

Морфогенез стромы назальных полипов

Д.м.н., проф. С.Б. БЕЗШАПОЧНЫЙ, д.м.н., проф. Ю.А. ГАСЮК*, врач В.А. БАЛИНСКИЙ

Кафедра оториноларингологии с травматологией и ортопедией (зав. — проф. С.Б. Безшапочный) Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава, Украина, 36024

Morphogenesis of the stromal tissue of nasal polyps

S.B. BEZSHAPOCHNY, YU.A. GASUYUK, V.A. BALINSKY

The Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine, 360124

Цель работы — изучение этапов морфогенеза стромы назальных полипов. Исследования проводились на операционном материале, который получили во время эндоскопических полипотомий носа. Из материала изготавливали препараты, которые окрашивали гистологическими и гистохимическими методами. В ходе иммуногистохимических исследований использовали моноклональные антитела к кластерам дифференцировки: CD20, CD31 и фактора роста эндотелия сосудов — VEGF. В результате исследований установлено, что в ходе роста и развития назальных полипов в их строме происходят последовательные морфологические изменения. На основании исследований предложена собственная классификация, которая выделяет следующие стадии морфогенеза стромы назальных полипов: эдематозную, воспалительной клеточной инфильтрации, фиброзно-цирротических изменений и васкулогенеза или неоангиогенеза.

Ключевые слова: назальный полип, строма, морфогенез.

The objective of the present work was to study various stages of morphogenesis of the stromal tissue of nasal polyps. The materials for the investigation were harvested during endoscopic polypotomies in the nose. They were used to obtain the preparations that were stained by the histological and histochemical methods. The immunochemical studies were carried out using monoclonal antibodies against differentiation clusters, such as CD20, CD31, and vascular endothelial growth factor (VEGF). The study has demonstrated that the growth and evolution of the nasal polyps are accompanied by sequential alterations in the morphological structure of their stromal tissue. The results of the investigations were used to develop the original classification of the selected stages of morphogenesis of the stromal tissue of nasal polyps. The following stages were distinguished: edematous one, inflammatory cellular infiltration, fibrous cirrhotic alterations, and vasculogenesis or neoangiogenesis.

Key words: nasal polyps, stroma, morphogenesis.

Согласно современным представлениям, полипозный риносинусит представляет собой хроническое продуктивное Тх-2-зависимое эозинофильное воспаление, которое приводит к ремоделированию слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух с последующим формированием полипов [1].

Полипозный риносинусит относится к заболеваниям, происхождение которых полностью не изучено, а лечение из-за частых рецидивов, возникающих в 60–80% случаев, — малоэффективно [2–5]. Поэтому изучение этого заболевания и поиск новых методов лечения остается одним из наиболее приоритетных направлений научно-практических исследований в оториноларингологии. В последние годы в литературе появились очень интересные и многогранные работы, посвященные этиологии, патогенезу и патоморфологии полипозного риносинусита [6–13].

Наши исследования этапов морфогенеза стромы назальных полипов продолжают эту тему.

Материал и методы

Исследования проводились на операционном материале, который получили во время эндоскопических по-

липотомий носа у 43 больных с двусторонним хроническим полипозным риносинуситом. В каждом случае забор биоптатов осуществлялся из разных участков, что позволило изучить различные по возрасту и локализации полипы. Распространенность полипозного риносинусита оценивалась по классификации, рекомендованной W. Fokkens и соавт. [1], т.е.: I стадия — полипы в пределах среднего носового хода; II стадия — полипы выходят за пределы среднего носового хода, но не obturiruyut носовую полость полностью; III стадия — полипы полностью obturiruyut носовую полость. Распределение больных в зависимости от возраста, пола, а также стадии полипозного риносинусита представлено в **таблице**.

При сборе анамнестических данных установлено, что у 24 (55,8%) больных хронический полипозный риносинусит был выявлен впервые, а остальные 19 (44,2%) пациентов имели его рецидивы и в анамнезе перенесли хотя бы одну полипотомию носа.

Из полученного материала согласно общепринятой методике изготавливали препараты, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, а также фуксилином по Харту с подкрашиванием пикрофуксином по Ван-Гизону. При проведении иммуногистохимических исследований использовались моноклональные антитела к кластерам дифференцировки:

© Коллектив авторов, 2014

© Вестник оторинолар., 2014

*e-mail: yur_gasyuk@mail.ru

Распределение обследованных больных в зависимости от возраста, пола и стадии полипозного риносинусита

Стадия полипозного риносинусита	Возраст больных, годы									
	19—29		30—39		40—49		50—59		60—69	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
I	1	1	1	—	1	2	2	2	—	—
II	—	—	2	1	3	2	3	3	3	1
III	—	—	1	1	2	2	4	2	1	2
Всего	2		6		12		16		7	

CD20, CD31 и фактора роста эндотелия сосудов — VEGF. Изучение окрашенных препаратов проводилось на цифровом светооптическом микроскопе Olympus BX41 фирмы «Olympus Medical Systems Corporation» с использованием объективов $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Микрофотографирование препаратов производилось на цифровую фотокамеру Olympus C 4040 той же фирмы с программным обеспечением «Olympus DP-Soft».

