



УДК 616.216-002-00:616-056-08

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИПОЗА НОСА

А. В. Завадский, Е. А. Завадская

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского»,
Симферополь, Крым, Россия

(Зав. каф. отоларингологии – проф А. В. Завадский)

ABOUT ISSUE OF PATHOGENESIS OF NASAL POLYPOSIS

A. V. Zavadsky, E. A. Zavadska

Crimea State Medical University S. I. Georgievsky's, Simferopol, Crimea, Russia

Авторы изучили цитологический состав препаратов-отпечатков и срезов оперативно удаленных полипов у 100 больных. В цитологических картинах преобладали клетки мерцательного эпителия, находящиеся в высокой степени дегенерации. Повышенное содержание эозинофилов наблюдалось у больных полипозом носа, сочетавшимся с бронхиальной астмой. На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу, что в многофакторных причинах развития полипоза носа большую роль играют гравитационные силы, связанные с вертикальным положением головы человека.

Ключевые слова: патогенез полипоза носа, цитология, ортостатический гидропс слизистой оболочки решетчатого лабиринта.

Библиография: 15 источников.

Authors studied cytological content of stamp-samples and spectral samples of removed polyps at 100 patients. Cytological samples showed highly degenerated ciliary cells. Increased amount of eosinophiles is revealed at patients with combination of nasal polyposis with bronchial asthma. Assuming provided study author came to opinion that in multifactorial polyposis development one of the most dominating causes is the gravity factor due to vertical posture of human head.

Keywords: pathogenesis of nasal polyposis, cytology, orthostatic hydrops of ethmoid cells mucosa.

Bibliography: 15 sources.

Остаются неясными, несмотря на многолетнее и интенсивное изучение, этиология и патогенез полипоза носа (ПН). Заболевание практически не излечивается, имеет выраженный рецидивирующий характер, количество больных неуклонно увеличивается. Обращает на себя внимание при анализе литературы, посвященной ПН, противоречивость в оценке получаемых результатов исследования. Авторы при изучении состояния различных органов и систем при ПН у всех больных находили выраженные отклонения от нормы. Аналогичная ситуация сложилась и при проведении сложных иммунологических и гистохимических исследований по изучению поведения тканевых культур из полипов и клеточных элементов крови, триггеров иммунологического процесса, миофибробластов, воздействия простагландинов и лейкотриенов, активаторов эозинофилов (IL-5), ведущих к эозинофильному воспалению и развитию ПН.

Разностороннее изучение ПН привело к преобладанию полиэтиологической, многофакторной теории патогенеза заболевания [10], роли отечного разрыва покровного эпителия и его базальной мембраны с развитием пролапса подэпителиального слоя [15].

В. П. Быкова показала, что полипы носа имеют сходное гистологическое строение с отечной сли-

зистой оболочкой носа [2]. А. А. Ланцов и соавторы считали, что в полипообразовании принимают участие и адренергические нервные волокна, и полагали, что формирование ПН является следствием патологической адаптации к действию того или иного раздражителя на слизистую оболочку полости носа [7]. О. М. Иванова и соавторы утверждают, что одним из основных факторов развития ПН является персистирующее хроническое воспаление [4]. Н. И. Костров, изучая экскрецию 17-кетостероидов, показал, что у всех больных ПН количество их резко снижено [6]. Эти данные были подтверждены В. Ф. Филатовым, у больных ПН он обнаруживал снижение уровня экскреции 17-кетостероидов в моче в случаях, когда заболевание протекало на аллергическом фоне и особенно у больных с многократными рецидивами [13]. Снижение секреции кортизола оказывает наиболее существенное влияние на формирование и течение ПН, способствуя сенсibilизации, инфекционно-аллергическим, воспалительным, иммунным и аутоиммунным процессам, дезорганизации соединительной ткани. Изучение роли эозинофилии в патогенезе ПН показывает, что ей часто отводится решающее значение в развитии заболевания, выраженная инфильтрация полипозной ткани ими обозначена как эозинофильное воспаление [5, 9, 12, 14 и др.]. На резуль-



татах их исследований были построены различные схемы медикаментозного лечения ПН [1, 8]. Большинство авторов благоприятное действие топических кортикостероидов (ТКС) объясняют выраженным противовоспалительным, противоотечным, противоаллергическим действием их, стимуляцией апоптоза эозинофилов [12, 14].

Результаты изучения большого количества публикаций мы разделили на положения, разделяемые всеми авторами, и положения, являющиеся дискуссионными.

