

# Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом

О.М.Курбачева<sup>1</sup>, М.Е.Дынева<sup>1</sup>✉, И.П.Шиловский<sup>1</sup>, Е.Л.Савлевич<sup>2</sup>, В.И.Ковчина<sup>1</sup>, А.А.Никольский<sup>1</sup>, Е.Ю.Савушкина<sup>3</sup>, М.Р.Хаитов<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

## Резюме

В настоящее время бронхиальная астма (БА) в сочетании с полипозным риносинуситом (ПРС) рассматривается как отдельный фенотип, где дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов играет ведущую роль в развитии воспаления. **Целью** исследования явилось изучение особенностей воспаления при сочетании БА и ПРС на основе данных о локальной и системной экспрессии генов цитокинов. **Материалы и методы.** В исследование включены добровольцы ( $n = 96$ ), которые были распределены в 4 группы: 1-я («Норма») – здоровые лица; 2-я – лица с аллергической БА (аБА) в сочетании с ПРС («аБА + ПРС»); 3-я – неаллергической БА (нБА) в сочетании с ПРС («нБА + ПРС»); 4-я – «ПРС без БА». У всех участников выполнены клинико-лабораторные, инструментальные и аллергологические обследования, а также гистологическое исследование ткани полипа. Полученные образцы мононуклеарных клеток периферической крови (*peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) и ткань полипа) изучались на предмет экспрессии генов *il-1 $\beta$* , *il-4*, *il-5*, *il-6*, *il-10*, *il-13*, *il-17f*, *il-37*, *ifn- $\gamma$* , *tnf- $\alpha$* , *tgf- $\beta$* , при этом экспрессия генов *tslp*, *il-25* и *il-33* изучалась только в ткани полипа. Также изучена экспрессия факторов транскрипции (GATA3 и ROR $\gamma$ t) в PBMC. **Результаты.** Патогенез БА в сочетании с ПРС характеризуется локальной дисрегуляцией про- и противовоспалительных цитокинов Th1-, Th2- и Th17-иммунного ответа. При этом высокая экспрессия гена *il-37*, в особенности при нБА в сочетании с ПРС, возможно, свидетельствует о «запуске» противовоспалительного компенсаторного механизма. Полученные результаты также коррелировали с данными экспрессии генов-факторов транскрипции в стимулированных PBMC. Показано также, что сочетание БА и ПРС способствует утяжелению течения обоих заболеваний, а при сочетании нБА и ПРС имеет признаки более выраженного эозинофильного воспаления, что является неблагоприятным прогностическим фактором. **Заключение.** Таким образом, по данным сравнения уровней локальной и системной экспрессии цитокинов у пациентов с БА в сочетании с ПРС, сделан вывод о том, что локальный иммунный ответ в большей степени изменен при ПРС, в дальнейшем эти изменения происходят также на системном уровне, но в меньшей степени.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полипозный риносинусит, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, экспрессия генов, факторы транскрипции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00272.

Для цитирования: Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А., Савушкина Е.Ю., Хаитов М.Р. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19

## Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma

Oksana M. Kurbacheva<sup>1</sup>, Miramgul' E. Dyneva<sup>1</sup>✉, Igor' P. Shilovskiy<sup>1</sup>, Elena L. Savlevich<sup>2</sup>, Valeriya I. Kovchina<sup>1</sup>, Aleksandr A. Nikol'skiy<sup>1</sup>, Elizaveta Yu. Savushkina<sup>3</sup>, Musa R. Khaitov<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115522, Russia
- <sup>2</sup> Central State Medical Academy, the President of Russian Federation Administrative Department: ul. Marshala Timoshenko 19, build. 1A, Moscow, 121359, Russia
- <sup>3</sup> M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shechepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

## Abstract

The combination of bronchial asthma (BA) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is currently considered a separate phenotype with dysregulation of pro- and anti-inflammatory cytokines as one of the leading causes of inflammation. **The aim** of this study was to investigate the local and systemic inflammatory process in patients with BA associated with CRSwNP. **Methods.** The study enrolled 96 volunteers divided into 4 groups: the 1<sup>st</sup> was healthy control (Normal); the 2<sup>nd</sup> had allergic BA associated with CRSwNP; the 3<sup>rd</sup> had nonallergic BA associated with CRSwNP; the 4<sup>th</sup> had CRSwNP without BA. All participants of the study underwent clinical, laboratory, instrumental, and histological examinations. The expression of *il-1 $\beta$* , *il-4*, *il-5*, *il-6*, *il-13*, *il-37*, *il-17f*, *ifn- $\gamma$* , *tnf- $\alpha$*  and *tgf- $\beta$*  genes was assessed in the peripheral blood mononuclear cells – PBMC and in the polyp tissue using RT-PCR. We also estimated the expression of *tslp*, *il-25* and *il-33* in the polyp tissue and expression of *GATA3* and *ROR $\gamma$ t* transcription factors in PBMC. **Results.** The pathogenesis of BA associated with CRSwNP is characterized by the dysregulation of the local pro- and anti-inflammatory cytokines of the Th1-, Th2-, Th17- immune response. Moreover, the high expression of *il-37*

gene in patients with BA associated with CRSwNP, and especially in patients with not-allergic BA associated with CRSwNP, probably indicates the «inclusion» of the compensatory mechanism. In addition, BA associated with CRSwNP is characterized by severe course of both diseases. A nonallergic BA associated with CRSwNP is characterized by more pronounced eosinophilic inflammation, which is an unfavorable prognostic factor.

**Conclusion.** Thus, a comparison of the levels of local and systemic cytokine expression in patients with BA associated with CRSwNP led to the conclusion that CRSwNP affects the local immunity more than systemic immunity. However, the latter is affected to some extent in the long-term as well.

**Key words:** bronchial asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, gene expression, transcription factor.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study was financially supported by the Russian Science Foundation grant No.19-15-00272.

For citation: Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Savlevich E.L., Kovchina V.I., Nikol'skiy A.A., Savushkina E.Yu., Khaitov M.R. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 7–19 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, основу которого составляет хронический воспалительный процесс. В мире БА страдают 4–18 % населения; в России заболеваемость БА составляет 5–8 %. БА наносит существенный ущерб экономикам стран мира; на борьбу с этим заболеванием в странах Евросоюза расходуется около 17 млрд евро ежегодно, а в России – около 13 млрд руб. [1–3].

Многочисленные сопутствующие заболевания у пациентов с БА могут оказывать существенное влияние на ее течение. Наиболее часто у пациентов с БА наблюдаются заболевания верхних дыхательных путей, в частности, полипозный риносинусит (ПРС) [4–6].

ПРС – это тяжелое гетерогенное мультифакторное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов рассматривается как один из ведущих факторов развития ПРС [5].

ПРС в России страдают около 1 500 000 человек, в США – 30–35 млн; согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу и назальным полипам (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis – EPOS*), ПРС встречается у 2,0–4,3 % населения Европы [7, 8]. Необходимо отметить, что частота встречаемости полипов у больных БА коррелирует с тяжестью заболевания. Кроме того, по данным многочисленных исследований показано, что БА способствует рецидивирующему формированию полипов, а при наличии полипов увеличивается частота обострений БА, тем самым создавая значительные проблемы при их диагностике и лечении [9, 10].

На сегодняшний день ПРС рассматривается как фактор риска формирования тяжелой, плохо контролируемой БА. По всей видимости, воспаление верхних дыхательных путей поддерживает воспаление нижних дыхательных путей, и наоборот [2, 11], поэтому таким пациентам чаще необходима госпитализация для купирования обострения БА, а лечение более продолжительно [3, 12].

Молекулярные механизмы воспаления при сочетании БА и ПРС имеют определенные особенности, оказывающие влияние на выбор терапии, поэтому знание механизмов воспаления и запускающих их факторов может обеспечить успешную диагностику

и лечение в будущем. В литературе часто описываются особенности локальной и системной дисрегуляции про- и противовоспалительных цитокинов при БА и ПРС [13], но информация об изучении данного феномена при сочетании БА и ПРС практически отсутствует. Однако вопрос о преобладании локального или системного воспаления при неаллергической (нБА) и аллергической (аБА) БА в сочетании с ПРС остается открытым, т. к. результаты последних исследований оказались противоречивыми, порождая множество других вопросов.

