

УДК: 616-091.0+572.7+616.233+616.24-004

Малофій Л.С.

Морфологічні та морфометричні особливості бронхів і судин малого кола кровообігу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (II-III стадія) у фазі загострення та ремісії

Кафедра патоморфології та судової медицини (зав. каф. – проф. І.О.Михайлюк)

Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. У статті представлені морфологічні та морфометричні особливості основних змін в бронхах та кровоносних судинах малого кола кровообігу 80 хворих на ХОЗЛ II-III стадій у фазі загострення та ремісії. Результати дослідження показали, що структурно-морфологічні зміни слизової оболонки бронхів найбільш виражені у фазі загострення захворювання і характеризуються стоншенням епітелію зі зменшенням кількості рядів клітин, ділянками плоскоклітинної метаплазії епітелію, що відображають порушення процесів адаптації та погіршують перебіг та прогноз захворювання. У стінках артерій розвивається гіпертрофія медії, зустрічаються ділянки фібриноїдного некрозу, дистрофічні зміни гладких міоцитів, структурні перетворення зовнішньої і внутрішньої еластичних мембран у вигляді гіпереластозу. Проведене морфометричне дослідження стінки бронхів показало збільшення висоти епітелію та товщини його базальної мембрани, товщини власної пластинки слизової оболонки, діаметру залоз підслизового шару та товщини їх базальної мембрани.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхи, судини легень, морфометрія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Згідно із сучасними уявленнями причиною розвитку та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є куріння, забруднення навколишнього середовища, гострі респіраторні вірусні інфекції, генетичні фактори та ін. [3, 9]. ХОЗЛ, за даними різних авторів, у 80% випадків стають причиною смерті, а в 50% усіх захворювань бронхолегеневої системи – призводять до інвалідності хворих [6, 7, 10]. За останні роки з'явилося ряд морфологічних робіт, присвячених дослідженню хронічних захворювань органів дихання, які носять загальний, описовий характер, у них не проведено чітких співставлень із клінічним перебігом хвороби, особливо її стадіями, не враховані міжклітинні та міжтканинні взаємозв'язки в бронхах та судинах системи легеневої артерії [8, 11].

Мета дослідження. Встановити патоморфологічні зміни, міжтканинні і міжклітинні кореляційні показники тканинних і клітинних структур бронхів, паренхіми легень і судин малого кола кровообігу хворих на ХОЗЛ (II-III стадія) у фазі ремісії та загострення захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Морфологічні та морфометричні дослідження структурних компонентів легень проведено на гістологічному матеріалі 80 випадків хворих ХОЗЛ віком від 45 до 65 років. Контролем служили 25 випадків судово-медичної експертизи практично здорових чоловіків, які загинули від випадкових причин. Гістологічні мікропрепарати забарвлювали гематоксилином-еозином, трихромом за Массоном, ОЧГ в модифікації Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л., за Хартон, досліджували під мікроскопом Nikon Eclipse з цифровою камерою E 200 DS F11. Для морфометричного дослідження використовували комп'ютерну програму BioVision 4,0, яка дозволяє за кривизною бронхів (сегментарних, внутрішньолегневих, часточкових) та кровоносних судин визначити їх діаметр, товщину, площу тощо. Статистично визначали значення $M \pm m$, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Досліджено сегментарні, внутрішньолегеві та часточкові бронхи у фазі ремісії та загострення ХОЗЛ, з проведенням вимірювання в них висоти епітелію, товщини базальної мембрани епітелію, товщини власної пластинки слизової оболонки, діаметру залоз підслизового шару бронхів, товщини базальної мембрани залоз підслизового шару бронхів (табл. 1).

Мікроскопічно у фазі ремісії покривний епітелій стоншений зі зменшенням кількості рядів клітин та секретуючих келихоподібних клітин, зустрічаються ділянки метаплазії вільчастого епітелію в багатошаровий плоский та ділянки атрофії зі збереженням клітин базального шару, які розміщуються в один ряд (рис. 1, а, б). Отримані морфометричні показники підтверджують мікроскопічну картину, що відображається у достовірному вкороченні висоти епітелію слизової оболонки бронхів до 42,5 мкм, порівняно з контрольною групою, де аналогічний показник становив 57,7 мкм ($p < 0,001$).