I. Признаваемые всеми:

- заболевание встречается только у человека и человекообразных обезьян;
- системные и топические глюкокортикоиды оказывают выраженный положительный эффект;
- местом начала развития ПН является решетчатый лабиринт.

II. Являются дискуссионными:

- роль гнойного и особенно эозинофильного воспаления;
- роль аллергии, аутоиммунной сенсибилизации, наличие специфических полипных антител;
- роль микробной, грибковой и дрожжевой флоры;
- влияние состояния и нарушений вегетативной нервной системы, гормональных нарушений;
- необходимость сочетания ТКС с длительным применением антигистаминных препаратов.

Цель исследования. Имея большой опыт цитологических исследований в оториноларингологии, мы сочли возможным использовать их для изучения дискуссионных проблем ПН. Цитологическому исследованию отпечатков с поверхности полипов в монографиях, специально посвященных риноцитологическому исследованию, уделяется очень мало внимания. В доступной нам литературе мы нашли лишь единичные сообщения об использовании его при ПН. С. В. Рязанцев и соавторы у 320 больных, наряду с гистологическим и гистохимическим исследованиями носовых полипов, изучали цитограммы отпечатков с поверхности полипов [11]. Исследования показали, что они на 95–98% состоят из клеток цилиндрического эпителия, находящегося в различной степени дегенерации. Бокаловидные клетки обнаруживались реже, часто отсутствовали. В препаратах встречались также нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, единичные эозинофилы. Признаков эпидермальной метаплазии цилиндрического эпителия или переходных форм ее они не наблюдали. Предложенный нами метод цитологического исследования полипозной ткани с помощью отпечатков с поверхности полипа и его срезов сразу после их хирургического удаления позволили приблизить его к методу исследования биоптатов, произвести некоторые биохимические реак-

ции для определения характера полипозной жидкости при исследовании срезов полипов [3].

Пациенты и методы исследования. Нами проведены наблюдения над 100 больными, поступившими по поводу ПН в ЛОР-клинику на оперативное лечение. Мы не включали в наблюдения больных с односторонними ПН, гнойным воспалением околоносовых пазух носа, а также страдающих диабетом, анемией, заболеванием почек. Общеклиническое обследование проводилось амбулаторно. Всем больным при наличии затенения верхнечелюстных пазух на рентгенограммах околоносовых пазух и отсутствии риноскопических признаков воспаления их производились диагностические пункции. Показанием для оперативного лечения являлось наличие у всех больных III степени обтурирующего ПН. Цитологические препараты окрашивали по Романовскому–Гимза, Папенгейму 1% спиртовым раствором толудинового синего для выявления тучных клеток. Для создания кислой среды с pH 2,0 и улучшения качества окраски на препарат наносили одну каплю 4% раствора уксусной кислоты. Большое количество жидкости на срезе свежееудаленного полипа позволило нам определять в ней наличие глюкозы и водородный показатель (pH) с помощью полосок индикаторной бумаги, прикладываемой к проксимальному концу среза. Для суждения о состоянии гормональной функции коры надпочечников мы использовали результаты исследований 17-кетостероидов в моче, проведенных Н. И. Костровым [6] и В. Ф. Филатовым [13].

Цитологическое исследование начиналось с обзора препарата под малым увеличением ($\times 100$) для нахождения мест скопления клеток, при увеличении $\times 200$ уже была возможна дифференциация клеток, что особенно важно было для определения количества эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и тучных клеток. При увеличении $\times 400$ рассматривались неясные участки. Мы выделяли три степени инфильтрации: слабую, умеренную, высокую – и три вида экссудата: серозный, слизистый и гнойный. Вид и степень дегенерации клеточных элементов определялись при пользовании иммерсией с увеличением в $\times 900$. Количественное содержание определенных видов клеточных элементов мы определяли крестами: + – единичные клетки в нескольких полях зрения; ++ – часто встречающиеся единичные клетки, нередко небольшими группами; +++ – многочисленные отдельные клетки и часто обнаруживаемые небольшие скопления; ++++ – пласты клеток, обнаруживаемые во всех полях зрения.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди больных мужчин было 69, женщин – 31. Распределение по возрасту: до 20 лет – 2, от 21 до



30 – 4, от 31 до 40 – 15, от 41 до 50 – 25, от 51 до 60 – 33, старше 60 лет – 21 больной. Длительность заболевания до 1 года была у 20 больных, от 2 до 5 лет – у 20, от 6 до 10 лет – у 16, более 10 лет – у 44. Следует учитывать то, что диагноз ПН у них часто устанавливался с того периода, когда носовое дыхание уже было сильно затруднено. 78 больных заболевание связывали с легкой склонностью к простудным заболеваниям, длительным насморкам, с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, медикаментозной и пищевой аллергией и гиперчувствительностью. 22 больных считали себя совершенно здоровыми и не могли указать на причину заболевания. Положительный семейный анамнез имели 16 больных. 1 раз оперированы в прошлом 20 больных, 2 раза – 18, 3 раза – 21, более 10 раз – 3 больных. 38 больных не подвергались в прошлом оперативному лечению.

