

## ROLUL UNOR INTERLEUKINE IMPLICATE ÎN PATOGENEZA POLIPOZEI RINOSINUZALE ASOCIATĂ CU ASTM BRONȘIC

**Tudor Elena – dr. în medicină, conf. cercetător,  
Perlug Nina – cercetător științific stagiar,  
Varzari Alexandra – dr. în biologie,  
Ghinda Sergiu – dr. hab. în medicină, prof. cecetător,  
Procopișin Larisa – dr. în medicină, conf. cercetător,  
Rotaru-Lungu Corina – cercetător științific,  
Rotaru Natalia,  
Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”**

*e-mail: eltudor@yandex.ru*

### **Rezumat**

A fost studiat rolul interleukinelor IL-4, IL-5, IL-8 și IgE totală în patogeneza polipozei rinosinuzale asociată cu astmul bronșic. Pentru a pune în evidență factorii de risc în apariția, dezvoltarea și cauzele recrudescențelor de PRS asociată cu astmul bronșic, în studiu au fost incluși 131 (71 de bărbați și 60 femei) de pacienți, inclusiv, lotul I – 81 (40 de bărbați și 41 femei) de pacienți cu PRS asociată cu astmul bronșic; lotul II – 50 (31 de bărbați și 19 femei) de pacienți cu PRS fără manifestări bronhopulmonare clinice și lotul control – 102 persoane sănătoase (51 bărbați și 51 de femei). A fost demonstrată o alergizare înaltă a pacienților cu polipoză rinosinuzală asociată sau nu cu astmul bronșic. Creșterea semnificativă a nivelului de IL-4, IL-5 și IL-8 în comparație cu lotul persoanelor sănătoase determină gradul de avansare a procesului inflamator la nivelul căilor respiratorii în loturile de pacienți. Așadar, polipoza rinosinuzală și astmul bronșic sunt boli multifactoriale, în patogeneza cărora este implicată inflamația cronică.

**Cuvinte-cheie:** polipoză rinosinuzală, astm bronșic, interleukine, alergie

**Summary: The role of some interleukins involved in the pathogenesis of rhinosinusal polyposis associated with bronchial asthma**

It was studied the role of interleukins IL-4, IL-5, IL-8 and total IgE in the pathogenesis of rhinosinusal polyposis

associated with bronchial asthma. The study included 131 patients (71 men and 60 women) for highlight the risk factors in the emergence, development and recidivism cases of rhinosinusal polyposis associated with bronchial asthma: group I- 81 (40 men and 41 women) patients with rhinosinusal polyposis associated with bronchial asthma; group II- 50 (31 men and 19 women) patients with rhinosinusal polyposis without bronchopulmonaries clinical manifestations and 102 healthy people (51 men and 51 women) - control group. It was demonstrated a high allergy at patients with rhinosinusal polyposis associated or not with bronchial asthma. The significant increase in the level of IL-4, IL-5 and IL-8 compared to the group of healthy people determines the degree of advancement of the inflammatory process in the respiratory tract at the patients. So, the rhinosinusal polyposis and the bronchial asthma are multifactorial diseases, at the basis of their pathogenesis is involved the chronic inflammation.

**Keywords:** rhinosinusal polyposis, bronchial asthma, interleukine, allergy

**Резюме: Роль интерлейкинов вовлеченных в патогенезе полипозного риносинусита ассоциированного с бронхиальной астмой**

Была изучена роль IL-4, IL-5, IL-8, и общего IgE в патогенезе полипозного риносинусита ассоциированного с бронхиальной астмой. Для определения факторов риска в возникновении, развитии и рецидивировании полипозного риносинусита ассоциированного (ПРС) с бронхиальной астмой (БА), исследование проведено на 131 (71 мужчин и 60 женщин) больных, включительно I группа – 81 (40 мужчин и 41 женщин) пациентов с ПРС ассоциированного с БА, II группа – 50 (31 мужчин и 19 женщин), пациенты с ПРС без клинических бронхолегочных проявлений и контрольная группа – 102 здоровых лиц (51 мужчин и 51 женщин). Уровень общего IgE был значительно выше во всех группах пациентов. Это свидетельствует об алергизации пациентов с ПРС с/без БА. Сравнительный анализ уровня сывороточных интерлейкинов выявил значительно более высокий уровень IL-4, IL-5 и IL-8 в опытных группах исследования по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Это указывает на высокую степень выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях опытных групп пациентов. Итак, полипозный риносинусит и бронхиальная астма являются многофакторными заболеваниями, в патогенезе которого вовлечено хроническое воспаление.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, бронхиальная астма, интерлейкины, аллергия

