



М.В. Самсонова

М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, Е.Л. Амелина

Патология легких при муковисцидозе

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

M.V. Samsonova, A.L. Chernyaev, E.L. Amelina

Lung pathology in cystic fibrosis

Муковисцидоз (МВ) — кистозный фиброз поджелудочной железы (рис. 1) — тяжелое системное генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся поражением экзокринных желез. Частота встречаемости МВ довольно велика — по данным ВОЗ, в России она составляет 1 : 4 900 новорожденных [1]. Тяжелое течение и неблагоприятный прогноз заболевания обуславливают низкую продолжительность жизни больных, в настоящее время в нашей стране она составляет около 23 лет [2]. Несмотря на то, что патологическая анатомия МВ изучена достаточно хорошо, большинство работ посвящено описанию морфологических изменений органов в детском возрасте. Патологоанатомические описания взрослых больных МВ в отечественной литературе крайне немногочисленны [3–5].

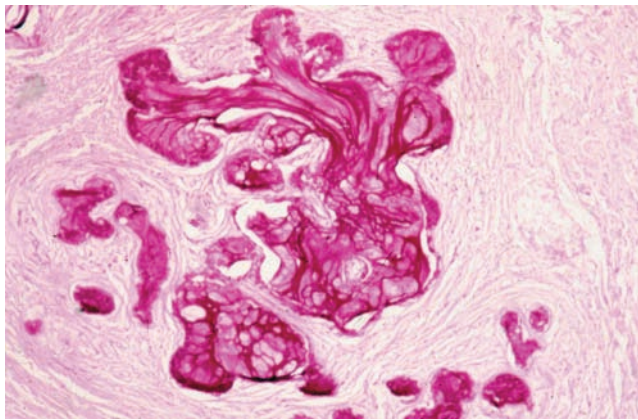


Рис. 1. Поджелудочная железа больной МВ — кистозный фиброз: ШИК-реакция, × 100

Патогенез легочной патологии при МВ

Нарушение экскреции ионов хлора через хлорный канал (трансмембранный белок-регулятор МВ — ТБРМ) в эпителиальных клетках бронхиального де-

рева приводит к задержке ионов натрия и воды, в результате чего вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким. Биохимические нарушения, связанные с основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной колонизации. Присоединению и в последующем колонизации микроорганизмов способствуют

