

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТЕЧНО-ПОЛИПОЗНОМ ЛАРИНГИТЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ

Осиков М.В., Давыдова Е.В., Ковалев М.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Хронический отечно—полипозный ларингит является особой формой хронического ларингита имеет большое распространение. Полипозные разрастания голосовых связок представляют группу наиболее распространенных форм доброкачественных образований голосовых складок. В процессе формирования полиповидных гиперплазий значительную роль играют особенности лимфодренажа гортани и строение пространства Рейнке, разнообразные нарушения микроциркуляции, хроническая экзогенная интоксикация и чрезмерные голосовые нагрузки. Гистоморфологической основой полиповидных разрастаний служит локальный отек стромы, связанный с расстройством местной микроциркуляции гипоксического генеза, с участием механизмов, отвечающих за процессы ремоделирования соединительнотканного матрикса и трансформацией эпителия. Перспективным направлением модуляции и коррекции локального иммунитета гортани может являться локальная озонотерапия, иммуномодулирующий, противовоспалительный, бактерицидный эффекты которой доказаны и документированы в литературных источниках. Проведён анализ литературных данных в рецензируемых источниках, таких как Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2006- 2019 гг., о гистологическом полиморфизме слизистой оболочки гортани при хроническом отечно—полипозном ларингите, существующих терапевтических подходах к лечению данной патологии и перспективных направлений коррекции. Озонотерапия является одним из перспективных направлений лечения данного заболевания.

Ключевые слова: хронический отечно—полипозный ларингит, морфофункциональный полиморфизм, озонотерапия

PECULIARITIES OF HISTOMORPHOLOGY OF THE MUCOUS MEMBRANE IN CHRONIC EDEMATOUS POLYPOUS LARYNGITIS AND PROMISING AREAS OF THERAPY

Osikov M.V., Davydova E.V., Kovalev M.A.

"South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Chronic edematous polypous laryngitis is a special form of chronic laryngitis is widespread. Polypous growths of the vocal cords represent the group of the most common forms of benign formations of the vocal folds. In the process of formation of polypoid hyperplasia, a significant role is played by the features of laryngeal lymphatic drainage and the structure of the Reinke space, various microcirculatory disorders, chronic exogenous intoxication, and excessive voice loads. The histomorphological basis of polypoid growths is local stromal edema associated with a local microcirculation disorder of hypoxic origin, with the participation of mechanisms responsible for the processes of remodeling of the connective tissue matrix and epithelial transformation. A promising direction of modulation and correction of the local immunity of the larynx may be local ozone therapy, the immunomodulating, anti-inflammatory, bactericidal effects of which are proved and documented in literature. An analysis of the literature data in peer-reviewed sources, such as Pubmed and the Russian Science Citation Index for the period 2010-2018, on histological polymorphism of the larynx mucosa in chronic edematous-polypous laryngitis, existing therapeutic approaches to the treatment of this pathology, and promising areas of correction. Ozone therapy is one of the promising areas of treatment for this disease.

Keywords: chronic edematous polypous laryngitis, morphofunctional polymorphism, ozone therapy

Иммуногистохимические исследования биоптатов слизистой оболочки при хроническом отечно-полипозном ларингите позволили выделить клинико-морфологические группы заболевания, определить роль матриксных металлопротеиназ в механизмах ремоделирования слизистой голосовых складок, выявить вирус- трансформированные

эпителиальные клетки, а также оценить экспрессию костимулирующей молекулы CD80, определяющую активность клеток адаптивного иммунитета гортани. В контексте рассматриваемой проблемы представляет особый интерес поиск перспективных направлений терапии данной патологии.

Цель исследования – провести критический анализ научной литературы в базах данных, индексированных в рецензируемых источниках Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2006-2019 гг., об особенностях морфофункционального полиморфизма слизистой оболочки гортани при хроническом отечно-полипозном ларингите, факторах локального иммунитета гортани и перспективных направлениях терапии данной патологии.

Результаты исследования и их обсуждение

Полипозные разрастания голосовых связок представляют группу наиболее распространенных форм доброкачественных образований голосовых складок и составляют до 70% всех причин нарушения голоса [1].

Морфологической основой полиповидных разрастаний является формирование стойкого отека, обусловленного высокой степенью проницаемости капиллярного русла. В патогенезе данных расстройств значимое место занимает локальное воспаление сосудистой стенки, ишемически-гипоксического генеза, обусловленное повышенной голосовой нагрузкой (голосовой травмой).

