



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА CD4+ И CD8+ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ СИНОНАЗАЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМ

Н.А. ДАЙХЕС*, А.А. БАХТИН*, Е.Л. ТУМАНОВА**, О.А. САПЕГИНА*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр Оториноларингологии» ФМБА России,
Волоколамское шоссе 30 кор. 2, г. Москва, 12318, Россия, e-mail:lor-pathology@yandex.ru

**ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова 1, стр. 7, г. Москва, 117513, Россия

Аннотация. Синоназальные папилломы является относительно редкими, доброкачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух. В современной классификации ВОЗ выделяют три типа синоназальных папиллом: инвертированный, онкоцитарный и экзофитный. Как правило, синоназальные папилломы инвертированного и онкоцитарного типов, имеют отечную строму схожую со стромой воспалительных полипов. Одной из гистологических особенностей синоназальных папиллом онкоцитарного и инвертированного типов, является густая субэпителиальная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, а также интраэпителиальная нейтрофильная лейкоцитарная инфильтрация с формированием микроабсцессов. При этом, роль лимфоцитарно-лейкоцитарной инфильтрации, в частности CD4+ и CD8+, остается неясной. **Цель исследования** – дать характеристику экспрессии CD4+ и CD8+ лимфоцитов синоназальных папилломах инвертированного, онкоцитарного и экзофитного типов. **Материалы и методы исследования.** Объектом исследования являлся операционный материал, полученный от 30 пациентов с диагнозом синоназальная папиллома: 10 из них инвертированного типа, 10 – онкоцитарного и 10 – экзофитного. Во всех 30 случаях проведено иммуногистохимическое исследование с антителами CD4 и CD8. **Заключение.** Наиболее высокий уровень CD4+ и CD8+ лимфоцитов отмечался в синоназальных папилломах инвертированного и онкоцитарного типов. Статистически значимое наименьшее значение показателей CD4+ и CD8+ обнаружено в группе СП экзофитного типа.

Ключевые слова: синоназальная папиллома, инвертированный тип, онкоцитарный тип, экзофитный тип, CD4, CD8.

COMPARATIVE CHARACTERISATION OF CD4+ AND CD8+ LYMPHOCYTES IN DIFFERENT TYPES OF SINONASAL PAPILOMAS

N.A. DAIKHES*, A.A. BAKHTIN*, E.L. TUMANOVA**, O.A. SAPEGINA*

*Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Otolaryngology” of Federal
Medical and Biological Agency of Russia, 30-2 Volokolamskoe hwy., Moscow, 12318, Russia,
e-mail:lor-pathology@yandex.ru

**Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov’s Russian National Re-
search and Medical University” of Ministry of Healthcare of Russia,
1-7 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia

Abstract. Sinonasal papillomas are relatively rare, benign tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. The current WHO classification distinguishes three types of sinonasal papillomas: inverted, oncocyctic and exophytic. As a rule, inverted and oncocyctic sinonasal papillomas have oedematous stroma which is similar to the one of inflammatory polyps. One of the histological features of oncocyctic and inverted sinonasal papillomas is dense subepithelial lymph-leukocytic infiltration, as well as intraepithelial neutrophilic leukocytic infiltration with the formation of microabscesses. At the same time, the role of lymphocytic-leukocytic infiltration, particularly CD4+ and CD8+, remains unclear. **Purpose** of the study was to characterize the expression of CD4+ and CD8+ lymphocytes in sinonasal papillomas of inverted, oncocyctic and exophytic types. **Materials and methods of research.** The object of the study was surgical material obtained from 30 patients with sinonasal papilloma: 10 of them of inverted type, 10 of oncocyctic and 10 of exophytic. Immunohistochemical examination with CD4 and CD8 antibodies was performed in all 30 cases. **Conclusion.** The highest level of CD4+ and CD8+ lymphocytes was observed in sinonasal papillomas of inverted and oncocyctic types. Statistically significant lowest value of CD4+ and CD8+ indices was found in the group of SP of exophytic type.

Key words: sinonasal papilloma, inverted type, oncocyctic type, exophytic type, CD4, CD8.