Целями исследования явились не только клиническая характеристика пациентов, но и оценка степени эозинофильноклеточной инфильтрации полипозной ткани, а также изучение уровней экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, Th1-, Th2-, Th17-цитокинов в клетках периферической крови и ткани полипа, а также генов *il-25*, *il-33*, *tslp* в ткани полипа и факторов транскрипции (GATA3 и RORgt) в мононуклеарных клетках периферической крови (*peripheral blood mononuclear cells – PBMC*).

## Материалы и методы

В исследование включены взрослые добровольцы ( $n = 96$ ), которые на основании критериев включения / исключения распределены в 4 группы: 1-я («Норма») – здоровые лица; 2-я – лица с аБА в сочетании с ПРС («аБА + ПРС»); 3-я – больные нБА в сочетании с ПРС («нБА + ПРС»); 4-я – пациенты с ПРС без БА. При включении в исследование добровольцами подписано устное и письменное информированное согласие (формы информации для больного и информированного согласия) на участие в исследовании.

У всех добровольцев выполнялись клинико-лабораторное, инструментальное и аллергологическое обследование, включающее клинический анализ крови, определение общего иммуноглобулина (Ig) E, спирометрия, сбор аллергологического анамнеза и кожные прик-тесты с использованием диагностических аллергенов. Контроль над БА оценивался на основании данных опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-7*), а качество жизни добровольцев – опросника качества жизни при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*).

Наличие двустороннего ПРС подтверждено при эндоскопическом исследовании полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух. Оценка контроля ПРС проводилась с использованием опросника контроля исхода болезней носа и околоносовых пазух (*Sino-nasal outcome test – 22 questions* (SNOT-22)). Всем добровольцам проведена эндовидеоскопическая полипотомия, а у группы здоровых добровольцев осуществлялся хирургический забор фрагментов слизистой оболочки задних концов нижних носовых раковин при проведении плановой конхотомии.

**Гистологическое исследование.** Исследование проводилось при помощи микроскопа *Zeiss Axio Scope A1* (*Carl Zeiss*, Германия) при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$ . Оценивались эпителиальная выстилка полипа или его фрагментов, состояние желез, выраженность отека и фиброзирования стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации, которые определялись не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения (п. з.) при увеличении микроскопа  $\times 400$ . По количественным показателям числа эозинофилов и нейтрофилов в воспалительном инфильтрате определялся эозинофильно-нейтрофильный инфильтрат (ЭНИ) при помощи следующей формулы:

$$\text{ЭНИ} = \frac{\text{Среднее арифметическое число эозинофилов в 10 п. з.}}{\text{среднее арифметическое число нейтрофилов в 10 п. з.}}$$

**Подготовка образцов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (РВ).** Замороженные образцы тканей разрезались на маленькие кусочки и помещались в специальные пробирки для гомогенизации, содержащие лизирующий буфер, которые в дальнейшем гомогенизировались при 45 000 об. / мин. Пробирки с гомогенатами центрифугировались, затем отбирался надосадок, из кото-

рого выделялась РНК с помощью набора для выделения нуклеиновых кислот QIAGEN (Германия). При помощи реагентов для проведения обратной транскрипции ОТ-01 («Синтол», Россия) выделена кДНК для ПЦР РВ, которая проводилась с использованием прибора *ICycler iQ5* (*Bio-Rad*, США).

Статистический анализ фактических данных проводился при помощи пакета статистических программ *Statistica 12.0*. На основании W-критерия Шапиро–Уилка проверялась нормальность распределения представленных групп. В процессе анализа выяснилось, что большинство показателей в каждой группе не подчиняются нормальному распределению, поэтому данные приводились в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля (*Me* (Q25 %; Q75 %)). Сравнение независимых групп проводилось с помощью H-критерия Краскела–Уоллиса для оценки значимой межгрупповой изменчивости более чем в 2 группах, а дальнейшее сравнение между группами проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для анализа связи 2 числовых показателей использовалась ранговая корреляция Спирмена. Корреляция считалась достоверной при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Характеристика групп добровольцев

Во всех исследуемых группах преобладали женщины, лишь в группе «ПРС без БА» соотношение женщин и мужчин составило 45,83 : 54,17 % соответственно (табл. 1). Средняя продолжительность БА составила 13 (4,0; 23,0) лет для 2-й группы («аБА + ПРС»), 7,5 (4,50; 17,0) года – для 3-й («нБА + ПРС»). Статистически значимых различий не наблюдалось. Средняя продолжительность ПРС у лиц 2-й груп-

**Таблица 1**  
**Характеристика участников исследования**  
**Table 1**  
**The characteristics of research participants**

Характеристика	Группы			
	«Норма» (1-я)	«аБА + ПРС» (2-я)	«нБА + ПРС» (3-я)	«ПРС без БА» (4-я)
Число субъектов	24	24	24	24
Пол, n (%):				
• женщины	13 (54,17)	20 (83,33)	18 (75,0)	11 (45,83)
• мужчины	11 (5,83)	4 (16,67)	6 (25,0)	13 (54,17)
Возраст, годы	26,0 (24,0; 37,0)	54,0 (37,0; 62,0)	52,50 (41,0; 65,50)	51,50 (39,50; 59,50)
Общий IgE	15,2 (7,9; 35,0)	66,3 (50,3; 227,1)	99,7 (61,7; 201,9)	36,6 (12,3; 58,4)
Эозинофилы, $10^9$ клеток / л	0,08 (0,04; 0,13)	0,43 (0,22; 0,522)*	0,84 (0,56; 1,13)*,***	0,33 (0,18; 0,42)
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,51 (3,23; 3,77)	2,57 (1,96; 3,03)*,**	2,12 (1,53; 2,33)*,***,**	3,4 (2,69; 4,29)
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	81,25 (78,37; 88)	69,74 (59,38; 73,93)*,***	69,92 (54,72; 72,69)*,***	76,54 (72,48; 79,6)*
Дебют, годы:				
• ПРС		43,0 (26,50; 52,0)	40,5 (33,50; 51,50)	40,0 (30,0; 49,0)
• БА		38,0 (26,0; 46,50)	41,50 (31,0; 51,0)	
Продолжительность, годы:				
• БА		13,0 (4,0; 23,0)	7,5 (4,50; 17,0)	
• ПРС		9,0 (4,0; 16,0)	9,0 (4,0; 17,0)	7,50 (5,0; 21,0)

Продолжение табл. 1 см. на стр. 10

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 9

Число обострений БА за последние 12 мес., %:			
• 1	50,00	41,67	
• 2	20,83	25,00	
• 3		4,17	
• $\geq 4$		20,83	
Общее число добровольцев с обострениями за 12 мес., %	70,83	91,67***	
Число госпитализаций по поводу БА в течение последних 12 мес., %:			
• 1	75,10	41,67	
• 2	8,33	12,50	
• 3		8,33	
• $\geq 4$		4,17	
Общее число госпитализированных добровольцев, %	83,43	66,67	
Курсы сГКС, %	58,33	62,50	
FESS $\geq 4$ раз за весь период болезни, %	66,67	79,17	54,17

Примечание: Ig – иммуноглобулин; БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая БА; нБА – неаллергическая бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; сГКС – системные глюкокортикостероиды; FESS (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*) – эндоскопическая полипотомия носа; статистически значимые отличия от: \* – 1-й ( $p \leq 0,05$ ), \*\* – 4-й ( $p \leq 0,05$ ), \*\*\* – 2-й групп.

Note: statistically significantly different from: \*, 1<sup>st</sup> Group ( $p \leq 0.05$ ); \*\*, 4<sup>th</sup> Group ( $p \leq 0.05$ ); \*\*\*, 2<sup>nd</sup> Group.

пы («аБА + ПРС») составило 9 (4,0; 16,0) лет, 3-й («нБА + ПРС») – 9 (4,0; 17,0) лет, 4-й («ПРС без БА») – 7,5 (5,0; 21,0) года без статистически значимых различий между данными группами. В большинстве случаев аБА диагностирована раньше ПРС, при этом средний возраст добровольцев составлял 38 (26,0; 46,50) лет, а в дальнейшем с промежутком  $\leq 5$  лет диагностирован ПРС в возрасте 43,0 (26,50; 52,0) года. В 3-й группе («нБА + ПРС») зафиксировано, что такие симптомы, как заложенность носа, являлись первыми жалобами до установления диагноза БА, что говорит о взаимосвязи данных заболеваний.

