

Т. А. Перцева, И. В. Ивах
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ
В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Днепропетровская государственная медицинская академия

По данным ВОЗ, к 2020 году хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) будет занимать 5-е место в мире по распространенности и 3-е место среди причин смерти (в настоящее время 12-е и 6-е, соответственно). К сожалению, ХОЗЛ является широко распространенным заболеванием, которым страдают 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [15, 16]. При этом достижения в лечении ХОЗЛ выглядят весьма скромными на фоне успехов в изучении бронхиальной астмы. За последние годы подходы к лечению ХОЗЛ практически не менялись.

По современным представлениям, ХОЗЛ представляет собой заболевание, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей, возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (курения, профессиональных вредностей, поллютантов и др.). На сегодняшний день в мировой практике существует несколько методов диагностики этого заболевания. По рекомендациям GOLD, одним из основных критериев диагностики ХОЗЛ является проведение спирометрического исследования функции внешнего дыхания с фармакологическими пробами на обратимость бронхообструкции. Однако до момента выявления главного ведущего клинического синдрома — необратимой обструкции дыхательных путей — проходит долгий период накопления морфологических изменений в трахеобронхиальном дереве и в легочной ткани. Выявление этих морфологических изменений в органах дыхания, как правило, не только облегчает постановку диагноза и выбор рациональной схемы лечения, но и позволяет более обоснованно судить о природе патологического процесса [6, 7].

Во время дыхания окружающий воздух, прежде чем попасть в легкие, проходит через систему воздухоносных путей. Эта система подразделяется на верхний и нижний отделы. Верхние воздухоносные пути включают полости носа, носоглотку, ротовую часть глотки, а нижние — гортань, трахею, вне- и внутрилегочные бронхи. В легком взрослого человека насчитывается около 23–26 поколений бронхов, включая бронхиолы и альвеолярные ходы. Все воздухоносные пути выстланы изнутри непрерывным эпителиальным слоем, состоящим из нескольких субпопуляций клеток [2]. Разнообразие клеточных форм отражает полифункциональность эпителиальной выстилки. Согласно современным представлениям [5, 17], эпителиальная выстилка воздухоносных путей здорового человека включает следующие разновидности клеток: реснитчатые, секреторные (бокаловидные), переходные или промежуточные, базальные, нейроэндокринные и "щеточные". Каждая из этих структур выполняет определенную функцию: от барьерно-защитной, секреторной и до функции клиренса. Немаловажная функция клеток трахеобронхиального эпителия заключается в их участии в репаративных процессах после различного рода повреждений, нарушающих функцию воздухоносных путей [2]. Одним из первых реагирует на изменения в организме при развитии ХОЗЛ эпителий бронхиального дерева, так как он первым сталкивается с неблагоприятными факторами, содержащимися во вдыхаемом воздухе. За годы исследований проводилось немало работ, посвященных проблеме изменений со стороны эпителия воздухоносных путей при воспалительных заболеваниях. Существует целый ряд фундаментальных работ, посвященных этой проблеме [1, 2, 5, 8], в которых приведен ряд характерных изменений,

происходящих в эпителии бронхиального дерева при различных воспалительных процессах. Также в работах приведены классификации изменений, характерных для степени и характера воспаления.