**Introducere.** Până în prezent, au fost propuse numeroase teorii ale etiologiei și patogenezei polipozei rinosinuzale (PRS) și astmului bronșic (AB), dar nici o teorie nu poate explica în totalitate mecanismul acestor boli. Inflamația alergică este baza patogenezei astmului bronșic [7, 19], însă asupra evoluției cronice a polipozei rinosinuzale cât și a astmului bronșic o influență considerabilă exercită următorii *factori microecologici*: umiditatea, particulele de praf, concentrația sporită a sporilor de fungi și alți iritanți habituali [15].

Este cunoscut că etapa precoce a răspunsului alergic o reprezintă *procesul inflamator prin mediator*, declanșat prin degranularea IgE-dependentă a mastocitelor și a bazofilelor. Eliberarea în cascadă a substanțelor preformate (histamina, triptaza) și celor sintetizate *de novo* (derivații acidului arahidonic, prostaglandinele și citochinele) inițiază dezvoltarea inflamației acute, induse de alergen, a bronhiilor cu manifestări clinice de astm bronșic (bronhospasm, edemul mucoasei bronșice, hipersecreția de mucus, creșterea permeabilității vasculare) [1, 18].

R.L.Voegels și coaut. (2001) au studiat rolul alergiei nazale în dezvoltarea PRS. Autorii nu au depistat nici o corelație între AB sau intoleranța la aspirină cu prezența sau lipsa alergiei. Se făcea remarcată doar creșterea esențială a nivelului de IgE și eozinofile la pacienții cu alergie și polipi nazali, deaceia autorii

apreciază că relațiile imuno-etilogice ale polipozei sunt complexe și doar unele aspecte se pot corela cu alergia (mediată prin Ig E) [17].

Teste pozitive la alergeni alimentari au fost raportate în 70% [5] și 81% [10] la pacienți cu PRS. Unii autori remarcă la pacienții cu PRS alergie alimentară în 22% [8] și 31% [11], semnificativ mai înalt în comparație cu lotul control [8, 2].

Interleukinele (IL)-4 și IL-5 sunt eliberate de limfocitele de tip secundar (Th2) formând varianta umorală a răspunsului imun și fiind implicate în fenomenele observate în cadrul alergiei, polipozei rinosinuzale și astmului bronșic.

Astfel, interleukina IL-4 reprogreamază limfocitul B pentru sinteza anticorpilor din clasa IgE [6]. Un mecanism suplimentar prin care IL-4 contribuie la obstrucția căilor respiratorii în astm este, prin inducerea expresiei genelor mucin și hipersecreție de mucus [3]. IL-4 crește expresia de eotaxin și a altor citokine inflamatorii din fibroblaști care ar putea contribui la inflamația și remodelarea astmului bronșic [4].

IL-5 reprezintă factorul de bază care activează eozinofilele [12]. Funcțiile sale sunt de a stimula creșterea celulelor B și de a crește secreția de imunoglobuline. Interleukina-5 a fost mult timp asociată cu cauza mai multor boli alergice, inclusiv rinita alergică și astm bronșic, în care a fost observat o creștere mare a numărului de circulant, în căile țesutului respirator și,

au fost observate eozinofile în spută [14], aceste celule sunt, de asemenea, prezente la persoanele ce suferă de astm bronșic asociat cu polipoză rinosinuzală, producând un răspuns de hipersensibilitate și inflamație a țesutului. Gradul de eozinofilie înalt la pacienții astmatici cu polipi nazali este mai mare, comparativ cu pacienții care nu au astm bronșic. Pacienții astmatici cu polipoză rinosinuzală, de asemenea, au recidivări a polipilor nazali, decât cei care sunt non-astmatici [9]. Nivel înalt de eozinofile, în special, în astmul bronșic, demonstrează că eozinofilele au un rol important în patogeniza acestor boli [13].

