

Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми

М. М. Островський

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000; тел.: +38 (067) 979-66-90; факс: +38 (034) 271-20-62;
e-mail: mykola.m.ostrovskyy@gmail.com

На даний час хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) залишаються не лише медичною, а й глобальною соціально-економічною проблемою, в тому числі і в Україні. Велике занепокоєння викликає не лише поширення захворюваності, але й збільшення числа хворих із незворотніми ускладненнями — ремоделюванням бронхів, емфіземою легень, пневмосклерозом, легеневим серцем, які часто є не лише причиною смерті пацієнтів, а й факторами різкого збільшення фармакоеконімічних витрат у всьому світі.

У патогенезі ХОЗЛ імунно-запальні зміни пов'язані з тканинним відновленням та реконструктивними процесами, які збільшують генерацію слизу і призводять до емфізематозного руйнування газообмінної поверхні легень. Фібротичні процеси в легенях характеризуються запальною реакцією, яка охоплює макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити і опасисті клітини. Крім цього, в патогенезі ХОЗЛ мають значення дисбаланс протеолітичних ферментів, антипротеїназ і оксидативний стрес.

У запальний процес, що лежить в основі розвитку і прогресування ХОЗЛ, залучаються всі структури легеневої тканини: центральні та периферійні повітряноносні шляхи, альвеолярна тканина, легеневі судини. Морфологічні зміни центральних відділів дихальних шляхів характеризуються метаплазією епітелію, загибеллю війок епітелію, збільшенням маси гладенької мускулатури в стінці дихальних шляхів. Все це призводить до збільшення продукції слизу, появи мокротиння, порушення дренажної функції бронхів. Особливістю ураження периферійних дихальних шляхів є звуження бронхів у результаті їх фіброзу.

Особливої агресії перебіг ХОЗЛ набуває при переході II у III ступінь порушення прохідності дихальних шляхів унаслідок наростання явищ гіпоксії та посилення синтезу прозапальних трансмітерів, що проявляється активацією морфологічної перебудови дихальних шляхів, наслідком чого є подальше ремоделювання бронхів і «галоупуче» прогресування системних проявів патології. Згідно з даними обсерваційних досліджень при первинній діагностиці, 50% пацієнтів з ХОЗЛ мають помірну ступінь вентиляційних порушень (GOLD 2; Marpel D W, et al., 2011). Відповідно до сучасного погляду на ХОЗЛ (Tantucci C, et al., 2012; Welte T, et al., 2014), пацієнти зі стадією GOLD 2 мають більш виражену втрату ОФВ₁, ніж пацієнти зі значно серйознішими стадіями хвороби. Також пацієнти з ХОЗЛ страждають на задишку при фізичному навантаженні вже на ранніх етапах (O'Donnell

D E, et al., 2014), і вже помітне зниження фізичної активності починається з GOLD 2 (Troosters T, et al., 2010).

На нашу думку, дуже важливо при виборі схеми лікування пацієнтів з ХОЗЛ володіти глибокими знаннями всіх його патогенетичних ланок, власне тому наш вибір зупинився на аналізі морфологічної перебудови слизових оболонок у хворих на ХОЗЛ II–III ступеня у фазі ремісії під впливом базисної терапії.

У бронхіальних біоптатах, отриманих від хворих на ХОЗЛ II–III ступеня, до призначення препарату тіотропій виявлені значні порушення компонентів слизової оболонки — епітеліального вистелення і сполучної тканини власної пластинки. У псевдобагатошаровому епітелії слизової оболонки бронха спостерігали потовщення базальної мембрани. Товщина епітелію по периметру була неоднаковою. Ділянки з низьким епітелієм перемежувалися з плоским і повною відсутністю епітеліоцитів і оголенням базальної мембрани. В епітеліальному пласті важко було виокремити базальні і вставні клітини. Келихоподібні клітини практично не визначалися. На поверхні епітелію в збережених ділянках війки не простежувалися і локалізувалися грудочки слизу. У власній пластинці слизової оболонки бронха спостерігали велику кількість потужних пучків колагенових волокон.

Клітинна популяція була представлена великою кількістю міофібробластів, які визначалися неправильною, з гострими відростками формою, базофільною цитоплазмою, великим округлим ядром з гіперхромним хроматином. Міофібробласти схильні до скупчення в глибоких зонах власної пластинки. Поміж ними багато макрофагів, часто з гранулами в цитоплазмі, і лімфоцитів. Фібробластів мало. Запальна поліморфноклітинна інфільтрація була неоднаковою в полі зору. Просвіт кровоносних судин розширений, часто вмщав форменні елементи крові, їхня стінка стоншена. У судинах гемімікроциркуляторного русла стази.

