



# Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения

Егоров В.И.<sup>1</sup> • Савлевич Е.Л.<sup>2</sup>

**Егоров Виктор Иванович** – д-р мед. наук, руководитель оториноларингологического отделения, заведующий кафедрой оториноларингологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Савлевич Елена Леонидовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии<sup>2</sup>  
✉ 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 145 27 45. E-mail: savllena@gmail.com

Хронический риносинусит (ХРС) – гетерогенное и многофакторное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит неполноценный иммунный ответ на инфекционные и другие триггеры, что приводит к их неполной элиминации и персистенции воспалительного процесса. Возможность развития ХРС создает дефект в реактивности структур системы врожденного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. К основным факторам неспецифической защиты слизистой оболочки носа и околоносовых пазух относят состояние межклеточных контактов между эпителиоцитами, мукоцилиарный клиренс, паттернраспознающие рецепторы, антигенпрезентирующие клетки, фагоцитоз. Многорядный мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух покрыт толстым слоем слизи, в состав которой входят более 200 белков. Изменение качественного состава назальной слизи при ХРС проявляется в виде увеличения экспрессии главных муцинов MUC5AC и MUC5B и снижения синтеза лактоферрина и лизоцина. Дискинезия движений ресничек или нарушение их микроструктуры способствуют снижению эффективности мукоцилиарного клиренса. Пониженная экспрессия белков плотных соединений (tight junctions, TJ) ZO-1 и окклюдина ведет к уменьшению плотности межклеточных контактов и увеличению проницаемости

эпителиального барьера. Кроме того, при ХРС отмечается дефект в толл-подобных рецепторах (Toll-like receptor, TLR) 9, 2 и 4, увеличение количества макрофагов фенотипа M2 в слизистой оболочке. В результате происходит ослабление фагоцитоза, антимикробной защиты слизистой. Снижение уровня белка STAT3 служит причиной разбалансировки реагирования звеньев врожденного и адаптивного иммунного ответа и нарушения репаративных процессов. На фоне нарушения функционирования всех перечисленных механизмов не осуществляется иммунная эксклюзия инфекционных агентов и формируется повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей. Это создает предпосылки к возникновению ХРС, в том числе с полипами. Изучение факторов врожденного иммунитета позволит прогнозировать развитие воспалительного процесса у конкретного пациента, а также разработать новые методы консервативного лечения.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит, полипозный риносинусит, мукоцилиарный клиренс, механизмы врожденного иммунитета, реснитчатый эпителий верхних дыхательных путей, Toll-like рецепторы, межклеточный барьер, межклеточные плотные контакты

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация

**Х**ронический риносинусит (ХРС) – гетерогенная группа воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Разнообразие патофизиологических механизмов, которые приводят к различным вариантам болезни, усложняет наше понимание этой патологии и разработку подходящей стратегии лечения. Распространенность ХРС

в мире достигает 15% [1]. Социальная значимость заболевания обусловлена существенным нарушением качества жизни пациента, снижением производительности труда, крупными финансовыми затратами на лечение. Так, по данным на 2014 г., только в США на лечение ХРС было израсходовано 22 млрд долларов (прямые затраты составили 9,9, а косвенные – 13 млрд долларов США) [2].



В зависимости от наличия или отсутствия образования полипов ХРС подразделяют на две основные категории: CRSwNP (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) и CRSsNP (chronic rhinosinusitis without nasal polyps) [3]. Клинические проявления хронического полипозного риносинусита однотипны и не зависят от этиологического фактора. Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS), принятому Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейским ринологическим обществом (ERS), диагноз хронического риносинусита правомочен, если в течение минимум 12 недель присутствуют два симптома или более – заложенность носа, затруднение носового дыхания, передняя или задняя ринорея, боль или ощущение давления в области лица, снижение или полная утрата обоняния. Эти жалобы могут сочетаться с отеком слизистой оболочки носа, наличием выделений слизисто-гнойного характера преимущественно в среднем носовом ходе, наличием полипозной ткани при эндоскопическом осмотре и соответствующими данными лучевой диагностики [4]. По последним рекомендациям, учитывая увеличение количества компьютерно-томографических исследований околоносовых пазух по направлению врачей разных специальностей и, соответственно, частоты случайных находок анатомических аномалий, в первую очередь необходимо ориентироваться на жалобы пациента и клиническую картину.