IL-8 este produsă de macrofagi, fibroblaști, hepatocite, celulele epiteliale și alte celule. Obiectivul principal al IL-8 este faptul că ea acționează ca un chemoattractant și activator pentru neutrofile [16]. În plus, induce activitatea secretorie a macrofagelor și provoacă chemotaxis la eozinofile.

Analizând datele din literatură, putem conchide că PRS și AB sunt asociate și trebuie prevăzute în strânsă legătură cu examinarea și tratament complex.

Este oportun să se continue cercetările întru studierea rolului interleukinelor în patogeniza, apariția și dezvoltarea PRS asociată sau nu cu AB.

**Scopul studiului:** Studierea rolului interleukinelor IL-4, IL-5, IL-8 și IgE totală în patogeniza polipozei rinosinuzale asociată cu astmul bronșic.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 131 (71 de bărbați și 60 de femei) de pacienți pentru a pune în evidență factorii de risc în apariția, dezvoltarea și cauzele recrudescențelor de PRS asociată cu astmul bronșic: dintre care - lotul I – 81 (40 bărbați și 41 femei) bolnavi cu PRS asociată cu astmul bronșic; lotul II - 50 (31 bărbați și 19 femei) bolnavi cu PRS fără manifestări clinice bronhopulmonare și 102 persoane sănătoase (51 bărbați și 51 femei) – lotul control.

Vârsta medie a pacienților din lotul I este 48,9±1,15; în lotul II – 45,1±1,87; lotul control – 48,0±0,98 ani.

Examinarea clinico-instrumentală a pacienților a inclus: anamneza, investigarea otorinolaringologică și clinică generală (consultația pneumologului), examenul sumar al sângelui, radiografia sinusurilor paranasale, explorarea căilor respiratorii inferioare.

Determinarea concentrației interleukinelor IL-4, IL-5, IL-8 și IgE-totală a fost realizată utilizând metoda ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay). IL-4, IL-5 și IL-8 în ser au fost determinate folosind setul VECTOR-BEST (Novosibirsk, Rusia), IgE-totală în ser a fost determinată cu setul UBI MAGIWEL<sup>(TM)</sup> (Mountain View, California).

Pentru analiza statistică a datelor a fost folosit programul Excel Microsoft și criteriul *t-Student* pen-

tru eșantioane individuale de comparare a valorilor medii ale grupurilor pe diferite variabile.

**Rezultate și discuții.** Astmul bronșic, clasat în conformitate cu Clasamentul Internațional al Maladiilor elaborat de O.M.S. (revizuirea a X-a, 1992), a fost examinat după frecvența de asociere cu PRS. Astfel, la bolnavii incluși în studiu s-a evidențiat că PRS asociată cu AB predomină forma moderată și severă a astmului bronșic. Rezultatele după severitatea astmului bronșic asociat cu PRS sunt redată în tabelul 1.

Tabelul 1

**Repartiția pacienților cu polipoză rinosinuzală asociată cu astmul bronșic după severitatea astmului bronșic (abs/%)**

Severitatea astmului bronșic	PRS asociată cu astm bronșic (n=81)
Astm intermitent	1/1,2
Astm persistent ușor	11/13,6
Astm persistent moderat	56/69,2
Astm persistent sever	13/16,0

Anamneza alergologică pozitivă la alergenii nonbacterieni a prevalat la pacienții din lotul cu PRS asociat cu astmul bronșic (tab. 2).