Електронно-мікроскопічна картина характеризувалась ознаками хронічного запального процесу. В епітеліоцитах, які траплялися в зрізі, часто спостерігали картину некрозу. Плазмолема епітеліоцита не контурувалася, і її вміст зливався з аморфною речовиною підлеглої сполучної тканини. У цитоплазмі численні прозорі вакуолі, рештки органел, аморфні структури. На поперековому зрізі спостерігали розширення і ослаблення міжклітинних контактів з розширенням міжклітинних просторів. В одному полі зору спостерігали переріз клітин у їхній ядерній і без'ядерній частинах. Окремі ядра

містилися ядра. Цитоплазма однорідна, органели важко ідентифікувати. Келихоподібні клітини часто в некробіотичному стані з каріопікнотичним ядром. В їхньому оточенні епітеліоцити глибоко пошкоджені. У фібробластах підлеглої сполучної тканини ядро велике, хроматин помірно і рівномірно конденсований по всьому ядру.

Більш поширеними в сполучній тканині є міофіброласти. Ці клітини локалізуються у вигляді груп з кількох клітин. Тіла клітин видовженої веретеноподібної форми, ядра видовжені з периферійною конденсацією хроматину. У цитоплазмі ідентифікуються численні мікрофіламенти, поодинокі мітохондрії. В оточенні клітин спостерігаються товсті пучки колагенових волокон, орієнтовані в різних напрямках.

Хочеться особливо відмітити, що в патогенезі ХОЗЛ міофіброласти мають велике значення, вони експресують α -актин гладеньких м'язів і компоненти позаклітинного матриксу. Ці клітини репрезентують клінічні кроки в розвитку незворотного фіброзу легень. Вони є первинними «ефекторними» клітинами в тканинному ремоделюванні і фіброзі. Міофіброласти характеризуються наявністю добре розвинутого скорочувального апарату і формуванням актинових волокон. Це механічно активні клітини, які ремоделюють позаклітинний матрикс при фіброзному пошкодженні. Індукувати фіброласти у міофіброласти має здатність трансформуючий фактор росту (TGF)- β 1 чи ендотелін-1. Цей цитокін секретується макрофагами. Молекулярний механізм легеневого фіброзу через міофіброластну диференціацію є складним і опосередковується TGF- β /Smad-шляхом. Є відомості про те, що дисрегуляція міофіброластів пов'язана з прооксидантними зрушеннями окисно-відновного гомеостазу.

Міофіброласти створюють мікрооточення – позаклітинний матрикс, який відіграє важливу роль у фізіологічних умовах і в патологічному процесі розвитку фіброзу. Склад позаклітинного матриксу грає важливу роль у визначенні структури стінки дихальних шляхів при ХОЗЛ. R. Annoni et al. вивчили фракції еластичних волокон, колагену I, III і IV типу, версікану, декоріну, біглікану, фібронектину і тенасцину в різних ділянках великих і малих дихальних шляхів і легеневої паренхіми у хворих на ХОЗЛ, у курців без ХОЗЛ і в суб'єктів, що не курять, і встановили, що вміст колагену I типу був нижче у великих і дрібних бронхах у хворих на ХОЗЛ, і в малих дихальних шляхах у пацієнтів без ХОЗЛ, і в тих, хто не курять. Були виявлені позитивні кореляційні зв'язки між вмістом еластичних волокон і фібронектину. Зміни основних компонентів позаклітинного матриксу широко поширені у всіх відділах легень пацієнтів із ХОЗЛ, що може призвести до стійкої обструкції дихальних шляхів.

У власній пластинці слизової оболонки колагенові волокна утворюють товсті покручені пучки. Між волокнами ідентифікують міофіброласти з видовженими відростками. Їхні ядра мають інвагінації і випини, периферійну конденсацію хроматину, вузький ободок цитоплазми. В аморфній речовині спостерігаються еластичні волокна. Їх вирізняє гомогенність у частині, ближній до міофіброласта. Між відростками міофіброласта – ділянки лізису аморфної речовини.

У запальному інфільтраті достатньо багато макрофагів. Саме наявність макрофагів при хронічному запаленні у хворих із ХОЗЛ свідчить, на думку Р. К. Jeffery (2001), про специфічність морфологічних змін, що характеризують ХОЗЛ, порівняно з запальними проявами при астмі.

