

Гистопатология ветвей легочных артерий при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование)

НИИ пульмонологии МЗ РФ, НИИ морфологии человека РАМН, РНЦХ

A.L.Chernyaev, Yu.S.Lebedin, K.S.Dulin, L.M.Mikhaleva, M.V.Samsonova, A.V.Vertikova, D.V.Bazarov

Histopathology of pulmonary artery branches in bronchial asthma and chronic obstructive lung disease (morphometric and immunohistochemical study)

Summary

Structural reconstruction of branches of the pulmonary artery was not seen in severe atopic asthma. Precapillary pulmonary hypertension with marked structural wall changes of small branches of the pulmonary artery, such as hypertrophy of intima and muscles, sclerosis of adventitia, as well as bronchiolitis and lung emphysema, were shown morphometrically and immunohistochemically in smokers with severe chronic obstructive lung disease. The thickening of the muscle layout was due to the increase in myofibroblast number.

Резюме

При тяжелой атопической бронхиальной астме не происходит структурной перестройки ветвей легочной артерии. При хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения у курильщиков наряду с бронхитом и эмфиземой легких развивается прекапиллярная легочная гипертензия с выраженными структурными изменениями стенок мелких ветвей легочной артерии в виде гипертрофии интимы и мышечного слоя и склероза адвентиции, доказанные морфометрически и иммуногистохимически. При этом утолщение мышечного слоя происходит преимущественно за счет увеличения числа миофибробластов.

Значительное число клинических и морфологических исследований посвящено дифференциальной диагностике 2 наиболее распространенных видов легочной патологии атопической (экзогенной) бронхиальной астмы (АБА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–3]. Существует большое число маркеров дифференциальной диагностики на клиническом, функциональном и молекулярном уровнях. Если в период обострения различить морфологически эти 2 заболевания достаточно просто, то в период ремиссии число патологоанатомических признаков значительно снижается [3]. В настоящее время основными отличительными признаками являются толщина базальной мембраны, в 2,5 раза большая при АБА, а также состав секрета желез подслизистого слоя и соотношение серозных и слизистых клеток в железах [4, 5]. Кроме того, считалось, что эозинофильная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов характерна только для АБА, однако в последнее время выяснилось, что при ХОБЛ они также присутствуют. Продолжает дискутироваться вопрос о наличии эмфиземы легких и легочного сердца при тяжелом течении АБА. Определение тяжести АБА основано только на клинико-функциональных показателях [6]. Однако большая часть исследователей

считает, что эмфизема легких и легочное сердце характерны только для ХОБЛ. При тяжелом течении АБА патологическая анатомия в основном описана у умерших на высоте астматического статуса. При этом макро- и микроскопически описаны изменения бронхов и респираторной ткани легких и в меньшей степени — сосуды системы легочной артерии [7, 8].

Цель исследования — изучить состояние ветвей легочной артерии при АБА и ХОБЛ с помощью гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследования.

Материал и методы

Были исследованы сосуды малого круга кровообращения 8 умерших с тяжелым течением АБА на высоте астматического статуса и 9 резецированных легких с буллезной эмфиземой легких у больных со среднетяжелой формой ХОБЛ. В последней группе все больные являлись курильщиками со стажем курения $18,2 \pm 2,5$ пачко-лет. Средний возраст составил у больных АБА 45 ± 6 лет, ХОБЛ — 54 ± 8 лет. Во всех наблюдениях оценивали макроскопическую картину легких. Для гистологического исследования бралось по 10 кусочков (по 3 кусочка субсегментарных бронхов и по 7 кусочков из респираторной

ткани). Кусочки ткани фиксировали в 10%-ном нейтральном, забуференном по Лилли, формалине в течение 2 сут. Приготавливали парафиновые блоки, с которых получали срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином. Иммуногистохимическим методом выявляли виментин (V) и актин гладких мышц (АГМ). Вычисляли индекс соотношения между V и АГМ для выявления доли миофибробластов в стенке артериолы. Проводили морфометрическое исследование артерий малого круга кровообращения с наружным диаметром 100–150 мкм. Точечным методом измеряли площадь всего сосуда, площадь просвета, интимы и меди, а также их долю в общей площади. Вычисляли отношение площади мышечной оболочки к площади просвета сосуда. В каждом наблюдении изучено в среднем 12 ± 2 сосуда. Обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики.