Tabelul 2

**Anamneza alergologică în loturile studiate (abs/%)**

Alergeni nonbacterieni	PRS asociată cu astmul bronșic (n=81)	PRS (n=50)
Alimentari	-	3/6,00
Polen	15/18,51	1/ 2,00
Menajeri	22/27,16	5/10,00
Mucegaiuri	17/20,98	1/ 2,00

S-au examinat mecanismele imune ale alergiei care specifică evoluția polipozei rinosinuzale fără sau în asociere cu astmul bronșic.

Prezența cantitativă a leucocitelor la pacienții din loturile I și II de studiu s-au diferențiat semnificativ de concentrația acestora în lotul-martor (sănătoși) ( $p<0,001$ ) (tab. 3). Neutrofilele segmentate erau în descreștere în toate loturile de pacienți, cu decalaje certe cu lotul-martor în loturile I și II ( $p<0,05$ ).

Nivelul neutrofilelor nesegmentate la pacienți în comparație cu lotul-martor erau mai înalte însă nu semnificativ ( $p>0,05$ ). Conținutul de limfocite și monocite în toate loturile de pacienți nu a manifestat diferențe importante în comparație cu cei sănătoși.

Eozinofilele în toate loturile de pacienți au fost semnificativ crescute față de cei sănătoși. Cele mai înalte valori de eozinofile s-au determinat la pacienții din lotul I - 7,0±0,62, care au depășit semnificativ nivelele lotului-martor 2,0±0,23 ( $p<0,001$ ) și pacienților din lotul II - 4,54±0,54 ( $p<0,01$ ). De asemenea, se remarcă o

elevare semnificativă a nivelului de eozinofile la pacienții din lotul II față de cei sănătoși ( $p < 0,001$ ) (tab.3).

Prin urmare, conform datelor formulei leucocitare s-a determinat o alergizare mai înaltă la pacienții din ambele loturi în comparație cu lotul celor sănătoși, în special în polipoza rinosinuzală asociată cu astm bronșic.

Profilul citokinic a fost examinat la 45 de bolnavi cu polipoză rinosinuzală asociat cu astm bronșic (PRS+AB), lotul I: IL-8 și IL-5 în lotul II a fost studiată la 32 de pacienți iar, IL-4 a fost determinată la 30 pacienți cu PRS. În lotul cu persoane sănătoase IL-8 a fost analizată în 80 de cazuri, IL-5 a fost analizată la 98 de persoane iar IL-4 a fost examinată la 74 de persoane. IgE totală în lotul I a fost studiată în 51 din cazuri, în lotul II - 38 de pacienți, în lotul control IgE totală a fost analizată în 102 din cazuri (tab.4).

La persoanele din lotul I s-au observat valori mai înalte a IL-8 ( $109,0 \pm 7,77$ ;  $p < 0,001$ ) în comparație cu persoanele din lotul-martor ( $42,9 \pm 2,82$ ). De asemenea, diferență statistic semnificativă s-a determinat în lotul II ( $86,8 \pm 8,43$ ;  $p < 0,001$ ) în comparație cu lotul-martor. Între lotul I și lotul II nu s-au observat diferențe semnificative, dar s-a constatat o tendință de creștere a valorii IL-8 în lotul I. Astfel, putem concluziona, că IL-8 este implicată în producerea inflamației la nivelul bronhiilor și în țesutul polipos la pacienții suferinzi de polipoză rinosinuzală asociată astm bronșic și în dezvoltarea polipilor nazali în lotul pacienților cu PRS (tab.4).

Nivelul IL-5 a fost mai înalt în lotul I ( $22,2 \pm 1,58$ ;  $p < 0,001$ ) în comparație cu lotul II ( $13,0 \pm 1,17$ ). Diferențe statistic semnificative s-au remarcat între persoanele sănătoase ( $5,6 \pm 0,50$ ) și pacienții din lotul I și lotul II ( $13,0 \pm 1,17$ ;  $p < 0,001$ ) (tab. 4). Aceste observații ne permite să confirmăm rolul acestui mediator în procesul inflamator în astmul bronșic și hiperreactivitatea bronșică și implicația sa în procesul inflamator și dezvoltarea polipozei rinosinuzale.