В ядрі макрофагів нами виявляється периферійна конденсація хроматину. Плазмалема не має чітких контурів. Від тіла відходять численні покручені відростки, і тому біля клітини багато їхніх фрагментів. У цитоплазмі – великі фагосоми, частина з них – гігантські. Їхнім вмістом є фрагменти мембранних органел і ущільнений осміофільний матеріал. В інших ділянках цитоплазми гомогенна, ледь простежуються поодинокі органели (цистерни ендоплазматичної сітки, мітохондрії з укороченими кристами). Навколо макрофага основна (аморфна) речовина пухкої сполучної тканини у стані набряку.

Привертає увагу, що серед клітин запального інфільтрату в сполучній тканині мало плазмоцитів. Плазмоцити виявляють значні деструктивні зміни. В їхніх ядрах часто спостерігається набряк з ексцентричним зміщенням хроматину. У цитоплазмі дегрануляція шорсткої ендоплазматичної сітки, поодинокі мітохондрії, первинні лізосоми, рідко ідентифікуються вторинні – фагосоми і третинні – залишкові тільця. Плазмалема контурується нечітко.

У багатьох кровоносних капілярах у розширеному просвіті стаз формених елементів крові, переважно еритроцитів. Базальна мембрана потовщена, місцями зруйнована. В ядрі ендотеліоцита периферійна конденсація хроматину. У периферійній зоні цитоплазми ендотеліоцитів ідентифікувати органели важко, але визначаються мітохондрії і фагосоми. Довкола капілярів виявили значні нашарування колагенових волокон. В оточенні капіляра простежуються міофіброласти та їхні відростки, пучки колагенових волокон, які мають різний напрямок і ступінь зрілості.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ II–III ступеня тяжкості у фазі ремісії в патогістологічній картині спостерігаються дегенеративні пошкодження епітелію бронхів, відсутність війок на апікальній поверхні.

У динаміці лікування через 1 міс прийому базисного лікування ХОЗЛ II–III ступеня з включенням тіотропію броміду у слизовій оболонці бронхів окреслюються позитивні зміни. В епітелії спостерігаються ділянки, де ядра епітеліоцитів розташовуються більш упорядковано, а на апікальній поверхні простежується тонка, прозора, ледь рожева смужка, яка свідчить про наявність тут війок. Базальна мембрана епітелію залишається потовщеною. У сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки поліморфноклітинна інфільтрація виражена меншою мірою, ніж до лікування. Трапляються інфільтрати з просвітленням у центрі. Пучки колагенових волокон стоншуються. Між ними виявляються міофіброласти у вигляді невеликих груп.

При дослідженні в електронному мікроскопі в епітеліоцитах спостерігається деяке покращення стану їхньої цитоплазми. Так, в ядрах епітеліоцитів визначаються випини та інвагінації, що збільшує їх поверхню. Хроматин конденсований помірно, переважно біля каріолеми. Такі зміни можуть вказувати на посилений

синтез білка. Міжклітинні простори розширені, у них простежуються окремі десмосомальні контакти. У цитоплазмі ідентифікуються мітохондрії з електронно щільним матриксом та дрібні вакуолі. На апікальній поверхні наявні короткі війки.

У власній пластинці слизової оболонки бронха клітинний компонент представлений фібробластиками, макрофагами і міофібробластиками. Фіброласти мають чіткі обриси плазмолемми. Ядро видовженої овальної форми з еухроматином. У цитоплазмі визначаються мітохондрії і елементи ендоплазматичної сітки в невеликій кількості. Зовні від клітини аморфна речовина. Макрофаги виглядають як великі клітини з бобоподібним ядром. Каріолема чітка. У каріоплазмі переважає еухроматин з невеликими грудочками гетерохроматину. У цитоплазмі ідентифікуються лізосоми, невеликі фагосоми, мітохондрії, цистерни гранулярної і вакуолі агранулярної ендоплазматичної сітки, достатньо великий за розмірами пластинчастий комплекс Гольджі. Міофібробласти стає менше. Вони розташовуються невеликими групами або поодинокі, мають зірчасту форму з короткими відростками.

Таким чином, на кінець першого місяця проведеного лікування в слизовій оболонці бронха спостерігаються деякі позитивні зміни, порівняно зі станом до призначення тіотропію броміду. Основними ознаками покращення в морфо-функціональному стані епітеліоцитів можна вважати: помірну гіпертрофію ядра, зменшення вакуолізації цитоплазми, появу на апікальній плазмолемі війок.