Результаты исследования

При макроскопическом исследовании легких умерших пациентов с АБА во всех наблюдениях имела место типичная картина, описываемая при астматическом статусе: острое вздутие легких, наличие светлых стекловидных пробок густой слизи от долевого до подплеврального бронха, стенки бронхов не выступали над поверхностью разрезов, имели место слабо выраженный диффузный пневмосклероз и умеренно выраженный отек легких. В видимых ветвях легочных артерий атеросклеротических бляшек не выявлено. При ХОБЛ в резецированных участках легких краевые или верхушечные буллезные пузыри диаметром

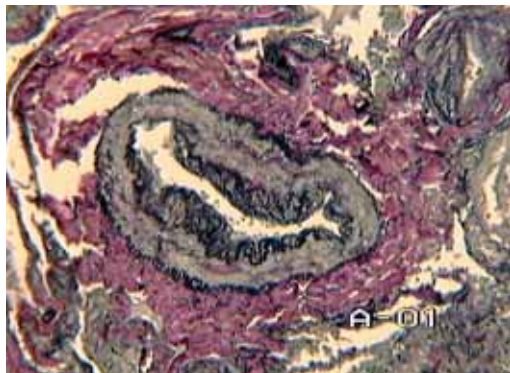


Рис. 1.

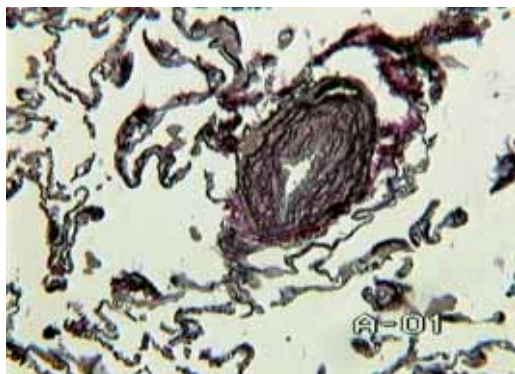


Рис. 2.

от 1 до 8 см, на разрезе — бронхи с утолщенными стенками, выступают над поверхностью разреза, просветы их в основном, пустые или содержали минимальное количество светлой жидкой светло-серой слизи. Пневмосклероз был выражен и носил диффузный и очаговый характер вблизи булл. В отдельных ветвях легочной артерии встречались фиброзные плоские атеросклеротические бляшки. При исследовании до операции функции внешнего дыхания обнаружены признаки обструкции и гиперинфляции. При ЭхоКГ — признаки умеренно-выраженного легочного сердца и повышение давления в легочной артерии до 41 ± 5 мм рт. ст. Во время операции удаляли 30 % одного легкого, как правило, верхушечные сегменты.

При гистологическом исследовании ни в одном наблюдении АБА не обнаружено значимого утолщения интимы и гипертрофии меди. Наблюдалось лишь расширение посткапиллярных венул стенок бронхов с наличием в просвете и периваскулярно значительного числа эозинофилов, в просветах бронхов детрит с примесью десквамированного пластами эпителия, большого числа эозинофилов, отек стенки бронхов с наличием большого числа эозинофилов и гипертрофией желез подслизистого слоя в хрящевых бронхах, утолщение базальной мембраны до $8,7 \pm 0,6$ мкм. При ХОБЛ признаки центрилобулярной эмфиземы и констриктивного бронхиолита. В артериолах при окраске пикрофуксином и фукселином имеют место утолщение интимы и гипертрофия мышечного слоя (рис. 1), из-за чего артериолы принимают вид сосудов замыкающего типа (рис. 2). Иммуногистохимически отношение V к АГМ составило при АБА $2,4 \pm 0,4$, при ХОБЛ этот показатель был достоверно больше и равнялся $5,9 \pm 0,6$, что свидетельствует о преобладании миофибробластов над миоцитами (рис. 3, 4).

При морфометрическом исследовании артериол выявлено достоверное уменьшение доли площади просвета при ХОБЛ до $30,4 \pm 1,9$ % (при АБА этот показатель был равен $62,8 \pm 1,6$ %). Доля площади интимы при ХОБЛ составила $8,4 \pm 0,7$ %, при АБА — $3,0 \pm 0,8$ %, и эти показатели достоверно различались между собой. Доля площади мышечного слоя при ХОБЛ равна $61,1 \pm 1,5$ % и была достоверно больше, чем при АБА ($27,6 \pm 0,9$ %). При оценке отношения площади мышечной оболочки к площади просвета было обнаружено, что при АБА оно составило $0,44 \pm 0,09$, а при ХОБЛ — $2,01 \pm 0,8$, и эти различия носили достоверный характер.

