

*Ю. Г. Мотин, Н. В. Лель, А. В. Лепилов*

## **НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕСТРОЙКИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ ОСТРЫХ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ**

С целью определения особенностей перестройки крупных и дренируемых бронхов при острых абсцессах и гангрене легких проведено патоморфологическое исследование бронхобиоптатов и тканей легкого 151 пациента. Показано определенное расхождение результатов эндоскопического и морфологического исследований. При острых гнойно-деструктивных заболеваниях легких ассоциированными изменениями крупных бронхов являются преимущественно катаральная и склерозирующая формы хронического бронхита. Они способствуют нарушению дренажной функции бронхов и предшествуют развитию гнойно-деструктивных заболеваний легких.

### **Введение**

Внешнее дыхание и газообмен, основные функции легких, осуществляются на основе взаимодействия воздухопроводящего и респираторного отделов. Проведенные за последние годы клинико-морфологические исследования показали, что характер и течение острых гнойно-деструктивных заболеваний легких (ГДЗЛ) во многом определяется реактивностью макроорганизма [1–3]. Иницирующий патологический процесс инфекционный агент действует относительно непродолжительный период времени, и именно нарушения в системе бронхиальной проходимости и (или) микроциркуляторного русла определяют особенности и варианты течения ГДЗЛ.

Основу поражения респираторного отдела легких составляют альтерация азрогематического барьера и развитие пневмосклероза; воздухопроводящего отдела – повреждение бронхиального эпителия, нарушение процессов его регенерации и дифференцировки, склероз слизистой оболочки бронхов.

Большое значение в патогенезе ГДЗЛ придается состоянию бронхиального дерева [4], особенно морфофункциональной характеристике бронхиального эпителия [5]. Исследования D. J. Ravníc et al. [6] показали изменения бронхиальной микроциркуляции в ответ на воспаление в респираторном отделе легкого. Взаимодействие воздухопроводящего и респираторного компартментов легких наиболее ярко проявляется в условиях компенсации функций, нарушенных патологическим процессом [7]. Известна роль бронхиального компартмента как мощной дренажной системы, предохраняющей легкое от интраканаликулярного распространения патологического процесса [7, 8].

Фибробронхоскопия позволяет оценить степень выраженности и характер воспалительных изменений слизистой [9], осуществить ряд лечебных манипуляций: дренирование, санацию абсцесса [10]. В настоящее время различают четыре эндоскопические формы бронхита при ГДЗЛ: катаральный, гнойный, атрофический и дренажный гнойный [9].

В условиях развития острых абсцессов или гангрены легких в бронхиальной системе возникает сложный комплекс морфологических изменений, сочетающий в себе воспалительные, дистрофические, склеротические и компенсаторно-приспособительные процессы. Воспалительный процесс захватывает

вает покровный эпителий, базальную пластинку, мышцы, бронхиальные железы, хрящи, волокнистые структуры соединительной ткани.

В этой полиморфной реакции согласно Г. И. Непомнящих [7] отмечается одна важная закономерность: степень поражения крупных бронхов наименьшая, по направлению к дистальным отделам она усиливается и достигает наибольшей выраженности в мелких бронхах и бронхиолах. Эпителиальный покров слизистой оболочки крупных бронхов всегда сохраняется, некротические бронхиты обнаруживаются, когда крупный бронх является дренирующим и вовлекается в процесс по контакту.

В этих условиях перспективным является выявление общих закономерностей структурной реорганизации бронхов различного калибра. Их определение позволит судить об особенностях развития деструктивных процессов в бронхиальной системе с учетом специфических изменений, развивающихся при ГДЗЛ [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение патоморфологических особенностей состояния бронхиального дерева у больных острыми абсцессами и гангреней легких.