У 28 больных заболевание ПН сочеталось с бронхиальной астмой, у 20 – с аллергическим ринитом, у 11 – с аспириновой триадой Видаля, т. е. более половины их страдали аллергическими формами гиперчувствительности. До развития ПН больные бронхиальной астмой пользовались аэрозольными ингаляциями стероидными бронходилататорами.

Эозинофилия в периферической крови более 5% была у 21 больного, более 10% – у 2, не превышала 2% – у 73, эозинофилы не обнаруживались у 4 больных. Превышение ее более 5–10% отмечено при сочетании ПН с бронхиальной астмой у 14 больных, аллергическим ринитом – у 6, триадой Видаля – у 3. Таким образом, лишь при сочетании ПН с бронхиальной астмой она обнаруживалась у половины больных, при сочетании с аллергическим ринитом и триадой Видаля – менее чем у трети больных. Бронхиальная астма в наших наблюдениях наблюдалась в 28% случаев ПН, а обратное соотношение на практике наблюдается лишь в 4,5% случаев.

В течение длительного времени все больные пользовались носовыми деконгестантами, различными антигистаминными препаратами. Системная кортикостероидная терапия при сочетании ПН с бронхиальной астмой и аспириновой триадой применялась у 24 больных. К ней также следует отнести постоянное или спорадическое использование стероидов в виде аэрозольных ингаляторов для купирования и предупреждения приступов удушья. Кортикостероиды с очень минимальной системной биодоступностью, такие как беконазе, фликсоназе, применялись в лечении у половины наблюдаемых больных, 36 больных в дальнейшем перешли на лечение назонексом для предупреждения рецидивов заболевания и удлинения ремиссии в послеоперационном периоде. По различным причинам лишь 2 больных применяли лечение ТКС в течение 3 месяцев,

6 больных – в течение 1 месяца. У 3 больных имела место рефрактерность к использованию ТКС, у 4 – сухость слизистой оболочки, у 2 больных развились аллергические реакции на назонекс.

Прежде всего при рассмотрении цитологических препаратов бросается в глаза чистый общий фон, редко обнаруживается слизь. Клеточные элементы встречаются редко, располагаются гнездами по краю препарата или в полосах слизи. Преобладающим в препаратах-отпечатках как с поверхности полипа, так и на срезе являлось большое количество клеток мерцательного эпителия и эритроцитов, не склонных к агрегации, составляющих до 90% всех клеточных элементов. Бокаловидные клетки встречались реже, в соотношении 1 : 12, против 1 : 5 в норме. Следовательно, при ПН следует говорить о серозном характере экссудата с примесью эритроцитов. Редкое обнаружение слизи связано, по-видимому, с малым количеством бокаловидных клеток. Все клеточные элементы, за исключением эритроцитов, находились в очень высокой степени дегенерации, были вздуты, ядра их смещены к основанию, ядро и протоплазма были сильно вакуолизированы, в половине случаев мерцательный эпителий был представлен «голыми» ядрами и обломками клеток, реснички и слой Гольджи отсутствовали у всех клеток мерцательного эпителия. Иногда клетки цилиндрического эпителия принимали полигональную форму с пикнозом ядра, что указывало на их плоскоклеточную метаплазию, однако клетки эпидермиса не обнаруживались. На усиление дифференцировки клеток базального слоя указывало увеличение количества переходных форм базального слоя, они часто располагались пластами. Сегментоядерные нейтрофилы, как и микробная флора, грибки, в препаратах обнаруживались в виде очень редких единичных клеток. Лимфоциты находились в виде различной степени их созревания и содержались в количествах + и ++. Моноциты, тучные клетки, миофибробласты обнаруживались при обзоре нескольких полей зрения. В препаратах со срезов клеточный состав и степень дегенерации практически не отличались от отпечатков с поверхности полипов, но встречались реже в одном поле, находились в меньшей степени дегенерации, в них несколько реже обнаруживались эозинофилы и особенно тучные клетки.