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют, что в ходе развития и роста назальных полипов в их строме происходят поэтапные морфологические изменения.

На начальном — эдематозном этапе в строме полипов наблюдается выраженный отек. Назальные полипы представляют собой ремоделирование слизистой оболочки, которая тонкой ножкой прорастает через естественные отверстия околоносовых пазух в носовую полость. Поэтому в области остеального комплекса пазух возникает механизм «удавки», который, сдавливая тонкую ножку полипа, в его «большом» теле приводит к динамической недостаточности лимфооттока. В связи с этим по мнению [14, 15], на начальных стадиях отек в строме полипов возникает не только вследствие воспалительных явлений, но и в результате лимфогенного коллапса слизистой оболочки.

Собственные иммуногистохимические исследования демонстрируют, что в строме полипов определяются расширенные лимфатические сосуды с утонченными стенками, что свидетельствует о явлениях лимфостаза и подтверждает данную гипотезу (см. рис. 1 на цв. вклейке).

На втором этапе в строме назальных полипов формируются периваскулярные, а впоследствии — диффузные воспалительные клеточные инфильтраты. В состав клеточных инфильтратов входят эозинофилы, имеющие сегментоподобное ядро и красную цитоплазму с эозинофильными гранулами, плазмциты, содержащие эксцентрично расположенное ядро и базофильную цитоплазму. Кроме этого, в инфильтратах встречаются лимфоцитоподобные клетки с округлым ядром и небольшим ободком цитоплазмы вокруг него, а также единичные лаброциты — клетки больших размеров, в базофильной цитоплазме которых находится большое количество гранул. Такой клеточный состав инфильтратов свидетельствует о том, что в строме полипов происходит аллергическое воспаление [16].

Проведенные иммуногистохимические исследования позволили более четко определить клеточный состав воспалительных инфильтратов, которые формируются в строме полипов. В периваскулярной соединительной ткани выявляются CD20-положительные В-лимфоциты с высокой степенью экспрессии. В плазмцитах экспрессия

CD20 более низкая и определяется на одном из полюсов их цитоплазмы, поскольку на другом расположено ядро (см. рис. 2 на цв. вклейке).

На третьем этапе в результате активации фибробластов в некоторых участках стромы полипов возникают фиброзные изменения, которые иногда сопровождаются явлениями цирроза. Гистохимические исследования свидетельствуют о том, что в соединительной ткани пролиферируют фибробласты, а среди сформированных коллагеновых волокон расположены фиброциты с уплощенной цитоплазмой и вытянутым ядром.

Наряду с разрастаниями коллагеновых волокон в некоторых участках стромы полипов образуются также эластические волокна. Это подтверждается результатами собственных гистохимических исследований с использованием окраски фуксиллин-пикрофуксином. При этом коллагеновые волокна окрашиваются в красный цвет, а эластические — в черный. Необходимо отметить, что наиболее выраженные фиброзно-цирротические изменения наблюдаются в периваскулярных участках (см. рис. 3 на цв. вклейке).

Разрастание эластических, а также склеивание коллагеновых волокон приводит к формированию в периваскулярных участках рубцовой соединительной ткани, которая сдавливает некоторые артериальные и венозные микрососуды и вызывает редукцию кровотока в них. В таких артериолах происходит адаптационная перестройка сосудистой стенки, которая проявляется гиперплазией гладкомышечного слоя. В результате гиперплазии продольно ориентированных гладкомышечных клеток в просвете некоторых артериол образуются клапаноподобные структуры.

Собственные иммуногистохимические исследования подтверждают, что в строме назальных полипов со временем могут возникать нарушения кровообращения. При этом в стенке артериальных сосудов наблюдается как минимум два типа адаптационных изменений. Первый тип характеризуется редукцией кровотока и проявляется сужением их просвета. Эндотелий в таких сосудах имеет гофрированную форму и высокую степень экспрессии CD31. Второй тип, напротив, характеризуется повышением кровотока и, соответственно, проявляется расширением просвета сосудов. Эндотелий, выстилающий их внутреннюю поверхность, также имеет высокую степень экспрессии CD31, но отличается более упорядоченной структурой. Таким образом, редукция кровотока в одних артериальных сосудах приводит к его компенсаторному повышению в других (см. рис. 4 на цв. вклейке).

В строме назальных полипов со временем формируются новые кровеносные сосуды. Собственные иммуногистохимические исследования демонстрируют, что вначале в расположенной под эпителием соединительной ткани формируются скопления пролиферирующих

VEGF-положительных эндотелиоцитов. В дальнейшем из них образуются капилляры, которые уже имеют определенный просвет. Параллельно, в более глубоких отделах стромы, формируются артериолы и венулы. Необходимо отметить, что в процессе развития сосудов в эндотелиоцитах наблюдается постепенное снижение уровня экспрессии VEGF. Таким образом, в ходе развития полипов постепенно формируется их определенный ангиогенный потенциал, который реализуется через секрецию фактора роста эндотелия сосудов, что в свою очередь стимулирует процессы васкулогенеза и неоангиогенеза (см. рис. 5 на цв. вклейке).

