

УДК 616.24-002.2: 616.233-002: 576.31

Т.И.Бобровник

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБСТРУКЦИИ БРОНХИАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХОБЛ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

При хронических заболеваниях легких, особенно при хроническом бронхите и бронхиальной астме формируются сложные тканевые взаимоотношения в слизистой оболочке бронхиальных путей. Под влиянием нейрогуморальных нарушений изменяется гомеостаз соединительной и мышечной ткани в стенке слизистой бронха. Это приводит к нарушению их пропорциональных взаимоотношений. В работе представлен материал, позволяющий установить индекс тяжести обструктивных явлений путем выявления взаимоотношения морфологических и функциональных показателей в дистальных отделах бронхиального дерева.

SUMMARY

T.I.Bobrovnik

MORPHOFUNCTIONAL EVALUATION OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH COPD OF DIFFERENT SEVERITY

Chronic pulmonary diseases, especially chronic bronchitis and bronchial asthma result in complicated relations in bronchial mucosa. Homeostasis of connective tissue and muscular tissue change which results from neurohumoral disturbances. The paper describes data allowing to determine obstruction severity index by showing morphological and functional values in distant compartments of the bronchial tree.

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. ХОБЛ – собирательное понятие, которое объединяет группу хронических болезней дыхательной системы: хронический обструктивный бронхит (ХОБ), эмфизема легких, бронхиальная астма. Некоторые включают в эту группу муковисцидоз, бронхоэктатическую болезнь [1, 2]. ХОБЛ рассматривают как явление с признаками терминальной дыхательной недостаточности, характерным признаком которой является снижение ОФВ₁ до 30% от должной величины. Иначе говоря, это состояние дыхательной системы, при котором происходит утрата обратимого компонента бронхиальной обструкции. Почти в 90% случаев причиной развития ХОБЛ является хронический обструктивный бронхит (ХОБ), а в 10% случаев ХОБЛ формируется на базе бронхиальной астмы (БА).

Как ХОБ, так и БА являются состояниями дыхательной системы, как правило, вяло текущими и не склонными к обратному развитию. Если при БА в настоящее время подавляющее большинство исследователей основной причиной её возникновения относят к иммунно-генетическим нарушениям организма, то в отношении ХОБ имеется много различ-

ных точек зрения [3, 4, 5, 6].

Если в странах Западной Европы настойчиво на первое место выдвигается курение, то в России с этими факторами намного сложнее. На первое место выдвигается хронический воспалительный процесс, обусловленный инфекцией при постоянном воздействии на организм низких температур в большую часть года.

Последний фактор приводит к сложным структурным тканевым изменениям в слизистой оболочке бронхов, чаще всего в дистальных отделах бронхиального дерева. При таком подходе многие факторы, рассматриваемые в Федеральной программе [1] следует считать не причинными, а скорее производными: изменения в мукоцилиарном клиренсе, секреторная активность слизистой, появление секрета sIgA и т.д.

В силу этих обстоятельств назрел вопрос подойти к оценке обструктивного синдрома, возникающего при хронических неспецифических процессах в легких, не с точки зрения причин, порождающих их, а с позиций этиопатогенеза. Причем рассматривать это явление нужно в порядке очередности возникающих в дистальных отделах бронхиального дерева патологических процессов: тканевые изменения, индуцируемые иммунно-гормональными изменениями в организме и характер ответной реакции тканей, приводящих к глубоким функциональным расстройствам.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на 105 пациентах, среди которых 46 были с хроническим бронхитом (ХБ), а остальные 59 болели БА различной степени тяжести.

У всех пациентов была выполнена бронхоскопия с обязательным забором биопсийного материала. Биопсийный материал фиксировался, заливался в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином Бёмера – эозином по ван Гизону, ализановым синим по Сиддону и по Касону. Последняя окраска была выполнена комбинированным раствором красителей, в состав которого входили железный гематоксин по Вейгерту, анилиновый синий, оранжевый Ж, кислый фуксин. Это позволило различать соединительную, мышечную ткани и четко выделять базальную мембрану. Препараты обрабатывались с помощью системы Biovision на компьютере. Обработка на компьютере позволила стандартизовать окно исследования препарата при 660×490 усл. ед. В пределах стандартного окна выделялась площадь, занимаемая мышечной тканью, соединительной тканью и толщиной базальной мембраны.

