

УДК 616.233-002:576.31

Н.Н.Дорофиев

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ****РЕЗЮМЕ**

В работе представлены данные, доказывающие высокую токсическую активность угольной пыли, способствующей нарушению структурно-функционального состояния слизистой оболочки бронхального дерева у больных хроническим бронхитом, занятых в угледобыче. В ее клеточных и тканевых компонентах происходят деструктивные изменения и накопление различных высокоопасных и опасных ионов металлов, способных влиять на обменные процессы, что проявляется резким снижением окислительно-восстановительных и энергетических процессов, а также обмена цАМФ, усилением обмена оксида азота и перекисного окисления липидов в мембранах клеток и сенсорных нервных окончаниях, что несомненно усугубляет течение и исход воспаления.

SUMMARY

N.N.Dorofienko

**BRONCHIAL MUCOSA MORPHOLOGY IN
PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS**

Data, suggesting high toxic activity of coal dust, causing structure-function state disturbances of bronchial mucosa in coal miners are given. In mucosal cellular and tissue components destructive changes occur, and dangerous metal ions are accumulated. Those ions influence metabolic processes which is manifested in oxidoreduction and energy process decrease, cAMP decrease, nitrogen oxide metabolism increase, lipid peroxide oxidation increase in cell membranes and sensor nerve endings which impairs the outcome.

Изучение гистофизиологии дыхательной системы при действии неблагоприятных профессиональных факторов, привлекает к себе большое внимание как экспериментаторов, так и клиницистов. В настоящее время отмечено, что наиболее высокая заболеваемость встречается в тех регионах, где человек подвергается воздействию промышленными аэрозолями в сочетании с экстремальными климатическими факторами. В этой связи особое значение приобретает необходимость исследования структурнофункционального состояния

дыхательных путей у лиц, занятых в открытой разработке угля и первыми испытывающих на себе воздействие окружающей среды. Это приводит к общему нарушению гомеостаза организма, характеризующимся развитием неспецифических заболеваний легких [1, 2, 4, 7, 10, 11, 16].

Основной профессиональной вредностью, действующей на организм горнорабочих угольных шахт, является породная пыль, представляющая собой аэрозоль дезинтеграции глинистого либо песчаного сланца с содержанием свободной двуокиси кремния до 25% и играющая значительную роль в возникновении пневмокониоза и хронического пылевого бронхита [3, 6].

Угольная пыль представляет собой не только комплекс твердых инородных частиц, но и сложных химических веществ, включающих, прежде всего, широкий спектр различных металлов: свинца, цинка, меди, никеля, железа, кобальта, ртути и др. [10]. Не исключено, что ионы этих металлов при длительном поступлении в организм могут оказывать патогенное влияние на специфические ферменты, микросомальную систему многоцелевых оксидаз, на биологическое окисление, проницаемость мембран, на кальций-зависимые биологические процессы [14, 15].

Следует сказать, что причины высокой биологической активности металлов объясняются не только токсичностью их катионов, но и свойствами второго партнера в комплексообразовании – белка-рецептора, то есть биологической структуры, с которой взаимодействуют ионы металла.

Современные работы по изучению биологической активности ионов металлов представляют собой попытки объяснения повреждающего их действия с позиции комплексообразования. Клеточные мембраны, имея множество различных белков-рецепторов, могут быть уникальным местом проявления действия любых ксенобиотиков, в том числе металлов. Ионы металлов, реагируя с мембранами клеток, будут легко связываться с доступными ионизированными химическими группами наружных поверхностей, в первую очередь с карбоксильными группами сиаловой, нейраминной кислот и фосфатными группами гликокаликса. Местами связывания металлов могут быть SH-группы, карбоксильные и аминогруппы белкового компонента мембраны и фосфатные группы мембранных фосфолипидов [14, 15].

