы с незавершенным фагоцитозом, что, в свою очередь, приводит к хронизации процесса и включению в эффекторную стадию эозинофильных гранулоцитов, выделяющих факторы агрессии [2]. Выделенные эозинофилом молекулы повреждают слизистую оболочку, вызывая аллергизацию организма аутоантигенами и еще большее напряжение механизмов воспаления по типу «замкнутого круга» [7].

В связи с вышеобозначенными изменениями огромный интерес представляют естественные механизмы саморегулирования воспалительной реакции и ограничение аутоагрессии у больных ПР. Одним из основных таких механизмов являются Т — регуляторные лимфоциты T-reg*, составляющие у здоровых лиц $6,35 \pm 0,26\%$ Т-лимфоцитов при определении методом проточной цитометрии по мембранным рецепторам CD3⁺, CD4⁺, CD25^{bright}, CD127^{dim-to-neg} [5, 14].

Рядом исследований показана протекционная роль T-reg* в предотвращении развития целого ряда заболеваний, сопровождающихся гипериммунным ответом и аутоагрессией, таких как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, бронхиальная астма, также показана роль данных клеток в формировании толерантности к антигенам плода [8, 11–13].

Весьма ценные данные были получены в исследовании Н. Z. Shi с соавт.: обострение бронхиальной астмы сопровождалось повышением числа T-reg*, без увеличения их суммарной активности [13].

ПР, как известно, имеет схожий патогенез с бронхиальной астмой.

Для предотвращения рецидива используются назальные топические стероиды, являясь местным средством, они обладают низкими резорбтивными свойствами, что обуславливает их безопасность и высокую эффективность в малых дозах [2, 6, 9].

Нам не встретились работы по изучению механизмов регуляции аутоагрессии у больных ПР, получающих назальные топические стероиды в качестве противорецидивной терапии.

Цель исследования. Изучение уровня T-reg* и зависимости этого показателя от клинически выраженной эозинофилии у пациентов, страдающих ПР и получающих лечение интраназальными топическими стероидами.

Пациенты и методы исследования. Мы включили в исследование 35 больных ПР с различными уровнями эозинофилии крови, находившихся на лечении в ЛОР-отделении



Челябинской областной клинической больницы, и 18 лиц с нарушениями носового дыхания посттравматической этиологии (смещенная носовая перегородка, посттравматические деформации носа).

Пациенты были разделены на две группы по показателям уровня эозинофилии крови: первую группу составили пациенты с показателями эозинофилии ниже 3% в лейкоформуле, во вторую группу были отнесены пациенты с уровнем эозинофилии 3% и выше. Всем пациентам по клиническим показаниям была произведена функциональная эндоскопическая операция носа и придаточных пазух. В послеоперационном периоде был назначен современный топический назальный стероидный препарат: мометазона фуруат по схеме, рекомендованной производителем: по 400 мкг/сут в 2 приема.

Пациенты с затруднениями носового дыхания посттравматической природы были обследованы для контроля лабораторных показателей и исключения влияния затрудненного дыхания и, как следствие, гипоксии на состояние иммунной системы.

Всем пациентам была выполнена иммунограмма методом проточной цитометрии. Обследование производилось перед оперативным вмешательством и через 6 месяцев после начала терапии.

T-reg* определялись по мембранным рецепторам CD-4; CD-25; CD-127.

Результаты обработаны общепринятыми методами дескриптивной статистики и выражены в виде среднеарифметической (M) и ее стандартной ошибки (m), $M \pm m$. Статистически значимые различия определяли с использованием критериев непараметрической статистики: Манна–Уитни (U), Вальда–Вольфовица (WW), непараметрического критерия Wilcoxon для связанных выборок. Применялись только односторонние критерии, различия считали значимыми при $P > 0,05$. Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчет коэффициентов корреляции рангов по Спирмену (rs) и Кенделлу (rk). Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты. Получено: среднее число эозинофилов у пациентов первой группы 2,18%; у пациентов второй группы – 7,08%; у группы контроля – 2,83. T-reg*: у пациентов первой группы 46,24 (2,18%), у второй группы 52,24 (2,58%). При этом у контрольной группы отмечен значительно более высокий уровень T-регуляторных клеток – 139,3 (7,39%). На фоне противоречивой терапии мометазона фуруатом показатели эозинофилии изменялись незначительно, а уровень T-reg* достоверно повышался до уровня, не показывающего статистической разницы с контрольными значениями (табл. 1). Не было зафиксировано никаких признаков снижения защитных сил организма на фоне терапии мометазона фуруатом.