У фазі загострення відзначається збільшення кількості келихоподібних клітин та колагенових волокон у власному шарі слизової оболонки хрящових бронхів. Волокна стають гіпертрофованими, зустрічаються ділянки, де вони втрачають свою структуру, стають гомогенними, формуючи зони гіалінозу. У субепітеліальному шарі візуалізуються поліморфноклітинні запальні інфільтрати, які складаються переважно з лімфоцитів, серед яких знаходимо плазматичні клітини (рис. 1, в, г). Зі зменшенням калібру бронхів спостерігається посилення запального процесу у зв'язку із стоншенням їх стінок та зменшенням товщини підслизового шару, що часто супроводжується розплавленням стінок дрібних бронхів та бронхіол, які не мають хрящової основи (рис. 1, в, г). Також спостерігається потовщення епітелію слизової оболонки крупних та середнього калібру бронхів до 104,7 мкм, що достовірно ($p < 0,001$) відрізняється від таких показників у фазі ремісії – 42,5 мкм та в контрольній групі – 57,7 мкм (табл. 1).

Отримані морфометричні показники базальної мембрани епітелію слизової оболонки бронхів показали, що її товщина у фазі ремісії захворювання збільшується в 1,5 рази і становить 7,2 мкм по відношенню до контрольної групи де такий показник дорівнює 4,6 мкм. Фаза загострення характеризується розвитком запального процесу і, як наслідок, вірогідним потовщенням базальної мембрани по відношенню до фазі ремісії та контрольної групи ($p < 0,001$) до 12,1 мкм. Подібні результати відзначалися під час дослідженні параметрів власної пластинки слизової оболонки. Так, у фазі ремісії її товщина складала 157,9 мкм, що вірогідно більше за показники, отримані в контрольній групі – 115,5 мкм

Таблиця 1. Морфометричні показники стану бронхів у хворих на ХОЗЛ (II-III стадія) у фазі ремісії та загострення

Об'єкт дослідження	ХОЗЛ фаза ремісії	ХОЗЛ фаза загострення	Контрольна група
Висота епітелію (мкм)	42,5±3,97 p** <0,01 p*** <0,001	104,7±3,21 p* <0,001 p*** <0,001	57,7±3,44 p* <0,001 p** <0,01
Товщина базальної мембрани епітелію (мкм)	7,2±0,22 p** <0,001 p*** <0,001	12,1±0,43 p* <0,001 p*** <0,001	4,6±0,39 p* <0,001 p** <0,001
Товщина власної пластинки слизової оболонки (мкм)	157,9±10,27 p** <0,001 p*** <0,01	265,8±20,23 p* <0,001 p*** <0,001	115,5±2,86 p* <0,01 p** <0,001
Діаметр залоз підслизового шару бронхів (мкм)	81,2±1,85 p** <0,001 p*** <0,001	102,6±3,22 p* <0,001 p*** <0,001	60,2±1,96 p* <0,001 p** <0,001
Товщина базальної мембрани залоз підслизового шару (мкм)	2,46±0,06 p** <0,001 p*** <0,001	3,84±0,16 p* <0,001 p*** <0,001	1,73±0,05 p* <0,001 p** <0,001

Примітка. Групи порівняння: * – ХОЗЛ, стадія ремісії; ** – ХОЗЛ, стадія загострення; *** – контрольна група