Cele mai înalte valori a IL-4 s-au determinat la pacienții din lotul I ( $54,1 \pm 6,32$ ;  $p < 0,01$ ), care a depășit semnificativ nivelul IL-4 la pacienții din lotul II ( $31,7 \pm 4,08$ ). În același timp s-a observat o diferență statistic semnificativă a nivelului seric de IL-4 la pacienții din lotul I ( $54,1 \pm 6,32$ ;  $p < 0,001$ ) în comparație cu persoanele sănătoase ( $11,3 \pm 1,31$ ). O diferență statistic semnificativă, de asemenea, se observă între persoanele sănătoase și lotul bolnavilor cu PRS ( $31,7 \pm 4,08$ ,  $p < 0,001$ ) (tab. 4). Creșterea nivelului IL-4 în lotul bolnavilor cu PRS asociată cu astm bronșic și în lotul pacienților cu PRS, demonstrează că acest mediator joacă un rol important în patogeneza astmului bronșic și polipoza rinosinuzală.

Analiza comparativă a nivelului interleukinelor serice în loturile examinate de pacienți a relevat o tendință generală de majorare a IL-8 ( $109,0 \pm 7,77$ ), IL-5 ( $22,2 \pm 1,58$ ) și IL-4 ( $54,1 \pm 6,32$ ) în lotul I de pacienți în comparație cu lotul II și persoanele sănătoase. Acest fapt relevă gradul de avansare a procesului inflamator la nivelul căilor respiratorii în acest lot de pacienți.

Tabelul 3

Indicii formulei leucocitare ( $M \pm m$ )

Indici	Lotul I (n=67)	Lotul II (n=41)	Control (n=35)	Semnificația p
Leucocite	$7,4 \pm 0,24$ ◆	$6,9 \pm 0,22$ ●	$6,0 \pm 0,24$	$p < 0,001$ ◆●
Neutrofile nesegmentate	$3,2 \pm 0,75$	$2,1 \pm 1,56$	$1,8 \pm 0,19$	$p > 0,05$
Neutrofile segmentate	$54,9 \pm 1,66$ ◆	$56,2 \pm 1,51$ ●	$60,6 \pm 0,96$	$p < 0,05$ ◆●
Eozinofile	$7,0 \pm 0,62$ ◆■	$4,54 \pm 0,54$ ●	$2,0 \pm 0,23$	$p < 0,001$ ◆● $p < 0,01$ ■
Monocite	$6,3 \pm 0,37$	$6,7 \pm 0,55$	$6,4 \pm 0,45$	$p > 0,05$
Limfocite	$28,1 \pm 1,16$	$29,6 \pm 1,18$	$29,3 \pm 0,91$	$p > 0,05$

Notă: Diferențe statistic semnificative: ■ - între lotul I și II; ◆ - între lotul I și control; ● - între lotul II și control

Tabelul 4

Nivelul interleukinelor și IgE totală în loturile luate în studiu ( $M \pm m$ )

Indici imunologici	PRS + AB	PRS	Control	Semnificația p
	Lotul I	Lotul II		
IL-8 (pg/ml)	$109,0 \pm 7,77$ ●	$86,8 \pm 8,43$ ◆	$42,9 \pm 2,82$	$p < 0,001$ $p > 0,05$ ■
IL-5 (pg/ml)	$22,2 \pm 1,58$ ■●	$13,0 \pm 1,17$ ◆	$5,6 \pm 0,50$	$p < 0,001$
IL-4 (pg/ml)	$54,1 \pm 6,32$ ■●	$31,7 \pm 4,08$ ◆	$11,3 \pm 1,31$	$p < 0,001$ $p < 0,01$ ■
IgE (UI/ml)	$371,9 \pm 59,95$ ■●	$192,6 \pm 52,35$ ◆	$8,8 \pm 0,56$	$p < 0,001$

Notă: Diferențe statistic semnificative: ■-între lotul I și lotul II, ●- între lotul I și control, ◆- între lotul II și control