Так как основным фактором в развитии ХОЗЛ является воспаление, определяется следующая гистологическая картина изменений происходящих в воздухоносных путях больного человека: в эпителии бронхов наблюдается увеличение числа бокаловидных клеток, замещение ими реснитчатых клеток. В некоторых случаях процесс увеличения числа бокаловидных клеток приобретает тотальный характер. В результате поверхность бронха становится почти полностью выстланной бокаловидными клетками, находящимися в стадии повышенной секреции. При более тяжелых формах воспаления в ряде участков реснитчатые и бокаловидные клетки замещаются многослойным плоским эпителием. Вначале выявляются локальные зоны с выраженной деструкцией. На месте клеток, подвергшихся аутолизу, образуется мелкозернистый материал. Дефекты ткани восполняются новообразованными клетками базального слоя, интенсивно делящимися митозом. Таким образом, происходит метаплазия многорядного реснитчатого эпителия в многослойный плоский неороговевающий эпителий. Межклеточные пространства новообразованного многослойного плоского эпителия расширены и заполнены отеком жидкостью. В частично сохранившемся реснитчатом эпителии выявляются значительные внутриклеточные изменения. Происходит десквамация ресничек в просвет бронхов, а в цитоплазме наблюдаются интенсивные секреторные процессы. В соединительной ткани стенки бронхов выявляются все структурные компоненты хронического воспаления. Сосуды микроциркуляторного русла расширены, имеет место экссудация плазмы крови в межклеточное вещество. Отечная жидкость пропитывает межклеточное вещество соединительной ткани и сквозь базальную мембрану эпителия поступает в расширенные межклеточные пространства эпителиоцитов и далее в просвет бронхов. В просвете бронхов, вместе с обильным слизистым секретом из многочисленных бокаловидных клеток и гипертрофированных бронхиальных желез, клеточными элементами и клеточным детритом, выявляются также большие массы структурированного фибрина с характерной исчерченностью волокон. Выпадение фибрина еще больше нарушает работу и без того поврежденного мукоцилиарного аппарата. Большие белково-слизистые массы, закрывающие просвет бронхов, затрудняют воздухообмен, способствуют развитию эмфиземы и облегчают возникновение и прогрессирование инфекционного процесса [3, 4, 5].

Несмотря на большое количество проведенных работ об изменениях в эпителии бронхиального дерева, открытым остается вопрос о возможности восстановительных процессов в пораженных клетках и существовании зависимости этих изменений от стадии развития ХОЗЛ. Возможно, ответ на этот и многие другие вопросы, касающиеся этой патологии, может дать анализ совокупности иммуногистохимических и морфологических характеристик изменений эпителия воздухоносных путей.

За последние годы получены доказательства того, что бронхиальный эпителий способен продуцировать цитокины, участвующие в модуляции ответов других компонентов стенки воздухоносных путей, включая гладкую мускулатуру бронхов, сосудов, а также клеток воспаления [1, 9, 10].

В нормальных условиях интактный эпителий бронхиальной выстилки имеет железистый гистогенез и, следовательно, содержит в цитоплазме филаменты низкомолекулярных цитоке-

ративных, характерных для аденогенного эпителия. Цитоморфологическая и гистологическая верификация может вызывать затруднения, особенно при переходных (трансформативных) состояниях эпителия. В физиологическом отношении клеточный цикл подразумевает последовательность биохимических событий, регулируемых на геномном уровне и влекущих за собой морфологические изменения клетки. Именно на идентификации молекулярных и структурных перестроек, ассоциированных с клеточной пролиферацией, основаны методы, позволяющие её оценивать. В связи с этим, наиболее востребованным методом исследования является иммуногистохимический, поскольку позволяет высказаться о начале метапластических процессов. Иммуногистохимия — это метод морфологической диагностики, в основе которого лежит визуализация и оценка с помощью микроскопа результатов реакции антиген-антитело в срезах биопсированной ткани. В морфологической диагностике иммуногистохимические методы позволяют решать следующие задачи: уточнение гистогенеза, определение характера патологического процесса в плохо сохранившихся биоптатах или биоптатах с недостаточным объемом материала, оценка функционального состояния клеток ткани, прогнозирование течения заболевания. Принципиальным отличием иммуногистохимии от других методов иммунологической диагностики, использующих реакцию антиген-антитело, является структурная специфичность исследования. Это означает, что в реакции оценивается не только наличие сигнала (есть окрашивание или нет) и его сила (интенсивность окрашивания), но и пространственное распределение сигнала в гистологическом препарате (окрашивание мембран клеток, цитоплазмы, ядра и других структурных элементов).

Иммуногистохимическое определение пролиферативного индекса является наиболее оптимальным способом, удачно сочетающим высокую информативность и минимальные экономические затраты, поскольку маркеры выявляют не только клетки собственно в митозе, но и клетки, находящиеся в процессе подготовки к делению и таким образом свидетельствуют о пролиферативном потенциале ткани.