Выводы

Полипозный риносинусит сопровождается подавлением механизмов саморегуляции аутоагрессии.

Уровень защитных T-reg* снижен у всех больных ПР до начала комбинированной терапии.

Таблица

Уровни эозинофилии и T-reg*

Показатель	Контроль	ПР без эозинофилии	ПР с эозинофилией
Количество эозинофилов	$2,833 \pm 0,821$	$2,18 \pm 0,29$	$7,08 \pm 0,83$, $P_{1,3} = 0,00004U$, $P_{2,3} = 0,00006U$
Лимфоциты (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻)	$7,394 \pm 2,797$	$2,18 \pm 0,57$, $P_{1,2} = 0,04WW$	$2,58 \pm 0,32$, $P_{1,3} = 0,01WW$
Примечание. $P_{1,2}$ – статистически значимые отличия от контроля (сравнение групп «контроль» и «ПР без эозинофилии»); $P_{1,3}$ – статистически значимые отличия от контроля (сравнение групп «контроль» и «ПР с эозинофилией»); $P_{2,3}$ – статистически значимые различия между группами «ПР без эозинофилии» и «ПР с эозинофилией».			



Показатели T-reg* не зависят от исходной эозинофилии крови; соответственно последняя при прогнозе заболевания и контроле эффективности лечения не может считаться надежным и достоверным критерием.

Напротив, уровень T-reg* четко и достоверно реагирует на проводимую терапию и может рассматриваться как лабораторный критерий в диагностике и прогнозе ПР.

Мометазона фуруат в дозировке 400 мкг в сутки в 2 приема интраназально достоверно снижает напряженность воспалительных механизмов у пациентов с ПР, увеличивая пул естественных регуляторов T-reg*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь эозинофилии и показателей системного и местного адаптивного иммунитета при полипозном риносинусите/ К. М. Магомедова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2010. N 3 (27). – С. 27–31.
2. Козлов В. С. Роль и значение интраназальных кортикостероидов в лечении риносинуситов // Рос. ринология. – 2003. № 3. – С. 20–24.
3. Новиков Д. К. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. – М.: Мед. информ. агенство, 2006. – 512 с.
4. Трофименко С. Л. Патогенез и клиника полипозного риносинусита // Вестн. оториноларингологии. – 2010. – № 4. – С. 94–97.
5. Хайдуков С. В., Зурочка А. В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные) // Мед. иммунология. – 2011. – № 13(1). – С. 7–16.
6. Bachert C., Geavert P. Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators // Allergy. – 1999. – Vol. 54. – P. 116–123.
7. Chandra R. K., Abrol B. M. Immunopathology of nasal polypi // J. Laryngol. Otol. – 1974. – N 88. – P. 1019–1024.
8. Chatila T. A. Role of regulatory T cells in human diseases // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – N 116. – P. 949–959.
9. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate / M. D. Brannan [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol., 1996. – Vol. 97. – P. 198.
10. Longitudinal study on nasal polyposis: etiopathogenetic, clinical and therapeutic aspects / L. Bellussi L [et al.] // Acta Otorhinolaryngol Ital. – 1996. Apr. – N 16 (2). – P. 109–113.
11. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease / S. Sakaguchi [et al.] // J. Exp. Med. – 1985. – N 161. – P. 72–87.
12. Phenotypically distinct subsets of CD4⁺ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice / F. Powrie [et al.] // Int Immunol. – 1993. – N 5. – P. 1461–1471.
13. Regulatory CD4⁺CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma / H. Z. Shi [et al.] // Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 172–178.
14. Sacaguchi S. Sacaguchi N. Asano M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25) // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155. – P. 1151–1164.

Семенов Максим Валентинович – сотрудник ЛОР-кафедры Челябинской ГМА. 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: 8-922-637-26-00, e-mail: vic-inf@mail.ru