Учитывая данные литературы о ведущей роли эозинофилии в патогенезе ПН, мы более детально проанализировали результаты наших исследований об их роли. Они были обнаружены лишь у 58 больных, чаще это было + или ++, в широких пределах колебалась степень их дегенерации – от нормальных клеток до массового скопления в одном или нескольких полях зрения в виде комочков розовых «икринок», которые нами рас-



ценивались как эозинофилы в стадии апоптоза. Анализ наших данных показывает, что частоты (++, +++, +++) обнаружения эозинофилов с поверхности полипа наблюдались у 52 больных, со срезов – у 47. Значимые частоты обнаружения их, которые могли бы свидетельствовать об эозинофильной инфильтрации (+++ и ++++), соответственно у 8 и 9 больных, что совпадает и с результатами патогистологических исследований удаленных полипов, где умеренная и высокая степени инфильтрации ими наблюдались у 9 больных. Сравнение цитологических картин и результатов патогистологического исследования показало, что в 59 случаях наблюдались фиброзно-отечные полипы, в 11 – фиброзно-железистые, в 10 – железистые, в 6 – простые полипы, в 1 – фиброзно-сосудистый, в 13 – сочетание различных форм. В 3 случаях обнаружена высокая степень инфильтрации стромы полипов эозинофилами, в 6 – умеренная, в 1 – слабая. Высокая и умеренная степени наблюдались при железистых формах полипов. Воспалительная инфильтрация была представлена в основном лимфоцитами, реже – нейтрофилами.

Таким образом, наши исследования показали, что в цитограммах полипов клеточные элементы встречаются реже по сравнению с патогистологическими исследованиями. Клетки поверхностного эпителия, преимущественно мерцательного, являются основными клеточными элементами, находятся в очень высокой степени дегенерации с потерей ресничек, вакуолизацией протоплазмы, большим количеством голых ядер, количество бокаловидных клеток снижено. Следует считать, что дегенерация их носит гидропический характер, учитывая строение полипа. Но на основании их не может быть сделан вывод о наличии в тканях полипов инфекционно-гнойного или эозинофильного воспаления.

Проведенные нами биохимические исследования по определению наличия глюкозы и водородного показателя в жидкости полипов указывают на то, что она является молекулярной водой, отличающейся от ликвора, лимфы и воспалительных экссудатов. Во всех случаях она не содержала глюкозы, показатель pH находился на уровне нейтральной среды (7,0). Так как вода в биологических тканях находится только в коллоидном состоянии, у нас возникло предположение о том, что она имеет клеточное происхождение. Изучение данных литературы показало, что в здоровом организме водно-солевой гомеостаз, выведение или задержка жидкости тонко регулируются антидиуретической и антинатрийуретической системами, реагирующими на многочисленные осмо- и волюморецепторы, которые включены в эфферентные и афферентные пути гормональных систем коры надпочечников, гипофиза и гипота-

ламуса, которые имеют очень сложные прямые и обратные связи. Среди многочисленных гормонов этой системы, называемых глюкокортикоидами, лишь единичные попадают в кровоток и оказывают эндокринное действие абсолютно на все органы и системы в организме. Наиболее важным среди нескольких гормонов коры надпочечников, регулирующих водно-солевой обмен, является кортизол, при недостатке его в тканях нарушается функция Na^+ Cl^- насосов в клеточной стенке, задерживается реабсорбция Na^+ в клетку, молекулярная вода из коллоидного состояния в клетке выходит во внеклеточное пространство и развивается отека ткани.

Отчетливое положительное влияние на рост полипов общей и местной кортикостероидной терапии указывает на то, что при ПН имеет место сниженный уровень секреции 17-оксикортикостероидов, прекращение ее ведет к рецидиву заболевания. Слизистая оболочка решетчатого лабиринта является особенно чувствительной к развитию отека, так как на нее падает основная нагрузка воздушной струи, где она совершает поворот из вертикальной плоскости в горизонтальную и переход из ламинарного тока в турбулентный.

Пусковыми моментами для усиления отека являются воспаление, аллергическая гиперчувствительность слизистой оболочки полости носа, снижение эндокринной функции коры надпочечников. При достижении определенной массы размеры отека участка слизистой оболочки, особенно в передних и средних отделах решетчатого лабиринта, начинается действие сил гравитации, которым способствует вертикальное положение выходных отверстий клеток решетчатого лабиринта и ортостатическое положение головы. Вертикальное направление их выводных отверстий и множество ячеек до определенного момента имеют положительное значение для усиления вентиляции решетчатого лабиринта. Лишь человекообразные обезьяны горилла и шимпанзе в силу этой анатомической особенности страдают ПН.