По нашему мнению, нарушения периферического кровообращения в строме полипов может приводить к дисрегуляторным процессам в их эпителиальном покрове. Собственные исследования свидетельствуют о том, что в соединительной ткани, которая расположена под участками плоскоклеточной метаплазии эпителия полипов, наблюдаются выраженные фиброзно-цирротические изменения. Очевидно, что они приводят к редукции кровотока в мелких сосудах, что нарушает трофику эндотелиоцитов. Это в свою очередь индуцирует сначала дистрофические, а затем и некробиотические процессы в эпителии, на фоне чего и возникает его непрямая метаплазия. Последняя сопровождается поэтапным замещением мерцательного эпителия на нетипичный многослойный плоский (см. рис. 6 на цв. вклейке).

На основании собственных исследований можно сделать вывод, что метаплазированный многослойный плоский эпителий на поверхности некоторых «старых» полипов возникает не только вследствие длительного раздражения различными внешними факторами, но и в результате фиброзно-цирротических изменений и нарушений кровообращения в их строме.

Таким образом, в ходе роста и развития назальных полипов в их строме происходят последовательные

морфологические изменения, развивающиеся в несколько этапов. На начальной эдематозной стадии в соединительнотканной строме возникает выраженный отек, связанный с явлениями лимфостаза. На второй стадии в строме формируются воспалительные клеточные инфильтраты, в состав которых входят эозинофилы, В-лимфоциты, их производные — плазмциты, а также лаброциты. В дальнейшем на третьем этапе в строме возникают фиброзно-цирротические изменения. Рубцовая соединительная ткань сдавливает некоторые кровеносные сосуды и вызывает редукцию кровотока в них. В других сосудах, наоборот, возникает компенсаторное повышение кровотока. В ходе развития полипов постепенно формируется их ангиогенный потенциал, который стимулирует процессы васкулогенеза и неоангиогенеза.

Согласно проведенным исследованиям, нами предложена собственная классификация стадий морфогенеза стромы назальных полипов, которая выделяет: эдематозную или отечную стадию, стадию воспалительной клеточной инфильтрации, стадию фиброзно-цирротических изменений и стадию васкулогенеза и неоангиогенеза.

Выводы

1. В ходе развития и роста назальных полипов в их строме происходят последовательные морфологические изменения, развивающиеся в несколько этапов: эдематозном, воспалительной клеточной инфильтрации, фиброзно-цирротических изменений и неоангиогенеза.

2. Метаплазированный многослойный плоский эпителий на поверхности некоторых назальных полипов возникает не только вследствие длительного раздражения различными внешними факторами, но и в результате фиброзно-цирротических изменений и нарушений кровообращения в их строме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group. European Position Paper on Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007; 45: 1—139.
2. *Пискунов Г.З., Пискунов С.З.* Клиническая ринология. М: Миклош 2002.
3. *Портенко Г.М.* Полипозные риносинуситы. М: Медицина 2002.
4. *Пухлик С.М.* Полипозный риносинусит. *Клин иммунол алергол инфектол* 2010; 3: 5—10.
5. *Muggind N., Lidholdt T.* Nasal poliposis. Copenhagen: Munksguard 1997.
6. *Ильинская Е.В., Захарова Г.П.* Особенности распределения и ультраструктуры иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке больного хроническим полипозным риносинуситом. *Рос оторинолар* 2005; 1: 6—10.
7. *Лопатин А.С.* Современные теории патогенеза полипозного риносинусита. *Пульмонология* 2003; 5: 110—115.
8. *Рязанцев С.В., Шустова Т.П., Шкабарова Е.В.* Морфофункциональное состояние стромы носовых полипов. *Рос ринол* 2002; 3: 18—23.
9. *Рязанцев С.В.* Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух. *Актуальная оторинолар* 2002; 3: 16—23.
10. *Bachert C., Gevaert P., Holtappels G.* Nasal polyposis and allergy. *Allergologie* 2000; 8: 418—422.
11. *Couto L.G., Fernandes A.M., Brandão D.F., Santi Neto D., Valera F.C., Anselmo-Lima W.T.* Histological aspects of rhinosinusal polyps. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 2: 207—212.
12. *Kim J.W., Hong S.L., Kim Y.K., Lee C.H., Min Y.G., Rhee C.S.* Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 6: 925—930.
13. *Riechelmann H.* Different types of nasal polyps: histological classification. *Рос ринол* 2006; 2: 29—30.
14. *Быкова В.П.* Почему и как растут носовые полипы. Морфогенез полипоза полости носа с позиций современной патологии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Patologiae Respiratoriae* 1998; 4: 54—61.
15. *Быкова В.П.* Морфологические и иммунобиологические аспекты патогенеза полипоза носа. *Рос ринол* 1998; 2: 17—18.
16. *Серов В.В., Пауков В.С.* Воспаление. М: Медицина 1995; 640.