

УДК 616.24-002.5+616.233+616-002.18

© Т. Г. Филоненко, А. К. Загорулько, А. А. Биркун, 2009.

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Т. Г. Филоненко, А. К. Загорулько, А. А. Биркун

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом (зав.кафедрой – профессор Загорулько А.К.), Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь.

PROLIFERATIVE ACTIVITY OF A MUCOUS MEMBRANE OF BRONCHIAL TREE AT FIBRO-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

T. G. Filonenko, A. K. Zagorulko, A. A. Birkun

SUMMARY

The histological and immunohistochemical analysis of an mucous membrane of bronchi at fibro-cavernous pulmonary tuberculosis has allowed to allocate conditionally four forms of changes of a ciliated epithelium of the bronchi, displaying consecutive hyperplastic and metaplastic processes. In a postoperative material the second form prevalent and was characterized by impression of a ciliated epithelium of a bronchial tree at the expense of decrease of height of cylindrical cells and dynamic intensifying of proliferative activity. Intranuclear expression of Ki-67 has made $10,3\pm 0,7\%$ and $7,1\pm 0,4\%$ accordingly in large and small bronchi. In a sectional material the third form prevalent and was characterized by dysregeneration of ciliated epithelium with tendency to squamous metaplasia. Expression of Ki-67 has made $11,3\pm 0,7\%$ и $8,1\pm 0,4\%$ accordingly in large and small bronchi. Proliferative activity was dynamically enlarged depending on degree of disturbances of a proliferation and a differentiation of epitheliocytes of bronchi of large and small size, and morphometric indicators can serve as diagnostic criterion.

ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНІВ

Т. Г. Філоненко, О. К. Загорулько, О. О. Біркун

РЕЗЮМЕ

Морфологічний аналіз слизової оболонки бронхів при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень дозволив умовно виділити чотири форми змін епітелію слизової великих та дрібних бронхів, що відображають послідовні гіперпластичні та метастатичні процеси. У післяопераційному матеріалі переважала друга форма, яка характеризувалася сплюсненням миготливого епітелію бронхіального дерева за рахунок зниження висоти циліндричних клітин і посилення їх проліферативної активності: внутрішньоядерна експресія Ki-67 в епітеліоцитах становила $10,3\pm 0,7\%$ і $7,1\pm 0,4\%$ у великих і дрібних бронхах. У секційному матеріалі переважала третя форма, яка характеризувалася дизрегуляторними змінами миготливого епітелію з тенденцією до утворення плоскоклітинної метастазії. Внутрішньоядерна експресія Ki-67 локалізувалася на всіх рівнях епітеліального пласта у великих і дрібних бронхах і становила $11,3\pm 0,7\%$ і $8,1\pm 0,4\%$. Проліферативна активність збільшувалася залежно від ступеню порушень проліферації та диференціювання епітеліоцитів бронхів. Морфометричні показники можуть служити діагностичним критерієм порушення проліферативних процесів в епітеліальних клітинах бронхів.

Ключевые слова: пролиферация, бронх, туберкулез

Сочетание туберкулеза легких и хронического неспецифического заболевания легких является актуальной социально-эпидемиологической, диагностической и клинической проблемой [2, 5, 6, 9].

Согласно данных разных авторов, хронический бронхит (ХБ) у больных туберкулезом легких встречается от 4,1 % до 87,1 % в зависимости от возраста пациентов, формы туберкулеза легких и длительности его течения [8,9]. Наблюдение В.И. Чуканова и И.А. Касимова свидетельствуют, что

наибольший процент ХОЗЛ наблюдается при фиброзно-кавернозной форме туберкулеза легких (44,2 %) [11].

Нарушение дренажной функции бронхов усложняет эскалацию бронхиального секрета из нижних сегментов легких, что может способствовать возникновению неспецифических воспалительных процессов, которые наслаиваются на туберкулез. Механическое сужение бронхиального просвета приводит к изменениям бронхиальной проходимости,

что, в свою очередь, обуславливает нарушение аэрации сегментов легких, которые дренируются пораженным бронхом [1, 4].

При сочетанной патологии, кроме обструктивных, более выраженными являются и рестриктивные нарушения функции легких. По данным Ю.И. Фещенко, связано это с тем, что процесс разветвляется в легочной паренхиме. Этим же объясняется и большая частота обструкции на уровне мелких и средних бронхов [10].

При хроническом течении туберкулеза легких с сопутствующим ХНЗЛ частота обструктивных нарушений составляет 83,2 %, остальные - это рестриктивные нарушения и смешанные [6]. В. М. Мельник регистрировал нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов у 90 % больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и у 100 % больных цирротической формой туберкулеза легких [3, 4, 6, 10].