Проведення 6-місячного курсу базисної терапії з використанням тіотропію броміду принесло свої позитивні результати. У патогістологічній картині слизової оболонки бронха вперше намітилися позитивні зміни як в епітеліальній тканині, так і в сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки. Мікроскопічно у ділянках внутрішньої поверхні бронха нормалізувався епітелій, і в ньому можна було розрізнити базальні, війчасті, високі вставні клітини, вкриті війками. Тобто місцями епітелій набував вигляду відновленого псевдобагатошарового війчастого (миготливого) епітелію. Війчасті клітини мали переважно кубічну форму і тісно прилягали до базальної мембрани, остання мала неоднакову товщину. Ядра епітеліоцитів забарвлювалися інтенсивно базофільно, характерним для них був еухроматин. Однак складається враження відсутності келихоподібних клітин.

У сполучній тканині власної пластинки також окреслилися позитивні зрушення. Зменшилася і місцями зникла поліморфноклітинна інфільтрація. Пучки колагенових волокон тонкі, між ними клітини фібробластичного і макрофагального ряду. Фіброласти мали вигляд видовжених клітин з видовженими ядрами. Міофіброласти локалізувалися поодинокі або невеликими групами. Вони були маловідростчатими з базофільною цитоплазмою. Подекуди траплялися мастоцити з гранулами в незначній кількості.

Останнім часом велику увагу мастоцитам приділили Gh. Nini et al. (2012). Автори встановили, що мастоцити наявні у власній пластинці слизової оболонки бронха до і після лікування ХОЗЛ, але до лікування 90 % мастоцитів виявляли ознаки дегрануляції. Мастоцити в стані дегрануляції після лікування спостерігалися в центрі

запального вогнища інфільтрації, і це пояснює їхню участь у клітинній імунній відповіді. Після лікування кількість мастоцитів зменшувалась. Серед них траплялися гранульовані і дегранульовані клітини. Їхні гранули були незрілими. Макрофаги переважно належали до зрілих макрофагів і рідко – до моноцитоїдних. Кровоносні судини мікрогемодіаляторного русла мали звичайну картину будови їхньої стінки без формених елементів у просвіті з усіма нормальними дефініціями стінки мікрогемосудин.

В електронно-мікроскопічній картині стінки бронха відбулося багато змін. У першу чергу це стосується клітин покривного епітелію. Епітеліоцити виявлялися у більшій кількості, ніж у попередній термін і до початку базисного лікування, на своїй апікальній поверхні мали війки. Війки розташовувалися негусто, але мали всі ознаки нормальної будови. В їхній основі спостерігалися базальні тільця, які переходили у вільні випинання з аксонемою всередині, вкриті плазмолемою. У цитоплазмі війчастих епітеліоцитів містяться мітохондрії різної будови – від дрібних темних до більших з визначеними кристами і подекуди просвітленим матриксом. Вакуолі практично відсутні. Міжклітинні контакти зміцнювалися, і клітини знаходилися близько одна одній, з'єднані між собою простими контактами і з інвагінаціями типу «замка».

У сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки часто визначаються фіброласти нормальної будови. Форма цих клітин видовжена. Ядро округле з неглибокими інвагінаціями. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена численними плоскими цистернами. В аморфній речовині навколо фібробласти виокремлюються елементи новоутворених, молодих колагенових волокон.

Проведене дослідження показало, що прийом тіотропію в складі базисної терапії в часовому діапазоні до 6 міс сприяє у пацієнтів з ХОЗЛ II–III ступеня:

- більш швидкому та якісному регресу клінічної симптоматики захворювання;
- індукції фази ремісії;
- компенсації порушень функції зовнішнього дихання;
- стабілізації сурфактантної системи легень;
- нормалізації параметрів імунної реактивності;
- координаційної здатності інтерлейкінів;
- стабілізації колагену IV типу;
- активації бар'єрних факторів (лізоцим, sIgA) слизової оболонки бронхіального дерева;
- відновленню війкового апарату епітеліоцитів;
- нормалізації секреторної функції келихоподібних клітин;
- інактивації фіброblastів та дегенерації міофіброblastів.

Отримані нами позитивні зміни процесів морфологічної перебудови слизових оболонок бронхів у хворих на ХОЗЛ II–III ступеня, які наростали при пролонгації прийому тіотропію броміду в часовому інтервалі від 1 до 6 міс, ми пов'язуємо з плейотропними впливами даного середника. Окремо хочемо наголосити, що описані нами морфологічні зміни слизової оболонки бронхів було досягнуто за відсутності фази загострення впродовж 6 міс спостереження за хворими, в чому вбачаємо заслугу адекватного базисного лікування.

Аерофілін

Відкриваючи
ДИХАННЯ ...



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТХ R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея,

диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахіпное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – плерглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антідоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

P.n.№UA/4391/01/01

**МЕГАКОМ**
Спрямо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.*

* Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТС R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів захворювань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофільні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судоми; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

P.n.:№UA/10555/01/01

**MEГAKOM**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.