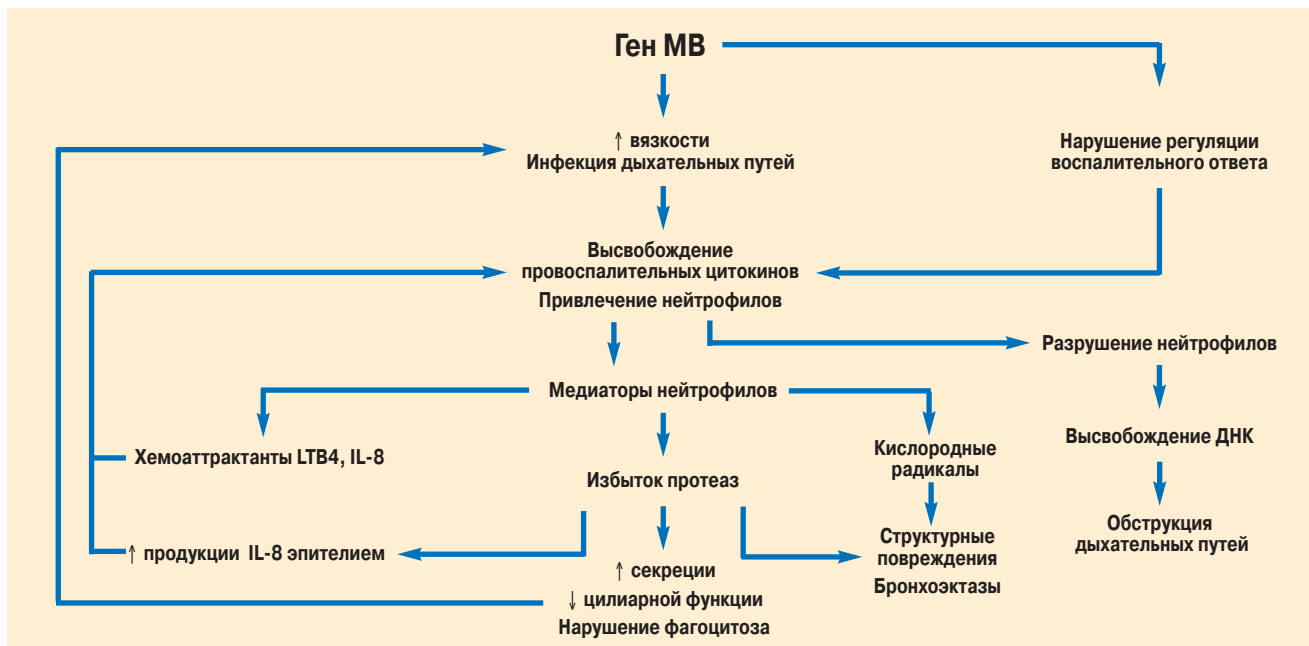


Рис. 2. Патофизиологический каскад воспалительной реакции в легких при МВ (по V. De Rose, 2002)

изменения характера секрета, повышенная осмолярность в легких при МВ, а также измененный состав гликоконъюгатов эпителиальных клеток. В то же время изменение осмолярности среды в просвете бронхов приводит к снижению активности защитных противомикробных систем на клеточном и молекулярном уровнях (рис. 2).

Инфекционный процесс при МВ не связан с первичным повреждением клеточной и гуморальной защитных систем и имеет ряд особенностей, в т. ч. эндобронхиальное распространение и характерную бактериальную флору: наиболее частые возбудители при МВ — *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. В последнее 10-летие большое внимание уделяется *Burkholderia cepacia*. Хронический характер бактериальной инфекции ведет к функциональному нарушению местного воспалительного ответа, причиной которого являются в большей степени сами медиаторы воспаления, нежели продукты жизнедеятельности бактерий. Это, в свою очередь, приводит к хронизации бактериальной инфекции, таким образом, замыкается "порочный круг".

Постоянная персистенция микроорганизмов в легких не является следствием функциональной неполноценности фагоцитов, в т. ч. макрофагов и нейтрофилов. Скорее это является отражением способности микроорганизмов персистировать в иммунокомпетентных клетках (характерно для *Ps. aeruginosa*) или связано с повторным инфицированием (свойственно *St. aureus*).

Бактериальное инфицирование и выброс бактериальных липополисахаридов грамотрицательными микроорганизмами стимулирует выработку эндогенных антимикробных субстанций белковой природы, относящихся к классу β -дефензинов, а также повышенную экспрессию воспалительных маркеров, в т. ч. MUC2 гена, посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, что ведет к повышению выработки IL-8 эпителиальными клетками и макрофагами, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов [6, 7]. Лизосомальные ферменты нейтрофилов могут высвобождаться из клеток посредством 3 различных механизмов: во время фагоцитоза из еще незамкнутой фаголизосомы, в результате незавершенного фагоцитоза или клеточной гибели. Нейтрофильная эластаза играет важную роль в патофизиологии хронического воспаления при МВ, поскольку помимо инактивации ингибитора α_1 -протеиназы разрушает эластин легочной ткани. Кроме того, нейтрофильная эластаза, так же как и катепсин G, обладает способностью стимулировать секрецию желез и разрушать высвобождающиеся протеогликаны [8]. Показано, что нейтрофильная эластаза снижает частоту биения ресничек, усугубляя нарушение мукоцилиарного клиренса при МВ. Кроме того, разрушение фибронектина, связанное с действием нейтрофильной эластазы, способствует адгезии *Ps. aeruginosa* и нарушает бактериальный клиренс. Разрушение фибронектина может также приводить к