Результаты исследования

Анализируя строение участка слизистой оболочки стенки бронха при ХБ и БА на различных стадиях заболевания, мы позволили себе составить таблицу количественной характеристики слизистой и постоянно присутствующих при этом метаболических факторов (табл.).

Таблица
Динамика морфологических изменений слизистой оболочки бронхов на различных этапах течения ХОБЛ

Показатели	Нейро-метаболические процессы					Строение эпителиального пласта	Строение элементов соединительной ткани			Мышечный пласт слизистой оболочки	Секреторная активность
	Активность АХЭ	Гистамин	IgE	Перекиси жирных кислот	NOS		Базальная мембрана	Волокнистые структуры	Отек соединительной ткани		
Хронический бронхит, легкая стадия течения	Усиливается активность АХЭ по ходу афферентных нервных волокон				NOS	Эпителий не теряет периферического плавного строения – однослойный, многобугорчатый	Слегка утолщена	Незначительное разрастание коллагеновых волокон	Инфильтрация лейкоцитами		Интегрина активная
Катаральное аллергическое воспалительное, наличие признаков проявления бронхо-аллергической астмы	Усиливается активность АХЭ по ходу афферентных нервных волокон	Увеличивается число тучных клеток вблизи базальной мембраны	Увеличивается по сравнению с нормой в 3-5 раз	Активность перекисей увеличивается в клетках эпителия	Усиливается реакция на NOS эпителия слизистой	Увеличивается число бокаловидных клеток	Слегка утолщена	Незначительное разрастание коллагеновых волокон	Выраженный отек соединительной ткани, много тучных клеток	Мышечные элементы составляют не более 20 % условной площади слизистой	Интегрина активная
Хронический бронхит, средняя стадия тяжести	Повышаются стволки афферентных волокон, выражающихся в изменении эпителиальных					Эпителий чаще носит характер измененного в сторону вытянутых клеток, теряющих связь друг с другом		Незначительное разрастание коллагеновых волокон			
Бронхиальная астма средней тяжести		Тучные клетки видны в эпителии. Высокая реакция на гистамин	Увеличивается в 3-5 раз	Высокая активность перекисей жирных кислот в эпителии	Усиливается реакция на NOS эпителия	Эпителий метаплазируется и спускается	Базальная мембрана утолщена по сравнению с нормой в 2-3 раза	Увеличение содержания коллагеновых волокон III типа	Умеренный отек соединительной ткани. Много тучных клеток	Мышечные элементы занимают 25-30 % площади	
Хронический бронхит тяжелой, обструктивная форма						Эпителий резко метаплазирован	Базальная мембрана утолщена в 4-5 раз	Пучки соединительных волокон разлагаются под эпителием	Слизистая резко склерозирована и часто инфильтрирована		
Бронхиальная астма, тяжелая форма течения	Нервные волокна с высокой активностью АХЭ прорастают в эпителий	Содержание гистамина высокое в крови и эпителии слизистой	Количество мукополисахаридов выше от 50 м.д.		Реакция на NOS резко усиливается в клетках эпителия	Эпителий остается местами на базальной мембране в виде однослойного кубического	Базальная мембрана утолщена в 4-5 раз	Пучки соединительных волокон разлагаются под эпителием		При БА мышечные элементы занимают до 50-60 % площади	Частые скопления слизи в дистальных отделах бронхов

Начальные этапы ХБ и БА резко отличаются. Если при ХБ доминируют признаки воспаления с интенсивно выраженной инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами, то при БА доминируют признаки отека с появлением в соединительной ткани лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов. Базальная мембрана как в первом, так и во втором случаях умеренно утолщена – в пределах 2-3 мкм.

В соединительной ткани появляется большое количество катионных белков. Если процесс воспаления стенки бронха затягивается на несколько недель (до 3 месяцев), тканевые изменения начинают приобретать несколько иной характер.

Под влиянием высокого содержания гистамина – $0,05 \pm 0,001$ мкг/мл (контроль – 0,02 мкг/мл); и перекисей жирных кислот – 0,86 мкмоль/л (контроль – 0,045 мкмоль/л) в соединительной ткани слизистой оболочки начинает активизироваться синтез волокнистых структур – коллагеновых волокон III типа и коллагеновых волокон IV и V типов, последние из которых сосредоточены в базальной мембране и вокруг мелких кровеносных сосудов. Такого рода события приводят к хронизации процесса и нарушению трофики слизистой оболочки.