ХРС представляет собой многофакторное и полиэтиологическое заболевание. В последние годы большинство исследователей пришло к выводу, что в качестве возможной причины формирования ХРС нельзя рассматривать изолированно отдельно взятый инфекционный агент или дефект определенного рецептора [4, 5]. Для прогнозирования развития заболевания у конкретного пациента необходимо учитывать совокупность всех предрасполагающих факторов и их взаимодействие. В основе хронизации воспалительного процесса лежит неполноценный иммунный ответ на инфекционные и другие триггеры, что приводит к их неполной элиминации и персистенции воспаления. В связи с этим изменение в функциональном состоянии реагирования структур системы врожденного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух создает серьезные предпосылки к развитию того или иного клинического варианта ХРС.

Поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей выстлана высокоспециализированным эпителием. В норме он представляет собой чувствительный, но надежный барьер на пути патогенных агентов окружающей среды, в том числе возбудителей инфекционных заболеваний, аллергенов и загрязнителей воздуха. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей защищает нижние дыхательные пути и действует как первая линия защиты всей дыхательной системы. К основным факторам неспецифической защиты слизистой оболочки носа и околоносовых пазух относят состояние межклеточных контактов между эпителиоцитами, мукоцилиарный клиренс, паттернраспознающие рецепторы, антигенпрезентирующие клетки, фагоцитоз.

Многорядный цилиндрический эпителий слизистой оболочки носа и околоносовых пазух входит в высокоинтегрированную систему физических факторов защиты дыхательных путей. Он расположен на базальной мембране, состоящей из волокон коллагена и ретикулина, толщиной 5 мкм. Мерцательный эпителий представлен слоем базальных кубических клеток, в котором расположены цилиндрические реснитчатые клетки, имеющие на апикальной поверхности от 50 до 200 ресничек, бокаловидные и вставочные клетки. Соотношение мерцательных клеток к бокаловидным составляет 5:1. В связи с тем что клеточные ядра расположены на разных уровнях, создается видимость многослойного типа эпителия, поэтому респираторный эпителий также называется псевдомногослойным. Под действием местных раздражающих стимулов бокаловидные клетки вырабатывают очень вязкую слизь (муцин) при помощи экзоцитоза. В отличие от истинных желез эти клетки не иннервируются. Подслизистые железы вырабатывают серозный и слизистый секреты. Суммарный объем слизистых желез и их секрета приблизительно в 40 раз больше, чем у бокаловидных клеток. Вставочные клетки покрыты микроворсинками, которые увеличивают поверхность эпителия и препятствуют его высыханию [6].

Сверху эпителиоциты покрыты толстым слоем слизи, в состав которой входят более 200 белков, в том числе антимикробные субстанции – лизоцим (разрывает  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между остатками N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, вызывая гидролиз пептидогликана и лизис бактериальной клетки), лактоферрин (секвестрирует железо, что приводит к угнетению роста бактерий), элафин, кальпротектин, псориазин, хитиназа, пентраксин, дефензины (белки, богатые остатками цистеина и аргинина, оказывают повреждающее

действие путем образования ионных каналов в мембране возбудителя, что приводит к оттоку основных ионов и питательных веществ) [7], ингибитор секреторной протеазы лейкоцитов (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI, оказывает бактерицидное действие против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов), кателицидин (LL-37/CAP-18), фосфолипаза A2, белки семейства PLUNC и т.д. [8–10].

К физическим защитным факторам относится также мукоцилиарный клиренс – высокоэффективный механизм, не только предупреждающий попадание в дыхательные пути частиц и микроорганизмов, но и удаляющий уже проникшие. В него входят реснитчатый аппарат эпителиоцитов и секреторная система, состоящая из бокаловидных клеток, желез собственного слоя слизистой оболочки и продуцируемого ими секрета. Строгая ритмичность мерцательного движения со скоростью 800 ударов в минуту обеспечивает перемещение продуктов секреции слизистой оболочки, а также оседающих на ее поверхности микроорганизмов и различных чужеродных частиц в сторону носоглотки, осуществляя таким образом ее постоянное очищение – клиренс. Деятельность ресничек практически не координируется нервной системой. Это очень чувствительный механизм – прекращение колебания ресничек вызывает потерю влаги, понижение температуры, увеличение pH секрета [11].