Заключение

При АБА, несмотря на тяжелое течение заболевания, патогистологически и морфометрически не было обнаружено существенных изменений артериол легочной артерии. При ХОБЛ имеет место сужение просвета сосудов за счет утолщения интимы, гипертрофии меди, где преобладают миофибробласты над миоцитами, о чем свидетельствует индекс отношения доли виментина к актину гладких мышц. Эти

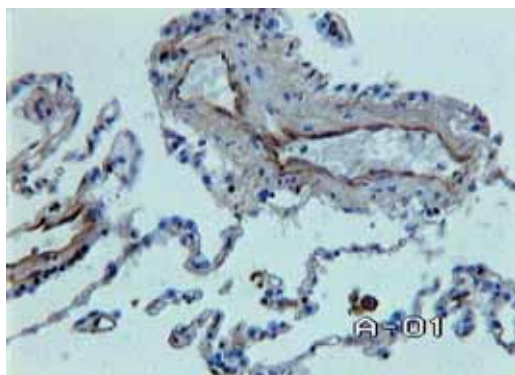


Рис. 3

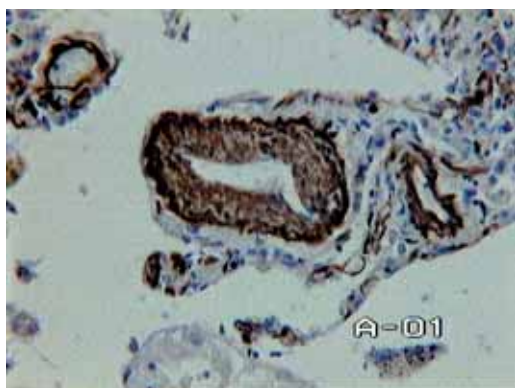


Рис. 4

изменения носят адаптационный характер и связаны с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений вследствие центрилобулярной и буллезной эмфиземы легких, что приводит к развитию прекапиллярной легочной артериальной гипертензии. Учен и тот факт, что все больные с ХОБЛ являются курильщиками, у которых, по данным литературы, и без хронического бронхита возникают изменения эндотелия и мышечного слоя сосудов. В связи с этим нельзя исключить, что сосудистый компонент играет очень важную роль в формировании ХОБЛ и легочной артериальной гипертензии.

Обсуждение

На основании собственных результатов показано, что при БА не происходит структурных изменений сосудов системы легочной артерии, что подтверждается отсутствием повышения давления в легочной артерии у этих пациентов. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, изучавших БА [9, 10].

При ХОБЛ описаны признаки вторичной прекапиллярной артериальной легочной гипертензии с последующим развитием легочного сердца [11, 12]. В то же время считается, что большинство больных ХОБЛ являются курильщиками, а само курение считают основным фактором развития неспецифического хронического воспаления в легких [2]. В оригинальном исследовании *S.Santos et al.* (2002) было показано, что у курильщиков без признаков патологии легких в стенках ветвей легочных артерий происходят утолщение интимы, гипертрофия мышеч-

ного слоя и склероз адвентиция, аналогичное изменения этих сосудов описаны при ХОБЛ легкой степени тяжести. Кроме того, авторы считают, что изменения в ветвях легочной артерии являются первичными по отношению к структурным изменениям бронхов и легочной ткани, подтверждая сосудистую теорию возникновения ХОБЛ. По нашему мнению, изменения сосудистой стенки или эндотелиальная дисфункция возникают и протекают параллельно с воспалительными изменениями в бронхах и стенках альвеол. Это подтверждается преобладанием миофибробластов над миоцитами в мышечной оболочке ветвей легочной артерии при нарушении вентиляционно-перфузионных отношений при уже сформированной центрилобулярной и буллезной эмфиземах легких, имевших место у обследованных нами больных ХОБЛ. Несомненно, что повреждение эндотелия продуктами сгорания табака при курении играет одну из ведущих ролей в развитии ХОБЛ.

Литература

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 1998.
3. Jeffery P.K. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001; 164: S28–S38.
4. Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы. В кн: Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 10–51.
5. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронических обструктивных заболеваний легких. В кн: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких.. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 1998. 366–400.
6. Fabbri L.M., Romahgoli M., Richeldi L., Olivieri D. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Monogr.* 2003; 8 (monogr. 23): 195–210.
7. Wagenvoort C.A., Moon W.J. Vascular disease. In: Dail D.A., Hammar C.D., eds. *Pulmonary pathology*. New York: Springer-Verlag; 1994. 985–1025.
8. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
9. Laitinen L.A., Robinson N.P., Laitinen A., Widdicombe J.G. Relationship between mucosal thickness and vascular resistance in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61: 2186–2193.
10. Jeffery P.K., Turato G., Saetta M. Pathology of asthma. *Eur. Respir. Monogr.* 2003; 8 (monogr. 23): 114–125.
11. Rahlf G. Chronic cor pulmonale. Weight and intraventricular volume of the right ventricle in chronic pulmonary disease. *Virchows Arch.* 1978; 378 (4): 273–286.
12. Naeije R., Garfmuller P. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Monogr.* 2004; 9 (monogr. 27): 121–204.

Поступила 02.02.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.248+616.24-036.12]-07:616.131-091.8