### **Материал и методы**

Для оценки структурной перестройки крупных бронхов при острых абсцессах и гангрене легких проведено морфологическое исследование бронхиальных биоптатов крупных бронхов 35 пациентов в возрасте от 32 до 65 лет с острыми абсцессами без секвестрации (28 больных), острыми абсцессами с секвестрацией (4 больных) и гангреней легких (3 пациента). С целью определения особенностей перестройки дренирующих бронхов исследовали ткани легкого 116 больных (операционный и аутопсийный материал) в возрасте от 24 до 80 лет с острыми абсцессами и гангреней легких. У большей части из них наблюдались острые абсцессы легких одно- и двусторонней локализации (69 пациентов), острый абсцесс с секвестрацией был выявлен у 28 человек, гангрена легкого у 19 больных.

Срезы тканей толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином Вейгерта, импрегнировали серебром по методу Гордона-Свита, ставили ШИК-реакцию. Для оценки процессов фибринообразования и фибриностабилизации использовали окраску на фибрин по MSB-методу [11]. Для определения биосинтетической активности и общей функциональной жизнеспособности клеток применяли полихромную методику окраски сафранином-О (Т) по А. Н. Яцковскому [12].

Для определения экспрессии коллагена IV типа и подопланина использовали метод двойной непрямой иммунофлюоресценции. В качестве первичных использовали моноклональные антитела к коллагену IV типа (С-1926, «Sigma», разведение 1:100), поликлональные антитела кролика к подопланину (Р-5374, «Sigma», разведение 1:10). В качестве вторичных антител для визуализации коллагена IV типа использовали Texas-Red-меченые антитела (XR-9770, «ProSci», разведение 1:20), для визуализации подопланина – FITS-меченые антитела (F-9887, «Sigma», разведение 1:1000). Для флюоресценции использовали фильтры: filter set 00 (BP 530-585), filter set 09 (BP 450-490), Carl Zeiss.

Морфометрические исследования проводили с использованием графических пакетов ImageJ 1.34 и AxioVision 3.1.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы SigmaStat 3.10 (Systat Software, Inc., США). Результаты работы представлены в виде значений  $\bar{X}$  (средняя арифметическая)  $\pm m$  (ошибка средней).

Оценку межгрупповых различий проводили по U-критерию Манна-Уитни или критерию Холма-Сидака при нормальном распределении признака и равенстве дисперсий, сравнение качественных признаков – с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi$ ). За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Согласно данным эндоскопического исследования в 45,7 % случаев (16 больных) определялись отек и гиперемия слизистой бронхов различной степени выраженности, слизистая или гнойная мокрота в просвете, в ряде случаев – деформирующие изменения бронхов, у 4 больных – атрофия слизистой. В 11,4 % случаев визуально определялась анемия слизистой бронхов, сосудистый рисунок не прослеживался. Эндоскопическое обследование 5 больных (14,3 %) показало дренаж гноя без каких-либо воспалительных изменений слизистой бронхов. У 28,6 % пациентов (10 больных) слизистая оболочка бронхиального дерева была без особенностей и соответствовала нормальной эндоскопической картине.

При патоморфологическом исследовании биоптатов крупных бронхов в 37,1 % случаев (у 13 из 35 больных) обнаружена картина катарального бронхита, в 34,3 % – катарально-склерозирующего бронхита, у 10 пациентов (28,6 %) выявлена морфологическая картина склерозирующего бронхита. При этом в 45,7 % случаев преобладали гиперпластические реакции слизистой оболочки, а в 14,3 % дистрофически-атрофические.

Важно отметить, что у тех больных, где визуально слизистая оболочка была без изменений, исследование материала, взятого с помощью биопсии, выявило преобладание дистрофически-атрофических процессов.

Покровный бронхиальный эпителий крупных бронхов на большем протяжении имел многорядный цилиндрический характер с признаками выраженной гиперплазии базальных (17,1 % случаев) или очаговой гиперплазии бокаловидных (28,6 % случаев) клеток.

Дистрофические изменения покровного многорядного эпителия в виде нарушения реснитчатого окаймления, увеличения межклеточных пространств отмечались в 68,6 % случаев (рис. 1). Определялись довольно многочисленные межэпителиальные лейкоциты, а также дезинтеграция клеток эпителиального пласта с образованием межэпителиальных полостей (60 % наблюдений), заполненных остатками некротизированных клеток.