Мукоцилиарный клиренс играет большую роль при ХРС. При воспалительных процессах полости носа и околоносовых пазух мерцательный эпителий вынужден работать длительное время в неблагоприятных условиях большого количества вязкого секрета и агрессивной микрофлоры. Возникает так называемая усталость ресничек, то есть энергетическое истощение мерцательного эпителия и его функциональные нарушения: уменьшается автоматизм, расстраивается координация движений ресничек [12]. Вторичная цилиарная недостаточность может быть вызвана непосредственным уменьшением количества реснитчатых клеток или обратимыми внутриклеточными аномалиями в виде изменения ультраструктуры микротрубочек, что приводит к последующей дискинезии ресничек. Кроме того, эффективность мукоцилиарного клиренса может снижаться вследствие дезориентации движений ресничек, наступающей при ХРС по разным причинам [13].

Доказано, что при ХРС наблюдается изменение качественного состава назальной слизи. Увеличение экспрессии главных муцинов

назальной слизи MUC5AC и MUC5B, снижение синтеза лактоферрина приводят к более активному образованию биопленок на слизистой оболочке носа и околоносовых пазух [14, 15]. Именно поэтому рекомбинантный лактоферрин с его разрушающим действием на биопленки может быть потенциально полезным в терапии ХРС [16]. Отмечается также снижение лизоцима, псориазина, кальпротектина [17, 18]. Предположительно, в дальнейшем это найдет свои точки приложения для лечения.

Не менее важным для осуществления барьерной функции представляется состояние межклеточных контактов слизистой оболочки респираторного эпителия. Здесь различают плотные (tight junctions, TJ), адгезионные (adherens junctions), десмосомальные и щелевые контакты (gap junctions). При ХРС выявлено уменьшение плотности эпителиального барьера с пониженной экспрессией белков плотных соединений (TJ). В норме они укрепляют межклеточные контакты, а также ответственны за регулирование потока молекул в межклеточном пространстве и степень проницаемости эпителия респираторной слизистой оболочки для различных чужеродных агентов. Идентифицированы различные виды этих белков. В настоящий момент описано 27 семейств клаудинов, окклюдина, трицеллюлин (MARVELD2), молекула адгезионного контакта (junction adhesion molecule, JAM), сингулин (CGNL), симплекин (SYMPK), PDZ-содержащие белки плотного контакта: белки ZO-1, ZO-2 и ZO-3, которые принадлежат семейству MAGUK (membrane-associated guanylate kinase), ZONAB (ZO-1-associated nucleic acid binding protein), GEF-H1 (guanine nucleotide exchange factor) [19]. Целостность эпителиального барьера при ХРС нарушают риновирус, интерферон- $\gamma$  и ИЛ-4, ИЛ-13, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Для полипозного синусита, кроме того, выявлено снижение количества ZO-1, окклюдина и уменьшение плотности десмосомальных контактов [20]. Использование антагонистов этих цитокинов может способствовать восстановлению целостности барьерной функции назального эпителия и предотвратить развитие ХРС. Применение топических глюкокортикостероидов также приводит к репарации межклеточных контактов, что объясняет их терапевтический эффект при ХРС любого генеза [21]. Тем не менее считается, что нарушение проницаемости эпителиального барьера наиболее актуально в патогенезе CRSwNP, в то время как мукоцилиарная дисфункция имеет большее значение при CRSsNP.



Эпителиальные клетки слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, так же как и большинство клеток организма, экспрессируют об-разраспознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRR), которые обеспечивают распознавание патогенассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) и участвуют в патогенезе ХРС и аллергического ринита. Они передают сигнал возбуждения компонентам внутриклеточных сигнальных путей, играют важную роль в индукции врожденного иммунитета, приводящей к синтезу антимикробных пептидов (дефензинов, лизоцима, S100), и в координации с адаптивным иммунитетом через индукцию цитокинов, хемокинов и стимулирующих молекул, активирующих дендритные клетки и макрофаги, с презентацией захваченного антигена и дифференцировкой наивных Т-хелперов. В настоящее время известно три главных семейства PRR с почти 40 индивидуальными рецепторами – толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs) и RIG-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors, RLRs). Выявлена разная чувствительность и распространенность PRR у здоровых людей и пациентов с ХРС. NOD-подобные рецепторы были исследованы у пациентов с CRSwNP, показана их большая распространенность в эпителиальных клетках по сравнению со здоровыми людьми. После использования топических глюкокортикостероидов их количество значимо уменьшалось [22].