Интегральным показателем взаимодействия органов дыхания с окружающей средой является морфофункциональное состояние слизистой оболочки тра-

хеобронхиального дерева и ее структурных компонентов. Между тем остаются не до конца выясненными механизмы влияния угольной пыли на морфологические изменения в тканевых компонентах стенки трахеобронхиального дерева (покровного эпителия, соединительнотканной стромы, гладкой мускулатуры, афферентного нервного аппарата). Практически не изучены такие аспекты патогенеза НЗЛ при техногенных воздействиях на организм, как содержание различных ионов металлов в тканях трахеобронхиального дерева, влияние угольных компонентов на структуру тканевых белков, изменения в строении металлопротеидов, а также их влияние на перестройку эпителия слизистой оболочки в сторону метаплазии и злокачественного роста.

Материал и методы исследования

Морфофункциональное состояние слизистой трахеобронхиального дерева исследовано у 70 человек, из которых 30 мужчин в возрасте от 29 до 64 лет, занятых в угольной промышленности, и 40 мужчин в возрасте от 25 до 64 лет, не имеющих отношения к угледобыче.

Степень воспаления слизистой оболочки трахеобронхиального дерева оценивалась до лечения при проведении диагностической бронхоскопии фибробронхоскопом фирмы "Olympus" модель "BF-type 10" (Япония). Забор биопсийного материала осуществлялся из области бифуркации трахеи, а также из среднедолевого бронха биопсийными щипцами через инструментальный канал бронхоскопа. В общей сложности исследовано 280 бронхиальных биоптатов (Райчихинск – 120; Благовещенск – 160).

Результаты морфологических исследований бронхиальных биоптатов воздухоносного отдела легких были проанализированы с помощью световой и электронной (растровой и трансмиссионной) микроскопии.

Для анализа были применены следующие методы:

а) *общегистологические*: окраска срезов гематоксилином Бемера-эозином для изучения общего плана строения слизистой оболочки бронхов; окраска пикрофуксином по ван Гизону для оценки состояния соединительной ткани;

б) *гистохимические*: нейтральные гликозаминогликаны выявляли на парафиновых срезах по прописи Ван-Дуйна; кислые гликозаминогликаны определяли окраской альциановым синим по Сидмену;

в) *электронномикроскопические*: растровая и трансмиссионная.

Проводились исследования по выявлению ионов тяжелых металлов: реакция сульфид-серебро на суммарное присутствие ионов тяжелых металлов [5]; реакция на присутствие катионов Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} [9];

Гистохимически определялась активность следующих ферментов: НАДФН-диафоразы [8]; сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [9]; аденилатциклазы (АЦ) в модификации [13]. При этом применялись различные активаторы фермента АЦ: адреналин, гистамин, серотонин в конечной концентрации 10^{-4} – $10^{-6}M$.

Перекиси ненасыщенных жирных кислот выявляли по прописи, изложенной в руководстве [9]. Для выявления типов коллагена применяли иммуногистохимические методы.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования слизистой оболочки показали, что у всех групп больных ХБ, проработавших от 5 до 10 лет и выше, структурной перестройке подвергается покровный эпителий, для которого в 30% случаев характерна его десквамация, в 25% случаев – базально-клеточной пролиферация и в 45% случаев – метаплазия в многослойный плоский (рис. 1). Отмечено малое количество гиперплазированных с гиперфункцией дистрофически измененных бокаловидных клеток. Базальная мембрана утолщена. Изменения в собственной пластинке слизистой характеризуются выраженной воспалительной инфильтрацией лимфоцитоподобными клетками, умеренным отеком, запускованием микроциркуляторного русла, в соединительной ткани нарастает синтез коллагена III типа, идентифицированного по иммуно-гистохимической реакции, являющегося свидетелем усиления склерозирования слизистой оболочки бронхов.