В группе «аБА + ПРС» в основном встречалась полисенсibilизация (круглогодичные и пыльцевые аллергены) – 41 %, сенсibilизация к пыльцевым аллергенам составила 32 %, а к круглогодичным аллергенам – 27 %. Уровень общего IgE в сыворотке крови у лиц с нБА + ПРС составил 99,7 (61,7; 201,9) МЕ / мл и был значительно выше ( $p = 0,022$ ) по сравнению с 1-й группой («Норма») – 15,2 (7,9; 35,0) МЕ / мл, при этом статистически значимые отличия ( $p = 0,021$ ) наблюдались при сравнении с группой «ПРС без БА» – 36,6 (12,3; 58,4) МЕ / мл (см. табл. 1). При анализе результатов лабораторного обследования установлено также, что в периферической крови у лиц с нБА + ПРС абсолютное количество эозинофилов было статистически значимо выше в 5 и 9 раз по сравнению с 1-й группой («Норма») ( $p = 0,000001$ ) и «аБА + ПРС» ( $p = 0,0002$ ) соответственно (см. табл. 1).

По данным спирометрии (см. табл. 1), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>, л) у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») и группы «нБА + ПРС» был статистически значимо ниже по сравнению с больными как 1-й группы («Норма») ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,000002$  соответственно), так и группы «ПРС без БА» ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,00004$  соответственно). С другой стороны, наибольшее снижение ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,022$ ) отмечено в 3-й группе («нБА + ПРС») по

сравнению с лицами группы «аБА + ПРС». Данный факт объясняется более выраженным воспалением и, следовательно, тяжелым течением нБА. Соотношение показателей ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %) у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») и «нБА + ПРС» также снижено по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы («Норма») ( $p = 0,000001$ ;  $p = 0,000001$  соответственно) и «ПРС без БА» ( $p = 0,0002$ ;  $p = 0,000008$  соответственно), что говорит об утяжелении течения БА при сочетании с ПРС (см. табл. 1). Отмечено статистически значимое снижение соотношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ в группе «ПРС без БА» по сравнению с 1-й группой («Норма») ( $p = 0,004$ ), что, возможно, свидетельствует об уже имеющемся влиянии воспаления при ПРС на нижние отделы дыхательных путей, что подтверждает концепцию единства дыхательных путей.

Все участники исследования получали соответствующую терапию БА (IV степень согласно классификации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative on Asthma*, GINA)) [13]. Проводился мониторинг комплаенса и техники ингаляции. Стоит отметить, что лица группы «ПРС без БА» не получали системные глюкокортикостероиды (сГКС), в то время как в анамнезе у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») и «нБА + ПРС» таковые отмечены. Кроме того, добровольцы группы «нБА + ПРС» ( $n = 6$ ) постоянно получали пероральные ГКС в средней дозе 8 мг метилпреднизолона в сутки. Однако несмотря на проводимую терапию, сочетание БА и ПРС характеризовалось менее контролируемым течением.

Также проанализирована частота обострений БА и госпитализаций по этой причине, хирургических вмешательств (эндоскопическая полипотомия носа (*Functional Endoscopic Sinus Surgery*) – FESS) за весь период заболевания ПРС (согласно предложению Европейского ринологического исследователь-

ского форума). Общее число госпитализаций по поводу БА у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») составил 83,43 %, что значительно выше по сравнению с группой «нБА + ПРС» (66,7 %), но статистически значимых изменений не выявлено. При этом частота госпитализаций > 2 раз за 12 мес. отмечена в 3-й группе («нБА + ПРС») в отличие от пациентов группы «аБА + ПРС», у которых преимущественно (59,0 %) зарегистрированы однократные госпитализации (см. табл. 1). Полученные данные коррелируют с частотой обострений БА, тем самым у пациентов с БА в сочетании с ПРС отмечалось тяжелое течение, что и способствовало увеличению объема лечения сГКС (табл. 1). Однако сочетание нБА и ПРС характеризуется более тяжелым и неконтролируемым течением БА, приводящим к частым обострениям и госпитализациям соответственно. При сравнении общего числа добровольцев с обострениями выявлено статистически значимое ( $p = 0,052$ ) увеличение именно в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению с группой «аБА + ПРС».

Если же говорить о терапии ПРС, то пациенты группы «ПРС без БА» получали интраназальные ГКС (мометазона фураат 200 мг в сутки) в течение 3 мес., а в дальнейшем при улучшении течения ПРС лечение приостанавливалось и проводилось промывание полости носа солевыми растворами. Добровольцы с БА в сочетании с ПРС получали курсовую терапию сГКС по поводу обострений БА, что в свою очередь приводило к улучшению течения ПРС. Также назначались интраназальные ГКС, в дальнейшем оценивалась эффективность проводимой терапии, при этом в случае неконтролируемого течения ПРС проводилось оперативное лечение.

При оценке частоты хирургических вмешательств показано, что наибольшее число полипотомий, проводившихся > 4 раз за весь период болезни, отмечено в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению с группами «аБА + ПРС» и «ПРС без БА» (см. табл. 1). В данном случае можно говорить о том, что БА оказывает прямое влияние на ПРС, являясь условием агрессивного течения заболевания, резистентного к стандартной терапии.

## Оценка состояния контроля над бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом

Согласно данным опросника ACQ-7, у пациентов всех исследуемых групп БА не поддавалась контролю при сравнении лиц с аБА и нБА как в сочетании с ПРС, так и без такового. Наиболее высокие показатели были отмечены в 3-й группе («нБА + ПРС») – 2,25 (1,75; 3,0) балла, что статистически значимо отличается от таковых в группе «аБА + ПРС» ( $p = 0,038$ ) (табл. 2). По результатам теста оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (*Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22*) отмечено, что тяжесть состояния прямо пропорциональна количеству набранных баллов. При оценке выраженности симптомов риносинусита статистически значимых изменений не выявлено, у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») результат SNOT-22 составил 57,5 (53,0; 63,5) балла, что выше такового у пациентов других исследуемых групп. При исследовании качества жизни при помощи вопросника AQLQ наиболее низкие показатели всех шкал, по которым оценивалось качество жизни, выявлены у лиц группы «нБА + ПРС» по сравнению с таковыми в других группах (см. табл. 2). У пациентов отмечались ограничения в повседневной деятельности, симптомы болезни, стресс вследствие удушья, приступов одышки и кашля, они тяжело переносили негативное влияние факторов окружающей среды.

## Гистологическое исследование биоптата полипа слизистой оболочки полости носа

При выполнении патоморфологического исследования ткани полипов в зависимости от преобладания клеток, все полипы были разделены на эозинофильные, нейтрофильные и, в случае равного количества эозинофилов и нейтрофилов в соотношении, – смешанные. Оценка в данном случае основывалась на преобладании эозинофилов и нейтрофилов в репрезентативных 10 п. з. при увеличении  $\times 400$ . У лиц 2-й группы («аБА + ПРС») диагностировано 95,83 % эозинофильных и 4,17 % смешанных полипов, а полипов с преобладанием нейтрофилов не обнаружено.

Таблица 2  
Опросники по контролю над бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом  
Table 2  
The questionnaires of the bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis control

Опросники	Группы			p
	«аБА + ПРС» (2-я)	«нБА + ПРС» (3-я)	«ПРС без БА» (4-я)	
ACQ-7	1,95 (1,45; 2,05)	2,25 (1,75; 3,0)		0,038
SNOT-22	57,5 (53,0; 63,5)	50,5 (37,5; 71,0)	56,0 (36,5; 63,5)	
AQLQ				
Активность	2,65 (1,8; 4,8)	2,75 (2,15; 3,8)	–	
Симптомы	2,25 (1,75; 3,3)	2,0 (1,85; 2,65)	–	
Эмоции	2,35 (1,8; 3,9)	1,85 (1,45; 3,05)	–	
Окружающая среда	3,75 (2,85; 5,1)	3,05 (1,4; 5,65)	–	

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник контроля над бронхиальной астмой; SNOT (*Sino-Nasal Outcome Test*) – тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой.

В 3-й группе («нБА + ПРС») выявлено 83,34 % эозинофильных полипов, 8,33 % — нейтрофильных и 8,33 % — смешанных. В группе «ПРС без БА» выявлено 83,33 % эозинофильных, 8,33 % нейтрофильных и 8,34 % смешанных полипов.

При изучении ЭНИ в полипозной ткани выявлено повышение данного соотношения во всех исследуемых группах — «аБА + ПРС» (5,5 (0; 20,0)), «нБА + ПРС» (5,0 (0,13; 1,5)) и «ПРС без БА» (4,0 (0,01; 28,0)) без статистически значимых различий.