TLRs имеют большое значение в развитии воспалительной реакции. После распознавания микробного патогена активируется транскрипционный фактор NF-κB, активирующий экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-α) и хемокинов (MCP-1,3, GM-CSF) и запускающий процесс перекисного окисления липидов. В очаг воспаления при помощи E-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) происходит миграция лейкоцитов. Вследствие этого дефекты в TLR9, TLR2 и TLR4 снижают антимикробную защиту слизистой оболочки и также способствуют развитию ХРС [23, 24].

Дендритные клетки активируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет посредством захвата антигена. Они презентуют антиген наивным Т-клеткам, определяя их дальнейшую дифференцировку, и секретируют растворимые медиаторы воспаления. Макрофаги осуществляют первичный ответ на патогены, координируют реакции врожденного и адаптивного иммунитета, участвуют в процессе репарации тканей.

Макрофаги классифицируются на M1 – провоспалительные, поддерживающие Th1-иммунный ответ и предотвращающие персистенцию инфекционных агентов экспрессией цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-12, ИЛ-23, TNF-α, и на M2 – со сниженной фагоцитарной активностью, которые способствуют интрацеллюлярному персистированию вирусов и бактерий за счет экспрессии CD163, MR (рецепторов маннозы), SR (скавенжер) [25]. У пациентов с полипозным риносинуситом отмечалось увеличение количества макрофагов фенотипа M2 в назальной слизистой, что ведет к снижению фагоцитарной защиты слизистой оболочки и увеличивает ее бактериальную обсемененность, в том числе *Staphylococcus aureus*, создавая условия для персистирования хронического воспаления [26].

При ХРС снижен уровень STAT3 – сигнального белка и активатора транскрипции. Вследствие этого происходит разбалансировка реагирования звеньев врожденного и адаптивного иммунного ответа и в конечном итоге нарушение репаративных процессов. ИЛ-6 и ИЛ-10 вызывают активацию STAT3 и нормализацию протекания воспалительной реакции [27].

Таким образом, при разных фенотипах ХРС наблюдается нарушение первой линии защиты в виде снижения количества микробных компонентов назальной слизи, нарушения двигательной способности ресничек, чаще всего с одновременным уменьшением их количества, увеличением проницаемости межклеточных пространств для водных растворов, разных ионов и более крупных компонентов за счет снижения плотности эпителиального барьера, нарушение TLR-зависимого сигнального пути, фагоцитарной функции соответствующих клеток и т.д. В ткани полипов полости носа обнаружено снижение факторов индукции апоптоза белка p53 и каспаз 3, 7, что также обеспечивает хронизацию процесса [28]. На фоне этих процессов не осуществляется иммунная эксклюзия инфекционных агентов и формируется повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям верхних дыхательных путей. Предположительно, дальнейшие исследования факторов врожденного иммунитета позволят в ближайшем будущем прогнозировать развитие воспалительного процесса у конкретного пациента, а также разработать новые методы консервативного лечения [3, 4, 16]. Для целовой коррекции нарушений барьерной функции назального эпителия, как и для лечения всех остальных звеньев патогенеза ХРС, в настоящее время разрабатываются разные рекомбинантные молекулы. Выше упоминался рекомбинантный



лактоферрин, используемый для восстановления антимикробной активности назальной слизи [16]. Активное применение в клинической практике таргетной терапии – рекомбинантных цитокинов или, наоборот, антагонистов их рецепторов – будет способствовать расширению наших терапевтических возможностей благодаря точному воздействию на определенный механизм патологического процесса, более точному прогнозу и контролю процесса лечения пациента. Сегодня проводится большое количество клинических испытаний по иммунотерапии разных фенотипов ХРС [29]. К примеру, применение гуманизованных моноклональных антител к ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб) приводит

к значительному уменьшению размера полипов полости носа в 50–60% случаев при полипозном риносинусите [30]. Тема цитокинотерапии при ХРС не менее обширная и может лечь в основу отдельного детального обзора.