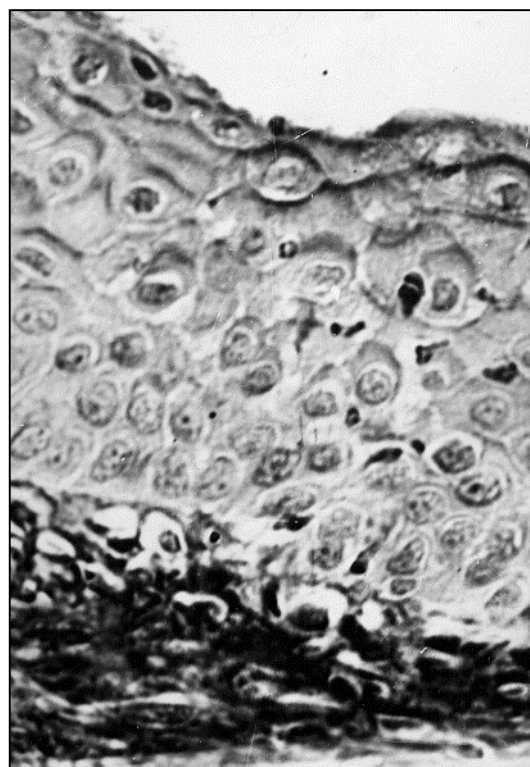


Рис. 1. Слизистая оболочка среднедолевого бронха человека. Хронический обструктивный бронхит. Пациент проработал в зоне угледобычи свыше 10 лет. Метаплазия эпителиального пласта, уплотненные клетки расположены в верхних слоях. Окраска альциановым голубым по Сидмену. Увеличение 40х10.

При растровом электронномикроскопическом исследовании было отмечено, что подавляющее большинство мерцательных клеток лишены ресничек. С поверхности эпителиальный пласт выглядит «облысевшим». Отмечается нарушение связи между клетками эпителия.

При проведении реакции сульфид-серебро на суммарное присутствие тяжелых ионов металлов было установлено, что на поверхности эпителиальных клеток обнаруживается диффузное скопление зерен, содержащих ионы тяжелых металлов. По мере увеличения стажа работы у лиц, занятых в угледобыче, реакция на суммарное выявление ионов тяжелых металлов становится чрезвычайно интенсивной и диффузно выраженной (рис. 2).

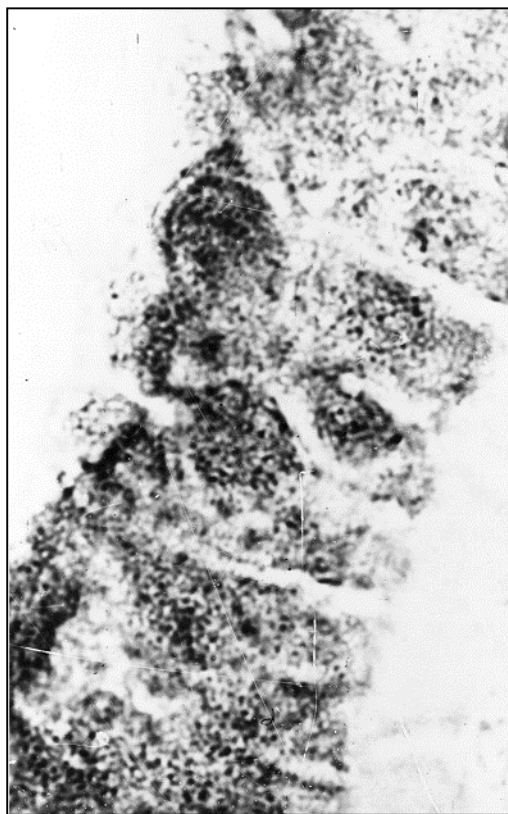


Рис. 2. Слизистая оболочка среднедолевого бронха человека. Пациент проработал в зоне угледобычи свыше 10 лет. Эпителиальный пласт диффузно пропитан пылью, содержащей ионы тяжелых металлов. Реакция сульфид-серебро по Тимму. Увеличение 10х90.