Необходимо также подчеркнуть, что при проведении корреляционного анализа с расчетом ранговой корреляции Спирмена достоверных корреляций между абсолютными значениями эозинофилов периферической крови и ткани полипов в группах «аБА + ПРС», «нБА + ПРС» и «ПРС без БА» не выявлено, что свидетельствует об отсутствии взаимозависимости содержания эозинофилов в строме полипов и периферической крови (рис. 1).

#### Уровень экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и полипозной ткани

В патогенезе БА и ПРС многочисленные про- и противовоспалительные цитокины играют ведущую роль, а их баланс определяет тяжесть течения обоих заболеваний. В процессе исследования показано, что уровень локальной экспрессии (ткань полипа) *il-1 $\beta$*  был статистически значимо повышен у лиц 2-й («аБА + ПРС»), 3-й («нБА + ПРС») и 4-й («ПРС без БА») групп по сравнению с 1-й группой («Норма») ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,009$  соответственно) (рис. 2D), но его экспрессия в РВМС не изменялась по сравнению с 1-й группой («Норма») (рис. 2A). Однако уровень экспрессии *il-6* в РВМС статистически значимо выше в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению как с 1-й («Норма») ( $p = 0,005$ ), так и со 2-й («аБА + ПРС») ( $p = 0,033$ ) и 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,015$ ) группами (рис. 2B). В полипозной ткани наблюдалась аналогичная картина, где его уровень был статистически значимо выше у лиц 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп по сравнению с 1-й («Норма») ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,0005$  соответственно) (рис. 2E). При оценке уровня экспрессии *tnf- $\alpha$*  в РВМС статистически значимых изменений не отмечено, но наблюдалась тенденция к повышению в 3-й группе («нБА + ПРС») (рис. 2C). Однако в полипозной ткани *tnf- $\alpha$*  не детектировался, т. к. показатели были ниже порога чувствительности метода.

Что касается уровня экспрессии противовоспалительных цитокинов, то статистически значимое снижение системной экспрессии (РВМС) *tgf- $\beta$*  выявлено у больных 3-й («нБА + ПРС») и 4-й («ПРС без БА») групп по сравнению с лицами 1-й группы («Норма») ( $p = 0,011$ ;  $p = 0,007$  соответственно) (рис. 3B) и повышение *il-10* в РВМС у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») по сравнению с лицами 1-й («Норма») ( $p = 0,025$ ) и 4-й «ПРС без БА» ( $p = 0,007$ ) групп (рис. 3A). При этом в полипозной ткани *il-10*

и *tgf- $\beta$*  не детектировались, т. к. показатели были ниже порога чувствительности метода.

#### Изучение уровней экспрессии генов *il-25*, *il-33* и *tslp*, продуцируемых эпителиальными клетками

При воздействии на слизистую оболочку патогенов (аллергены, бактерии, вирусы, грибы) запускается секреция «эпителиальных аларминов» — TSLP,

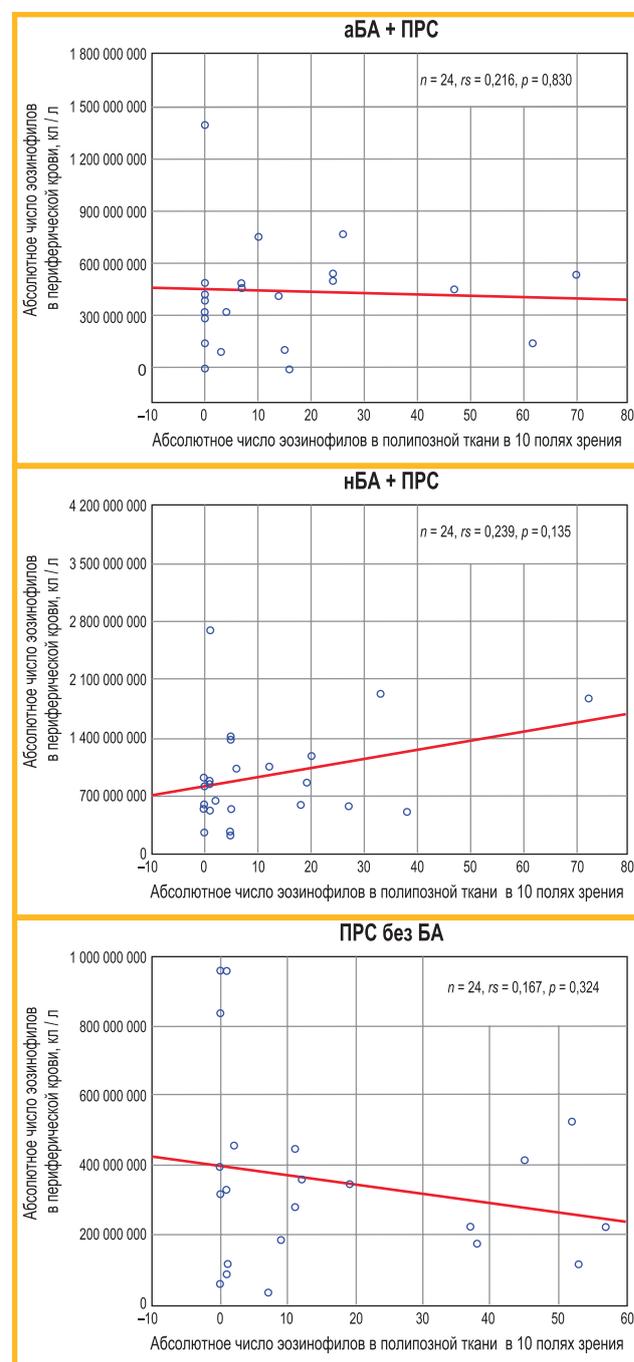


Рис. 1. Корреляционная зависимость между абсолютным количеством эозинофилов в периферической крови и полипозной ткани в 10 полях зрения

Примечание: БА — бронхиальная астма; ПРС — полипозный риносинусит; аБА — аллергическая, нБА — неаллергическая бронхиальная астма;  $r_s$  — коэффициент Спирмена.

Figure 1. Correlations between the absolute number of eosinophils in peripheral blood and the absolute number of eosinophils in polypoid tissue in 10 visual fields

Note:  $r_s$ , Spearman's rank correlation coefficient.

IL-25, IL-33, которые способствуют активации и миграции клеток IL-C2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа). IL-C2, в свою очередь, продуцируют IL-5 и IL-13. Кроме того, TSLP может вызывать высвобождение хемокинов из нейтрофилов, а в амплификации Th2-опосредованного воспаления участвуют IL-25 и IL-33, которые в дальнейшем способствуют продукции IL-4, IL-5 и IL-13.

Определен уровень данных цитокинов в полипозной ткани, которые вносят значительный вклад в развитие и поддержание воспалительного процесса при БА и ПРС. У лиц 2-й группы («аБА + ПРС») отмечалось статистически значимое повышение

уровня экспрессии *il-25* по сравнению с пациентами 1-й («Норма») ( $p = 0,003$ ) и 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,01$ ) групп, а в 3-й группе («нБА + ПРС») – по сравнению с таковым у пациентов 1-й группы («Норма») ( $p = 0,01$ ) (рис. 4А). Аналогичная картина выявлена для *tslp*; его экспрессия была статистически значимо выше у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») по сравнению с 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,005$ ) (рис. 4В). При оценке уровня экспрессии *il-33* отмечено статистически значимое снижение в 3-й группе («нБА + ПРС») по сравнению с группой «аБА + ПРС» ( $p = 0,006$ ) (рис. 4С). Повышение уровня *il-33* у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») привело