повышению концентрации лейкотриена В4. Помимо перечисленных свойств нейтрофильная эластаза играет важную роль в осуществлении опсонофагоцитоза. Показано, что этот фермент способен нарушать опсонофагоцитоз на уровне опсонизированных иммуноглобулинов, комплемента и рецепторов к комплементу на нейтрофилах и является медиатором повреждения лимфоцитарных рецепторов, что в дальнейшем приводит к ингибции иммунного ответа против персистирующих бактерий при МВ [9]. Считают, что помимо нейтрофильной эластазы и другие протеиназы могут играть роль в деструкции легочной ткани при МВ, среди них — алкалинная протеиназа и эластаза *Ps. aeruginosa*, интерстициальная коллагеназа, макрофагальные и нейтрофильные металлопротеиназы.

При нарушении баланса между протеазами и их ингибиторами повышение первых может приводить к повреждению эпителиальных клеток путем разрушения фибронектина или ресничек, что способствует адгезии *Ps. aeruginosa*. Перстенция *Ps. aeruginosa* у больных МВ приводит к выработке большого числа специфических антител, в результате связывания которых с антигеном образуются иммунные комплексы. Их можно выявить в мокроте, бронхиальном секрете, сыворотке больных МВ. Считают, что иммунные комплексы играют важную роль в иммунопатологии МВ, а их титры коррелируют с тяжестью течения заболевания [10].

Гуморальные антимикробные факторы, вырабатываемые секреторными клетками эпителия или подслизистого слоя, в т. ч. β -дефензины, лактоферрин, лизоцим, являются неспецифическими противовоспалительными агентами; показано, что их продукция при МВ не изменена. Однако их активность существенно снижается из-за изменения осмолярности в просвете бронхиального дерева, специфического для МВ [11,12]. Нарушение осмолярности также приводит к уменьшению активности нейтрофильных бактерицидных систем, в т. ч. выработки активных форм кислорода [13].

Патологическая анатомия легких при МВ

Пренатальные изменения

Многие авторы показали, что легкие плода при подтвержденном генетически диагнозе МВ не имеют каких-либо изменений. Однако в 1 исследовании было обнаружено повышенное содержание слизи в трахеобронхиальных железах у плода во 2-м триместре [14].

Постнатальные изменения

Гистологически нарушения в бронхолегочной системе больных МВ можно обнаружить уже в первые дни жизни в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции их протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных хрящевых бронхов. Такие изменения описаны у умерших от меконияльно-

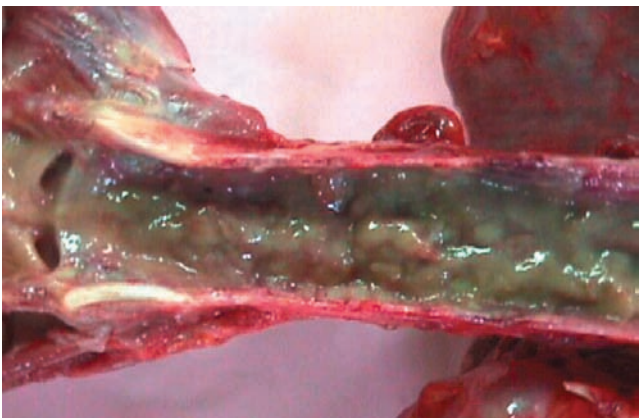


Рис. 3. Макропрепарат. Ж. 23 л. Гнойный секрет в просвете трахеи, достигающий уровня голосовой щели