Дифференциальная диагностика между туберкулезом легких и ХНЗЛ, как самостоятельными заболеваниями, тяжелая. Еще больше она усложняется при их сочетании, поскольку обострение или присоединение неспецифического воспаления у больных туберкулезом легких фтизиатры нередко рассматривают как обострение или рецидив туберкулеза [5, 9, 11]. На сегодняшний день выделяют следующие формы бронхита при сочетании туберкулеза легких и ХНЗЛ: паратуберкулёзный, при котором ХНЗЛ предшествует туберкулезу; метатуберкулёзный, когда ХНЗЛ возникает на фоне длительного хронического туберкулезного процесса; посттуберкулёзный, когда ХНЗЛ диагностируется после вылечивания туберкулеза легких, на фоне остаточных посттуберкулёзных изменений [6,8].

На основании многочисленных исследований установлено, что ведущая роль в развитии хронического бронхита при туберкулезе, наряду с нарушениями иммунологической реактивности, отображает изменения в бронхиальном дереве, которые сопровождаются нарушением секреторной и защитной функции бронхов, мукоцилиарной недостаточностью. При этом закономерно происходят морфо-функциональные нарушения, в первую очередь, в эпителиальном слое [1, 2, 3, 7]. В условиях хронического воспаления в эпителии наблюдаются нарушения регенераторной способности, пролиферации и дифференцировки клеток, что играет важную роль в повреждении мукоцилиарного клиренса [12, 13].

В доступной нами литературе мы не встретили данных о показателях клеточного деления эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов (СОБ) при фиброзно-кавернозной форме туберкулеза, а также о характере пролиферативной активности клеток СОБ.

Целью нашего исследования явилось изучение нарушений регенерации и пролиферативной

активности мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для гистологического и иммуногистохимического исследования брали участки бронхолегочной ткани вблизи каверны размером 1x1см у умерших (n=10) или оперированных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (n=15) и у больных, умерших от различной патологии, не связанной с заболеваниями легких (n=10) в качестве контроля. Обзорную морфологическую верификацию проявлений хронического бронхита проводили с помощью гистологической окраски гематоксилином и эозином по стандартной методике. Состояние пролиферативной активности клеточных популяций эпителия СОБ изучали методом иммуногистохимии с применением специфических антител Ki-67 (DAKO) к ядерному антигену пролиферирующих клеток и системы визуализации En vision. Экспрессия Ki-67 позволила выделить пролиферирующие клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла (G1-, S-, G2- и M-фазы). Для подсчета индекса пролиферации подсчитывали позитивные клетки (ядерная экспрессия) на 40 случайно выбранных полях зрения микроскопа гистологических срезов при увеличении x100 после подсчета 100 ядер или клеток соответственно с последующим вычислением показателя в процентах в среднем по результатам всех изученных гистологических препаратов.

Морфометрическое исследование включало подсчет клеток с помощью программы Software DP-SOFT. Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ООО «Альфа», г. Донецк.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе гистологических препаратов наиболее выраженные морфологические изменения наблюдаются в дренирующих каверну бронхах. Бронх в месте перехода в стенку каверну имеет строение, аналогичное стенке полости и представлен некротическими изменениями со специфической туберкулезной воспалительной реакцией. По мере удаления от каверны в бронхах обнаруживаются неспецифические воспалительные процессы, распространяющиеся на многие бронхиальные ветви как в пораженных, так и в непораженных туберкулезным процессом сегментах.

При исследовании пролиферативной активности эпителия СОБ контрольной группы выявлено, что внутриядерная экспрессия Ki-67 в крупных и мелких бронхах в основном локализуется в базальных клетках мерцательного эпителия. На 100 эпителиальных клеток отмечали $6,7 \pm 0,4\%$ Ki-67 позитивно

окрашиваемых клеток в крупных и $5,8 \pm 0,8\%$ в мелких бронхах.

Гистологический и иммуногистохимический анализ изменений мерцательного эпителия бронхов при фиброзно-кавернозной форме туберкулеза показал, что в процессе хронического воспаления в нем закономерно происходят последовательные изменения, которые условно можно разделить на четыре формы.

Первая форма характеризовалась сохраненной архитектурой многорядного мерцательного эпителия в крупных бронхах и двурядным однослойным мерцательным эпителием в мелких бронхах с гиперплазией бокаловидных клеток. Пролиферативная активность при этом несколько усилена, а внутриядерная экспрессия Ki-67 в эпителии составила $8,4 \pm 0,3\%$ и $6,2 \pm 0,1\%$ соответственно.

Вторая форма характеризовалась уплощением мерцательного эпителия бронхиального дерева за счет снижения высоты цилиндрических клеток и усиления пролиферативной активности, а также частичной десквамацией эпителиального пласта. Внутриядерная экспрессия Ki-67 составила $10,3 \pm 0,7\%$ и $7,1 \pm 0,4\%$ соответственно в эпителии крупных и мелких бронхов.