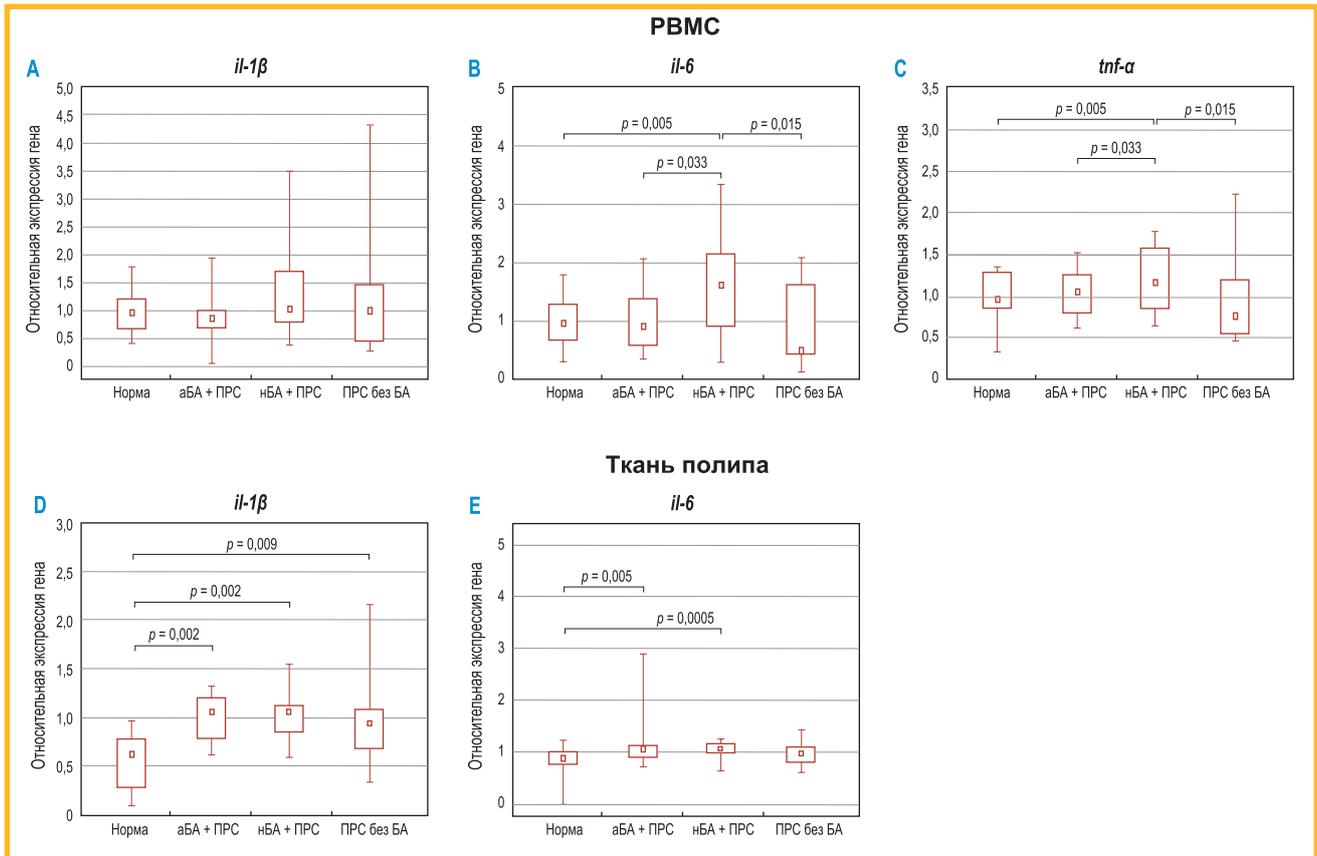


Рис. 2. Экспрессия провоспалительных генов в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа. Мононуклеарные клетки периферической крови: А – экспрессия генов *il-1β*, В – *il-6*, С – *tnf-α*. Ткань полипа: D – экспрессия генов *il-1β*, E – *il-6* (результаты представлены в виде Me (Q25 %; Q75 %) min и max значения) Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма; PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) – мононуклеарные клетки периферической крови.

Figure 2. Expression of pro-inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue: peripheral blood mononuclear cells: A, expression of the *il-1β* gene; B, expression of the *il-6* gene; C, expression of the *tnf-α* gene. Polyp tissue: D, expression of the *il-1β* gene; E, expression of the *il-6* gene (the results are presented as Me (Q25%; Q75%) Min and Max values)

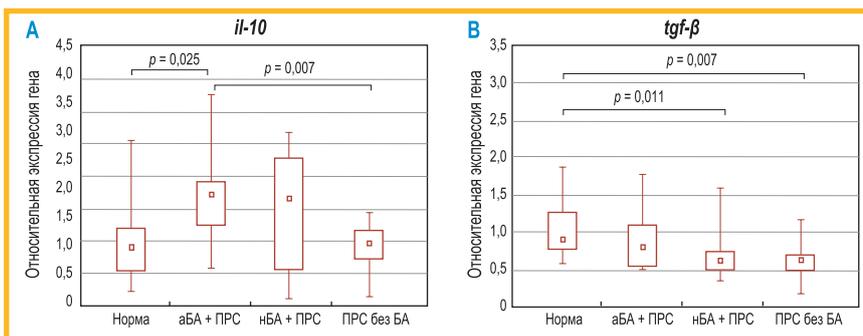


Рис. 3. Экспрессия противовоспалительных генов в мононуклеарных клетках периферической крови: А – *il-10*; В – *tgf-β* (результаты представлены в виде Me (Q25 %; Q75 %) min и max значения) Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма.

Figure 3. Expression of anti-inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: A, expression of the *il-10* gene; B, expression of the *tgf-β* gene (the results are presented as Me (Q25%; Q75%) Min and Max values)

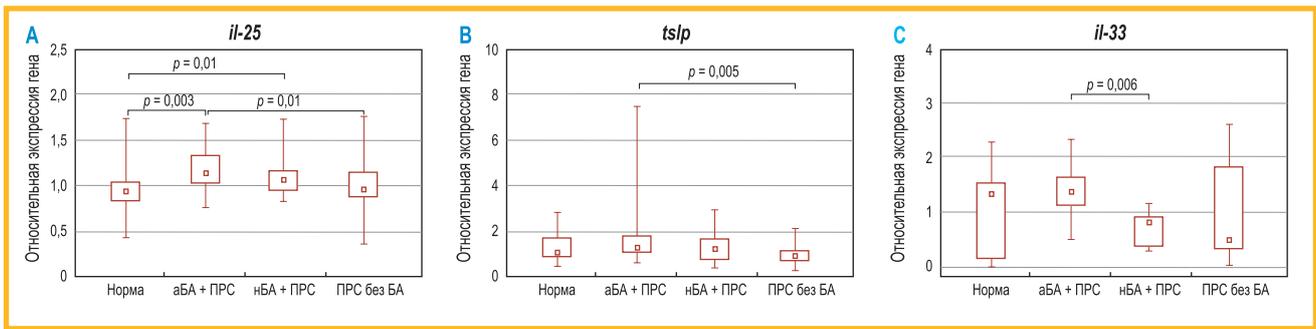


Рис. 4. Экспрессия генов тканевых цитокинов: А – *il-25*; В – *tslp*; С – *il-33* (результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%) *min* и *max* значения)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая бронхиальная астма; нБА – неаллергическая бронхиальная астма.

Figure 4. Expression of tissue cytokine genes: A, expression of the *il-25* gene; B, expression of the *tslp* gene; C, expression of the *il-33* gene. The results are presented as *Me* [Q25%; 75%] *Min* and *Max* values

к усилению активности воспаления, тем самым усугубив тяжесть течения как БА, так и ПРС.

Поскольку данные цитокины (IL-25, IL-33 и TSLP) в основном продуцируются эпителиальными клетками, то их экспрессия в РВМС не изучалась.

#### Уровень экспрессии гена *il-37* в мононуклеарных клетках периферической крови и полипозной ткани

По данным многочисленных исследований показано, что уровень экспрессии *il-37* у лиц, страдающих аБА, значительно снижен в РВМС по сравнению со здоровыми. Подобные результаты зафиксированы у больных ПРС, у которых выявлено снижение уровня мРНК и белка IL-37 в полипозной ткани, что, вероятно, указывает на его защитную роль, т. е. его противовоспалительное действие препятствует возникновению полипов носа.

В результате исследования выявлено, что уровень системной экспрессии *il-37* у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») был повышен в 3 раза, в 3-й группе («нБА + ПРС») – в 4 раза, что было достоверно значимо по сравнению с 1-й («Норма») ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,00000001$  соответственно) и 4-й («ПРС без БА») группами ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,00004$  соответственно) (рис. 5А). Однако при изучении экспрессии данного цитокина в полипозной ткани выявлено достоверное повышение (в 1,5 раза) у пациентов 3-й группы («нБА + ПРС») по сравнению с таковым у лиц всех исследуемых групп (см. рис. 5В) что, возможно, говорит

о включении защитного (компенсаторного) механизма при столь выраженном воспалении, объясняющее более тяжелое течение БА у больных данной категории.

#### Уровень экспрессии генов Th1-, Th2- и Th17-цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и полипозной ткани

Согласно современным достижениям в области молекулярной иммунологии установлено, что в инициации и поддержании БА и ПРС непосредственное участие принимают эозинофилы и нейтрофилы, а также Th1-, Th2- и Th17-клетки, продуцирующие такие провоспалительные цитокины, как IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IL-17F.