При выявлении отдельных ионов металлов, крайне агрессивно действующих на тканевые компоненты слизистой бронхов, было отмечено, что на поверхности мембран, а также в цитоплазме эпителиальных клеток обнаруживается интенсивная реакция на присутствие ионов цинка, никеля, кобальта. Следует отметить, что чем дольше находился пациент в условиях угледобычи, тем выше была реакция эпителия на присутствие ионов этих металлов, следы которых начинали выявляться также в межклеточном веществе подлежащей соединительной ткани.

Угольная пыль, содержащая ионы тяжелых металлов, оказывает токсическое воздействие на обменные процессы в тканях слизистой оболочки бронхов. Прежде всего следует отметить резкое

увеличение активности процессов перекисного окисления липидов. Гистохимическими методами это четко подтверждается: по мере нарастания деструктивных процессов в эпителии слизистой оболочки интенсивность процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран усиливается, в эпителии и в собственной пластинке слизистой отмечается интенсивная реакция на содержание перекисей жирных кислот. Гистохимическое изучение окислительного фермента СДГ показало, что у больных ХБ, не занятых в угледобыче активность энзима довольно высока во всех тканевых компонентах слизистой оболочки бронха, в то время как у больных ХБ, занятых в угледобыче, активность СДГ снижена в большей степени в эпителиальной (рис. 3) и мышечной тканях.

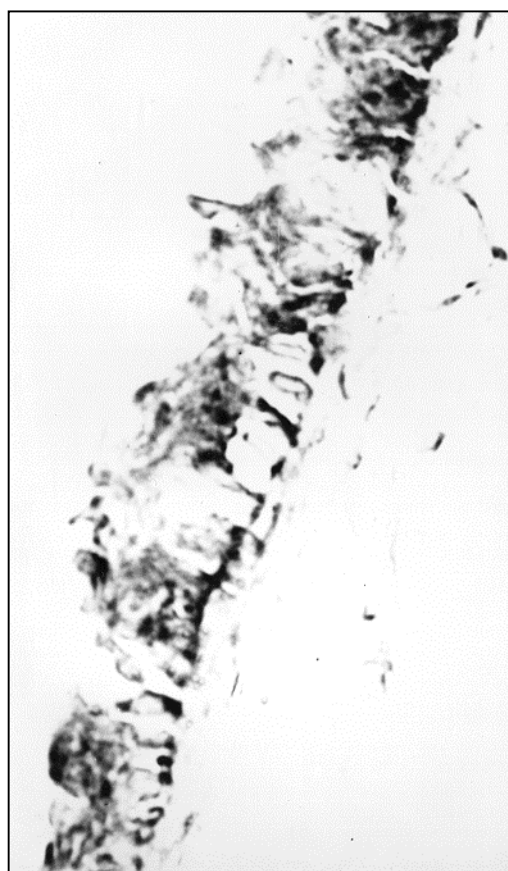


Рис 3. Слизистая оболочка среднедолевого бронха человека. Пациент проработал в зоне угледобычи свыше 10 лет. Активность сукцинатдегидрогеназы в эпителиальных клетках слизистой резко снижена. Реакция по Шелтон-Шнейдеру. Увеличение 40х10.

При изучении активности НАДФН-диафоразы, которая, как известно, является маркером НО-синтазы, нами отмечено, что по сравнению с лицами, не занятыми в угольной промышленности, где активность энзима не выражена, у больных ХБ, работающих в угольной промышленности, отмечается усиление активности фермента, главным образом, в эпителиальной и мышечной тканях. Повышенная активность энзима наблюдается также в

рецепторных нервных приборах и чувствительных нервных волокнах, локализующихся в значительном количестве в соединительной ткани (рис. 4) и особенно в гладкой мускулатуре.

Изучение мембранного фермента АЦ показало, что его активность в рецепторных нервных структурах и одиночных нервных проводниках особенно высока у лиц, не занятых в угледобыче, а у людей, работающих в угольной промышленности, активность АЦ низкая. Фермент сохраняется в единичных нервных волокнах, нередко выявляющихся штрих-пунктиром, и в дезентигрированных чувствительных нервных окончаниях (рис. 5).