На основании проанализированных источников можно сделать следующий вывод: выявление предикторов развития и дефектов функционирования отдельных звеньев системы врожденного иммунитета при ХРС позволит разработать более детальный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий в зависимости от механизма патогенеза и проводить персонализированную терапию, что снизит количество рецидивов заболевания и улучшит качество жизни пациентов. ☞

## Литература

1. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, Schleimer RP, Leford D. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1479–90. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
2. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Laryngoscope.* 2015;125(7):1547–56. doi: 10.1002/lary.25180.
3. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):728–32. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.049.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;50(23):1–298.
5. Козлов ВС, Савлевич ЕЛ. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии.* 2015;80(4):95–9.
6. Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. *Toxicol Pathol.* 2006;34(3):252–69. doi: 10.1080/01926230600713475.
7. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):37–42. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.045.
8. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, Jirapongsananuruk O, Kern R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Pilan R, Rhee CS, Suzuki H, Voegels R, Blaiss M. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):25. doi: 10.1186/1939-4551-7-25.
9. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, Golebski K, Mattila P, Joenvaara S, Renkonen J, Renkonen R. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(2):495. doi: 10.1007/s11882-014-0495-8.
10. Bingle CD, Craven CJ. PLUNC: a novel family of candidate host defence proteins expressed in the upper airways and nasopharynx. *Hum Mol Genet.* 2002;11(8):937–43. doi: 10.1093/hmg/11.8.937.
11. Молдавская АА, Храппо НС, Левитан БН, Петров ВВ. Особенности организации слизистой оболочки и сосудистой системы полости носа: морфо-функциональные и клинические аспекты. *Успехи современного естествознания.* 2006;(5):18–22.
12. Donovan BY, Lid BW, Hua M. Mucociliary dysfunction: real and potential pathogenic mechanisms in mucus, ciliary activity and mucociliary interaction. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23 Suppl 14:108.
13. Demarco RC, Tamashiro E, Rossato M, Ferreira MD, Valera FC, Anselmo-Lima WT. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2065–70. doi: 10.1007/s00405-012-2342-7.
14. Mao YJ, Chen HH, Wang B, Liu X, Xiong GY. Increased expression of MUC5AC and MUC5B promoting bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis patients. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42(4):294–8. doi: 10.1016/j.anl.2014.12.004.
15. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, Tan LW, Wormald PJ. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2007;117(11):2030–5. doi: 10.1097/MLG.0b013e31812e01ab.
16. Ooi EH, Wormald PJ, Tan LW. Innate immunity in the paranasal sinuses: a review of nasal host defenses. *Am J Rhinol.* 2008;22(1):13–9. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3127.
17. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, Carter RG, Norton JE, Suh L, Kato A, Chandra RK, Harris KE, Chu HW, Peters AT, Tan BK, Conley DB, Grammer LC, Kern RC, Schleimer RP. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2012;67(7):920–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02848.x.
18. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, Suh L, Conley DB, Chandra R, Norton J, Grammer LC, Harris KE, Kato A, Kern RC, Schleimer RP. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):667–75. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.045.
19. Li Y, Wang X, Wang R, Bo M, Fan E, Duan S, Zhang L. The expression of epithelial intercellular junctional proteins in the sinonasal tissue of subjects with chronic rhinosinusitis: a histopathologic study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2014;76(2):110–9. doi: 10.1159/000362246.
20. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, Kast JI, Akdis CA. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1087–1096.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.052.
21. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, Van Gerven L, Kortekaas Krohn I, Bullens DM, Ceuppens JL, Akdis CA, Boeckxstaens G, Seys SF, Hellings PW. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.*