При изучении экспрессии генов *il-4*, *il-5*, *il-13*, *il-17f*, *ifn- $\gamma$*  в РВМС и ткани полипа наблюдался в основном локальный ответ, выражающийся в статистически значимом повышении уровня исследуемых цитокинов в полипозной ткани у пациентов групп «аБА + ПРС» и «нБА + ПРС» (рис. 6).

Однако наблюдалось также увеличение системной экспрессии (РВМС) IL-4, -5, -13 у пациентов 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп (см. рис. 6А, С, Е). Экспрессия IFN- $\gamma$  в РВМС была повышена только у больных 3-й группы («нБА + ПРС») (см. рис. 6А). Выявлена тенденция к увеличению уровня системной экспрессии *il-17f* в 3-й группе («нБА + ПРС») (см. рис. 6Г).

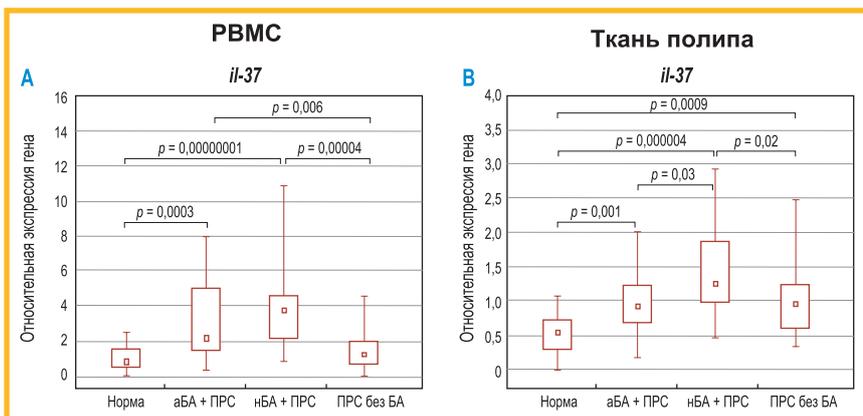


Рис. 5. Экспрессия гена *il-37* в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа. Результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%), *min* и *max* значения

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма; РВМС (peripheral blood mononuclear cells) – мононуклеарные клетки периферической крови.

Figure 5. Gene expression for *il-37* in peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue. These results are presented as *Me* (Q25%; Q75%), *Min* and *Max* values

Полученные результаты также коррелировали с данными qPCR-анализа экспрессии факторов транскрипции в стимулированных PBMC. GATA3 (регулятор Th2-иммунного ответа) был статистически значимо повышен у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») в сравнении с 4-й («ПРС без БА») ( $p = 0,05$ ) (рис. 7A), в то время как для RORgt (фактор Th17-иммунного ответа) таковой был снижен в этой группе (см. рис. 7B) и коррелировал с экспрессией *il-17f* (см. рис. 6G).

### Обсуждение

По результатам многочисленных экспериментальных исследований первоначально увеличения частоты встречаемости респираторной аллергии и БА среди пациентов, страдающих ПРС, не выявлено, их влияние на тяжесть симптомов ПРС и частоту хирургических вмешательств (полипотомия) не отмечено. Однако в последние годы в мировой научной литературе появляются отдельные публикации, по

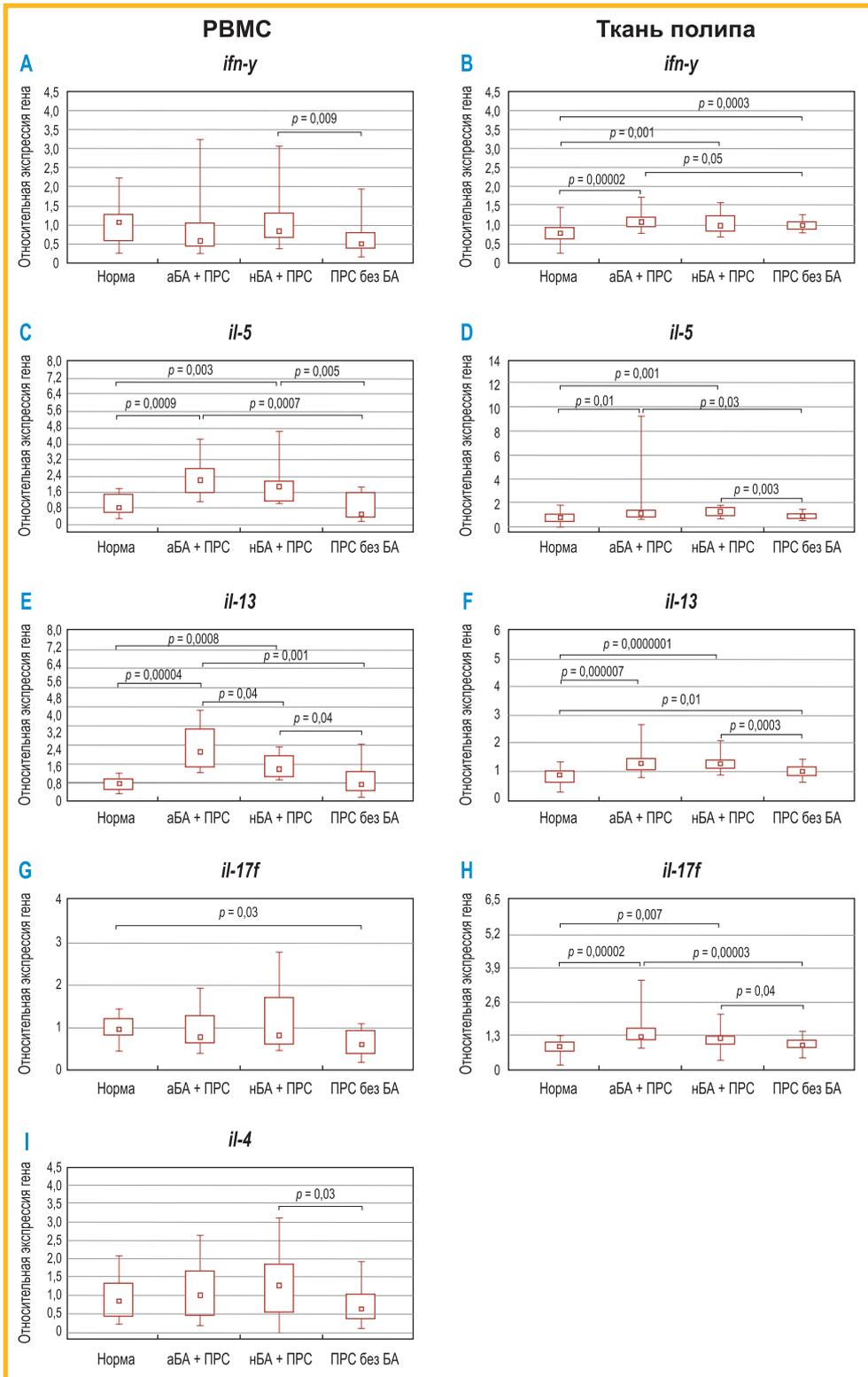


Рис. 6. Экспрессия генов цитокинов Th-1, Th-2 и Th-17 иммунного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа. А – экспрессия генов *ifn-γ*, С – *il-5*, Е – *il-13*, G – *il-17f*; I – *il-4*. Ткань полипа: В – экспрессия генов *ifn-γ*, D – *il-5*, F – *il-13*, H – *il-17f* (результаты представлены в виде Me (Q25%; Q75%) min и max значения) Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма; PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) – мононуклеарные клетки периферической крови. Figure 6. Expression of Th-1, Th-2, and Th-17 cytokine immune response genes in the peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue. Peripheral blood mononuclear cells: A, expression of the *ifn-γ* gene; C, expression of the *il-5* gene; E, expression of the *il-13* gene; G, expression of the *il-17f* gene; I, expression of the *il-4* gene. The polyp tissue: B, expression of the *ifn-γ* gene; D, expression of the *il-5* gene; F, expression of the *il-13* gene; H, expression of the *il-17f* gene (the results are presented as Me (Q25%; Q75%) Min and Max values)