Рис. 4. Слизистая оболочка среднедолевого бронха человека, страдающего хроническим бронхитом. Наибольшая активность НАДФН-диафоразы в сенсорном нервном приборе (стрелка) собственной пластинки слизистой, умеренная - в клетках эпителиального пласта. Реакция на НАДФН-диафору по Д.Э.Коржевскому. Увеличение 90х7.



Рис. 5. Слизистая оболочка среднедолевого бронха человека, проработавшего в угольном разрезе свыше 5 лет. Хронический обструктивный бронхит. Деструкция рецепторного прибора собственной пластинки слизистой. Реакция на АЦ. Увеличение 90х7.

Добавление в инкубационную среду активаторов фермента (адреналина, гистамина, серотонина) приводило к заметному усилению активности АЦ в сенсорных структурах. Особенно высокая активность фермента наблюдалась при использовании серотонина, гистамина, реже адреналина.

Согласно нашим данным, снижение активности СДГ в мерцательных клетках бронхиального эпителия свидетельствует о том, что ионы тяжёлых металлов подавляют энергетические процессы в клеточных элементах. Более того, энергетические процессы в мерцательных клетках и активность аденилатциклазы ингибируются, вероятно, продуктами перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, в избытке накапливающихся при токсическом воздействии ионов металлов. Учитывая, что включенные в мембрану ионы металлов усиливают перекисное окисление липидов в мембране и цитоплазме клеток, следует полагать, что при этом меняется метаболическая среда в клетках и происходит блокада энергетического цикла. Следует учесть и тот факт, что в сенсорных нервных приборах бронхиального эпителия повышается активность НАДФН-диафоразы, локализованной с синтазой оксида азота, которая в свою очередь способствует резкому повышению в тканях концентрации окиси азота. В то же время повышенный синтез NO нарушает микроциркуляцию в слизистой (отек стенки бронха, гиперемия) и вызывает констрикцию гладких мышц вследствие подавления продукции Т-хелперами-1 γ -интерферона и увеличения количества Т-хелперов-2 и цитокинов, таких как интерлейкин-4 (важного для экспрессии IgE) и интерлейкин-5 (играющего критическую роль в привлечении эозинофильных гранулоцитов в дыхательные пути). При взаимодействии NO и супероксидного аниона (O_2^-), продукта частично восстановленного кислорода при воспалении, образуется пероксинитрит ($ONOO^-$), способный повреждать клеточные элементы слизистой оболочки бронхов и вызывающий разрушение белков и липидов клеточных мембран, повреждающий эндотелий сосудов, увеличивающий агрегацию тромбоцитов, участвующий в процессах эндотоксемии [12]. В силу этих обстоятельств происходит нарушение работы мукоцилиарного аппарата бронхиальных путей, а затем наступают деструктивные изменения в эпителии слизистой оболочки. Нарушение трофики эпителиального пласта слизистой приводит к выраженному процессу слушивания реснитчатых и бокаловидных клеток, а в оставшемся мерцательном эпителии снижается активность окислительно-восстановительных и энергетических процессов. Вследствие токсического воздействия ионов металлов снижается энергетика и в сенсорных нервных структурах, нарушается обмен цАМФ, усиливается перекисное окисление липидов мембран, увеличивается ионная проницаемость последних.

Таким образом, наши исследования показывают, что угольная пыль токсично действует непосредственно на тканевые компоненты: эпителиальную и мышечную ткань, сенсорные нервные окончания слизистой оболочки бронхиальных путей, вызывая нарушение липидного обмена клеточных мембран и усиление перекисного окисления липидов, снижение активности окислительно-восстановительных и энергетических процессов в клетках. На фоне ее действия развивается хроническое склерозирующее воспаление, приводящее в последующем к обструкции бронхов и раку легкого. Причем эти изменения более