- nol. 2016;137(4):1043–53.e1–5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
22. Månsson A, Bogefors J, Cervin A, Uddman R, Cardell LO. NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis. *Allergy*. 2011;66(5):621–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02527.x.
23. Tengroth L, Arebro J, Kumlien Georén S, Winqvist O, Cardell LO. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients. *PLoS One*. 2014;9(8):e105618. doi: 10.1371/journal.pone.0105618.
24. Wang X, Zhao C, Ji W, Xu Y, Guo H. Relationship of TLR2, TLR4 and tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1199–212.
25. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol*. 2014;5:614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
26. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, Kubica M, Deswarte K, Derycke L, Claeys S, Hammad H, Brusselle GG, Vandenabeele P, Krysko DV, Bachert C. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011;66(3):396–403. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02498.x.
27. Hulse KE, Chaung K, Seshadri S, Suh L, Norton JE, Carter RG, Kern RC, Conley DB, Chandra RK, Tan BK, Peters AT, Grammer LC 3<sup>rd</sup>, Harris KE, Torgerson TR, Kato A, Schleimer RP. Suppressor of cytokine signaling 3 expression is diminished in sinonasal tissues from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):275–7.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.015.
28. Küpper DS, Valera FC, Malinsky R, Milanezi CM, Silva JS, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT. Expression of apoptosis mediators p53 and caspase 3, 7, and 9 in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):187–91. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4022.
29. De Schryver E, Calus L, van Zele T, Bachert C, Gevaert P. Comparison of different medical treatment options for CRSwNP: doxycycline, methylprednisolone, mepolizumab and omalizumab. *Clin Transl Allergy*. 2015;5 Suppl 4:P41. doi: 10.1186/2045-7022-5-S4-P41.
30. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2015;64(2):121–30. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.006.
14. Mao YJ, Chen HH, Wang B, Liu X, Xiong GY. Increased expression of MUC5AC and MUC5B promoting bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis patients. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(4):294–8. doi: 10.1016/j.anl.2014.12.004.
15. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, Tan LW, Wormald PJ. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2007;117(11):2030–5. doi: 10.1097/MLG.0b013e31812e01ab.
16. Ooi EH, Wormald PJ, Tan LW. Innate immunity in the paranasal sinuses: a review of nasal host defenses. *Am J Rhinol*. 2008;22(1):13–9. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3127.
17. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, Carter RG, Norton JE, Suh L, Kato A, Chandra RK, Harris KE, Chu HW, Peters AT, Tan BK, Conley DB, Grammer LC, Kern RC, Schleimer RP. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2012;67(7):920–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02848.x.
18. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, Suh L, Conley DB, Chandra R, Norton J, Grammer LC, Harris KE, Kato A, Kern RC, Schleimer RP. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):667–75. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.045.
19. Li Y, Wang X, Wang R, Bo M, Fan E, Duan S, Zhang L. The expression of epithelial intercellular junctional proteins in the sinonasal tissue of subjects with chronic rhinosinusitis: a histopathologic study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2014;76(2):110–9. doi: 10.1159/000362246.
20. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, Kast JI, Akdis CA. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):37–42. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.045.
8. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, Jirapongsananurak O, Kern R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Pilan R, Rhee CS, Suzuki H, Voegels R, Blaiss M. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):25. doi: 10.1186/1939-4551-7-25.
9. Toppila-Salmi S, van Druenen CM, Fokkens WJ, Golebski K, Mattila P, Joenvaara S, Renkonen J, Renkonen R. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2):495. doi: 10.1007/s11882-014-0495-8.
10. Bingle CD, Craven CJ. PLUNC: a novel family of candidate host defence proteins expressed in the upper airways and nasopharynx. *Hum Mol Genet*. 2002;11(8):937–43. doi: 10.1093/hmg/11.8.937.
11. Moldavskaya AA, Khrappo NS, Levitan BN, Petrov VV. Osobennosti organizatsii slizistoy obolochki i sosudistoy sistemy polosti nosa: morfo-funktsional'nye i klinicheskie aspekty [Features of the organization of a mucous membrane and vascular systems of a cavity of a nose]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2006;(5):18–22 (in Russian).
12. Donovan BY, Lid BW, Hua M. Mucociliary dysfunction: real and potential pathogenic mechanisms in mucus, ciliary activity and mucociliary interaction. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23 Suppl 14:108.
13. Demarco RC, Tamashiro E, Rossato M, Ferreira MD, Valera FC, Anselmo-Lima WT. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(7):2065–70. doi: 10.1007/s00405-012-2342-7.