К морфологическим особенностям хронического отечно-полипозного ларингита (болезнь Рейнке-Гайека), можно отнести реактивную трансформацию эпителия в виде гиперкератоза, появления слоя кератогиалина с наличием выраженного отека стромы на фоне небольшого количества расширенных, переполненных отечной жидкостью, содержащей лимфоидные клетки микрополостей. Нередко встречаются субэпидермальные и интраэпидермальные пузыри, заполненные прозрачным содержимым, что в сочетании с койлоцитарной трансформацией клеток указывает на вирусную природу патологии [1].

Признаки хронического воспаления присутствуют в виде диффузно расположенных, инфильтрированных воспалительными клетками соединительно-тканых тяжей, с очагами фиброобразования и частичного склерозирования. [1]. Вне зависимости от клинико-морфологической принадлежности во всех случаях имеет место нарушение микроциркуляции в области пространства Рейнке, с явлениями гиперпроницаемости капиллярного русла формированием тканевого интерстициального отека. Лимфодренаж гортани сложен, что, отражает различное эмбриологическое происхождение супраглоттиса и субглоттиса [2], но можно предполагать, что лимфоидные клетки из гортани мигрируют в глубокую шейную цепь лимфатических узлов [3].

Особенностью лимфодренажной системы соединительной ткани пространства Рейнке является недостаточность лимфокапиллярной системы и практически полное отсутствие коллекторных образований. Лимфоидная жидкость должна преодолеть ряд препятствий на пути к коллекторным системам гортани, плотные ткани голосовой связки и голосовой мышцы, ткани щитовидного хряща, под-и надскладочного отделов слизистой оболочки гортани. Подобные исследования лимфодренажного пути исследованы с помощью определения маркерной молекулы клеток эндотелия CD34⁺, позволяющей определить очертания лимфатических сосудов, с наличием явлений лимфостаза. В то же время, авторами [1] четко показано различие между лимфостатическими образованиями и наличием отека интерстиция, в результате дезорганизации структур соединительно-тканного матрикса.

Доказано, что кровенаполнение стромальных структур полипов и фрагментов ткани голосовых складок при отеке Рейнке - Гайека развито недостаточно и состоит в основном из капилляров синусоидного типа. Имеются факты, отражающие наличие единых механизмов отражающих единый патогенез микроциркуляторных расстройств, на фоне явлений хронического воспаления в тканях полипа [2]. Авторы подчеркивают, что неизбежным следствием нарушения микроциркуляции в полипозно-измененной ткани приводят к гипоксически-ишемическим изменениям, со временем приводящим к дистрофическим изменениям и фиброзированию тканей. Подобное морфофункциональное remodelирование тканей происходит при участии матриксных металлопротеиназ (ММП), играющих определенную роль не только в норме в ходе эмбриогенеза, физиологической регенерации, но и при формировании патологических процессов [4,1]. ММП-9 принадлежит второму подсемейству матриксинов, экспрессируемых нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и Т-лимфоцитами вследствие цитокиновой стимуляции и обладает способностью разрушать трехспиральные структуры коллагена IV и V типов, которые являются основой базальных мембран эпителия и эндотелиальной выстилки микрососудов, следовательно, активность ММП-9 рассматривается одним из ведущих факторов, регулирующих проницаемость базальных мембран для жидкостных и форменных элементов крови, лимфы и перемещения тканевой жидкости [4].

Одной из причин нарушений микроциркуляции в тканях полипа является воспаление бактериальной природы [5]. Неклассифицируемая металлоэластаза (ММП-12) обнаружена в макрофагах и стимулируется липополисахаридами, что играет определенную роль в процессах воспалительного remodelирования тканей гортани.

Иммуногистохимическое фенотипирование эффекторных клеток воспалительного инфильтрата (CD3, CD79a, CD68) полипов и изучение характера экссудата подтверждает серьезный характер экссудации, указывающий на вирусную природу патологии, а депозитные

отложения свидетельствовали об организации очагов микрогеморрагий в области миксоидных полипов. Частое обнаружение койлоцитов, субэпидермальных пузырей и интраэпидермального акантолиза в образцах полипов служит морфологическими признаками герпетической инфекции.