выражены у лиц занятых в угледобыче, нежели у людей, не связанных с ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б. Т. Патогенез профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экология.- 1994.- №5-6.- С. 1-8.
2. Величковский Б. Т. Основные патологические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экология.- 1999.- №8.- С. 20-27.
3. Воронцова Е. И., Соколов В. В., Галкина К. А. Борьба с силикозом.- М., 1982.- С. 106-114.
4. Войнов В. А. Актуальные вопросы патогенеза хронических неспецифических заболеваний легких в связи с факторами экологии, новые подходы к их профилактике и терапии // Актуальные проблемы пульмонологии.- Ленинград, 1991.- С. 28-34.
5. Гайер Г. Электронная гистохимия: Пер. с нем.- М.: Мир, 1974.- 448 с.
6. Донец И. К. Влияние пылевой нагрузки на развитие пневмокониоза у проходчиков угольных шахт Донбасса // Гиг. труда и проф. заболевания.- 1986.- №2.- С. 10-12.
7. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР/ М.Т.Луценко, С.С.Целуйко, В.П.Самсонов и др. - Благовещенск, 1990.- С. 30-74.
8. Коржевский Д.Э. Определение активности НАДФН-диафоразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности // Морфология.- 1996.- Т.109, №3.- С. 76-77.
9. Лилли Р.Д. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: Пер. с англ.- М.: Мир, 1969.- 646 с.
10. Луценко М. Т., Красавина Н. П. Морфофункциональная характеристика слизистой трахеи при воздействии на организм низких температур // Гистофизиология дыхательной системы при адаптации организма к низким температурам. - Благовещенск, 1983.- С. 6 -36.
11. Луценко М. Т., Перельман Ю. М., Дэвис Е. А. и др. Влияние экологических техногенных факторов на характер течения НЗЛ // Экологические аспекты пульмонологии: Тез. докл. науч.-практ. конф.- Благовещенск, 1994.- С. 10-11.
12. Мотавкин П.А., Зуга М.В. Окись азота в регуляции легочных функций // Морфология.- 1998.- Т.114, №5.- С. 99-111.
13. Рыжавский Б.Я. Активность аденилатциклазы в надпочечниках эмбриона человека // Проблемы эндокринологии.- 1979.- №1.- С. 28-30.
14. Чекунова М.П., Минкина Н.А., Суворов И.М. Профессиональная патология при воздействии металлов.- М.: Медицина, 1981.- С. 24-29.
15. Чекунова М. П., Фролова А. Д. Современные представления о биологическом действии металлов // Гиг. и сан.- 1986.- №12.- С. 18-21.
16. Чумаков А. А., Бойкова С. П., Попкова А. М. и др. Морфологические исследования бронхиальных биоптатов при хроническом бронхите до и после лечения //Арх. патол.- 1995.- Т. 57, №6.- С. 21-24.



УДК 616.24:616-008:612.217

Н.А.Капустина

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЁГКИХ

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме диагностики и лечения функциональных нарушений дыхательных мышц у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рассматриваются электрофизиологические методы исследования (электромиография) и медикаментозные, физические, основные и вспомогательные методы коррекции, направленные на восстановление функциональных возможностей организма.

SUMMARY

N.A.Kapustina

FUNCTIONAL STATE DISTURBANCE CORRECTION OF RESPIRATORY MUSCLES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Works of Russian and foreign authors on the problem of diagnostics and treatment of respira-

tory muscle function disturbances in patients with COPD. Electrophysiological methods of investigation (electromyography), as well as different correction methods are reviewed.

Лечение нарушений функционального состояния дыхательных мышц является сложной задачей медицины. Успех лечения зависит от вида, степени нарушения, обратимости процесса. Существующие методы коррекции включают в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные.

Немедикаментозные методы коррекции

К немедикаментозным методам коррекции относятся:

1. Дыхательные тренажеры, создающие инспираторное сопротивление дыханию - инспираторный резистивный тренинг (ИРТ) [19, 33].
2. Нормобарическая гипоксическая стимуляция (НГОС) [4, 19].
3. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [13, 34].