го илеуса в раннем неонатальном периоде при отсутствии каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса в бронхолегочной системе [15]. Появление слизистых пробок в бронхах и бронхиолах — один из ранних признаков, которые удается выявить у детей первых месяцев жизни. Их наличие становится основой для присоединения бактериальной инфекции с появлением в очаге воспаления нейтрофилов. Густая, с присоединением нейтрофилов приобретающая гнойный характер, слизь вызывает обструкцию бронхов и бронхиол, приводя впоследствии к возможному коллапсу нижележащей респираторной ткани легких. Еще одной из причин развития коллапса являются увеличенные лимфоузлы, сдавливающие бронхи [16]. Наряду с изменением эпителия в виде утраты ресничек цилиндрическими клетками, стратификации эпителия и гиперплазии бокаловидных клеток инфильтрация собственной пластинки и подслизистого слоя полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ), лимфоцитами и плазматическими клетками свидетельствуют о развитии бронхита и бронхиолита. Воспалительный процесс в бронхах в сочетании с их обструкцией гнойными пробками приводит к необратимому расширению просвета и образованию бронхо- и бронхиолоэктазов. У детей в 1-й мес. жизни бронхоэктазы не обнаружены, у детей в возрасте 1–6 мес. их обнаруживают в 58 % наблюдений, старше 6 мес. — в 100 % [15]. Бронхоэктазы при МВ развиваются в верхних и нижних долях легкого с одинаковой частотой. При обнаружении изолированных бронхоэктазов в верхних долях легких следует обследовать пациентов на возможное наличие МВ. При этом часто воспалительный процесс захватывает не только бронхи, но и легочную ткань, о чем свидетельствуют

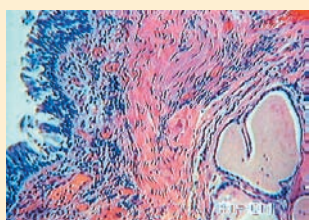


Рис. 4. Стенка бронха с кистозно расширенными бронхиальными железами, полнокровием сосудов собственной пластинки слизистой оболочки: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

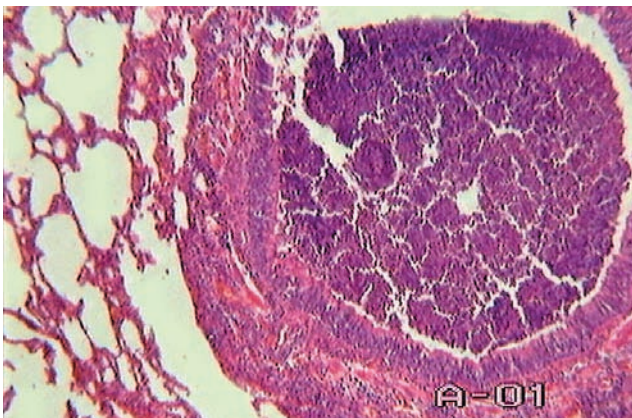


Рис. 5. Воспалительная инфильтрация стенки бронхиолы, в просвете — секрет с большим числом нейтрофилов, клеточным детритом: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

фокусы пневмонии, которые можно обнаружить у большинства умерших в 1-й год жизни [17].

С возрастом описанные изменения прогрессируют. При макроскопическом исследовании обнаруживают увеличение прикорневых лимфоузлов и лимфоузлов бифуркации трахеи. На разрезе определяется заполнение бронхов всех калибров вязким гнойным секретом. В отдельных аутопсийных наблюдениях вязкий секрет заполнял все бронхиальное дерево вплоть до бифуркации трахеи или находился в трахее, доходя до уровня голосовой щели (рис. 3). Типичными изменениями при МВ являются наличие бронхо- и бронхиолоэктазов, определяемых макроскопически в виде сближенных бронхов, обнаруживают мешотчатые бронхоэктазы, располагающиеся, как правило, подплеврально и представляющие собой полости. Перибронхиально выявляются серовато-красные, иногда светло-серые с серым венчиком очаги пневмонии. Изменения в виде интерстициального фиброза также описаны у пациентов с МВ. Так, *J.F. Tomashefski et al.* (1985) обнаружили макроскопически интерстициальный фиброз у 21 % пациентов. При этом наиболее выраженные фиброзные изменения наблюдали в нижних долях, задне-базальных сегментах и передних сегментах верхних долей [18]. У всех пациентов с выявленными фиброзными изменениями имела место синегнойная инфекция.

Микроскопически определяются десквамативный бронхит, гиперплазия бокаловидных клеток с появлением их в бронхиолах, где в норме они составляют 1 % от всех клеток эпителия, папиллярная пролиферация и плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия. В подслизистом слое бронхов обнаруживают гипертрофированные и кистозно расширенные, пере-

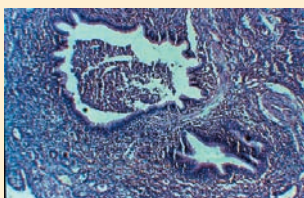


Рис. 6. Бронхиолоэктазы с выраженной лимфоидной перибронхиолярной инфильтрацией: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

полненные секретом железы (рис. 4) с преобладанием слизистых клеток над серозными [17]. Просветы бронхов и бронхиол, а также бронхоэктазы, как правило, заполнены густым гнойным содержимым с примесью нейтрофилов, десквамированных клеток бронхиального эпителия и клеточного детрита (рис. 5, 6). В подслизистом слое хрящевых бронхов характерным является наличие инфильтрации ПЯЛ и лимфоцитами. Воспаление в стенке бронхов может приводить к фиброзным изменениям с развитием облитерирующего бронхиолита (рис. 7), в результате которого происходит коллапс или, напротив, расширение альвеолярных ходов и мешочков ("гиперинфляция"), в зависимости от возможностей коллатеральной вентиляции. Частота развития облитерирующего бронхиолита выше у подростков и взрослых, больных МВ. В подслизистом слое бронхов иногда находят скопления светлых пенистых клеток — липофагов, свидетельствующих о развитии у этих больных липопроteinоза, связанного, по всей вероятности, с нарушением гомеостаза в сурфактантной системе легких. В зоне бронхоэктазов происходит истончение стенки бронхов с атрофией, а в некоторых участках и с полным отсутствием мышечного слоя бронхов (рис. 8). При исследовании популяции гладких миоцитов бронхов у больных МВ было обнаружено снижение фракции мелких и средних миоцитов, преобладали крупные миоциты, представляющие терминальную стадию клеточной дифференцировки [19].

Среди паренхиматозных изменений наиболее часто встречаются фокусы пневмонии, очаги фиброза и ателектазы. Пневмонию описывают у пациентов всех возрастов, к 24 годам при аутопсийном исследовании пневмонию обнаруживают в 82 % наблюдений [16]. При микроскопическом исследовании в альвеолах определяется большое число нейтрофилов. Организующаяся пневмония с тельцами Массона в виде грануляционной ткани в альвеолах (рис. 9), а также наличие интерстициальной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, очаговый фиброз, по-видимому, являются следствием вирусной инфекции. В очагах фиброза иногда можно обнаружить скопление гигантских многоядерных

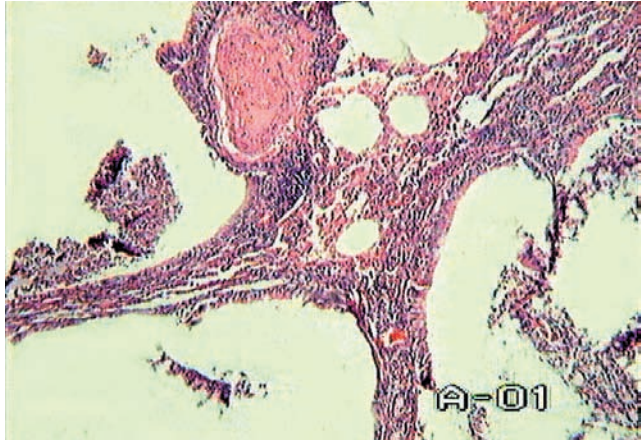


Рис. 8. Бронхоэктазы с истончением стенки и атрофией мышечной оболочки: окраска гематоксилином и эозином, × 100

клеток типа "инородного тела". У некоторых пациентов организующаяся пневмония сочетается с облитерирующим бронхиолитом — характерно развитие псевдомембранозного некротического, фолликулярного или полипозного бронхиолита.

Роль грибковой инфекции, в первую очередь *Aspergillus fumigatus*, в развитии воспаления при МВ является дискуссионной. Инвазивная или диссеминированная грибковая инфекция у этих больных встречается редко: при анализе 156 аутопсий с 1964 по 1982 гг. был выявлен лишь 1 случай диссеминированного распространения грибковой инфекции [20], в другом же ретроспективном исследовании 63 аутопсийных наблюдений МВ описано грибковое поражение в 21 % [21]. У пациентов с кандидозной инфекцией описаны фокусы воспаления и образование абсцессов, тогда как для аспергиллезной инфекции характерны очаги кровоизлияний с наличием гифов гриба, иногда с инвазией сосудов, что может приводить к развитию кровотечения. Аллергический бронхолегочный аспергиллез описан в 0,6–11 % наблюдений, по данным разных авторов [22, 23]. Микроскопические проявления бронхолегочного аспергиллеза напоминают изменения при астме, могут наблюдаться бронхоэктазы, бронхоцентрические гранулемы или эозинофильная пневмония [24].

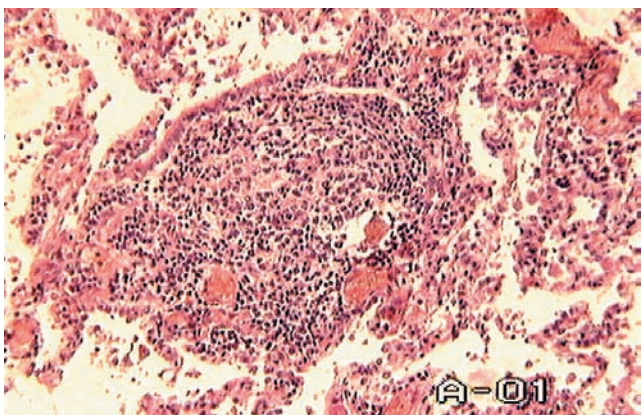


Рис. 7. Облитерирующий бронхиолит с лимфогистиоцитарной инфильтрацией стенки: окраска гематоксилином и эозином, × 100

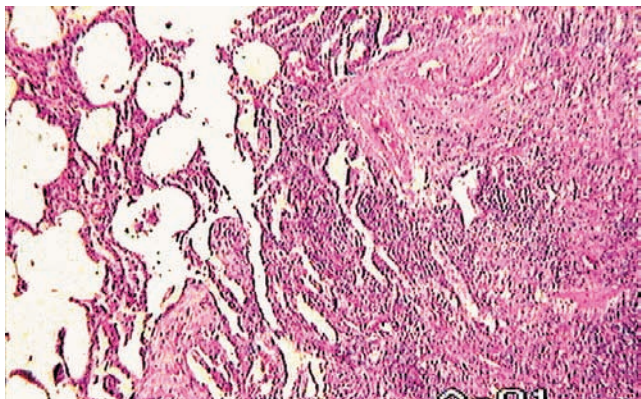


Рис. 9. Организующаяся пневмония — очаговый фиброз с наличием фибробластических фокусов: окраска гематоксилином и эозином, × 100

В результате нарушения в ферментной системе протеаз—антипротеаз, связанных с персистенцией инфекции и постоянным привлечением в очаг воспаления большого числа нейтрофилов, у больных МВ развивается локальная иррегулярная эмфизема, наиболее часто — буллезная. Эмфизематозные изменения редко можно обнаружить у детей до 2 лет жизни, тогда как в подростковом возрасте и у взрослых она встречается более чем в 30 % наблюдений. Разрывы подплевральных булл могут приводить к развитию спонтанного пневмоторакса. По данным *Boat et al.* (1969), подплевральные буллы при аутопсийном исследовании взрослых умерших обнаруживают у 60 % пациентов [25].

Изменения сосудов малого круга кровообращения у больных МВ прогрессируют с развитием гипоксии и связаны с вазоконстрикцией. Развитие гипертрофии мышечного слоя артериол наряду с интимальным фиброзом приводит к необратимой легочной гипертензии, прогрессирование которой связано с появлением гладких мышц в мелких легочных артериолах и венулах и редукцией их числа. Такие изменения чаще встречаются у взрослых пациентов, при этом нередко развивается кровохарканье в результате разрыва расширенных бронхиальных артерий или вен в стенке бронхов или бронхоэктатически расширенных полостей [26].

Выраженность морфологических изменений при МВ увеличивается с возрастом пациентов. При этом растет частота встречаемости кровотечений, буллезной эмфиземы с развитием пневмоторакса, что может являться причиной смерти пациентов. У взрослых пациентов с МВ повышается частота развития легочного сердца [27], описано развитие системного амилоидоза (*R.C.McGlennen et al.* [28]).

Литература

1. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. и др. М.; ГУ Медико-генетический науч. центр РАМН; 2005.
2. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология. 2001; 3: 61–64.
3. Ивановская Т.Е. Муковисцидоз. В кн.: Ивановская Т.Е., Цинзерлинг А.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина; 1976. 333–336.
4. Путова Н.В., Федосеева Г.Б., Хоменко А.Г. (ред.) Справочник по пульмонологии. Л.: Медицина; 1988.
5. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия заболеваний легких. Атлас. М.: Атмосфера; 2004.
6. Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh M.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229–236.
7. Bonfeld T.L., Konstan M.W., Burfeind P. et al. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is down-regulated in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 13: 257–261.
8. Sommerhof C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B., Caughey G.H. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway glands. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 682–689.
9. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. et al. Complement receptor expression on neutrophils at the inflammatory site, The *Pseudomonas*-infected lung in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1302–1313.
10. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 333–340.
11. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 95: 1005–1015.
12. Guggino W.B. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell* 1999; 96: 607–610.
13. Кучкина Н.В., Самсонова М.В. Влияние осмотичности среды на морфофункциональное состояние нейтрофилов крови при МВ. Пульмонология 1996; 4: 77–79.
14. Ornoy A., Arnon J., Katznelson D. et al. Pathological confirmation of cystic fibrosis in the fetus following prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 1987; 28: 935–947.
15. Oppenheimer E.H., Esterly J.R. Pathology of cystic fibrosis; review of literature and comparison of 146 autopsied cases. *Perspect. Pediatr. Pathol.* 1975; 2: 241–278.
16. Sheppard M.N. The pathology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E. and Geddes D.M., eds. *Cystic fibrosis*. Chapman & Hall Medical; London. 1997. 131–149.
17. Bedrossian C.W., Greenberg S.D., Singer D.B. et al. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum. Pathol.* 1976; 7: 195–204.
18. Tomashefski J.F., Dahms B., Bruce M. Pleura in pneumothorax. Comparison of patients with cystic fibrosis and idiopathic spontaneous pneumothorax. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985. 109: 910–916.
19. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Заостровская Л.А. и др. Морфофункциональная организация гладкой мышечной ткани бронхов различных генераций у человека. Пульмонология 1997; 3: 61–64.
20. Guidotti T.L., Luetzeker J., di Sant'Agnese P.A. et al. Fatal disseminated aspergillosis in a previously well young adult with cystic fibrosis. *Am. J. Med. Sci.* 1982; 282: 157–160.
21. Bhargava V., Tomashefski J.F., Stern R.C., Abramovsky C.R. The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. *Hum. Pathol.* 1989; 20: 977.
22. Brueton M.J., Ormerod L.P., Shah K.J., Anderson C.M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch. Dis. Child.* 1980; 55: 348–353.
23. Zeaske R., Bruns W.T., Fink J.N. et al. Immune response to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 73–77.
24. Bosken C.H., Myers J.L., Greenberger P.A., Katzenstein A.L. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 216–222.
25. Boat T.F., di Sant'Agnese P., Warwick W.J., Handwerger S.A. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J. A. M. A.* 1969; 209: 1498–1504.
26. Fellows K.E., Stigol L., Schuster S. et al. Selective bronchial arteriography in patients with cystic fibrosis and massive hemoptysis. *Radiology* 1975; 114: 551–555.
27. Ryland D., Reid L. The pulmonary circulation in cystic fibrosis. *Thorax* 1975; 30: 285–292.
28. McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1968; 110: 879–884.

Поступила 10.02.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-003.4-07:616.24-091