Наблюдались обширные очаги некроза эпителиоцитов с последующей их десквамацией и обнажением базальных клеток (65,7 % наблюдений).

В 11,4 % наблюдений (4 пациента) отмечались изменения многорядного реснитчатого эпителия по типу плоскоклеточной метаплазии.

Функциональную активность сохраняли  $26,8 \pm 4,32$  % клеток эпителиального пласта. В отдельных случаях определялось гнездное снижение функциональной активности эпителиальных клеток.

Базальная мембрана была нерезко утолщена (утолщение носило неравномерный характер, в среднем  $4,82 \pm 0,16$  мкм), а в отдельных случаях значи-

тельно утолщена (до 15–20 мкм) и гомогенизирована. Подэпителиальная инфильтрация характеризовалась небольшой интенсивностью и очаговым характером. Клеточный состав был представлен макрофагами, гистиоцитами, лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами. Склеротические изменения собственной пластинки отмечались в 62,9 % наблюдений. Подслизистая основа была рыхлая, с явлениями отека.

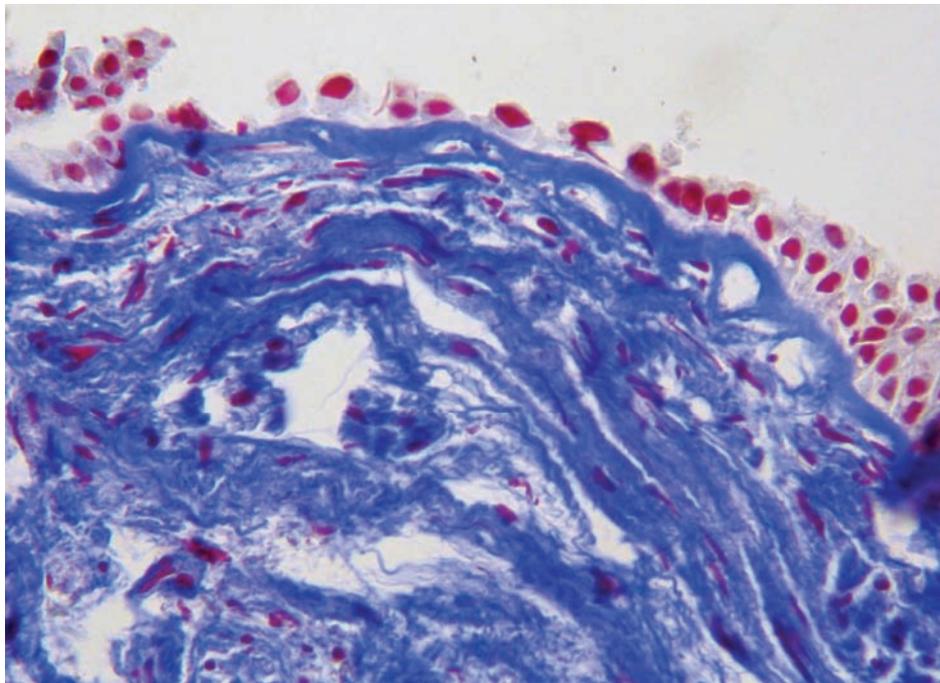


Рис. 1 Острый абсцесс легкого. Бронхиобиоптат нижнедолевого бронха. Обнажение базальных клеток, увеличение межклеточных пространств. Окраска MSB.  $\times 400$

В просвете бронхов, непосредственно связанных с полостью острой гнойной деструкции (дренирующие бронхи), определялись слущенные эпителиоциты. Реснитчатое окаймление было нарушено. Наблюдались выраженные дистрофические изменения покровного эпителия. Расстояние между базальными клетками было увеличено. Количество glanduloцитов варьировало от практически полного отсутствия до умеренного количества. Часть бронхов имела гиперплазированный эпителий с участками плоскоклеточной метаплазии. Базальная мембрана была умеренно склерозирована, утолщена, местами частично оголена. Отмечалась выраженная клеточная реакция собственной пластинки и подслизистого слоя бронхов (рис. 2). Обращает на себя внимание, что у больных острыми абсцессами легких в собственной пластинке было много клеточных элементов (преимущественно макрофагов, лимфоидных и гистиоидных элементов) и небольшое количество нейтрофильных гранулоцитов, в то время как у больных гангреной легких в воспалительных клеточных инфильтратах преобладали нейтрофильные гранулоциты.