În lotul I s-a remarcat cele mai înalte valori a IgE totală ( $371,9 \pm 59,95$ ;  $p < 0,001$ ) în comparație cu persoanele sănătoase ( $8,8 \pm 0,56$ ), același fenomen s-a observat și în lotul II ( $192,6 \pm 52,35$ ;  $p < 0,001$ ). Diferență statistic semnificativă s-a depistat între lotul pacienților cu astm bronșic asociat cu PRS ( $371,9 \pm 59,95$ ;  $p < 0,01$ ) și lotul pacienților cu PRS (tab. 4). Nivelul de Ig E totală a fost semnificativ înalt în toate loturile de pacienți. Aceasta demonstrează o alergizare a pacienților cu polipoză rinosinuzală cu sau fără asociere cu astm bronșic.

### Concluzii

Nivelul înalt de IgE totală și a indicilor formulei leucocitare în loturile de pacienți demonstrează o alergizare a pacienților cu polipoză rinosinuzală, în special, asociată cu astmul bronșic.

Analiza comparativă a valorilor medii ale mediatorilor inflamației imune la pacienții cu polipoză rinosinuzală asociată sau nu cu astmul bronșic demonstrează că nivelul IL-4, IL-5 și IL-8 depășește semnificativ indicile normale ale acestora la persoanele sănătoase, ceea ce demonstrează că acești mediatori joacă un rol important în patogeneza polipozei rinosinuzale și astmului bronșic.

### Bibliografie

1. Boyce J. *Mast cells: beyond IgE*. J Allergy Clin Immunol, 2003, vol.111 (1), 24-32.
2. Collins M.M., Loughran S., et al. *Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Nov; 135(5):680-3.
3. Dabbagh K., Takeyama K., et al. *IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo*. J Immunol. 1999; 162:6233-6237.
4. Doucet C., Brouty-Boye D., et al. *IL-4 and IL-13 specifically increase adhesion molecule and inflammatory cytokine expression in human lung fibroblasts*. Int Immunol. 1998 Oct.; 10(10):1421-33.
5. Duroudier N.P., Tulah A.S., Sayers I. *Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy*. Allergy. 2009 Jun; 64(6):823-39.
6. Gelfand E., Dakhama A. *CD8+ T lymphocytes and leukotriene B4: novel interactions in the persistence and progression of asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2006, vol.117 (3), p. 577- 582.
7. Hong S.J., Lee S.Y., et al. *IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2005 Apr; 115(4):758-63.
8. Klossek J.M., Neukirch F., Pribil C., et al. *Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study*. Allergy. 2005; 60(2):233-7.
9. Larsen K., *The clinical relationship of nasal polyps to asthma*. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
10. Pang Y.T., Eskici O., Wilson J.A. *Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(2):298-301.
11. Rugina M., Serrano E., et al. *Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience*. Rhinology. 2002; 40(2):75-9.
12. Saenz Lopez P., Vazquez Alonso F., et al. *Polimorfismos en genes de respuesta inflamatoria en cancer renal Metastatico*. Actas urológicas españolas 2009;33(5):474-481.
13. Sanderson C.J., "Interleukin-5, eosinophils, and disease". June 1992; Blood 79(12): 3101-9.
14. Shen H.H., Ochkur S.I., McGarry M.P., et al., "A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse". 2003 March; J. Immunol. 170 (6): 3296-305.
15. Tudor E., Varzari A., Egorov V., Rotaru-Lungu C. *Polipoza rinosinuzală și astmul bronșic - aspecte imunopatologice*. Arta medica. Chișinău, decembrie, 2008, nr. 6. p. 38-41.
16. Utgaard J.O., Jahnsen F.L., et al., *Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells*. 1998, Nov.; J. Exp. Med. 188(9): 1751-6.
17. Voegels R. L., Santoro P., et al. *Nasal polyposis and allergy: is there a correlation?* // Am. J. Rhinol., 2001, 15(1): 9-14.
18. Williams T. *The eosinophil enigma*. J Clin Invest, 2004, vol.113 (4), p. 507-509.
19. Woodcock A., Lowe L., Murray C., et al. *Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years*. Am J Respir Crit Care Med, 2004, vol.170, p. 433.