Цитокератины 7 и цитокератины плоских эпителиев (34bE12 — взвесь высокомолекулярных филаментов) имеют принципиальное диагностическое значение [12, 13, 14].

Кроме того, адекватность компенсаторно-приспособительных процессов зависит от регенеративных возможностей. Регенерация эпителия связана с митотической активностью, которая определяется при подсчете количества митотических фигур. Однако репаративные возможности отражает пролиферативный потенциал, так как собственно митоз занимает несколько часов (что может визуализироваться при рутинном исследовании), а подготовка к нему — около 24 часов, в связи с чем изучение негистонового протеина Ki-67 (маркера пролиферации), экспрессирующегося во всех клетках, вышедших из G0-фазы, представляется актуальным и позволяет определить именно "скрытый" пролиферативный потенциал данной ткани и судить

о степени её изменений, а также гипотетически разделить пациентов на группы с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом [11, 13].

Очевидно, в результате использования иммуногистохимических методов исследования и сопоставления их результатов с результатами морфологического исследования эпителия бронхиального дерева и результатами клинических исследований у пациентов, больных ХОЗЛ, будет возможным создание рациональных дифференциальных признаков изменений эпителия и его репаративных возможностей при разных стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бармина Г. В. Морфология первичного хронического бронхита: гистохимическое, электронно-микроскопическое и морфометрическое исследование слизистой оболочки бронхов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 1991. — 23 с.
2. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / Под ред. Ерохина В. В., Романовой Л. К. — Москва: Медицина, 2000. — 496 с.
3. Коровина О. В., Бобков А. Г., Совченко С. Л. и др. Клинико-морфологическая характеристика различных форм хронического бронхита // Пульмонология. — 1991. — № 4. — С. 41–44.
4. Кругликов Г. Г., Величковский Б. Т., Чучалин А. Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита // Оригинальные исследования — Москва: Российский государственный медицинский университет, 2003. — С. 16–19.
5. Непомнящих Г. И. Прижизненная морфология крупных бронхов человека при хронических воспалительных заболеваниях легких. — Новосибирск: Полиграфкомбинат, 1977. — 66 с.
6. Черняев А. Л. Хронические обструктивные болезни легких // Клеточная биология легких в норме и патологии / Под ред. Ерохин В. В., Романова Л. К. — Москва: Медицина; 2000. — С. 357–377.
7. Шмелев Е. И., Овчаренко С. И., Хмелькова П. Г. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации. Москва: Общество пульмонологов РФ, 1997.
8. Шпак О. И. Диагностическая бронхоскопия и биопсия центральных и периферических бронхов у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985. — 23 с.
9. Analysis of five-year course of the disease / Surowiak P. et al. // Folia Histochem. Cytobiol. — 2001. — Vol. 39, № 2. — P. 143–144.
10. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry. — Churchill Livingstone, 2002. — 676 p.
11. Comparative analysis of the nuclear proliferative index (Ki — 67) in benign prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic carcinoma / Tamboli P., Amin M.B., Schultz D.S. et al. // Mod. Pathol. — 1996. — Vol. 9, № 10. — P. 1015–1019.
12. Chu P., Wu E., Weiss L. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: A survey of 435 cases // Mod. Pathol. — 2000. — Vol. 13. — P. 962–972.
13. Moll R., Franke W. W., Schiller D. L. et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells // Cell. — 1982. — Vol. 31, № 1. — P. 11–24.
14. Nagle R. B., Moll R., Weidauer H. et al. Different patterns of cytokeratin expression in the normal epithelia of the upper respiratory tract // Differentiation. — 1985. — Vol. 30, №2. — P. 130–140.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report.- National Heart, Lung, and Blood Institute, 2008.
16. Lodenkemper R, Gibson G. J., Sibille et al. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe, 2003. — P. 34–43.
17. Forrest J. B., Lee R. M. K. The bronchial wall: Integrated form and function // Lung : Scientific Foundations /Eds: R.G. Crystal, J. B. West et al. New York: Raven Press, Ltd., 1991. — Vol. 1.1 — P. 729–740.