В собственной пластинке слизистой и подслизистой основе было увеличено количество микрососудов, в просвете последних наблюдались фибриновые тромбы. Определялись дезориентированные гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой (рис. 3).

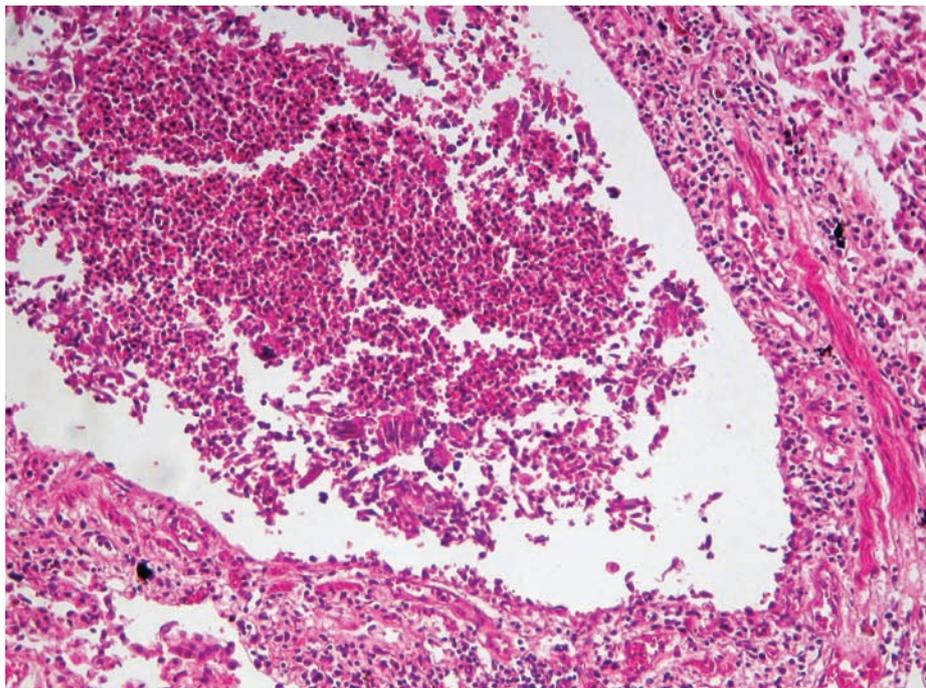


Рис. 2 Дренирующий бронх. Случивание эпителия с расположением слущенных клеток в просвете бронха. Полиморфноклеточная инфильтрация собственной пластинки, фибриново-эритроцитарные тромбы в просвете сосудов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