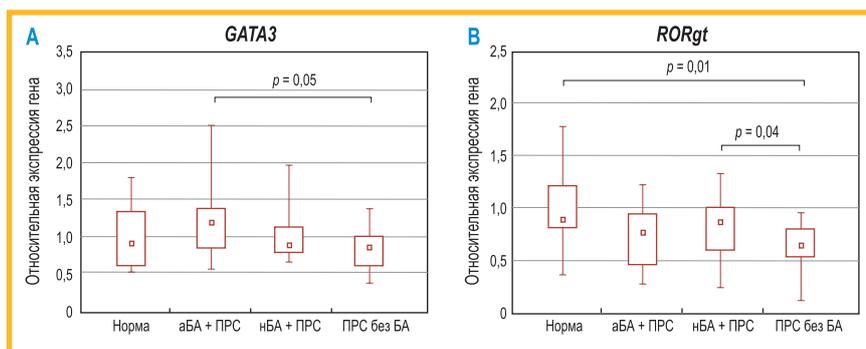


Рис. 7. Экспрессия факторов транскрипции в мононуклеарных клетках периферической крови и ткани полипа: А – экспрессия генов *GATA3*, В – *RORγt* (результаты представлены в виде *Me* (Q25%; Q75%) *min* и *max* значения) Примечание: БА – бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; аБА – аллергическая, нБА – неаллергическая бронхиальная астма. Figure 7. Expression of transcription factors in peripheral blood mononuclear cells and polyp tissue: A, expression of the *GATA3* gene; B, expression of the *RORγt* gene (the results are presented as *Me* (Q25%; Q75%) *Min* and *Max* values)

данным которых доказана тесная взаимосвязь БА и ПРС [14, 15], но не раскрыты полностью молекулярные и клеточные механизмы взаимного влияния указанных патологий. Также неизвестно, какие факторы и клетки ответственны за индукцию и рост полипозной ткани.

В процессе обработки данных получены результаты, которые свидетельствовали о высокой доле пациентов с неконтролируемым течением БА при сочетании с ПРС, подтвержденные результатами тестов ACQ-7 и AQLQ, снижением ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ по сравнению с 1-й («Норма») и 4-й («ПРС без БА») группами. Также стоит отметить, что частота обострений и госпитализаций была выше у пациентов 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп. Однако у лиц 3-й группы («нБА + ПРС») наблюдалась более высокая частота обострений и госпитализаций по поводу БА по сравнению со 2-й («аБА + ПРС») группой, при этом объем лечения с использованием сГКС был выше, что согласуется с данными литературных источников [15]. Таким образом, согласно полученным данным, подтверждена существенная роль ПРС в утяжелении течения БА.

По результатам теста SNOT-22 отмечено, что при БА осложняется течение ПРС, что также подтверждается данными эндовидеоскопической полипотомии носа. Согласно рекомендациям EUFOR EA, течение ПРС можно считать агрессивным при проведении полипотомии носа > 4 раз за весь период болезни, а последующие полипотомии у пациентов данной категории неэффективны. У лиц с аБА и нБА в сочетании с ПРС отмечено большее число полипотомий, проведенных > 4 раз, что говорит о более тяжелом и агрессивном течении ПРС. Полученные результаты подтверждаются и существенными изменениями клеточного состава крови, выражающимися в наибольшем отклонении абсолютного числа эозинофилов, что доказывает факт более выраженного воспаления при сочетании БА и ПРС.

По результатам исследования проверяется гипотеза о наличии эозинофильного процесса только при аллергии. В этом случае эозинофилию можно объяснить активацией воспаления, развивающегося с участием IL-5, которые, продуцируя IL-5, привлекают эозинофилы в зону локальной реакции. Согласно многочисленным исследованиям, в случае преобладания эозинофильного типа воспаления наблюдаются прогностически более тяжелое тече-

ние и резистентность к проводимой терапии. В данном случае у больных БА в сочетании с ПРС отмечено более тяжелое и неконтролируемое течение обоих заболеваний, при котором требовалось применение большего объема сГКС. Показано также, что ПРС является ключевым предиктором нарастания тяжести БА, что отражено в многочисленных рандомизированных исследованиях, по данным которых выявлены прямые корреляционные связи степени тяжести течения БА с тяжестью течения ПРС [16, 17].

Необходимо также подчеркнуть, что, в отличие от доказанной ранее взаимосвязи уровня эозинофилов в крови и мокроте при БА [18, 19], при проведении корреляционного анализа между абсолютными значениями эозинофилов периферической крови и ткани полипов у больных сравниваемых групп («аБА + ПРС», «нБА + ПРС» и «ПРС без БА») статистически значимой корреляционной зависимости не выявлено. Тем самым при диагностике БА и ПРС, а в первую очередь – при выборе метода терапии, необходимо учитывать не только данные клинического анализа крови, но и оценивать локальное воспаление, используя гистологический метод исследования.

При анализе результатов локальной и системной экспрессии генов продемонстрировано, что локальная экспрессия генов *il-1β*, *il-6* была статистически значимо повышена у добровольцев с аБА и нБА в сочетании ПРС. По результатам исследования *C. Yeganeh* [20] у лиц с БА отмечено повышение IL-1β и IL-6. Также в работе *D. Raedler et al.* [21] показано, что у лиц с нБА увеличен уровень IL-1β, при этом системная экспрессия гена *tgf-β* была статистически значимо снижена. В данном случае повышение уровней локальной экспрессии провоспалительных цитокинов и снижение уровня их системной экспрессии свидетельствует о более тяжелом течении БА в сочетании с ПРС, что согласуется с данными клинико-лабораторного обследования пациентов.

При формировании основных признаков заболевания (ремоделирование респираторного тракта, миграция провоспалительных клеток (нейтрофилов и эозинофилов) в зону воспаления (ткань легких – при БА и слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух – при ПРС), развитие гиперчувствительности дыхательных путей) в первую очередь участвуют Th2- (IL-4, -5, -13) и Th17- (IL-17A, -17F, -22) цитокины [22].

При изучении экспрессии генов цитокинов Th1 (*ifn-γ*), Th2 (*il-4*, *il-5*, *il-13*), Th17 (*il-17f*) отмечено их

увеличение как в ткани полипа, так и в РВМС при аБА и нБА в сочетании с ПРС. Профилирование иммунного ответа в сторону Th1- и Th17-иммунного ответа отмечено в 3-й группе («нБА + ПРС»). Эти данные согласуются с результатами исследования клеточного состава ткани полипа (подтвердилось наличие нейтрофильного типа воспаления).

Также зафиксировано статистически значимое повышение локальной и системной экспрессии гена *il-37* у пациентов всех исследуемых групп по сравнению со здоровыми. Однако *J.Cheng et al.* (2014) описано снижение уровня мРНК *IL-37* и его белка в полипозной ткани по сравнению с контрольной группой [23]. В ответ на введение *IL-37* продемонстрировано снижение продукции Th2-цитокинов клетками, выделенными из полипозной ткани.

По данным исследования, наиболее высокая экспрессия *il-37* отмечена у пациентов 3-й группы («нБА + ПРС») по сравнению со 2-й («аБА + ПРС»), что, возможно, объясняется более тяжелым течением БА у лиц данной категории. Предполагается, что *IL-37* может быть частью цепочки обратных связей, которые контролируют воспалительный процесс, тем самым являясь компенсаторным механизмом.

При определении уровня экспрессии различных про- и противовоспалительных цитокинов в ткани полипа не стоит забывать об эпителиальных «аларминах» (TSLP, *IL-25*, *IL-33*), которые вносят значительный вклад в развитие и поддержание воспалительного процесса при ПРС и БА. Повышение уровня *il-33* у лиц 2-й группы («аБА + ПРС») приводит к усилению активности воспаления, тем самым усугубляя тяжесть течения заболевания БА и ПРС. По данным проведенного сотрудниками Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства исследования [24] показано, что экспрессия *il-33* повышена при аБА, в особенности при наличии респираторной вирусной инфекции. Согласно полученным результатам не только подтверждается этот факт, но и демонстрируются существенные различия между больными 2-й («аБА + ПРС») и 3-й («нБА + ПРС») групп; тем самым вносится большой вклад в эндотипирование БА и ПРС, т. к. TSLP, *IL-25*, *-33* занимают ведущие позиции в развитии этих заболеваний. В дальнейшем это позволит совершенствовать таргетную терапию БА и ПРС.

Таким образом, БА и ПРС являются гетерогенными заболеваниями, включающими в себя множество фенотипов, основу которых составляют различные молекулярные механизмы. По результатам исследования подтверждено наличие взаимовлияния БА и ПРС, поэтому при выборе тактики ведения таких пациентов необходимо понимать, что терапия должна быть направлена как на БА, так и на ПРС. Противовоспалительная терапия системного действия, особенно таргетная, с включением моноклональных антител против основных провоспалительных цитокинов, будет способствовать повышению

контроля как над БА, так и над ПРС, что неизбежно приведет к улучшению течения обоих заболеваний и сократит потребность в использовании контролирующих препаратов и хирургических вмешательствах.