Обнаружение авторами [6] высокого уровня экспрессии Toll-подобного рецептора 9 (TLR9), способных распознавать вирусную ДНК, на мембране клеток плоского эпителия и эндотелиоцитах, расположенных в толще полиповидных образований непосредственно указывает на вирусную природу инвазии тканей. Цитопатическое действие вирусов в отношении клеток эпителия особенно проявляется на фоне иммунодефицитных состояний. Морфологическим проявлением цитопатического действия вируса на ткани может быть тромботическая микроангиопатия, чаще вызываемая вирусами семейства герпесвирусов [7]. Согласно данным [1], в 40% биоптатов полипозных образований имелись признаки отражающие цитопатогенное действие вируса, в виде микродиapedезных кровоизлияний, плазматического пропитывания стенок сосудов, в ряде случаев с наличием койлоцитарной трансформации клеток эпителия.

Повышение сосудистой проницаемости с формированием диapedезных очагов кровоизлияний, с развитием тканевого отека и нарушениями лимфооттока находят объяснение в наблюдавшейся экспрессии аллельных генов матриксных металлопротеиназ, запускаемых провоспалительными цитокинами, действующими на неактивный предшественник металлопротеиназ, и участвуют в деградации протеогликанов и коллагена [7]. Показана способность цинкзависимых эндопептидаз MMP 1,9 подвергать деградации белки внеклеточного матрикса, а также принимать непосредственное участие в процессинге хемокинов и цитокинов, влияя тем самым на миграцию лейкоцитов и степень воспалительной реакции [6]. При этом авторы придают большое значение в патогенезе отечно-полипозного ларингита Рейнке-Гайека эпителиально-стромальным взаимодействиям.

По мнению [5] особое внимание в структуре полипов голосовых складок при ХОПЛ у курильщиков или лиц постоянно контактирующих с токсическими веществами заслуживает изучение вариантов дисплазии покровного многослойного плоского неороговевающего эпителия, изменяющегося в виде вариантов гиперплазии, паракератоза, появлением зернистого слоя клеток, кератогиалинизации. Все выше указанные гипер-и диспластические изменения эпителия свидетельствуют о наличии перманентного хронического воспаления.

Эпителий гортани является покровной тканью, непосредственно контактирующей с активно или пассивно поступающими антигенами, ирритантами и триггерами запуска первой линии защиты в виде активации клеток врожденного иммунитета, детерминируя посредством Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей генерацию

провоспалительных цитокинов, опосредуя воспалительные реакции. В свою очередь, эпителиальные клетки, экспрессирующие молекулу CD80, инициируют распознавание и презентацию антигенов, опосредуя активность эффекторных реакций адаптивного иммунитета. Вовлечение в реализацию репаративных процессов на этапах хронического воспаления матриксных металлопротеиназ, активируемых сменой цитокинового репертуара в очаге воспаления, сопровождается с одной стороны дезорганизацией, разволокнением межклеточного матрикса, включая базальные мембраны, с другой стороны активация фибробластов приводит к усилению экспрессии эндогенных индукторов васкулогенеза и репарации [4]. Однако, нельзя исключить, по мнению [8], что наблюдаемый при полипозе тканевой интерстициальный отек с о скудным лейкоцитарным наполнением является следствием редукции синтеза цитокинов провоспалительной направленности под действием матриксных металлопротеиназ.

Тактика лечения хронического отечно-полипозного ларингита определяется стадией воспалительного процесса, этиологией, длительностью заболевания, состоянием мукозоассоциированной ткани гортани, вариантами эндоскопической картины, а также следует учитывать эффективность ранее проведенного лечения. Кроме того, следует уделять особое внимание терапии сопутствующей соматической патологии, коррекции эндокринологических нарушений, лечению кислотозависимых заболеваний, патологии ЛОР органов. Перед началом лечения, необходимо проводить санацию очагов инфекции, целесообразно провести ПЦР диагностику на контаминацию слизистых оболочек герпесвирусами и при необходимости провести курс противовирусной терапии. Важно провести экспертизу комплаентности пациента до начала терапии [9].

В лечении ХОПЛ стандартно применяют комбинации препаратов локального действия, обладающие противомикробным, иммуномодулирующим, анальгетическим действием, реже используют кератоплатические препараты. [10]. Возможны варианты применения ингаляционной терапии физиологическим раствором с компонентами, прием системных энзимов, антигистаминных, десенсибилизирующих препаратов. При гнойном отделяемом возможна системная антибиотикотерапия [11].