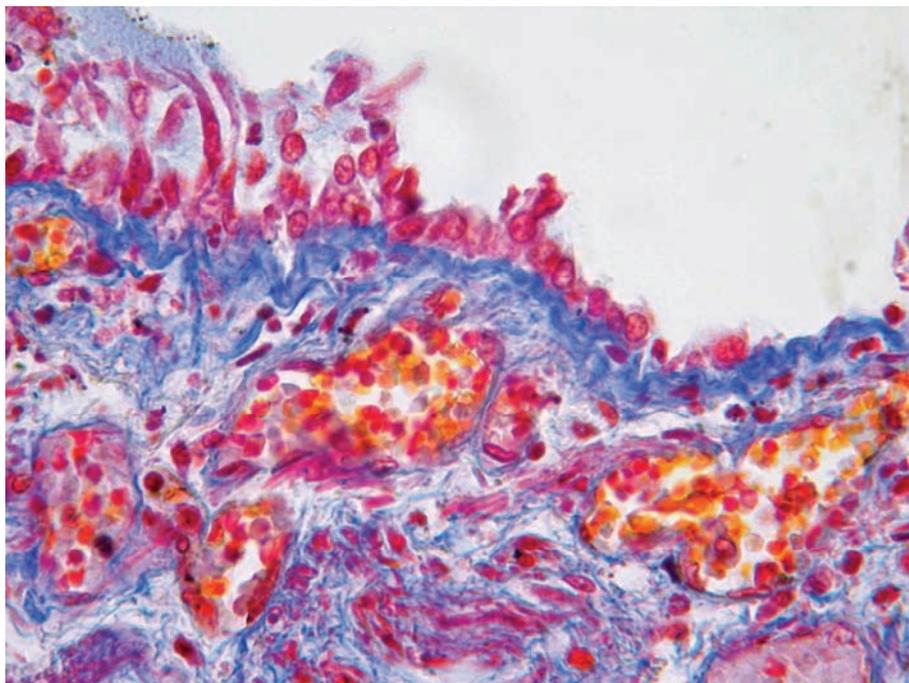


Рис. 3 Гангрена легкого. Полнокровие сосудов собственной пластинки, фибриново-эритроцитарные тромбы. Хаотичное расположение миоцитов и коллагеновых волокон. Окраска MSB.  $\times 400$

Иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену IV типа позволило выявить нарушения структурной организации базальных мембран эндотелия кровеносных сосудов в виде расщепления и деструкции. Хорошо визуализировались лимфатические микрососуды подслизистой: по размеру они были несколько меньше кровеносных, имели тонкую стенку, просвет был деформирован (рис. 4). Четко просматривались участки слущенного лимфатического эндотелия, иногда практически по всей окружности лимфатического сосуда. Слущенные клетки, как правило, располагались в просвете сосуда.

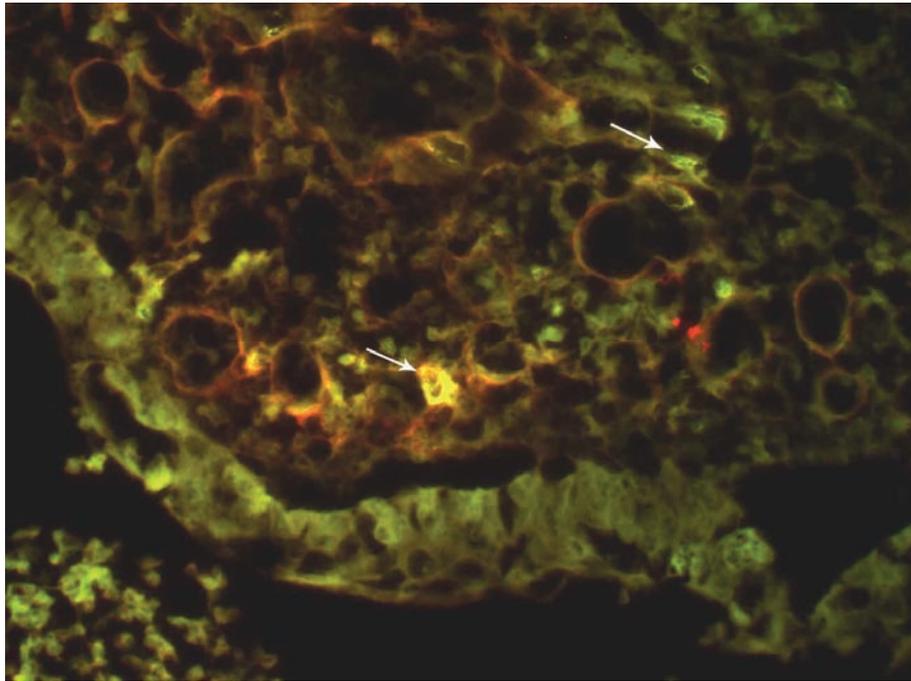


Рис. 4 Гангрена легкого. Нарушение эпителиальной выстилки бронха. Расширение кровеносных и лимфатических микрососудов, слущивание эндотелия лимфатических микрососудов (стрелки). Двойная непрямая иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа (красная иммунофлуоресценция) и подоплатин (зеленая иммунофлуоресценция).  $\times 400$

### **Заключение**

В случаях острых гнойно-деструктивных заболеваний легких довольно часто видимая при бронхоскопии неизменная слизистая бронхиального дерева или отсутствие видимых воспалительных изменений слизистой не могут служить показателем сохранения слизистой оболочкой бронхов присущих функциональных качеств.