Введение. Синоназальные папилломы (СП) являются относительно редкими, доброкачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух. В современной морфологической классификации выделяют три типа СП: инвертированный, онкоцитарный и экзофитный [5]. К наиболее агрессивным типам, характеризующимся высокой частотой рецидивов, а также способностью к малигнизации относят *инвертированный* (Ит) и *онкоцитарный* (От) типы; *экзофитный* же тип (Эт), как правило, не рецидивирует и не отличается деструктивным характером роста [4].

Как правило, СП инвертированного и онкоцитарного типов, имеют отечную строму схожую со стромой воспалительных полипов. Одной из гистологических особенностей СП онкоцитарного и инвертированного типов, является густая субэпителиальная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, а также интраэпителиальная нейтрофильная инфильтрация с формированием микроабсцессов. Существуют работы показывающие роль воспалительной реакции в патогенезе СП, в частности повышение экспрессии ИЛ-17 *CD4+* и *CD8+* лимфоцитами, причем уровень ИЛ-17 давал корреляционную связь с количеством нейтрофилов в СП [3].

ИЛ-17, являясь провоспалительным цитокином, способствуют активации различных каскадов - в частности, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, которые в свою очередь обладают деструктивным потенциалом в воспалительном процессе; кроме того, ИЛ-17 активирует экспрессию маталлопротеиназ (*MMP-9*), что в дальнейшем запускает процесс деградации коллагена II и тканевое ремоделирование, к тому же ИЛ-17 запускает различные тканевые реакции, которые приводят к миграции нейтрофилов в зону воспаления [2].

Так, было показано, что количество нейтрофилов в СП Ит было значительно выше, чем в воспалительном полипе, располагающимся контрлатерально у того же пациента. Процент положительных клеток, окрашивающих *Fox M1*, был значительно увеличен при СП Ит и положительно коррелировал с процентом клеток с положительным окрашиванием на циклин *D1* и *Ki-67*, а также с количеством нейтрофилов [6]. Также, в ранее проведенных нами работах, было показано статистически значимое различие экспрессии нейтрофильной эластазы в СП инвертированного и онкоцитарного типов в сравнении с экзофитным вариантом [1].

На данный момент роль воспалительной реакции в патогенезе СП папиллом остается открытой.

Цель исследования – дать характеристику экспрессии *CD4+* и *CD8+* лимфоцитов в синоназальных папилломах инвертированного, онкоцитарного и экзофитного типов.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлся операционный материал, полученный от 30 пациентов с диагнозом синоназальная папиллома, 10 из них инвертированного типа, 10 - онкоцитарного и 10- экзофитного. Материал получен за период 2014-2023 гг. Основной жалобой пациентов являлось затрудненное носовое дыхание. Во всех случаях от пациентов получено письменное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе. Иммуногистохимическое исследование проведено во всех 30 случаях. Материал фиксирован в 10% забуференном формалине на протяжении 12 часов с дальнейшим изготовлением парафиновых блоков по стандартной схеме. С помощью микротомы *Thermo Scientific HM 340E* изготовлена серия срезов толщиной 5-6 мкр с дальнейшим монтированием их на электростатические стекла. Часть срезов окрашивалась гематоксилином Майера и водно-спиртовым эозином Y по стандартному протоколу. Иммуногистохимическое исследование выполнено автоматизированным методом на иммуногистостейнере *Ventana BenchMark GX* с использованием системы детекции *ultraView Dab*. Использованы следующие моноклональные антитела: *CD4 (clone: SP35)*, *CD8 (clone: C8/144B)*. Все антитела представлены в виде концентратов, и разведены согласно инструкции.

Пероксидазная метка с ДАБ-хромогеном с антителами к *CD4* и *CD8* оценивалась количественно, подсчитывая на 10 полей зрения при ув. x400 в каждом случае. Статистическую обработку цифровых показателей проводили в программном обеспечении *Statistica 10 (StatSoft Inc., США)*. Данные были представлены в виде *медианы (Me)* с указанием *квартилей (Q1-Q3)*. Оценку статистической достоверности полученных данных проводили с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, *z*-теста с поправкой на множественные сравнения. Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При окраске гематоксилином и эозином, в группе СП Эт отмечался экзофитный рост папиллярных образований, покрытых частично многослойным плоским неороговевающим и частично респираторным эпителием с базальноклеточной гиперплазией. Эпителий располагался на тонких фиброваскулярных стержнях без признаков отека и воспаления (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании в данной группе медиана *CD4+* лимфоцитов составила $Me = 5,35$ [4,6; 6,15], а *CD8+* $Me = 2,7$ [2,5; 3,45].