Третья форма характеризовалась дисрегенераторными изменениями мерцательного эпителия с тенденцией к образованию плоскоклеточной метаплазии в крупных бронхах. При этом на большем протяжении уплощенной эпителиальной выстилки отмечались очаги уменьшения рядов эпителиальных клеток (2-3 ряда), приобретающих полигональную форму с отсутствием реснитчатого окаймления. Бокаловидные клетки в таких участках присутствовали в небольшом количестве и без признаков секреции. В мелких бронхах при сохранении количества рядов эпителиального пласта также наблюдалось уплощение мерцательного эпителия. Внутриядерная экспрессия Ki-67 локализовалась на всех уровнях эпителиального пласта и составила $11,3 \pm 0,7\%$ и $8,1 \pm 0,4\%$ соответственно в крупных и мелких бронхах.

Четвертую форму изменений мерцательного эпителия бронхов характеризовали участки метаплазии эпителия в многослойный плоский. Эпителиальный пласт состоял из плоских клеток с крупными ядрами неправильной формы плотно прилегающих друг к другу и одиночных ороговевающих клеток. В мелких бронхах отмечались зоны атрофии, когда сохранялись лишь клетки базального слоя, расположенные в один ряд. Внутриядерная экспрессия Ki-67 составила $18,2 \pm 0,4\%$ и $12,3 \pm 0,2\%$ соответственно, причем расположение позитивных клеток наблюдалось на всех уровнях эпителиальной выстилки, наиболее сгруппированных в участках метаплазии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, гистологический и иммуногистохимический анализ исследуемого материала СОБ при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких позволил условно выделить четыре формы изменений мерцательного эпителия бронхов, которые одновременно присутствовали в каждом из случаев с превалированием второй формы в послеоперационном материале и превалированием третьей формы в секционном материале.

Наличие полиморфизма неспецифических хронических проявлений в бронхах свидетельствует о хроническом рецидивирующем течении хронического бронхита при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких по мере прогрессирования которого усиливаются гиперпластические и метапластические процессы эпителиальной выстилки, способствующие снижению мукоцилиарного клиренса и усилению обструкции бронхов.

Пролиферативная активность увеличивается в зависимости от степени нарушений пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов бронхов крупного и мелкого калибра, а морфометрические показатели могут служить диагностическим критерием нарушений пролиферативных процессов в эпителиальных клетках бронхов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние фтизиохирургии на развитие морфологических исследований легких [Л.Е. Гедымин, Л.Н. Лепеха, З.С. Земскова и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 17–21.
2. Гомоляко И. В. Морфологическая диагностика хронического бронхита у больных туберкулезом легких / И.В. Гомоляко // Пробл. туберкулеза. – 1991. – № 4. – С. 64–68.
3. Ефективність патоморфологічної діагностики туберкульозу [Є.І. Сулов, Т.П. Підгаєвська, С.Д. Кузовкова та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 3. – С. 52–55.
4. Мельник В.М. Особливості патоморфозу туберкульозу органів дихання в умовах епідемії / В. М. Мельник, І. О. Новожилова // Актуальні питання фтизіатрії. Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 29.
5. Ніколаєва, О.Д. Туберкульоз у поєднанні з хронічними неспецифічними захворюваннями легень / О.Д. Ніколаєва // Лікар. справа. – 2007. – № 3. – С. 42–46.
6. Новожилова Т.О. Діагностика обструктивного бронхіту з посттуберкульозними змінами в легенях / Т.О. Новожилова, І.М. Стасюк // Матеріали наук. праць II з'їзду фтиз. і пульм. – Укр.: Київ, 1998. – С. 134.
7. Роль патології трахеобронхіального дерева в ефективності лічення больных туберкулезом легких [Б.М. Малиев, М.П. Грачева, Д.Л. Беляев и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 8. – С. 19–25.

8. Соболева Л.Г. Распространенность посттуберкулезных изменений в бронхолегочной системе у больных хроническим бронхитом / Л.Г.Соболева, О.В.Коровина, Г.М.Ласкин // Пробл. туберкулеза – 1994. – №6. – 12–13.

9. Туберкулез и хронический бронхит / [Л.Б.Худжик, И.Р.Лупалова, Т. И. Морозова и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1994. – №2. – Р.24–26.

10. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю.И. Фещенко / Укр. пульмонол. журн. – 2002. – № 1 – С.5 – 10.

11. Чуканов В.И. Проблемы лечения больных туберкулезом легких / В.И. Чуканов, И.А.Касымов // Пробл. туберкулеза. – 1997. – № 4. – С. 17–19.

12. Boers J.E. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium / J.E.Boers, A.W.Ambergen, and F.B.Thunnissen / . Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – №157. – P.2000–2006.

13. Ensminger S.A., Prakash U.B.S. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease? / S.A.Ensminger, U.B.S.Prakash // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28, № 6. – P.1081–1084.