У лиц, страдающих бронхиальной астмой, к концу 3-4 года заболевания, ввиду присутствия в соединительной ткани большого количества жирных кислот и снижения антиокислительных процессов, наблюдается нарастание коллагена III типа по сравнению с исходным состоянием. Соединительная ткань при легкой стадии течения БА в слизистой занимает 22-30%, в то время как при явно выраженной средней стадии течения заболевания она увеличивается до 44-50%.

Еще более показательными становятся данные, касающиеся оценки состояния мышечной ткани слизистой оболочки при переходе заболевания в тяжелую стадию течения. Мышечная ткань под влиянием тканевых нейро-гормональных факторов и биогенноактивных веществ стимулируется к увеличению в количестве за счет образования новых гладкомышечных клеток. Этот процесс можно назвать ведущим и вполне достоверным при оценке нарастания обструкции. Именно это нужно учитывать при оценке необратимых обструктивных процессов в дистальных отделах бронхиального дерева.

При легкой стадии течения как у лиц с ХБ, так и при бронхиальной астме процент мышечной ткани в слизистой оболочке занимает 10-15%. Но уже при средней тяжести течения заболевания количество мышечных элементов увеличивается до 20-25%. На этом этапе основная роль в формировании обструкции приходится на нейро-гуморальную регуляцию процесса.

При тяжелой стадии, когда в силу необратимости тканевых процессов резко увеличивается удельный процент мышечных элементов до 55-60%, качественная перестройка соединительной ткани приводит к увеличению количества коллагена III типа, что делает слизистую ригидной. Явления обструкции мелких бронхов достигают своего апогея. Функциональные показатели проходимости становятся крайне минимальными.

Мы позволили себе вывести индекс обструкции, исходя из морфологических и функциональных показате-

лей, регистрируемых на каждой стадии заболевания. При этом мы учитывали процент соединительной и мышечной ткани на постоянную площадь, занесенную с препарата в компьютер. Эти показатели с добавлением толщины базальной мембраны заносятся в числитель. В знаменателе – сумма показателей была представлена из MOC_{25} , MOC_{50} и MOC_{75} . Формула проверена на 105 больных и коррелирует с клиническим течением заболевания этих пациентов.

Легкая стадия течения характеризуется индексом в пределах 0,15-0,20 усл. ед. Средняя стадия обструкции – 0,75-0,80 усл. ед. Тяжелая стадия – от 1,5 и выше.

Выводы

1. Хроническая обструктивная болезнь легких в основном формируется за счет хронического бронхита и бронхиальной астмы.

2. Ведущим фактором в развитии хронизации этих процессов на территории Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера является длительное воздействие на организм низких температур, приводящих к хроническому воспалению с присоединением инфекционного фактора.

3. Экстремальные климатические условия порождают глубокие нейро-эндокринные и липидные нарушения в организме, провоцирующие нарушение структурного гомеостаза в стенке бронхиального дерева.

4. Изменения в синтезе соединительной ткани и росте элементов гладкой мускулатуры приводят к появлению необратимых тканевых процессов, порождающих затруднения в проходимости дистальных отделов бронхов и, как следствие, проявление низких функциональных показателей на уровне MOC_{25} ; MOC_{50} ; MOC_{75} .

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа [Текст]/Министерство здравоохранения РФ.- М., 1999.-40 с.

2. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement [Text]/J.Amer. Resp. Crit. Care Med.-1995.-Vol.152.-P.77-120.

3. Cellular and biochemical mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease [Text]/J.R.Hoidal, P.K.Jeffery//Management of chronic obstructive pulmonary disease/eds D.S. Postma, N.M. Siafakas.-The European Respiratory Society Monograph, 7 May, 1998.-P.302.

4. Characteristics inflammation in biopsies from lade airway of with astma and subjects with chronic airflow lim [Text]/S.L.Ollerenshaw, A.J.Woolcock.-1992.-Vol.145.-P.922-927.

5. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease [Text]/R.Rodriguez-Roisin, W.MacNee //Management of chronic obstructive pulmonary disease/eds. D.S.Postma, N.M.Siafakas.-The European Respiratory Society Monograph, 7 May, 1998.-P.107.

6. Small airways disease and chronic obstructive pulmonary disease [Text]/D.Stanescu//Management of chronic obstructive pulmonary disease/eds. D.S.Postma, N.M.Siafakas.-The European Respiratory Society Monograph, 7 May, 1998.-P.127.