Онкоцитарный тип СП при окраске гематоксилином и эозином характеризовался смешанной формой роста, как с формированием тонких фиброваскулярных стержней, так и погружным характером роста в отечную слизистую оболочку. Эпителиальный пласт был представлен цилиндрическим эпителием с базальноклеточной гиперплазией и выраженной онкоцитарной цитоплазмой. Во всех изученных нами

случаях отмечалась интраэпителиальная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами с формированием микроабсцессов. В отечной слизистой оболочке была выражена диффузная лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация с формированием первичных лимфоидных фолликулов (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании в группе СП От $CD4+$ лимфоцитов, медиана составила $Me = 17,98$ [17,15;19,8], а $CD8+$ $Me = 17,55$ [14,35; 20,00].

Инвертированный тип *СП* во всех случаях был представлен полиповидными образованиями с резко отечной стромой, покрытой эпителием респираторного типа с выраженной базальноклеточной гиперплазией, а также дифференцированным многослойным плоским неороговеющим эпителием с дистрофическими изменениями. Отмечался погружной характер роста вышеописанного эпителиального пласта с формированием множества эпителиальных комплексов окруженных базальной мембраной. В большинстве случаев имела место выраженная диффузная лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация отечной стромы с формированием первичных лимфоидных фолликулов, а также очаговая инфильтрация базальных мембран, окружающих эпителиальные комплексы (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании в группе СП Ит $CD4+$ лимфоцитов, медиана составила $Me = 20,98$ [18,95; 23,10], а $CD8+$ $Me = 17,89$ [13,8; 20,05].