При наличии у пациента атрофической или субатрофической формы ХОПЛ, снижением тонуса мышц гортани применяют физиотерапевтические процедуры в виде локальной электромиостимуляции мышц гортани, низкоинтенсивной локальной лазеротерапии, фонофореза стероидсодержащих мпрепаратов, электрофореза сосудистых препаратов, хлористого кальция, калия йодида 1-2%, лидазы, лонгидазы [10]. С целью лечения больных хроническим отечно-полипозным ларингитом, особенно в начальных

стадиях заболевания, применяются также инъекции кортикостероидных препаратов в голосовые складки [12].

Хирургическое лечение применяется в случаях гиперпластической полипозной дегенерации, упорном рецидивирующем течении заболевания. При этом любое хирургическое вмешательство сопровождается формированием раны, репаративные процессы в которой контролируются и зависят от состояния мукозоассоциированной ткани гортани, степени микробной инвазии, ее устойчивости к антибиотикам, а также общего состояния организма. Существует несколько методов хирургического лечения. Чаще проводится микрохирургическое удаление патологически измененных участков под контролем интраоперационной микроларингостробоскопии. Декортикация голосовых складок по Kleinsasser.

Длительное перманентное течение воспалительного процесса, с частыми рецидивами, малоэффективная терапевтическая тактика, необходимость применения хирургического лечения с возможностью послеоперационных осложнений и длительным периодом реабилитации диктуют необходимость поиска новых терапевтических подходов к лечению данной патологии. Современные исследования доказывают вовлеченность структур МАЛТ гортани в патогенез ХОПЛ, следовательно, состояние локального иммунитета является важнейшим механизмом запуска реакций иммунного реагирования и во многом определяет эффективность проводимой терапии. Одним из патогенетически обоснованных методов лечения может являться применение локальной и системной озонотерапии в комплексном лечении ХОПЛ. Медицинский озон имеет широкий спектр физико-химических и биологических свойств, определяющих бактерицидный, фунгицидный, вирулицидный, противовоспалительный, антигипоксический и иммунокорректирующий эффекты на организм, как на системном, так и на местном уровне [13-15].

Доказана роль высоких концентраций медицинского озона в озон-кислородной смеси и озонированных растворов в проявлении окислительных свойств против биоорганического субстрата микроорганизмов [16]. Озониндуцированная модификация внутриклеточного содержимого опосредована действием вторичных окислителей - продуктов озонолиза мембранных липопротеидов. Бактерицидное действие озона на ткани проявляется реакциями озонолиза фосфолипидов бактериальной клетки с последующим локальным повреждением мембраны свободными радикалами, образующимися при озонолизе, приводящие к утрате жизнеспособности бактериальной клетки и ее способности к размножению. Экспериментально *in vitro* доказано, что газообразный озон убивает практически все виды грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, вирусов, грибов и простейших. Медицинский озон в концентрациях от 5 до 20 мг/л приводит к гибели 99,9% бактерий.

Механизм инактивации вируса HIV авторы объясняют деградацией оболочки вируса активацией фермента обратной транскриптазы, ингибированием процесса транскрипции и трансляции и нарушением способности вирусов соединяться с рецепторами клеток-мишеней.

Отмечена роль озона в стимуляции цитокинпродуцирующей функции лимфоцитов и макрофагов, в частности TNF- α , IL-6, IFN- γ [17].

Бактерицидный эффект озонированного растительного масла, применяемого локально при гнойно-воспалительных поражениях слизистых в виде вливаний, аппликаций обусловлен наличием озонидов, образующихся в реакциях окисления по месту расположения двойных связей в жирной кислоте. В силу наличия кислородной связи, молекула озонид - ненасыщенной жирной кислоты прикрепляется к рецептору для микроорганизмов и блокирует его. Наибольшим бактерицидным эффектом обладает масло с пероксидным числом 2,5- 3 тыс. Как показали [16], при разведении масляного раствора в 10, 20, 50 и 100 раз оно сохраняет стерилизующий эффект в отношении микроорганизмов *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *M. cfnis*, плесневые и дрожжеподобные грибы рода *Candida* при лечении хронического аденоидита.

Противовоспалительные свойства озона заключаются в мощной окислительной способности окислять двойные связи арахидоновой кислоты, тем самым блокируя выработку простагландинов, участвующих в развитии и поддержании воспалительного процесса. Доказано, что озон уменьшает степень тканевой гипоксии за счет активации ферментов анитоксидантной защиты СОД, ГР и ГТП [13].