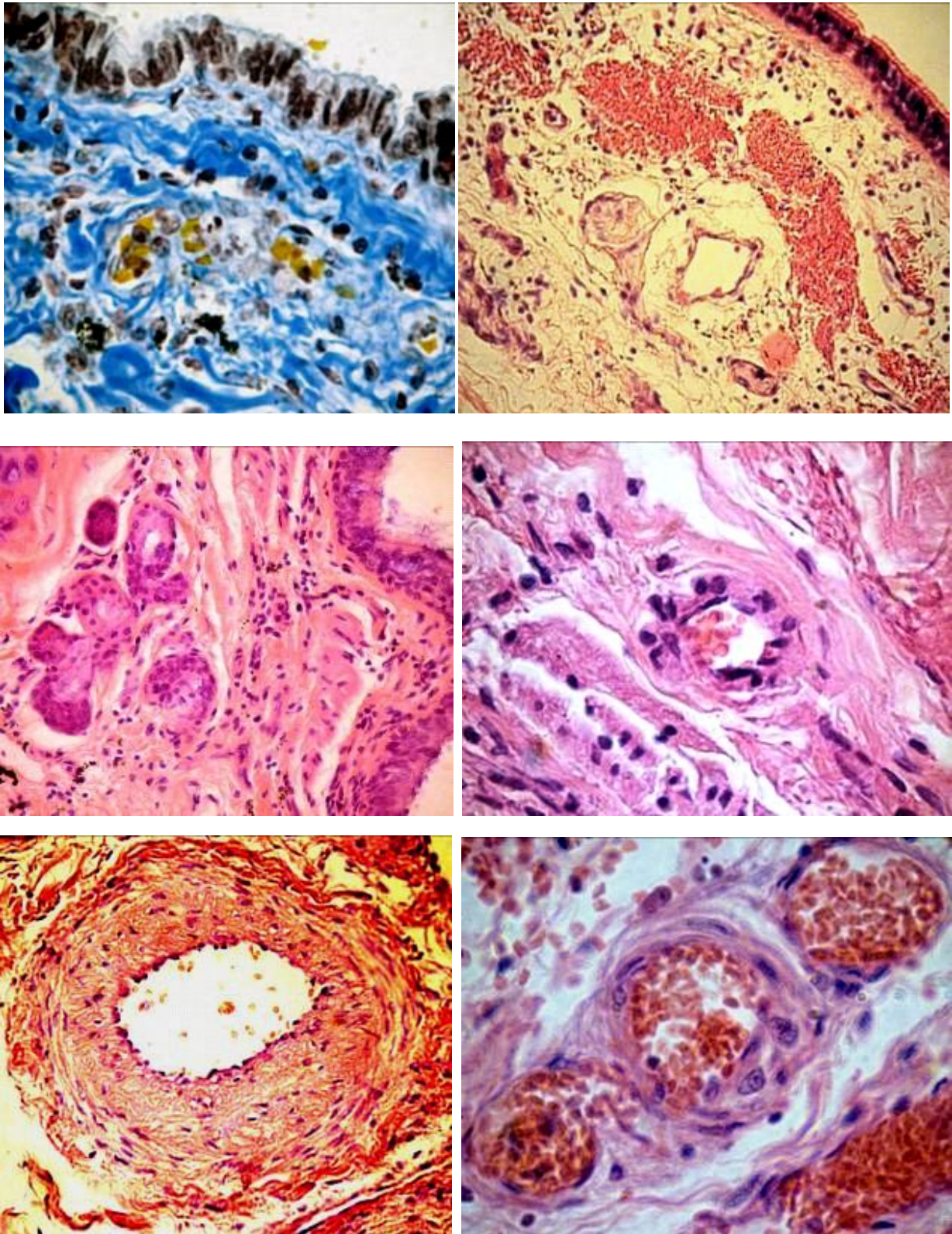


Рис 1. Патоморфологічні зміни легень при ХОЗЛ у фазі ремісії та загострення: а, б – набряк та гістолімфоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки, різке повнокрів'я кровоносних судин, вогнищеві крововиливи (фаза загострення), в, г – сплюснення епітелію та розширення кінцевих відділів залоз, спазм артеріол (фаза загострення), д, е – гіпертрофія стінки артерії та артеріоли, венозне повнокрів'я в стінці крупних бронхів при ХОЗЛ (фаза ремісії). Заб.: а-е – гематоксиліном-еозином. Зб.: а-е – ок. 10, об. 104 д – ок. 10, об. 20

Таблиця 2. Морфометричні показники стану артерій малого кола кровообігу у хворих на ХОЗЛ (II-III стадії) у фазі ремісії та загострення

Об'єкт дослідження	ХОЗЛ фаза ремісії	ХОЗЛ фаза загострення	Контрольна група
Sc (мкм ²)	2349,4±127,4 p** >0,05 p*** <0,001	2548,9±111,7 p* >0,05 p*** <0,001	1598,8±86,4 p* <0,001 p** <0,001
Sp (мкм ²)	764,5±38,6 p** >0,05 p*** <0,001	724,3±27,6 p* >0,05 p*** <0,001	1187,7±42,6 p* <0,001 p** <0,001
Sct (мкм ²)	1542,4±54,3 p** >0,05 p*** <0,001	1594,2±63,2 p* >0,05 p*** <0,001	427,5±36,3 p* <0,001 p** <0,001
Si (мкм ²)	523,9±22,8 p** >0,05 p*** <0,001	573,7±45,2 p* >0,05 p*** <0,001	84,6±38,4 p* <0,001 p** <0,001
Sm (мкм ²)	1053,4±41,5 p** >0,05 p*** <0,001	1127,7±38,6 p* >0,05 p*** <0,001	352,9±28,7 p* <0,001 p** <0,001
Dv	19,2±0,4 p** >0,05 p*** <0,001	17,4±0,9 p* >0,05 p*** <0,001	29,4±0,7 p* <0,001 p** <0,001
Dz	36,6±1,2 p** >0,05 p*** >0,05	38,3±1,1 p* >0,05 p*** <0,05	35,9±0,4 p* >0,05 p** <0,05
Ti	7,6±0,5 p** >0,05 p*** <0,01	8,1±1,3 p* >0,05 p*** >0,05	5,8±0,3 p* <0,01 p** >0,05
Tm	9,4±0,2 p** >0,05 p*** <0,001	10,2±1,4 p* >0,05 p*** <0,001	1,2±0,09 p* <0,001 p** <0,001
Tct	16,5±1,4 p** >0,05 p*** <0,001	18,3±0,8 p* >0,05 p*** <0,001	4,4±0,2 p* <0,001 p** <0,001
Sp/Sct	0,49±0,07 p** >0,05 p*** <0,001	0,45±0,06 p* >0,05 p*** <0,001	2,8±0,07 p* <0,001 p** <0,001
Si/Sp	0,68±0,2 p** >0,05 p*** <0,001	0,79±0,04 p* >0,05 p*** <0,001	0,07±0,001 p* <0,001 p** <0,001
Sm/Sp	1,37±0,3 p** >0,05 p*** <0,01	1,55±0,4 p* >0,05 p*** <0,01	0,29±0,03 p* <0,01 p** <0,01

Примітка. Групи порівняння: * – ХОЗЛ, стадія ремісії; ** – ХОЗЛ, стадія загострення; *** – контрольна група

($p < 0,001$). Фаза загострення характеризується різким потовщенням власної пластинки до 265,8 мкм, головним чином, за рахунок набряку та наявності запальних інфільтратів, що складаються переважно з лімфоцитів, іноді містять плазмодити, поодинокі еозинофіли, рідко – поліморфноядерні лейкоцити та макрофаги.

У фазі ремісії ХОЗЛ мікроскопічно визначається гіпертрофія залоз підслизового шару бронхів та потовщення їх базальних мембран. Діаметр залоз зростає до 81,2 мкм у порівнянні з контрольною групою – 60,2 мкм ($p < 0,001$), а базальна мембрана потовщується до 2,46 мкм при показниках контрольної групи – 1,73 мкм. Фаза загострення, в міру прогресування запального процесу, характеризується зміною серозного ексудату на гнійний з перевагою в інфільтратах поліморфноядерних лейкоцитів. Запальні зміни при цьому локалізуються переважно в субепітеліальній зоні, навколо залоз та їх вивідних проток. У просвітах бронхів накопичується серозна та серозно-гнійна рідина з домішками десквамованого епітелію. Діаметр залоз в період загострення збільшується з 60,2 мкм у контрольній групі та 81,2 мкм у фазу ремісії до 102,6 мкм ($p < 0,001$). Також визначається потовщення базальної мембрани залоз підслизового шару до 3,84 мкм у порівнянні з контрольною групою – 1,73 мкм та аналогічними показниками фази ремісії – 2,46 мкм ($p < 0,001$) (табл. 1).

Наступним етапом роботи було проведення морфометричного дослідження із статистичним аналізом одержаних

параметрів на судинах малого кола кровообігу в період загострення та ремісії хвороби. В легневих артеріях визначили: площу судин разом із просвітом (Sc), площу просвіту судин (Sp), площу стінки судин (Sct), площу інтими (Si), площу м'язового шару (Sm), внутрішній діаметр (Dv), зовнішній діаметр (Dz), товщину інтими (Ti), товщину м'язового шару (Tm), товщину стінки судин (Tct). Крім того, для встановлення ступеня зменшення просвіту судин визначали: відношення площі просвіту до площі стінки судин (Sp/Sct), відношення площі інтими до площі просвіту судин (Si/Sp) та відношення площі м'язового шару до площі просвіту судин (Sm/Sp) (табл. 2).

Аналіз отриманих цифрових зображень показав вірогідне ($p < 0,001$) зростання площі судин разом із просвітом у хворих у фазі ремісії захворювання до 2349,4 мкм² по відношенню до контрольної групи, де такий показник склав 1598,8 мкм². Разом з тим, відзначено тільки тенденцію ($p > 0,05$) до збільшення такого показника у групі загострення ХОЗЛ у порівнянні з хворими фази ремісії (табл. 2). Відповідно отриманим результатам відмічено різке зменшення площі просвіту судин з 1187,7 мкм² в контрольній групі до 764,5 мкм² у хворих фази ремісії $p < 0,001$. Недостовірним ($p > 0,05$) є зменшення площі просвіту судин фази загострення, де такий показник склав 724,3 мкм² по відношенню до результатів фази ремісії. Описані зміни безперечно є наслідком збільшення площі стінок судин як у фазу ремісії, так і загострення ХОЗЛ. Названі значення складають 1542,4 та 1594,2 мкм² відповідно, в той час, як даний показник у контрольній групі дорівнює 427,5 мкм². Мікроскопічно визначалося потовщення стінки судин за рахунок гіпертрофії пучків м'язових волокон та гіперплазії ендотелію. При цьому м'язові волокна у фазі ремісії оточені сполучною тканиною з вогнищами гіпереластозу та гіпертрофією ретикулярних волокон (рис. 1, д, е). У фазі загострення в стінці судин можна спостерігати приєднання набряку та клітинної запальної інфільтрації. Площа інтими та м'язового шару вірогідно ($p < 0,001$) зростають у фазах ремісії та загострення у порівнянні з контролем, однак майже не відрізняються у досліджуваних групах (табл. 2).

З описаної картини цілком логічними є отримані морфометричні дані щодо розширення зовнішнього та, навпаки, звуження внутрішнього діаметрів судин малого кола кровообігу у досліджуваних групах. Так, внутрішній діаметр у фазі ремісії та загострення дорівнює 19,2 і 17,4 мкм відповідно, достовірно ($p < 0,001$) відрізняючись від показників групи контролю – 29,4 мкм (табл. 2). Зовнішній діаметр судин вірогідно ($p < 0,05$) більший тільки у фазі загострення захворювання і становить 38,3 мкм. Отримані нами результати свідчать про втягнення стінки кровоносних судин в патологічний процес у різні фази перебігу ХОЗЛ. Окрім того, при загостренні ХОЗЛ також спостерігається різка зміна структур бронхів, посилення процесів дезорганізації як стінки бронхів, так і судин малого кола кровообігу, що відповідає даним літератури [1, 2, 4, 5, 8].

Отже, результати дослідження малого кола кровообігу при ХОЗЛ II-III-ї стадії показали значну різницю показників клітинних та тканинних компонентів стінок судин, які вірогідно відрізнялися від контрольної групи як в фазу ремісії, так і загострення хвороби. Разом з тим, можна зробити висновки про те, що отримані числові дані щодо стану судин фази ремісії та загострення ХОЗЛ майже не відрізняються між собою та, в більшості випадків, є статистично недостовірними.

Таким чином, результати досліджень показали, що в легенях хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, порівняно із фазою ремісії, спостерігаються процеси прогресування і персистенції явищ дегенерації клітинних компонентів всіх шарів слизової оболонки, гіпертрофія залозистих і м'язових структур і розвиток склеротичних процесів у власній пластинці слизової оболонки. Всі три складові компоненти мор-

фологічних змін мають виражений генералізований характер, оскільки виявляються як у сегментарних, так і бронхах наступних генерацій, що в повній мірі також стосується і кровоносних судин малого кола кровообігу, і очевидно вони можуть служити маркерами диференціальної діагностики фази загострення ХОЗЛ.

Висновки

1. Взаємовідносини структурних компонентів стінки бронхів і кровоносних судин на II-III стадіях ХОЗЛ вказують на взаємозалежність і тітку взаємодію між процесами адаптації явищ діаметроутворення як у фаза ремісії, так і загострення.

2. Посилення пошкодження епітеліального шару, компонентів базальної мембрани, власної пластинки слизової оболонки і м'язового шару, гіпертрофія пучків гладком'язових клітин з наступним розвитком склеротичних процесів у стінці бронхів і артерій у фазі загострення може служити прогностичними і диференціально діагностичними маркерами для ХОЗЛ.

3. Одночасний перебіг пошкодження, гіпертрофії і розвитку склерозу свідчить про ремоделювання бронхів і судин при ХОЗЛ і вказує на те, що в основі морфогенезу ХОЗЛ лежать загальнопатологічні процеси, від комбінації яких і залежить перебіг даного захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Наступним етапом роботи передбачено проведення імуногістохімічних та гістохімічних методів визначення рецепторного апарату клітин бронхів та кровоносних судин при ХОЗЛ за допомогою лектинів.

Література

1. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Рус.мед. журнал. 2007. - №10. - С. 24-29.
2. Быканова Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите Автореф. дис. . канд. мед. наук. — Москва, 2007.-С. 28.
3. Марчук Г. И., Бербенцова Э. П. // Хронический бронхит. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. — М: Ред. журнала Успехи физиологических наук. — 1995. — 479 с.
4. Оразалиева А.М. Морфология кровеносных сосудов легких при хроническом неспецифическом воспалении: Автореф. дис. . канд. мед. наук. — Москва, 1987.-С. 28.
5. Синопальников А.И., Маев Э.З. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Современные подходы к лечению. Антибиотики и химиотерапия, 1999. 4, стр. 35-38.
6. Татарский А.Р., Бабак С.Л., Кирюхин А.В., Баскаков А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких // CONSILIUM MEDICUM. 2004. - 6. - №4. - С. 259-262.
7. Тодоріко Л.Д. Хронічне обструктивне захворювання легенів: сучасні погляди на діагностику та диференційовану фармакотерапію згідно з GOLD Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012. 3. С. 5-10
8. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких // Патологическая анатомия легких. Атлас. М.: Издательство «Атмосфера», 2004. С. 41-51.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1– 100.

10. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847–852.

11. Wright J.L., Lawson L., Pare P.D. et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis., 1983; 128: 702-707.

Малофій Л.С.

Морфологические и морфометрические особенности бронхов и сосудов малого круга кровообращения у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (II-III стадия) в фазе обострения и ремиссии

Резюме. В статье представлены морфологические и морфометрические особенности основных изменений в бронхах и кровеносных сосудах малого круга кровообращения 80 больных ХОБЛ II-III стадий в фазе обострения и ремиссии. Результаты исследования показали, что структурно-морфологические изменения слизистой оболочки бронхов наиболее выражены в фазе обострения заболевания и характеризуются истончением эпителия с уменьшением количества рядов клеток, участками плоскоклеточной метаплазии эпителия, отражающие нарушения процессов адаптации и ухудшающие течение и прогноз заболевания. В стенках артерий развивается гипертрофия медиа, встречаются участки фибриноидного некроза, дистрофические изменения гладких миоцитов, структурные преобразования внешней и внутренней эластических мембран в виде гиперэластоза. Проведенное морфометрические исследования стенки бронхов показало увеличение высоты эпителия и толщины его базальной мембраны, толщины собственной пластинки слизистой оболочки, диаметра желез подслизистого слоя и толщины их базальной мембраны.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, бронхи, сосуды легких, морфометрия.

L.S. Malofii

Morphological and Morphometric Features of the Bronchial Tubes and Vessels of the Pulmonary Circulation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Stage II-III) in the Acute Phase and Remission

Summary. This paper presents morphological and morphometric features of the major changes in the bronchi and blood vessels of the pulmonary circulation in 80 patients with COPD stage II-III in the phase of exacerbation and remission. The results showed that the structural and morphological changes in bronchial mucosa are most pronounced in the acute phase of the disease and are characterized by thinning of the epithelium with a decrease in number of rows of cells, squamous metaplasia of the epithelium areas that reflect disturbance of adaptation and worsen the course and prognosis. Media hypertrophy develops in the walls of the arteries, there are areas of fibrinoid necrosis, degenerative changes in smooth muscle cells, the structural transformation of internal and external elastic membrane as hyperelastose. A morphometric study of bronchial wall showed an increase in height of the epithelium and its basement membrane thickness, thickness of lamina propria mucosa, submucosa glands diameter and thickness of the basement membrane.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial tubes, blood vessels of lungs, morphometry.

Надійшла 13.05.2013 року.