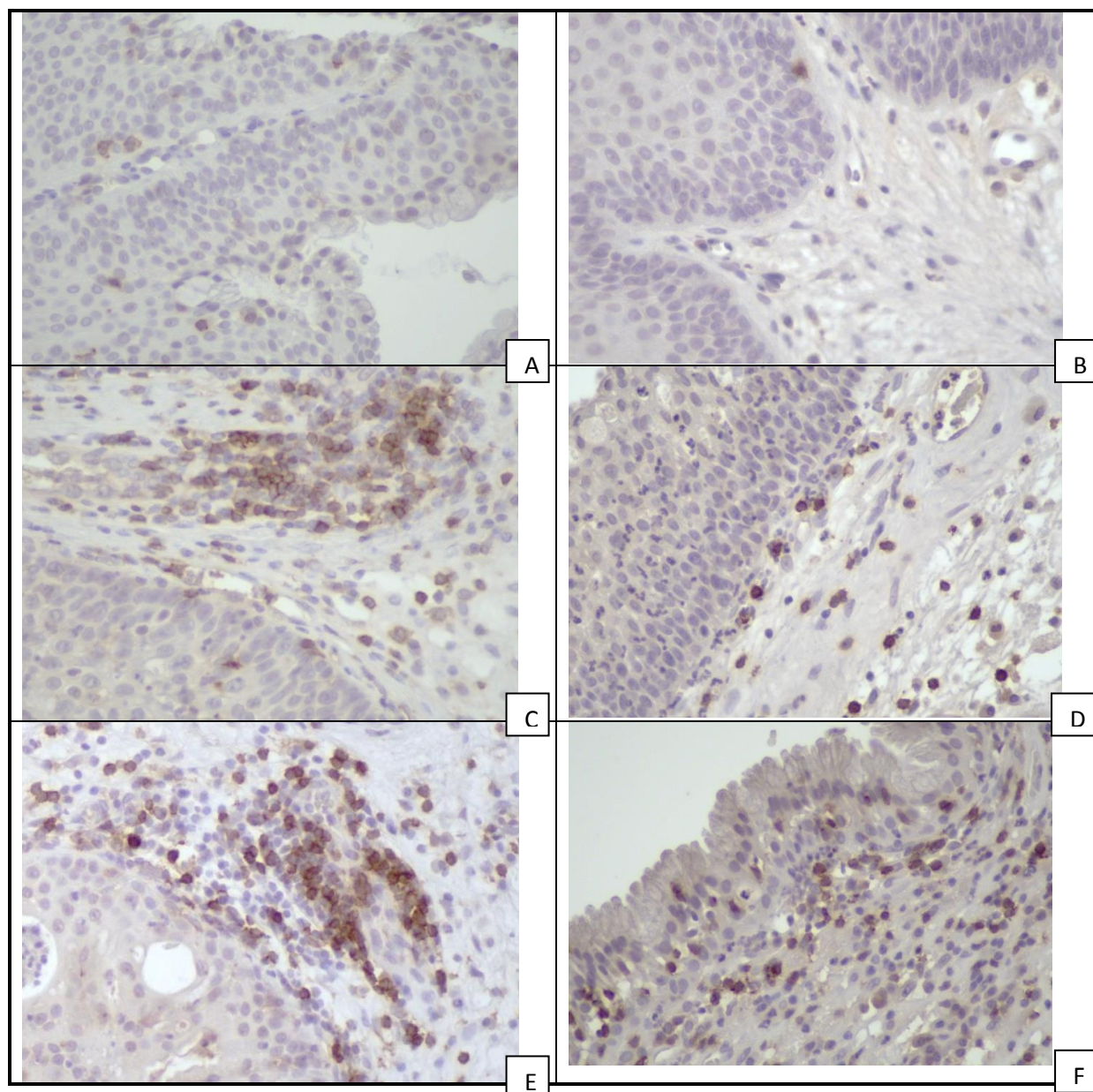


Рис. 1. Экспрессия $CD4+$ лимфоцитов в синоназальных папилломах: А- экзофитного типа, С- онкоцитарного типа, Е- инвертированного типа. Экспрессия $CD8+$ лимфоцитов в синоназальных папилломах: В- экзофитного типа, D- онкоцитарного типа, F- инвертированного типа. Иммуногистохимический метод исследования. Ув.: x400

Экспрессия *CD4+* и *CD8+* лимфоцитов в синоназальных папилломах инвертированного, онкоцитарного и экзофитного типов

Группа	<i>CD4+</i> лимфоциты <i>Me (Q1;Q3)</i>	<i>CD8+</i> лимфоциты <i>Me (Q1;Q3)</i>
СП Ит (<i>n</i> =10) 1	20,97 (18,95;23,10)	17,88 (13,8;20,05)
СП От (<i>n</i> =10) 2	17,97 (17,15;19,80)	17,55 (14,35;20,00)
СП Эт (<i>n</i> =10) 3	5,35 (4,6; 6,15)	2,7 (2,5;3,45)
Тест Краскела-Уоллиса (<i>n</i> =30)	<i>H</i> =21,06 <i>p</i> <0,001	<i>H</i> =19,38 <i>p</i> <0,001
<i>p</i> -значение попарных сравнений <i>z</i> -тестом с поправкой на множественные сравнения	<i>p</i> ₁₋₂ >0,05 <i>p</i> ₁₋₃ <0,001 <i>p</i> ₂₋₃ <0,05	<i>p</i> ₁₋₂ =1 <i>p</i> ₁₋₃ <0,001 <i>p</i> ₂₋₃ <0,001

Примечание: СП Ит – синоназальная папиллома инвертированного типа, СП От – синоназальная папиллома онкоцитарного типа, СП Эт – синоназальная папиллома экзофитного типа. *p*<0,05 статистически значимые различия