В целом, в доступной литературе представлены немногочисленные и несистематизированные сведения об иммунотропных, бактерицидных, вирулицидных, фунгицидных, противовоспалительных свойствах медицинского озона, в тоже время изучение патогенеза заболевания, включающее состояние МАЛТ региона гортани и необходимость поиска новых подходов и алгоритмов лечения хронического отечно-полипозного ларингита отражают актуальность настоящего исследования.

Таким образом, анализ современной медицинской литературы, индексированной в Pubmed и Medline преимущественно в последние 5-10 лет, показал наличие крайне ограниченного количества научных работ, демонстрирующих гистоморфологический полиморфизм слизистой оболочки при хроническом отечно—полипозном ларингите. Применяемые в настоящее время терапевтические подходы к лечению данной патологии нередко оказываются малоэффективными и приводят к частым рецидивам заболевания, что диктует необходимость поиска новых терапевтических стратегий, направленных в том числе и на коррекцию локального иммунитета гортани.

Выводы

1. Формирование полипозных новообразований на голосовых связках, вызвано, прежде всего, нарушениями состояния микроциркуляторного русла, связанного с ишемически-гипоксическими изменениями в тканях, анатомическими особенностями строения пространства Рейнке и состоянием хронической экзоинтоксикации (никотинопотребление, контакт с химическими реагентами), в сочетании с повышенными голосовыми нагрузками.

2. В основе морфологических изменений пространства Рейнке лежит локальный отек стромы, обусловленный расстройством топической микроциркуляции гипоксического генеза, реактивной трансформацией эпителия в виде гиперкератоза, нередко в сочетании с койлоцитарной трансформацией клеток, указывающей на вирусную природу патологии.

3. На роль перспективного фактора модуляции и коррекции локального иммунитета гортани может претендовать применение метода озонотерапии, иммуномодулирующей, противовоспалительной, бактерицидной эффекты которой доказан и документирован в многочисленных литературных источниках.

Список литературы

1. Быкова В.П., Кочесокова Э.А., Иванченко Г.Ф., Ротова И.Д. Морфология полипов и слизистой оболочки голосовых складок при болезни Рейнке // Архив патологии. 2015. Т.77 № 1. С. 30-37. DOI: 10.17116/patol201577130.
2. Duflo S.M., Thibeault S.L., Li W., Smith M.E., Schade G., Hess M.M. Differential gene expression profiling of vocal fold polyps and Reinke's edema by cDNA microarray. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2006. V. 115. P.703–14. DOI: DOI: 10.1177/000348940611500910.
3. Koufman J.A., Amin M.R., Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2012. V.123. P.385–388.
4. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах // ВНМТ. 2011. Т. 18. №2. С. 86-89.
5. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. СПб.: «Диалог», 2010. 360 с.
6. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций клиническая дерматология и венерология. 2015. №5. С. 104-114. DOI: 10.17116/klinderma2015145104-114.
7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей СПб., 2013. 677 с.

8. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Брико Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. №2. С.26-30.
9. Cabrera J., Subbarao G., Groffie J. Diagnostic testing and management of gastroesophageal reflux disease in children. *Minerva Pediatr.* 2012. V.64. no.6. P.585-594.
10. Романенко С.Г. Острый и хронический ларингит, Оториноларингология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.Т. Пальчуна. М., 2012. С. 541–547.
11. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 584 с.
12. Сухарев А.А. Небулайзерная терапия при заболеваниях ЛОР-органов // Медицинские новости. 2010. №10. С.16-18.
13. Коркмазов М.Ю., Гизингер О.А., Щетинин С.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности терапии хронического аденоидита у детей с использованием модифицированных форм кислорода // Наука и практика в оториноларингологии: материалы ХТХV Российского конгресса оториноларингологов. М., 2015. С. 199-202.
14. McClellan R.O. et al. Critical considerations in evaluating scientific evidence of health effects of ambient ozone: a conference report. *Inhal. Toxicol.* 2009. V. 21. Suppl 2. P. 1-36.
15. Peretyagin S.P., Martusevich A.K., Solovyeva A.G. et al. Enzymological evaluation of hepatotropic effect of ozone in a subchronic experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013. V. 154. Iss. 6. P. 789-791.
16. Щетинин С.А, Шишкова Ю. С., Коркмазов М.Ю. Исследование бактерицидных свойств различных концентрации озонидов в составе озонированного оливкового масла *in vitro* // Российский иммунологический журнал. 2016. Т.10. №2 С. 25-27.
17. Murin S., Bilello K.S. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin. J. Med.* 2015. V.72. P.916–920.