При вертикальном положении головы и вертикальном ходе выходных отверстий решетчатого лабиринта возникает порочный круг, когда увеличение сил гравитации усиливает выход внутриклеточной жидкости и увеличивает отек и размеры полипов. Поэтому развитие ПН следует считать результатом ортостатического гидропса. В пользу выдвигаемой нами гипотезы свидетельствует то, что благоприятное воздействие кортикостероидов при полипозе носа, которое связано с их мощным противовоспалительным, эозинофильно индуцированным, противоотечным действием, реализуется лишь при ортостатическом положении головы.



Выводы

Рост полипов носа не носит гнойно-воспалительного характера, отечно-катаральное воспаление следует считать лишь пусковым моментом для проявления сил гравитации.

На основании наших цитологических исследований не может быть сделан вывод о ведущей роли эозинофильного воспаления в патогенезе ПН.

Нами выдвигается гипотеза о роли в патогенезе развития полипоза носа ортостатического гидропса слизистой оболочки решетчатого лабиринта вследствие вертикального положения головы и слабости гипоталамо-гипофизарно-надпочечной функции как составной части многофакторной теории. Предлагаемая нами гипотеза патогенеза ПН, а также некоторые отмеченные нами особенности результатов цитологического исследования не отрицают также роли отечно-катарального воспаления, аллергии, увеличенного содержания эозинофилов при определенных формах полипоза носа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безшапочный С. Б., Пухлик С. М., Лобурець В. В. Сучасні аспекти поліпозних риносинуситів // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 1. – С. 40–45.
2. Быкова В. П. Морфологические и иммунологические аспекты патогенеза полипов носа // Рос. ринология. – 1998. – № 2. – С. 17–18.
3. Завадский А. В. Метод цитологического исследования при полипозе носа // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 4. – С. 8–10.
4. Иванова О. М., Юценко В. М., Науменко О. М. Морфогенетичні складові поліпозного риносинуйта // Ринологія. – 2010. – № 2. – С. 3–15.
5. Кіцера О. О., Кіцера О. О. Ступінчасте лікування еозинофільних поліпів носа // Журн. вушн., нос. і горл. хвороб. – 2005. – № 5. – С. 84–85.
6. Костров Н. И. К вопросу об исследовании функционального состояния коры надпочечников при некоторых ЛОР-заболеваниях // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1967. – № 3. – С. 59–63.
7. Ланцов А. А., Шустова Т. И., Самошкин М. Б. Вегетативная иннервация слизистой оболочки полости носа и ее роль в патологии // Вестн. оторинолар. – 1999. – № 1. – С. 16–21.
8. Лопатин А. С. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита // Пульмонология. – 2003. – № 5. – С. 110–115.
9. Пухлик С. М. Полипозный риносинусит: подходы к лечению // Ринологія. – 2008. – № 1. – С. 48–51.
10. Рязанцев С. В. Этиопатогенетическая теория полипозных риносинуситов // Рос. ринология. – 1999. – № 1. – С. 21–22.
11. Рязанцев С. В., Шустова Т. Н., Шкабарова Е. Р. Состояние эпителиального покрова носовых полипов // Рос. ринология. – 2002. – № 3. – С. 4–8.
12. Трофименко С. Л. К лечению полипозной риносинусопатии при астматической триаде // Вестн. оторинолар. – 2010. – № 4. – С. 86.
13. Филатов В. Ф. Материалы к изучению патогенеза хронических (полипозных) ринусопатий: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1974. – 31 с.
14. Bachert C., Hormann K., Mosges R. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – P. 176–191.
15. Pathogenesis of nasal polyps. Epithelium and basal membrane rupture theory / M. Tos [et al.] // Рос. ринология. – 2006. – № 2. – С. 32–33.

Завадский Александр Васильевич – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. отоларингологии Крымского ГМУ им. С. И. Георгиевского; тел.: 0652-49-66-80, 050-745-63-00, e-mail: mariazavadskey@gmail.com

Завадская Елена Александровна – врач-отоларинголог клинической больницы им. Н. А. Семашко. Россия, Крым. 95000, Симферополь, ул. Киевская, д. 69; тел.: 0652-49-66-80, e-mail: mariazavadskey@gmail.com