## Заключение

Молекулярные механизмы воспаления БА и ПРС определяются в первую очередь дизрегуляцией про- и противовоспалительных цитокинов, что создает значительные проблемы для диагностики и лечения этих патологий. Поэтому изучение молекулярных механизмов патогенеза этих заболеваний является приоритетной задачей и целью многочисленных исследований во всем мире. По результатам исследования подтверждено взаимовлияние БА и ПРС, а также продемонстрировано, что развитие полипа является результатом локальной дизрегуляции про- и противовоспалительных факторов Th1-, Th2- и Th17-иммунного ответа, что в дальнейшем приводит к нарушениям на системном уровне.

## Литература

1. Шиловский И.П., Дынева М.Е., Курбачева О.М. и др. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-54-64.
2. Дынева М.Е., Курбачёва О.М., Савлевич Е.Л. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15 (1–1): 16–25.
3. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed: May 11, 2020].
4. Kim D.W., Cho S.H. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (4): 299–306. DOI: 10.4168/aa.2017.9.4.299.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298. Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/03-epos-2012.pdf>
6. Serrano E., Neukirch F., Pribil C. et al. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *J. Laryngol. Otol.* 2005; 119 (7): 543–549. DOI: 10.1258/0022215054352108.
7. Савлевич Е.Л., Гаганов Л.Е., Егоров В.И. и др. Сравнительное пилотное исследование эндотипов хронического полипозного риносинусита у пациентов, проживающих в разных географических регионах Российской Федерации. *Иммунология*. 2018; 39 (4): 208–213. DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-208-213.
8. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2003; (1): 15–24.
9. Chaaban M.R., Walsh E.M., Woodworth B.A. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27 (6): 473–478. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3981.

10. Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2019; 16 (2): 50–60.
11. Soler Z.M., Mace J.C., Litvack J.R., Smith T.L. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012; 26: 110–116. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3741.
12. Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G. et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 1061–1070.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
13. Mortuaire G., Gengler I., Balden M. et al. Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2018; 135 (3): 159–162. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.11.005.
14. Lin D.C., Chandra R.K., Tan B.K. et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2011; 25 (4): 205–208. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3613.
15. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. *Астма и аллергия*. 2015; (1): 19–22.
16. Yacoub M.R., Trimarchi M., Cremona G. et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13 (1): 23. DOI: 10.1186/s12948-015-0026-8.
17. Pearlman A.N., Chandra R.K., Chang D. et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23 (2): 145–148. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3284.
18. Schleich F.N., Manise M., Sele J. et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11.
19. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология*. 2017; (4): 3–9.
20. Yeganeh B., Xia C., Movassagh H. et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 105–111. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.06.011.
21. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
22. Berraies A., Hamdi B., Ammar J. et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol. Lett.* 2016; 178: 85–91. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.08.004.
23. Cheng J., Ouyang H., Du J. Expression and regulation of interleukin-37 in pathogenesis of nasal polyps. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 66: 401–406. DOI: 10.1007/s12070-014-0725-3.
24. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A. et al. Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 73 (Suppl. 105): 298.
25. [Bronchial asthma and polyposis rhinosinusitis: features of clinical treatment and management of patients]. *Astma i allergiya*. 2015; (1): 19–22 (in Russian).
26. [Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2003; (1): 15–24 (in Russian).
27. [Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2019; 16 (2): 50–60 (in Russian).
28. [A comparative pilot study of antipov polosnogo chronic rhinosinusitis patients living in different geographical regions of the Russian Federation]. *Immunologiya*. 2018; 39 (4): 208–213 (in Russian).
29. [Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine]. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (4): 299–306. DOI: 10.4168/air.2017.9.4.299.
30. [European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012]. *Rhinology*. 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298. Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2016/10/03-epos-2012.pdf> [Accessed: May 11, 2020].
31. [Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life]. *J. Laryngol. Otol.* 2005; 119 (7): 543–549. DOI: 10.1258/0022215054352108.
32. [Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [Accessed: May 11, 2020].
33. [Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease]. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 1061–1070.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
34. [Impact of allergy on phenotypic and endotypic profiles of nasal polyposis]. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2018; 135 (3): 159–162. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.11.005.
35. [Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis]. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2011; 25 (4): 205–208. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3613.
36. [Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection]. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 73 (Suppl. 105): 298.

Поступила 18.05.20

## References

1. Shilovskiy I.P., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M. et al. [The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic dis-

- polyposis, asthma, and atopy. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2009; 23 (2): 145–148. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3284.
18. Schleich F.N., Manise M., Sele J. et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11.
  19. Nenasheva N.M. [The role of biomarkers in diagnosis and treatment of asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (4): 3–9 (in Russian).
  20. Yeganeh B., Xia C., Movassagh H. et al. Emerging mediators of airway smooth muscle dysfunction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 105–111. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.06.011.
  21. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
  22. Berraies A., Hamdi B., Ammar J. et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol. Lett.* 2016; 178: 85–91. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.08.004.
  23. Cheng J., Ouyang H., Du J. Expression and regulation of interleukin-37 in pathogenesis of nasal polyps. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 66: 401–406. DOI: 10.1007/s12070-014-0725-3.
  24. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A. et al. Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 73 (Suppl. 105): 298.

Received: May 18, 2020

## Информация об авторах / Author information

**Курбачева Оксана Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)  
**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

**Дынева Мирангуль Есенгельдыевна** – аспирант 3-го года обучения, врач аллерголог-иммунолог, м. н. с. отделения № 85 «Бронхиальная астма» Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (977) 633-53-18; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

**Miramgul' E. Dyneva**, 3<sup>rd</sup> year post-graduate student, allergist-immunologist, Junior Researcher, Department No.85 "Bronchial asthma", Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (977) 633-53-18; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>)

**Шиловский Игорь Петрович** – д. б. н., заместитель директора по науке и инновациям Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 183-93-94; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

**Igor' P. Shilovskiy**, Doctor of Biology, Deputy director of science and innovation, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 183-93-94; e-mail: igorshilovski@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>)

**Савлевич Елена Леонидовна** – к. м. н., доцент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (985) 145-27-45; e-mail: savlenua@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>)

**Elena L. Savlevich**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy, the President of Russian Federation Administrative Department; tel.: (985) 145-27-45; e-mail: savlenua@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>)

**Ковчина Валерия Ивановна** – м. н. с. лаборатории № 75 противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (925) 217-26-16; e-mail: kvi-91@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-31345776>)

**Valeriya I. Kovchina**, Junior Researcher, Antiviral Immunity Laboratory No.75, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Bio-

logical Agency of Russia; tel.: (925) 217-26-16; e-mail: kvi-91@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-31345776>)

**Никольский Александр Аркадьевич** – аспирант 2-го года обучения, м. н. с. лаборатории № 75 противовирусного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (903) 791-89-42; e-mail: aa.nikolskii@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>)

**Aleksandr A. Nikol'skiy**, Post-graduate Student, Junior Researcher, Antiviral Immunity Laboratory No.75, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (903) 791-89-42; e-mail: aa.nikolskii@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>)

**Савушкина Елизавета Юрьевна** – врач-оториноларинголог, аспирант 3-го года обучения кафедры оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (985) 176-47-30; e-mail: lizasavushkina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>)

**Elizaveta Yu. Savushkina**, otorhinolaryngologist, Post-graduate Student, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute tel.: (985) 176-47-30; e-mail: lizasavushkina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-1304>)

**Хайтов Муса Рахимович** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

**Musa R. Khaitov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>)

## Участие авторов / Contribution of authors

Концепция и дизайн исследования – Курбачева О.М., Дынева М.Е.

Сбор и обработка материала – Дынева М.Е., Савушкина Е.Ю., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И.

Статистическая обработка данных – Дынева М.Е.

Написание текста – Дынева М.Е., Курбачева О.М.

Редактирование – Курбачева О.М., Шиловский И.П., Хайтов М.Р.

Concept and design of the study – Kurbacheva O.M., Dyneva M.E.

Collection and processing of the material – Dyneva M.E., Savushkina E.Yu., Savlevich E.L., Kovchina V.I.

Statistical analysis – Dyneva M.E.

Text writing – Dyneva M.E., Kurbacheva O.M.

Editing – Kurbacheva O.M., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R.