При острых абсцессах и гангрене легких в крупных бронхах определяются ассоциированные воспалительные изменения с преобладанием катарального и склеротического бронхита, которые, опережая во времени развитие острых гнойно-деструктивных заболеваний легких, в свою очередь, оказывают негативное влияние на дренажную функцию бронхиального дерева. В покровном эпителии бронхов преобладают дистрофические изменения, ого-

ление базальных клеток, дезинтеграция эпителиоцитов и увеличение межклеточных пространств, пролиферация бокаловидных клеток и гнездное изменение функциональной активности эпителиоцитов.

Как и следовало ожидать, непосредственно дренирующие бронхи поражаются патологическим процессом гораздо сильнее, вплоть до полного лизиса стенки бронха в фокусе гнойной деструкции. В покровном эпителии определяется слущивание клеток, оголение базальной мембраны и в большинстве случаев малое количество бокаловидных клеток, отмечаются дистрофические изменения. В собственной пластинке и подслизистой основе наблюдается полнокровие микрососудов с частым блокированием просвета фибрином, а также большое количество клеточных инфильтратов с преобладанием при острых абсцессах легких мононуклеаров, а при гангрене легких – нейтрофильных гранулоцитов.

### *Список литературы*

1. Морфоструктурные варианты клеточно-стромальных взаимодействий в очаге деструкции при острых абсцессах и гангрене легкого в связи с процессами фибринообразования и фибриностабилизации / Я. Н. Шойхет, А. В. Лепилов, Ю. Г. Мотин [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 75–81.
2. **Лепилов, А. В.** Острый абсцесс и гангрена легкого: патоморфологические варианты и фибринообразование / А. В. Лепилов, Ю. Г. Мотин, А. П. Бочкарев // Вестн. Российского университета дружбы народов. – 2007. – № 6. – С. 241–245. – (Медицина).
3. Factors Predicting Mortality of Patients With Lung Abscess / B. Hirshberg, M. Sklair-Levi, R. Nir-Paz [et al.] // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 746–750.
4. Неспецифические заболевания легких у лиц, занятых в угольной промышленности в экстремальных условиях Дальневосточного региона / М. Т. Луценко, Е. А. Дывис, В. Б. Приходько [и др.] // 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1994. – С. 829.
5. **Непомнящих, Г. И.** Прижизненная патологоанатомическая диагностика и прогноз хронических воспалительных процессов в легких / Г. И. Непомнящих, Л. М. Непомнящих // Архив патологии. – 1990. – № 2. – С. 30–35.
6. The murine bronchopulmonary microcirculation in hapten-induced inflammation / D. J. Ravnicek, M. A. Konerding, J. P. Pratt [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 133. – P. 97–103.
7. **Непомнящих, Г. И.** Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких / Г. И. Непомнящих. – М. : Издательство РАМН, 2005. – 384 с.
8. **Сильвестров, В. П.** Хронический бронхит / В. П. Сильвестров // Клиническая медицина. – 1990. – № 10. – С. 105–111.
9. Бронхопульмонология / Г. И. Лукомский, М. Л. Шулуток, М. Г. Винер [и др.]. – М. : Медицина, 1982. – 400 с.
10. Применение длительной трансназальной катетеризации в лечении больных с абсцессом легкого / А. А. Овчинников, М. В. Филиппов, В. А. Герасимова [и др.] // Грудная хирургия. – 1986. – № 4. – С. 45–49.
11. Клиническая анатомия вен нижних конечностей в норме и при тромбообразовании / В. А. Шкурупий, А. В. Лепилов, Ю. А. Высоцкий [и др.]. – Новосибирск : Лада, 2003. – 280 с.
12. **Яцковский А. Н.** Метод оценки функциональной активности клеточных ядер / А. Н. Яцковский. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 1. – С. 76–79.