Заключение. Наиболее высокий уровень *CD4+* и *CD8+* лимфоцитов отмечался в СП инвертированного и онкоцитарного типов. Статистически значимое наименьшее значение показателей *CD4+* и *CD8+* обнаружено в группе СП экзофитного типа (таб. №1). Полученные данные косвенно коррелируют с клиническим течением данных типов синоназальных папиллом, где наиболее агрессивный характер роста, частые рецидивы и полипозно-изменённая слизистая оболочка характерны именно для онкоцитарного и инвертированного типов СП, а более благоприятный прогноз и безрецидивное течение характерно для СП Эт.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бахтин А.А., Туманова Е.Л., Сапегина О.А. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии нейтрофильной эластазы в различных типах синоназальных папиллом // Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (г. Челябинск 7-8 апреля 2023 г.). Челябинск: Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университет, 2023. С.12-16.
2. Шилова Л.Н., Паньшина Н.Н., Чернов А.С., Трубенко Ю.А., Хортиева С.С., Морозова Т.А., Паньшин Н.Г., Паньшин Н.Г. иммунопатологическое значение интерлейкина-17 при псориазическом артрите // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23040> (дата обращения: 20.10.2023)
3. Cao C., Yu S.F., Zhou Y.T., Guo X.X., Guo J.B., Wu C.Y., Li C.W., Chen H.X. Increase in IL-17-positive cells in sinonasal inverted papilloma // Clin Otolaryngol. 2020. Vol. 45. N. 1. P. 47-54. DOI: 10.1111/coa.13464
4. Gnepp R.D., Bishop A.J. Gnepps diagnostic surgical pathology of the Head and Neck, third edition Elsevier. 2021. P. 1204
5. Hunt J.L., Bell D., Sarioglu S. Sinonasal papilloma, inverted type. In: el-Naggar, A., Slootweg, P.J., Chan, J.K.C., et al., eds. World Health Classification of Tumors: Head and Neck. // IARC Press. 2017. P 347.
6. Wang H., Zhou J., Shi L., Zhang C., Li W., Hu L., Zhai C., Sun X. Increased neutrophil infiltration and epithelial cell proliferation in sinonasal inverted papilloma compared to contralateral nasal polyps // Am J Rhinol Allergy. 2022. Vol. 36. № 5. P. 583-590. DOI: 10.1177/19458924221091691

References

1. Bahtin AA, Tumanova EL, Sapagina OA. Immunogistohimicheskaja karakteristika jekspressii nejtrofil'noj jelastazy v razlichnyh tipah sinonazal'nyh papillom [Immunohistochemical characteristics of neutrophil elastase expression in various types of sinonasal papillomas]. Aktual'nye voprosy patologoanatomicheskoy praktiki: materialy VII Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem (g. Cheljabinsk 7-8 aprelja 2023 g.). Cheljabinsk: Izdatel'stvo Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universitet, 2023. Russian.
2. Shilova LN, Pan'shina NN, Chernov AS, Trubenko JuA, Hortieva SS, Morozova TA, Pan'shin NG, Pan'shin NG. immunopatologicheskoe znachenie interlejkina-17 pri psoriaticheskom artrite [immunopathological significance of interleukin-17 in psoriatic arthritis]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23040> (data obrashhenija: 20.10.2023) Russian.
3. Cao C, Yu SF, Zhou YT, Guo XX, Guo JB, Wu CY, Li CW, Chen HX. Increase in IL-17-positive cells in sinonasal inverted papilloma. Clin Otolaryngol. 2020;45(1):47-54. DOI: 10.1111/coa.13464
4. Gnepp RD, Bishop AJ. Gnepps diagnostic surgical pathology of the Head and Neck, third edition Elsevier. 2021. P. 1204
5. Hunt JL, Bell D, Sarioglu S. Sinonasal papilloma, inverted type. In: el-Naggar A, Slootweg PJ, Chan JKC, et al., eds. World Health Classification of Tumors: Head and Neck. IARC Press. 2017. P 347.
6. Wang H, Zhou J, Shi L, Zhang C, Li W, Hu L, Zhai C, Sun X. Increased neutrophil infiltration and epithelial cell proliferation in sinonasal inverted papilloma compared to contralateral nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2022;36(5):583-590. DOI: 10.1177/19458924221091691

Библиографическая ссылка:

Дайхес Н.А., Бахтин А.А., Туманова Е.Л., Сапегина О.А. Сравнительная характеристика CD4+ и CD8+ лимфоцитов в различных типах синоназальных папиллом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-1.pdf> (дата обращения: 01.03.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-1. EDN PFNQFJ*

Bibliographic reference:

Daikhes NA, Bakhtin AA, Tumanova EL, Sapagina OA. Sravnitel'naja karakteristika CD4+ i CD8+ limfocitov v razlichnyh tipah sinonazal'nyh papillom [Comparative characterisation of CD4+ and CD8+ lymphocytes in different types of sinonasal papillomas]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2024 [cited 2024 Mar 01];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-1. EDN PFNQFJ
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/e2024-2.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY