

Патологическая анатомия хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: сходства и различия

А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

В статье описаны макро- и микроскопические изменения респираторной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Представлены морфологические сходства и различия этих двух заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, патологическая анатомия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) характеризуются синдромом бронхиальной обструкции, связанным с разными вариантами воспаления в бронхах и ткани легкого. Согласно определениям, представленным в международных клинических рекомендациях, ХОБЛ – неуклонно прогрессирующее заболевание дистальных отделов бронхиального дерева, развивающееся в ответ на действие патогенных частиц и газов и характеризующееся продуктивным неспецифическим воспалением в период ремиссии и экссудативным воспалением в период обострения, которое приводит к частично обратимому ограничению воздушного потока с вторичным изменением ацинуса; БА – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором задействованы тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты и которое характеризуется повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке, кашлем, особенно ночью и/или ранним утром; эти симптомы сопровождаются распространенной вариабельной обратимой обструкцией бронхиального дерева, разрешающейся спонтанно или под влиянием лечения [1, 2]. Таким образом, преимущественно нейтрофильное воспаление при ХОБЛ вызывает частично обратимую бронхиальную обструкцию, которая неуклонно прогрессирует даже на фоне современной терапии, а преимущественно эозинофильное воспаление при БА вызывает полностью или почти полностью обратимую бронхиальную обструкцию, которая может разрешаться даже при отсутствии лечения. Вместе с тем интенсивность воспаления, а также его клеточные и молекулярные характеристики изменяются в процессе прогрессирования этих заболеваний [3, 4].

НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Андрей Львович Черняев – профессор, зав. отделом патологии.

Мария Викторовна Самсонова – докт. мед. наук, зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии.

Цитологические изменения в дыхательных путях при ХОБЛ и БА

Перечисление морфологических различий этих заболеваний можно начать с **характера мокроты**. При БА мокрота в большинстве случаев носит слизистый характер, который при присоединении респираторной инфекции может на непродолжительное время меняться на слизисто-гнойный. В цитогамме индуцированной мокроты у больных БА в 1,5–3 раза увеличивается доля эозинофилов.

При ХОБЛ мокрота носит слизистый, слизисто-гнойный или гнойный характер с преобладанием на ранней стадии заболевания альвеолярных макрофагов (особенно у курильщиков в цитогамме индуцированной мокроты), а на более поздней стадии или при обострении – полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) (табл. 1).

В цитогамме **бронхиального и бронхоальвеолярного смывов** (БС и БАС) при ХОБЛ в периоды обострений, как и при БА, могут встречаться единичные эозинофилы, но при этом более значимо увеличивается количество ПЯЛ [5, 6]. По доле ПЯЛ в цитогамме БАС и БС можно судить об активности воспаления в бронхах (см. табл. 1). Выделяют три степени активности воспаления при ХОБЛ: минимальную, при которой доля ПЯЛ колеблется в пределах 4–19%, умеренную – с долей ПЯЛ 19–30% и высокую – с долей ПЯЛ более 30% (см. табл. 1) [7].

Особого внимания заслуживает фенотип ХОБЛ, называемый в последнее время “ХОБЛ с БА”, который характе-

Таблица 1. Цитологические изменения индуцированной мокроты БС и БАС при ХОБЛ и БА (в %)

Клетки	Индуцированная мокрота		Бронхоальвеолярный лаваж	
	БА	ХОБЛ	БА	ХОБЛ
Макрофаги	67 ± 4	35 ± 2	79–90	10–85
Нейтрофилы	26 ± 3	62 ± 2	0,2–3,9	7,0–95,0
Эозинофилы	6 ± 2	2 ± 1	1–8	0–3
Лимфоциты	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,3	7–16	3–10

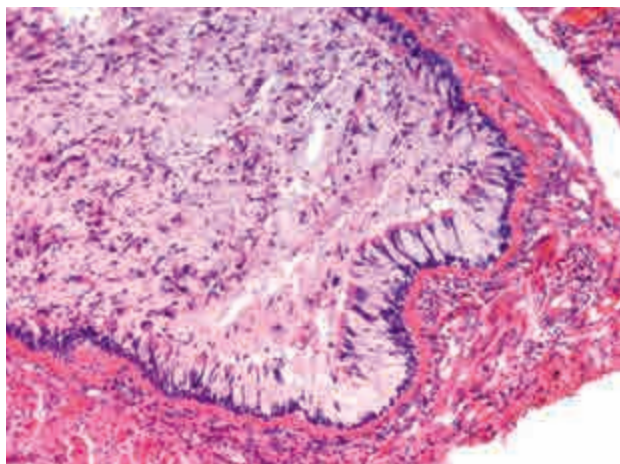


Рис. 1. Стенка бронха при БА: выраженная бокаловидно-клеточная гиперплазия эпителия, просвет бронхов заполнен секретом с примесью эозинофилов и десквамированного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

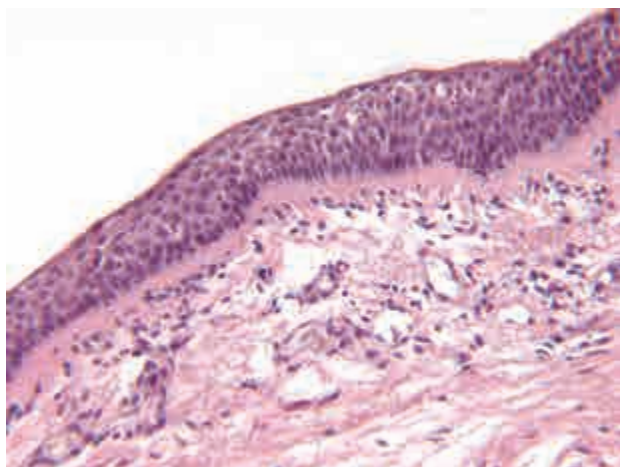


Рис. 2. Стенка бронха при ХОБЛ: плоскоклеточная метаплазия и умеренная дисплазия бронхиального эпителия, отек собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

ризуется более полной, чем у большинства больных ХОБЛ, обратимостью бронхиальной обструкции, более выраженной эозинофилией мокроты и более значительным клиническим эффектом от лечения ингаляционными глюкокортикостероидами.

Цитологические изменения индуцированной мокроты БС и БАС при ХОБЛ и БА приведены в табл. 1 [8].

Результаты гистологических исследований

По данным бронхобиопсий при ХОБЛ и БА вне обострения, изменения эпителиального пласта и стенки бронха носят диффузный мозаичный характер, и степень выраженности воспаления увеличивается по мере уменьшения калибра бронха, достигая своего максимума в терминальных бронхиолах [9].

В эпителии долевого, сегментарного и субсегментарного бронхов при ХОБЛ и БА обнаруживается бокаловидно-клеточная гиперплазия (катаральный бронхит). В то же время при БА встречается десквамация пластов бронхиального эпителия в просвет бронхов. При ХОБЛ кроме бокаловидно-клеточной гиперплазии встречаются участки базально-клеточной пролиферации, плоскоклеточной метаплазии, атрофии эпителия и участки дисплазии различной степени выраженности (слабая, умеренная, выраженная). Для БА такие изменения менее характерны, но возможны у курящих больных БА.

У больных БА при гистологическом исследовании в расширенных просветах бронхов определяются слизистые пробки, пласты слущенного эпителия с примесью нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, иногда встречаются кристаллы Шарко–Лейдена. В сохраненном эпителии увеличено количество бокаловидных клеток (рис. 1). В межприступном периоде в просвете бронха обнаруживаются клетки десквамированного эпителия, тельца Креола, ассоциации нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.

Базальная мембрана бронхов, состоящая из ретикулярного и базального слоев, при ХОБЛ оказывается неравномерно утолщенной, преимущественно за счет базального слоя, тогда как толщина ретикулярного слоя обычно не отличается от нормы или незначительно увеличена.

При БА базальная мембрана почти полностью оголена за счет массивной десквамации бронхиального эпителия, неравномерно утолщена до 5–10 мкм, что в 1,5–2,5 раза больше нормы (см. рис. 1) за счет гиалиноза. В ней часто видны отдельные проходы, перпендикулярные к просвету бронха, и очаговая резорбция некоторых участков. В настоящее время считают, что это результат воздействия эозинофильного катионного и основного щелочного белков эозинофилов. По данным иммуноморфологических исследований, в утолщенных участках базальной мембраны повышена концентрация γ -глобулинов, коллагенов II, III, IV типов, фибронектина, продуцируемого пролиферирующими фибробластами; выявляется диффузное пропитывание сывороточным альбумином и фибриногеном. Большинство исследователей считают, что утолщение базальной мембраны при БА связано с отложением иммунных комплексов [10–12].

В **подслизистом слое** при ХОБЛ можно увидеть незначительное количество $CD68^+$ -макрофагов, $CD8^+$ -лимфоцитов и плазматических клеток, умеренное количество ПЯЛ и недегранулированных эозинофилов [13]. В стенках хрящевых бронхов в силу их строения инфильтрация, как правило, выражена умеренно (рис. 2), не распространяется за пределы адвентициальной оболочки и никогда не принимает форму панбронхита. Однако следует помнить, что при обострении ХОБЛ выраженность инфильтрации подслизистого слоя значительно повышается. В мембранозных бронхах из-за отсутствия в них адвентициальной оболочки инфильтрация может распространяться за пределы бронхиальной стенки и приводить к развитию пневмонии [9].

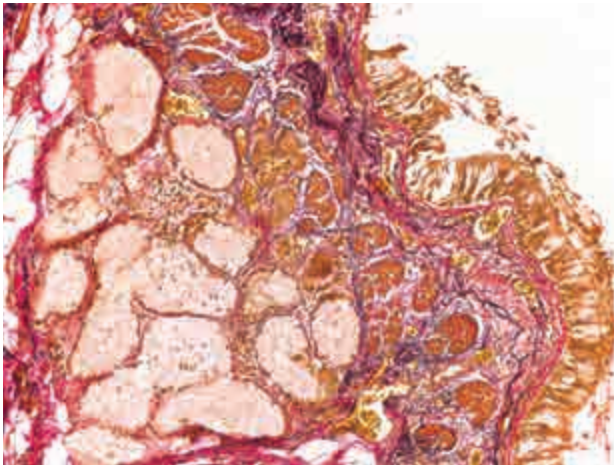


Рис. 3. Стенка бронха: бокаловидно-клеточная гиперплазия эпителия, неравномерное утолщение эластических волокон подслизистого слоя, гипертрофия желез. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$.

Для ХОБЛ характерна гиперплазия и гипертрофия желез подслизистого слоя в долевых, сегментарных и субсегментарных бронхах с переполнением просветов бронхов секретом. Этот процесс сопровождается гиперплазией слизистых и уменьшением количества серозных клеток, а также расширением протоков желез (рис. 3). В подслизистом слое обнаруживают массивные лимфоидные инфильтраты, окружающие железы, вплоть до образования фолликулов, что особенно выражено у курильщиков [14].

При БА также увеличивается количество бокаловидных клеток (рис. 4). При обострении в стенке бронха выявляют инфильтраты, состоящие преимущественно из эозинофилов, расположенных вокруг посткапиллярных венул (рис. 5). Капилляры собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистого слоя расширены и резко полнокровны (см. рис. 5), при этом наблюдается выраженный отек стромы.

В **мышечной оболочке** подслизистого слоя бронхов при ХОБЛ выявляется гипертрофия и гиперплазия миоцитов. В миоцитах бронхиол по мере прогрессирования ХОБЛ уменьшается количество гранул гликогена и сначала развивается гипертрофия, которая в последующем, как правило, сменяется атрофией, что приводит к экспираторному коллапсу бронхов [9]. В некоторых наблюдениях пролиферация миофибробластов способствует резкому утолщению и склерозу стенок бронхиол, значительно суживая их просвет и повышая сопротивление их стенок.

Данные о состоянии мышечной оболочки при БА противоречивы: часть авторов сообщают о гипертрофии и дистрофии миоцитов, однако при морфометрическом исследовании их объемная плотность зачастую не отличается от контрольных значений, что связано с выраженным отеком стенки [15]. В межприступном периоде состояние мышечной оболочки не всегда одинаковое; часто наблюдаются гипертрофия и контрактуры мышечных клеток, однако это не постоянный признак. Иногда встречаются мышечные клетки в состоянии зернистой или жировой дистрофии [10, 12].

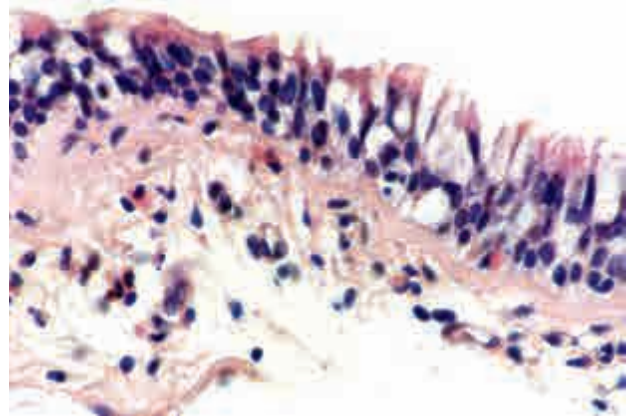


Рис. 4. Биоптат бронха при БА: неравномерное утолщение базальной мембраны, эозинофилы в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Со стороны **сосудов** при ХОБЛ наблюдается ангиоматоз собственной пластинки слизистой оболочки бронхов, ветви легочной артерии претерпевают значительные изменения в виде пролиферации интимы, ее фиброэластоза, что приводит к резкому сужению просветов (рис. 6). Подобные изменения при тяжелом течении ХОБЛ происходят и в бронхиальных артериях стенок хрящевых бронхов. В артериолах обнаруживается мускуляризация стенок с сужением просветов. При тяжелом течении ХОБЛ выявляется пролиферация и фиброэластоз ветвей легочных вен. В последующем развивается легочное сердце, которое при ХОБЛ встречается в 28,9–100,0% наблюдений [16]. При БА сосуды всех калибров практически не изменены.

В **крупных хрящевых бронхах** при ХОБЛ происходит деструкция хрящевых пластинок, вплоть до их полной атрофии и/или замещения костной тканью (рис. 7). При БА

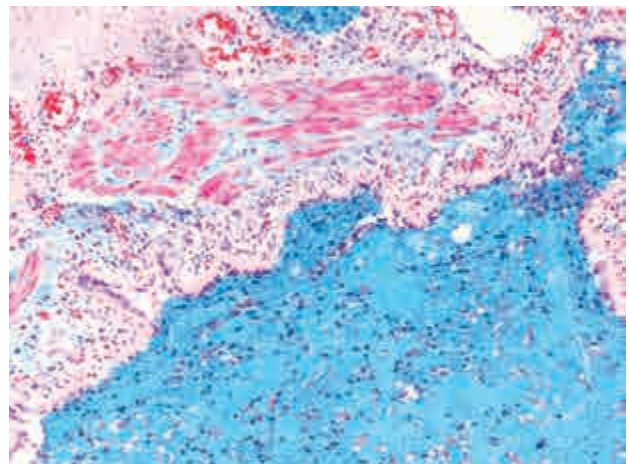


Рис. 5. Стенка бронха при БА: секрет в просвете бронха, неравномерное утолщение базальной мембраны, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки, полнокровие расширенных сосудов. Окраска по Крейбергу. $\times 100$.

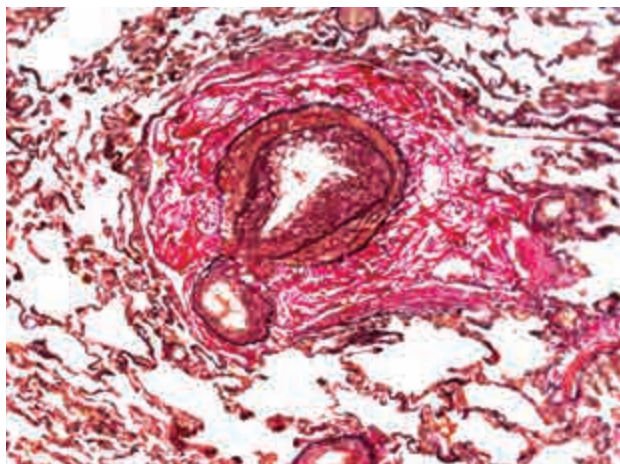


Рис. 6. Ветвь легочной артерии: фиброэластоз интимы, неравномерное утолщение мышечного слоя. Окраска по Ван-Гизону. $\times 200$.

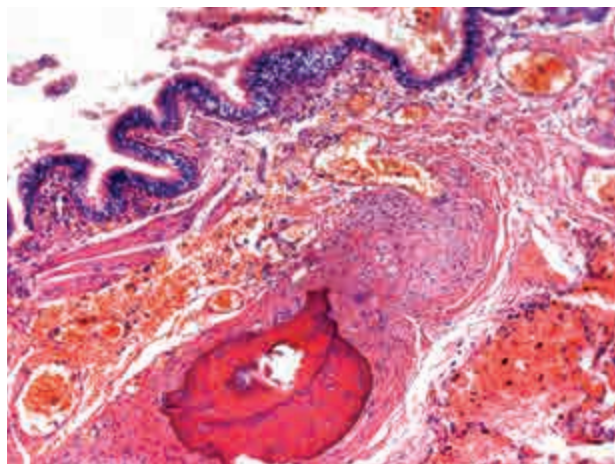


Рис. 7. Стенка бронха при ХОБЛ: дистрофия и частичное окостенение хрящевой пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

подобные изменения хрящевых пластинок практически отсутствуют, а если и встречаются, то у пациентов в старческом возрасте.

В стенках **терминальных бронхиол** при ХОБЛ наблюдается лимфоидная инфильтрация, гипертрофия мышечной оболочки, в период обострения в просветах бронхиол выявляется детрит с ПЯЛ (рис. 8). Для БА характерен эозинофильный бронхиолит с появлением секрета, десквамированного эпителия, инфильтрации бронхиальных стенок эозинофилами, плазматическими и тучными клетками (рис. 9).

Все описанные изменения бронхиальной стенки при ХОБЛ и БА отмечаются как при обострении, так и при стабильном течении этих заболеваний, с разной степенью выраженности, в зависимости от активности воспалительного процесса. При ХОБЛ в отличие от БА изменения стенок бронхов и бронхиол носят необратимый характер.

При ХОБЛ в той или иной степени выражено повреждение **легочной ткани**, осуществляющей газообменную функцию. В периферической ткани легких обязательным компонентом ХОБЛ является эмфизема (рис. 10). Все современные классификации эмфиземы базируются на морфофункциональном строении легких, в основе которого лежит функциональная единица – ацинус, включающая респираторные бронхиолы трех порядков, альвеолярные ходы, мешочки и открывающиеся в их просвет альвеолы [17, 18]. Выделяют 4 основных типа эмфиземы:

- 1) центрилобулярная (центриацинарная, проксимально-ацинарная);
- 2) панлобулярная (панацинарная, генерализованная);
- 3) локализованная – локальная (буллезная, дистально-ацинарная, парасептальная);
- 4) перифокальная (иррегулярная, парацатрициальная).

При морфометрическом исследовании легких было выявлено уменьшение площади альвеолярной поверхности при панлобулярной и центрилобулярной эмфиземе. Для

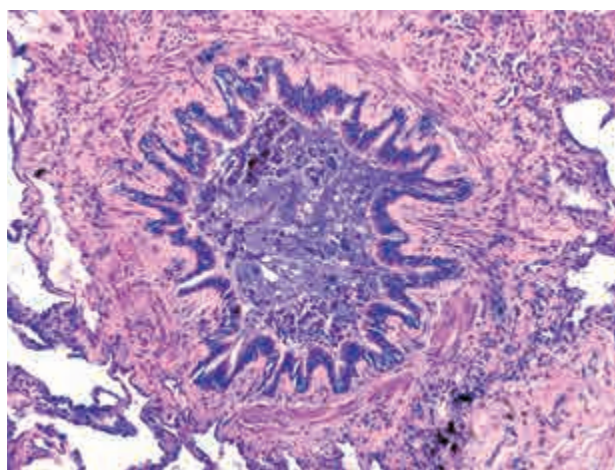


Рис. 8. ХОБЛ: обструкция слизию просвета бронхиолы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

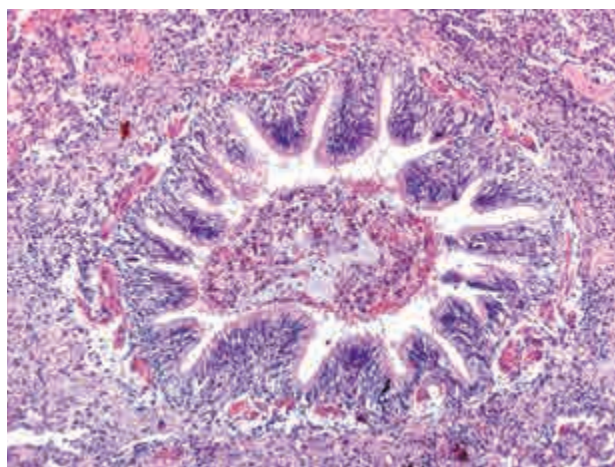


Рис. 9. Эозинофильный бронхиолит при БА: лимфо-эозинофильная инфильтрация эпителия, собственной пластинки, секрет в просвете с наличием макрофагов и эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

эмфиземы типично расширение альвеолярных ходов и мешочков при одновременном уплощении полостей альвеол и снижении суммарной альвеолярной поверхности до 75% [18]. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между увеличением диаметра альвеол и снижением площади альвеолярной поверхности.

В периферической легочной ткани определяется выраженное расширение респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол, иногда внутриальвеолярный и интерстициальный отек. В просветах альвеол обнаруживается небольшое количество альвеолярных макрофагов и эозинофилов.

Результаты аутопсийных исследований

Причинами смерти больных ХОБЛ являются легочно-сердечная недостаточность при декомпенсации легочного сердца, хроническая дыхательная недостаточность и ее сочетание с острой дыхательной недостаточностью у больных с бронхопневмонией, коллапс легких при развитии пневмоторакса. При БА причинами смерти являются язвенные кровотечения при лечении системными глюкокортикостероидами, внезапная сердечная смерть при передозировке β_2 -агонистов, в редких в настоящее время случаях – астматический статус.

При **аутопсии умерших больных ХОБЛ** слизистая оболочка бронхов может быть слегка гиперемированной, набухшей, усиливается ее продольная складчатость, в просветах бронхов всех калибров (чаще при обострении процесса) увеличивается объем густой вязкой слизи, имеющей цвет от прозрачного светлого (при серозном катаре) до зеленого или зеленовато-коричневого (при гнойном катаре). На разрезе легких стенки сегментарных и субсегментарных бронхов оказываются утолщенными за счет отека и склероза, имеют белесоватый или слегка синюшный цвет и выступают над поверхностью разреза, напоминающая срезанные “пеньки” или “гусиные перья”. Местами обнаруживается истончение стенок бронхов или сужение их просветов. Слизистый или гнойный секрет может обтурировать просвет бронхов всех калибров.

В легочной ткани при ХОБЛ, как правило, имеет место различная степень выраженности эмфиземы легких. Буллезная эмфизема в виде тонкостенных полупрозрачных пузырей диаметром от 1 до 10 см может встречаться во всех сегментах легких (рис. 11). При обострении ХОБЛ могут выявляться фокусы бронхопневмонии различных размеров с поражением одного или нескольких сегментов, чаще в нижних долях, а также долевая бронхопневмопневмония. Терминальные бронхиолы на разрезе легких неразличимы, если в них не содержится гнойный секрет [19, 20].

Макроскопически у умерших больных ХОБЛ могут наблюдаться разной степени выраженности отек легких, геморрагические, организованные желто-серые или нагноившиеся в центре инфаркты, инфарктная пневмония, обтурирующие просветы сосудов тромбы и тромбоэмболы,

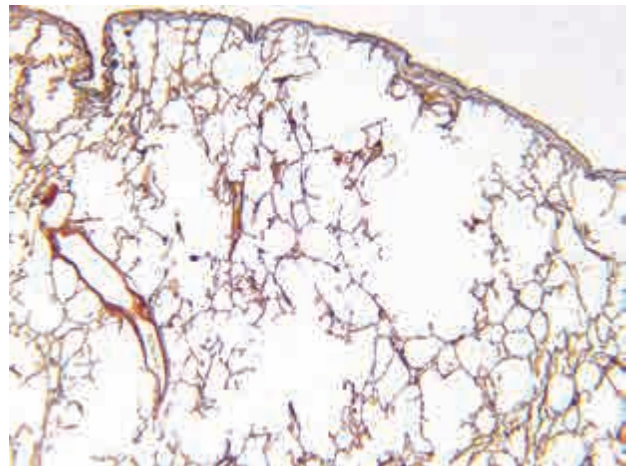


Рис. 10. Подплевральная центриацинарная эмфизема легких. Окраска по Ван-Гизону. $\times 25$.

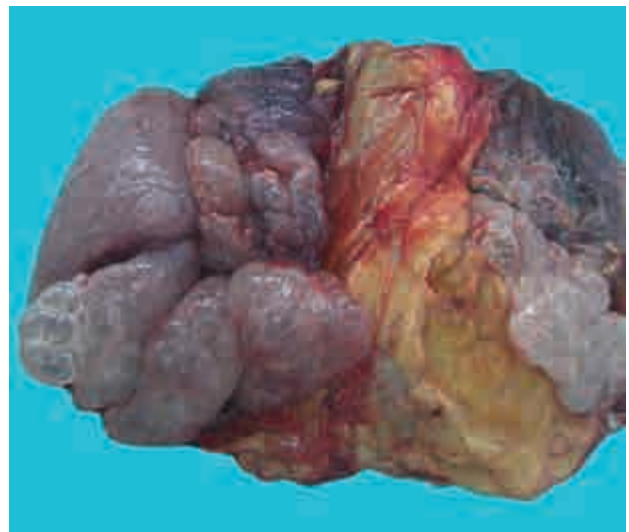


Рис. 11. Макропрепарат легкого. Буллезная эмфизема легких.

часть из которых может быть плотно спаяна с интимой сосуда. Считается, что при ХОБЛ образование тромбов “на месте” может происходить вследствие повреждения интимы сосуда (эндотелия), связанного с повышением давления в системе легочной артерии и выраженной гипоксией (гипоксемией). Если у больных ХОБЛ тяжелого течения имеет место выраженная вторичная легочная артериальная гипертензия, то в интима крупных ветвей появляются атеросклеротические бляшки.

При БА наиболее полные морфологические данные о состоянии бронхов и легочной ткани были получены при аутопсиях больных, умерших на высоте астматического приступа. При этом макроскопически выявлялось острое вздутие легких: легкие заполняли всю грудную полость; очень часто на поверхности легких были видны отпечатки ребер, а высота стояния диафрагмы определялась, как правило, на уровне VI ребра. Поверхность легких обычно окрашена в бледно-розовый цвет, а на разрезе – в темно-

Таблица 2. Патогистологические, цитологические и молекулярные различия ХОБЛ и БА [13]

Признак	БА	ХОБЛ
Обструкция дыхательных путей	Непостоянная	Прогрессирующее ухудшение функции легких
Патолого-анатомические признаки	Острое вздутие легких, слизистые пробки в бронхиолах, отсутствие эмфиземы	Избыточная продукция секрета в бронхах, бронхиолит, эмфизема
Мокрота	Эозинофилия, тельца Креола, кристаллы Шарко–Лейдена, спирали Куршмана	Макрофаги, при обострении соотношение нейтрофилы : макрофаги 2 : 1
Эпителий	Десквамация, оголение базальной мембраны, бокаловидно-клеточная гиперплазия	Бокаловидно-клеточная гиперплазия, базально-клеточная пролиферация, плоскоклеточная метаплазия, атрофия, дисплазия
Ретикулярная базальная мембрана	Гомогенное утолщение, гиалиноз	Как правило, не утолщена
Стенки бронхов	Выраженный отек, фиброз обсуждается	Умеренный отек, фиброз в стенках бронхов, бронхиолах и стенках альвеол
Гладкие мышцы	Гипертрофия в крупных бронхах и бронхиолах	Гипертрофия и атрофия в бронхиолах
Подслизистые железы	Гиперплазия (гистохимически – муцин не изменен)	Гиперплазия и гипертрофия с увеличением в секрете количества гликопротеидов
Клеточная инфильтрация	Преобладают CD4 ⁺ Т-клетки, эозинофилы (EG2 ⁺) с дегрануляцией, тучные клетки. При тяжелой форме – ПЯЛ	Преобладают CD8 ⁺ Т-клетки, CD68 ⁺ -макрофаги, тучные клетки, в отдельных наблюдениях эозинофилы без дегрануляции, при тяжелой форме – ПЯЛ
Цитокины	Генная экспрессия ИЛ-4 + ИЛ-5	ИЛ-4, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Обозначения: ИЛ-4, ИЛ-5 – интерлейкины-4, -5.

красный или серо-красный. В некоторых наблюдениях выявлялось утолщение стенок бронхов, выступающих над поверхностью разрезов. Практически все генерации бронхов вплоть до респираторных бронхиол были заполнены густыми серовато-желтыми и белесоватыми стекловидными слепками бронхиального секрета, которые выдавливались в виде тонких “червячков”. Слизистая оболочка бронхов почти на всем протяжении была гиперемирована. Иногда имела место картина отека легких [20, 21].

Патолого-анатомические, цитологические и молекулярные различия ХОБЛ и БА приведены в табл. 2 [13].

Таким образом, патологическая анатомия ХОБЛ и БА имеет свои сходные черты и отличительные признаки.

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 // <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2011 // <http://www.ginasthma.org>
- Thurlbeck W.M. Thurlbeck's Chronic Airflow Obstruction / Ed. by W.M. Thurlbeck, A.M. Chung. 2nd ed. Hamilton, 1999.
- Pathology of Lung / Ed. by W.M. Thurlbeck, A.M. Chung. 2nd ed. N.Y., Stuttgart, 1995. P. 739–825.
- Saetta M. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. № 43. P. 109.
- Smith D.L., Deshazo R.D. // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 148. № 2. P. 523.
- Грובהва О.М. и др. // Пробл. туберкулеза. 1989. № 12. С. 7.
- Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас. 2-е изд. М., 2011.
- Есипова И.К., Алексеевских Ю.Г. // Арх. патол. 1994. № 4. С. 6.
- Laitinen L.A., Laitinen A. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. P. 488.
- Laitinen A. Epithelial Damage in Glucocorticoids and Mechanism of Asthma. Amsterdam, 1989. P. 215–229.
- Lundgren R. et al. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. P. 883.
- Jeffery P.K. // Thorax. 1998. V. 53. P. 129.
- Reid L. // Thorax. 1960. V. 15. P. 132.
- Dunnill M.S. Pulmonary Pathology. Edinburgh, 1982. P. 50–60.
- Halmagy D. // Ther. Hung. 1954. V. 2. P. 3.
- Kim W.D. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 144. P. 1385.
- Lamb D. // Respiratory Medicine / Ed. by R.A.L. Brewis et al. London, 1990. P. 497–507.
- Копьева Т.Н. и др. // Арх. патол. 1992. № 9. С. 5.
- Черняев А.Л., Жаворонков А.А. // Арх. патол. 1981. № 3. С. 60.
- Черняев А.Л. и др. // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1997. Т. 1. С. 10–51.