- tions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1087–1096.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.052.
21. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, Van Gerven L, Kortekaas Krohn I, Bullens DM, Ceuppens JL, Akdis CA, Boeckstaens G, Seys SF, Hellings PW. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1043–53.e1–5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.050.
  22. Månsson A, Bogefors J, Cervin A, Uddman R, Cardell LO. NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis. *Allergy.* 2011;66(5):621–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02527.x.
  23. Tengroth L, Arebro J, Kumlien Georén S, Winqvist O, Cardell LO. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients. *PLoS One.* 2014;9(8):e105618. doi: 10.1371/journal.pone.0105618.
  24. Wang X, Zhao C, Ji W, Xu Y, Guo H. Relationship of TLR2, TLR4 and tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):1199–212.
  25. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol.* 2014;5:614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
  26. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, Kubica M, Deswarte K, Derycke L, Claeys S, Hammad H, Brusselle GG, Vandenabeele P, Krysko DV, Bachert C. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2011;66(3):396–403. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02498.x.
  27. Hulse KE, Chaung K, Seshadri S, Suh L, Norton JE, Carter RG, Kern RC, Conley DB, Chandra RK, Tan BK, Peters AT, Grammer LC 3<sup>rd</sup>, Harris KE, Torgerson TR, Kato A, Schleimer RP. Suppressor of cytokine signaling 3 expression is diminished in sinonasal tissues from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):275–7.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.015.
  28. Küpper DS, Valera FC, Malinsky R, Milanezi CM, Silva JS, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT. Expression of apoptosis mediators p53 and caspase 3, 7, and 9 in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(3):187–91. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4022.
  29. De Schryver E, Calus L, van Zele T, Bachert C, Gevaert P. Comparison of different medical treatment options for CRSwNP: doxycycline, methylprednisolone, mepolizumab and omalizumab. *Clin Transl Allergy.* 2015;5 Suppl 4:P41. doi: 10.1186/2045-7022-5-S4-P41.
  30. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2015;64(2):121–30. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.006.

## The role of innate immunity in the development of chronic rhinosinusitis and perspectives of its conservative management

Egorov V.I.<sup>1</sup> • Savlevich E.L.<sup>2</sup>

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a heterogeneous, multifactorial disease of unknown etiology, with an underlying deficient immune response to infectious and other triggers, leading to their incomplete elimination and persistence of inflammation. Development of CRS is made possible by a deficient response of the innate immunity of nasal and paranasal sinus mucosa. The main factors of non-specific defense system of nasal and paranasal mucosa are the function of cell junctions between epithelial cells, mucociliary clearance, pattern recognition receptors (PRRs), antigen presenting cells, and phagocytosis. The multirowed ciliate epithelium of nasal and paranasal sinus mucosa is covered by a thick layer of mucus containing more than 200 proteins. Changes in the qualitative composition of the nasal mucus in CRS manifests in overexpression of the main mucins MUC5AC and MUC5B and decreased synthesis of lactoferrin and lyzocin. Ciliary dyskinesia or abnormalities in their microstructure lead to decreased efficacy of mucociliary clearance. Diminished expression of proteins of tight junctions (TJ) ZO-1 and occluding results in decreased density of intercellular contacts and increased permeability of epithelial barrier. In

addition, CRS is characterized by deficient Toll-like receptors (TLR) 9, 2 and 4, as well as increased counts of M2 macrophages in the mucosa. This results in suppressed phagocytosis and antimicrobial mucosal defense. Lower levels of STAT3 protein causes an imbalanced reaction of innate and adaptive immune response and disordered repair processes. With abnormal functioning of all the above mentioned mechanisms, no immune elimination of infectious agents can take place, with increased susceptibility to viral and bacterial infections of the upper respiratory tract. This opens the door to development of CRS, including that with polyps. Investigation of the innate immunity factors would allow for predicting of inflammation in a given patient, as well as for development of new approaches to its conservative management.

**Key words:** chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, mucociliary clearance, mechanisms of innate immunity, ciliary epithelium of the upper respiratory tract, Toll-like receptors, intercellular barrier, tight cell junctions

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856

**Egorov Viktor I.** – MD, PhD, Head of Department of Otorhinolaryngology; Head of Chair of Otorhinolaryngology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Savlevich Elena L.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Otorhinolaryngology<sup>2</sup>

✉ 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 145 27 45. E-mail: savllena@gmail.com

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation