

Библиографический список

1. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. — СПб. : Эндокринология, 2006. — 368 с.
2. Пальчун, В. Т. Оториноларингология. Национальное руководство / В. Т. Пальчун. — М. : Оториноларингология, 2008. — 960 с.
3. Palpatory method used to identify the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy / F. Procacciante [et al.] // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25 (2). — P. 252–253.
4. Continuous laryngeal nerve integrity monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury? / M. L. Robertson [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. — 2004. — Vol. 131 (5). — P. 596–600.
5. Банарь, И. М. Микрохирургия при устранении параличических стенозов гортани / И. М. Банарь // Сб. тез. докл. на IX съезде оториноларингологов СССР, 15–17 ноября 1988). — Кишинев, 1988. — С. 314–315.
6. Ермаков, В. Н. Функциональная диагностика хронических стенозов гортани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Ермаков. — СПб., 2003. — 21 с.

КРЮКОВ Андрей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л. И. Свержевского; профессор кафедры, заведующий кафедрой оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ.

КИРАСИРОВА Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела реконструк-

тивной хирургии полых органов Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л. И. Свержевского.

ЛАФУТКИНА Надежда Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии полых органов Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л. И. Свержевского.

МАМЕДОВ Рамис Фирудунович, научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии полых органов Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л. И. Свержевского.

ПИМИНИДИ Ольга Кузьминична, научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии полых органов Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л. И. Свержевского.

ГОГОРЕВА Наиля Ростиславовна, младший научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии полых органов Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л. И. Свержевского.

РЕЗАКОВ Руслан Анатольевич, аспирант кафедры оториноларингологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Адрес для переписки: 43lor@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.07.2014 г.

© А. И. Крюков, Е. А. Кирасирова, Н. В. Лафуткина, Р. Ф. Мамедов, О. К. Пиминиди, Н. Р. Гогорева, Р. А. Резаков

УДК 616.216-002-006.5-031.8-092

**М. А. ЛИХАНОВА
О. И. БОНДАРЕВ
Н. В. МИНГАЛЕВ
Р. Н. ЛЕБЕДЕВА**

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ — ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА

Данная работа обобщает сведения об этиопатогенезе хронического полипозного риносинусита. Проведены клинико-лабораторные, морфологические и гистохимические исследования у 100 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Полученные данные дают основание утверждать, что на образование и развитие полипов оказывает влияние эпителиально-мезенхимальная трансформация высокодифференцированных клеток эпителия в менее дифференцированное состояние с приобретением функций фибробластов и миофибробластов, подтвержденная данными иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, этиопатогенез, эпителиально-мезенхимальная трансформация.

Полипозный риносинусит (ПРС) — хроническое заболевание, проявляющееся полипозным разрастанием слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, часто имеющее рецидивирующий характер [1].

Распространенность полипозного риносинусита среди населения варьирует, по данным разных

авторов, от 1 до 4 % и не имеет тенденции к снижению [1–3].

Схемы лечения ПРС включают в себя сочетание хирургического лечения и медикаментозной терапии [2, 4, 5].

Этиопатогенез роста полипов полости носа и околоносовых пазух до сих пор не ясен. В литературе

ведется дискуссия о причинах возникновения и рецидивирования данного заболевания [1, 6].

Наиболее распространенными теориями этиопатогенеза являются теории аллергического, инфекционно-аллергического, аутоиммунного, иммунодефицитного, инфекционного генеза (вирусного, бактериального, грибкового) и полиэтиологическая [2, 4, 6–9].

Важно отметить, что авторы всех теорий едины во мнении, что патологической основой заболевания в подавляющем большинстве случаев является хроническая воспалительная реакция с эозинофильной инфильтрацией и выделением медиаторов, приводящих к экссудации и отеку собственной пластинки слизистой оболочки, а также к десквамации эпителия. Персистенция воспалительного процесса и пролиферация фибробластов ведут к формированию полипов [1, 2, 10].

Одна из наиболее аргументированных теорий полипоза — это теория «эпителиального разрыва». Согласно ей в результате хронического воспаления происходят множественные разрывы эпителия (базальной мембраны) слизистой оболочки. В эти разрывы провисает более глубокий слой слизистой оболочки — так называемая собственная пластинка (мезенхима). Она отекает, воспалена и стремится через разрывы эпителия вниз под действием силы тяжести, формируя полип. В дальнейшем эпителий стремится образовать провисшую собственную пластинку, завершая формирование полипа [10].

Достаточно изучен клеточный состав слизистой оболочки полости носа и самих назальных полипов. Ткань полипа инфильтрирована преимущественно эозинофилами, лимфоцитами, плазмочитами и тучными клетками [6]. Эпителий полости носа играет центральную роль во взаимодействиях эозинофилов и миофибробластов.

В настоящее время существующая теория эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) возможно сможет разрешить противоречия в учении о носовых полипах [3, 11–13]. Этот феномен заключается в смене типа эпителиальных клеток, являющихся высокодифференцированными. На сегодня доказана реальность перепрограммирования высокодифференцированных клеток из дифференцированного состояния обратно к менее дифференцированному уровню своих предшественников, вплоть до мульти- или плюрипотентных образований, напоминающих ранние эмбриональные стволовые клетки.

Эпителиальные и мезенхимальные клетки имеют единые гистогенетические корни. Реверсия фенотипа эпителиальных клеток возвращает их к типу клеток своих исторических предшественников, к типу мезенхимальных клеток с присущей им способностью к синтезу и коллагена, и внеклеточного матрикса, появлению сократительной и миграционной способности. ЭМТ может быть отслежена не только по изменению внешнего вида клеток при обычной световой микроскопии, но и по иммуногистохимическому и иммуноферментативному выявлению маркеров, свойственных мезенхимальным клеткам: виментина, немышечного актина, десмина, альфа-гладкомышечного актина, N-кадгерина, накоплению в экстрацеллюлярном матриксе гликозаминогликанов, указывающих на менее зрелый характер соединительной ткани, вкпе свидетельствующих о трансформации эпителиальных клеток в типичные фибробласты [13, 14].

Теория ЭМТ объясняет наличие фибробластов и миофибробластов в базальной мембране и эпи-

телиальном слое слизистой оболочки носа, где их не должно быть, т.к., с общепринятой точки зрения, эпителиальная ткань верхних дыхательных путей является высокодифференцированной специализированной «статической тканью».

Феномен ЭМТ с допустимой вероятностью может объяснить формирование очаговых гиперпластических изменений со стороны слизистой оболочки носа, являясь базой для дальнейшего исследования этой проблемы и темой для научной дискуссии.

Цель исследования — выявление предрасполагающих факторов развития хронического полипозного риносинусита и оценка морфологического состояния слизистой оболочки полости носа и полипозной ткани.

Материал и методы исследования. Нами было проведено обследование 150 жителей города г. Новокузнецка. Основную группу ($n = 100$) составили пациенты с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС), диагностированным на основании жалоб, анамнеза, результатов ЛОР-осмотра, инструментальных и лабораторных методов исследований.

Возраст больных в группе с полипозным риносинуситом находился в пределах от 40 до 75 лет ($57,39 \pm 9,6$). Распределение по полу: мужчин — 64, женщин — 36, их соотношение составило 1,8:1. Полипозным риносинуситом чаще страдают люди в возрастной группе старше 50 лет.

Контрольная группа сформировалась из здоровых людей, жителей г. Новокузнецка ($n = 50$). Основные критерии включения: возраст от 40 до 60 лет, не имеющие данного заболевания и соматической патологии. Средний возраст составил $53 \pm 2,23$ года. Распределение по полу: мужчин — 26, женщин — 24.

Всем пациентам проводился осмотр лор-органов и эндоскопия полости носа, микробиологические анализы (выявление бактериальной инфекции, внутриклеточной и грибковой флоры) и исследование иммунного статуса.

Больным хроническим полипозным риносинуситом была выполнена эндоскопическая полипозотомия. Полипозная ткань и кусочки слизистой оболочки из среднего носового хода полости носа были направлены на патогистологическое и гистохимическое исследование. Пациентам контрольной группы забор материала (кусочки слизистой оболочки из среднего носового хода) проводился при других операциях в полости носа.

Результаты и их обсуждение. При эндоскопическом исследовании полости носа пациентов, страдающих хроническим полипозным риносинуситом выявлено наличие полипозной ткани в полости носа, полностью или частично obturiruyemykh обочие носовые ходы.

В наблюдаемой группе больных установлен ряд сопутствующей ЛОР-патологии. Выявлено 98 сопутствующих заболеваний лор-органов у 63 человек: искривление перегородки носа у 34 больных, гиперплазия переднего конца средней носовой раковины у 6 пациентов, аденоидные вегетации I степени — 5, аномалия расположения крючковидного отростка — 5, хронический фаринголарингит — 18, хронический тонзиллит — 21, хронический средний отит — 9.

Выявлен ряд общей соматической патологии у 74 пациентов: ИБС, стенокардия — 17 человек, гипертоническая болезнь — 27, патология желудочно-кишечного тракта — 19, бронхиальная астма —

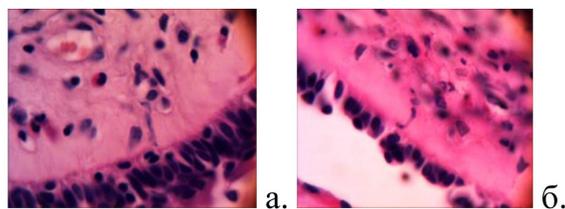


Рис. 1. Эпителиально-мезенхимальная трансформация в слизистой оболочке полости носа (хронический полипозный риносинусит). Ув. 100, гематоксилин

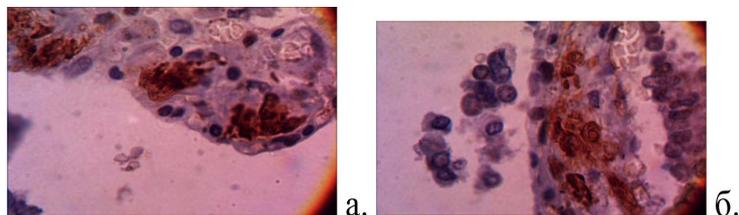


Рис. 2. Эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток респираторного эпителия в клетки типа миофибробластов. Ув. 100, Виментин — белок промежуточных филаментов цитоскелета мезодермальных клеток. Клон 3В4, 1:75

15, заболевание щитовидной железы — 10, прочие — 12 человек.

В основной группе больных, в 38 % случаев отмечались аллергические реакции на различные лекарства (антибиотики и новокаин), на пыльцу растений, домашнюю пыль, шерсть животных.

Исследования периферической крови больных ХПРС показали статистически достоверное увеличение ($p = 0,02$) процентного содержания эозинофилов ($4,9 \pm 3,5$ %) периферической крови, против здоровых доноров ($2,3 \pm 1,9$ %), что является косвенным признаком процессирования антигена в антигенпредставляющих клетках и определяет характер последующего ответа организма человека на воздействие аллергена. Повышение СОЭ до $11,63 \pm 10,67$ мм/ч в основной группе, против $6,95 \pm 4,63$ мм/ч в контрольной, что характеризует формирование полипозного риносинусита как инфекционно-воспалительного процесса, данные статистически значимы ($p = 0,014$). Другие показатели периферической крови не имели статистических отличий.

При анализе клеточного иммунитета установлено отсутствие статистически значимых изменений в периферической крови абсолютного и процентного содержания лимфоцитов, а также ИРИ у больных и здоровых. Статистически значимо увеличено содержание CD3 ($61,44 \pm 11,54$) у больных, против ($47,67 \pm 18,61$) у здоровых и снижено содержание CD16 ($6,11 \pm 5,03$) среди пациентов, против ($12,3 \pm 8,81$) здоровых.

При оценке гуморального иммунитета выявлено достоверное повышение титра IgA ($2,43 \pm 1,16$ Е/мл) и IgG ($14,75 \pm 3,03$ Е/мл) у пациентов с полипозным риносинуситом, по сравнению с контрольной группой — IgA ($1,3 \pm 0,94$ Е/мл), IgG ($9,9 \pm 4,26$ Е/мл), что характеризует обострение хронического рецидивирующего воспалительного процесса.

Среди больных выявлено статистически значимое повышение уровня сывороточного IgE ($323,2 \pm 29,2$ нг/мл), в сравнении с контролем ($164,8 \pm 19,07$ нг/мл). Повышение концентрации IgE может служить признаком инфекционно-аллергического синдрома у пациентов ХПРС.

Установлено достоверное снижение sIgA ($73,24 \pm 14,52$ мг/л) у больных ХПРС в назальном се-

крете, по сравнению с контрольной группой sIgA — $218,49 \pm 40,21$ мг/л ($p = 0,002$), что, по-видимому, является следствием длительности воспалительного процесса, протекающего в слизистой оболочке носа и околоносовых пазухах носа, и нарушением реакций местного иммунитета в ходе воспалительного процесса.

При исследовании мазков-отпечатков подтвержден аллергический характер воспаления у больных ХПРС, т. к. выявлено статистически значимое увеличение эозинофилов (17,4 %) у больных в сравнении с контролем (2 %).

Наличие большего количества мазков с умеренным и высоким цитозом в группе больных с ХПРС (84% случаев), в отличие от здоровых доноров, где цитоз характеризуется как низкий, а также увеличение содержания лимфоцитов в исследуемой группе (24 %), в отличие от контрольной (4,3 %) и повышенное содержание слизи (67,4 %) в мазках говорит об умеренно воспалительном характере данного заболевания.

Бактериоскопическое исследование мазков-отпечатков показало наличие кокковой флоры в 72 % у больных ХПРС и 78 % в контрольной группе. Распределение по Гр-чувствительности флоры составило: Гр (-) флоры у больных полипозом — 44 %, в контрольной группе — 13 %. При бактериоскопии у больных ХПРС выявлено наличие хламидийных телец в 28 % случаев, в 12 % случаев другая флора была представлена грибами рода *Candida*, в контрольной группе данные возбудители не выявлялись. У пациентов с ХПРС обнаружено 8,5 % макрофагов, в то время как в контрольной группе этой фракции лейкоцитов не обнаружено. Фагоцитоз аутофлоры в группе с полипозом составил 11 %, а незавершенность фагоцитоза — 6,1 %, в контроле — единственный фагоцитоз аутофлоры, а незавершенных форм нет.

Всем пациентам основной группы проведено патогистологическое исследование. По итогам предварительного патогистологического исследования, гистохимическое проведено 30 пациентам из основной группы (по самым демонстративным препаратам), с контрольным гистологическим и цитологическим исследованием одинаковых участков слизистой оболочки при помощи серийных гистологических срезов.

При гистологическом исследовании полипозной ткани и кусочков слизистой оболочки из среднего носового хода, нами было выявлено одновременное развитие фибропластического процесса в эпителиальном слое, атрофических и гипертрофических изменений, с гипертрофией их гладкой мускулатуры и эндотелиоза с гипертрофии меди в сосудах слизистой оболочки полости носа у всех пациентов, страдающих ХПРС. В базальной мембране и субмембранозно и трансмембранно четко выявлялись веретенообразные клетки, напоминающие фибробластные структуры. У 74 больных были определены клеточные переходные структуры как в области базальной мембраны, так и в подлежащей рыхлой основе.

При гистохимических окрасках на цитокератин процент достоверности ЭМТ выявлен у 9 человек из 30 (30 %) обследованных, что подтверждает принадлежность части клеток фибропластического ряда к «родоначальным клеткам» эпителиального типа. Избирательная окраска части клеток может говорить о частичной смене фенотипа в условиях изменившейся структуры ткани (рыхлая и плотная фиброзная).

Окраска на Виментин полипозной ткани с достоверностью до 50 % подтверждает готовность и частичную смену эпителиального фенотипа на мезенхимальный путь развития клеточной кооперации и готовность к фибропластическим преформациям. Следует отметить, что наиболее демонстративные участки окраски хромогеном выявлялись в отдельных зонах, где гистологическими и цитологическими методами определялись признаки дегенеративных и метапластических изменений в эпителиальной ткани, а также изменения со стороны коллагеновой основы.

Приводим два примера из своих собственных гистохимических исследований (рис. 1 и 2).

Выводы

1. В группе больных ХПРС в 50 % при эндоскопическом исследовании выявлены паталогические изменения полости носа, что является предрасполагающим фактором развития хронического риносинусита.

2. При бактериоскопическом исследовании мазков отпечатков у больных ХПРС распределение по Гр-чувствительности составило: Гр (-) флоры у больных полипозом — 44 %, в контрольной группе — 13 %, наличие хламидийных телец в 28 % случаев, в 12 % случаев другая флора была представлена грибами рода *Candida*. Обнаружение в мазках 8,5 % макрофагов, фагоцитоза аутофлоры в 11 % и незавершенность фагоцитоза — 6,1 %, свидетельствует о наличии воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух у больных ХПРС и несостоятельности местного иммунитета.

3. Имеющееся статистически значимое снижение sIgA и повышение сывороточного JgE, слабо выраженный иммунодефицит Т-клеточного звена иммунитета — повышение CD3 и снижение CD16, напряжение гуморального звена — повышение JgA и JgG, характеризует заболевание полипозным риносинуситом как обострение хронического рецидивирующего воспалительного процесса.

4. Полученные гистологические и иммуногистохимические данные подтверждают, что эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток респираторного эпителия оказывает влияние на развитие и течение хронического полипозного риносинусита.

Библиографический список

1. Пискунов, Г. З. Жизнь человека от рождения до полипозного риносинусита. Клиническая лекция / Г. З. Пискунов // Российская ринология. — 2012. — № 2. — С. 44–48.
2. Лопатин, А. С. Длительная терапия низкими дозами макролидов при хронических риносинуситах / А. С. Лопатин, Е. Г. Трякина // Российская ринология. — 2007. — № 4. — С. 38–41.
3. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии / И. В. Василенко [и др.] // Патология. — 2012. — Т. 6, № 2. — С. 4–10.
4. Влияние стафилококковых антигенов на локальное воспаление слизистой оболочки полости носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / Н. А. Дайхес [и др.] // Российская оториноларингология. — 2009. — № 6 (43). — С. 33–40.
5. Пискунов, Г. З. Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. — М.: МИА, 2006. — 560 с.
6. Семкина, О. В. Участие эозинофильного воспаления в формировании полипозного синусита / О. В. Семкина // Российская оториноларингология. — 2014. — № 1. — С. 198–201.
7. Байжуманов, А. С. Цитологические особенности слизистой оболочки полости носа у больных хроническим полипозным риносинуситом / А. С. Байжуманов, А. А. Омарова, О. Л. Студеникина // Российская ринология. — 2012. — № 3. — С. 30–31.
8. Бондарева, Г. П. Роль инфекции в формировании полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой / Г. П. Бондарева, А. О. Терехова // Вестник оториноларингологии. — 2010. — № 3. — С. 9–11.
9. Лазарева, А. Ю. Возможности КТ-исследования в диагностике полипозного риносинусита / А. Ю. Лазарева // Вестник оториноларингологии. — 2008. — № 1. — С. 37–38.
10. Добрынин, К. Б. Этиопатогенетические аспекты полипозного риносинусита / К. Б. Добрынин, Г. М. Портенко, Д. А. Миллер // Российская ринология. — 2012. — № 3. — С. 31.
11. The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps / A. Niederfuhr [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2009. — Vol. 135, № 2. — P. 131–136.
12. Васильев, Ю. М. Перестройка молекулярной морфологии эпителиальных и соединительнотканых клеток в нормальных морфогенезах и при канцерогенезе / Ю. М. Васильев // Биохимия. — 2008. — Т. 71, № 5. — С. 656–660.
13. Разумов, В. В. К трактовке сущности кониотического пневмосклероза с позиций представлений об эпителиально-мезенхимальной трансформации / В. В. Разумов, О. И. Бондарев // Естественные науки: достижения нового века: материалы III науч.-практ. конф. с междунар. участием. — Академический журнал Западной Сибири. — 2013. — № 4 (47). — Т. 9. — С. 50–51.
14. Коган, Е. А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита / Е. А. Коган, Ф. В. Тьонг, С. А. Демура // Архив патологии. — 2009. — Т. 71, № 1. — С. 12–18.

ЛИХАНОВА Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии им. профессора А. Н. Зимина.

БОНДАРЕВ Олег Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии.

МИНГАЛЕВ Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии им. профессора А. Н. Зимина.

ЛЕБЕДЕВА Рита Николаевна, ассистент кафедры иммунологии.

Адрес для переписки: Lichanova_masha@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.07.2014 г.

© М. А. Лиханова, О. И. Бондарев, Н. В. Мингалев,

Р. Н. Лебедева