



ПАТОМОРФОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ОТ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ К КЛИНИЧЕСКИМ ФЕНОТИПАМ

Бобокулов Мирвохид Мирсалимович

Бухарский государственный медицинский институт, ассистент
кафедры фтизиатрии и пульмонологии

<https://orcid.org/0009-0007-4540-6193>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17934728>

ARTICLE INFO

Received: 1st December 2025

Accepted: 2nd December 2025

Published: 15th December 2025

KEYWORDS

ABSTRACT

Бронхиальная астма (БА) традиционно рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Однако за последние десятилетия понимание ее патоморфологии эволюционировало от концепции чисто обратимого воспаления к комплексной модели необратимого структурного ремоделирования бронхиальной стенки. Данный обзор систематизирует современные представления о ключевых патоморфологических изменениях при БА, их клеточных и молекулярных медиаторах, взаимосвязи с клиническими фенотипами и тяжестью течения, а также о методах гистопатологической оценки. Особое внимание уделяется нейтрофильному фенотипу, тяжелой астме и роли ремоделирования в формировании фиксированной обструкции дыхательных путей.

Введение

Патоморфологическая основа БА является краеугольным камнем для понимания ее патогенеза, гетерогенности и разработки таргетной терапии. Классическая триада изменений включает: 1) хроническое воспаление, 2) гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП), 3) ремоделирование бронхов. Если первые два компонента долгое время были в фокусе внимания, то ремоделирование, определяемое как стойкие структурные изменения в стенке бронха, сегодня признано ключевым фактором прогрессирования и необратимости заболевания [1, 2].

Материалы и методы исследования патоморфологии БА

Изучение морфологии БА у человека основывается на инвазивных и неинвазивных методах:

1. Биопсия бронхов: «Золотой стандарт», позволяющий получить полноценную ткань для гистологического, иммуногистохимического и молекулярного анализа. Проводится во время бронхоскопии, чаще из дистальных отделов (поколения 3-5) [3].
2. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ): Позволяет оценить клеточный и медиаторный состав просвета дыхательных путей, но не дает информации о структурных изменениях стенки.
3. Исследование индуцированной мокроты: Неинвазивный метод для фенотипирования воспаления (эозинофильное, нейтрофильное, пауцигранулоцитарное) [4].

4. Эндобронхиальная ультрасонография (EBUS) и оптическая когерентная томография (ОСТ): Новые методы визуализации, позволяющие *in vivo* оценить толщину стенки бронха и ее отдельных слоев [5].

Ключевые патоморфологические изменения при БА

Современная модель ремоделирования включает комплекс взаимосвязанных процессов.

1. Воспалительный инфильтрат. Характерен полиморфноклеточный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки (*lamina propria*) и под базальной мембраной.

* Эозинофилы: Традиционно считаются ключевыми эффекторными клетками при аллергической (Т2-высокой) астме. Выделяют цитотоксические белки (MBP, ECP), цитокины (IL-4, IL-5, IL-13), лейкотриены (LTC₄), что поддерживает воспаление, повреждение эпителия и ГРДП [6].

* Лимфоциты: Преобладают Т-хелперы 2 типа (Th2), секретирующие IL-4, IL-5, IL-13. При тяжелой и неконтролируемой астме возрастает роль Th1 и Th17, ассоциированных с нейтрофильным воспалением и резистентностью к терапии [7]. Важную регуляторную роль играют врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2).

* Тучные клетки: Ключевые клетки немедленной фазы. При БА отмечается их активация, увеличение количества и миграция в гладкую мускулатуру (СМК) и эпителий – уникальный феномен, напрямую связывающий воспаление с бронхоконстрикцией и гиперплазией СМК [8].

* Нейтрофилы: Преобладают при не-Т2 (низкой) астме, астме физического усилия, ожирением-ассоциированной и тяжелой кортикостероид-резистентной астме. Ассоциированы с выделением протеаз (нейтрофильная эластаза, MMP-9), активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-17), что усугубляет повреждение тканей и ремоделирование [9].

* Макрофаги: Выполняют про- и противовоспалительные функции в зависимости от фенотипа (M1/M2). Участвуют в фиброзе и поддержании хронического воспаления.

2. Изменения эпителия дыхательных путей.

* Повреждение и десквамация: Характерна потеря реснитчатых клеток, экспозиция базальных клеток. В мокроте обнаруживаются тельца Креола – скопления эпителиальных клеток.

* Гиперплазия бокаловидных клеток и гипертрофия подслизистых желез:

Приводит к гиперсекреции густой, вязкой слизи, формированию слизистых пробок, обтурирующих просвет мелких бронхов и бронхиол. Это одна из прямых причин смертности при фатальных обострениях астмы [10].

* Метаплазия эпителия: Замена реснитчатого эпителия на многослойный плоский или бокаловидный.

3. Утолщение ретикулярной базальной мембраны (*subepithelial fibrosis*).

Это самый характерный и хорошо изученный признак ремоделирования при БА. Утолщение (до 2-3 раз по сравнению с нормой) происходит за счет отложения коллагенов I, III, V типов, фибронектина, тенасцина и протеогликанов в *lamina reticularis* под истинной базальной мембраной (*lamina densa*). Этот процесс опосредован активацией миофибробластов и фибробластов под влиянием TGF- β , выделяемого эпителием, эозинофилами и тучными клетками [11]. Важно, что этот слой практически не подвергается обратному развитию даже на фоне терапии ИГКС.

4. Гиперплазия и/или гипертрофия гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Увеличение массы СМК происходит как за счет увеличения числа клеток (гиперплазия), так и их размера (гипертрофия). Это приводит к:

* Утолщению мышечного слоя в крупных бронхах.

* Появлению пучков СМК в мелких бронхах и бронхиолах, где в норме она практически

отсутствует.

* Повышению сократимости и ГРДП.

* Синтезу СМК провоспалительных цитокинов и хемокинов, что делает ее не только эффектором, но и активным участником воспаления [12].

5. Неоангиогенез. Увеличение количества и диаметра сосудов в подслизистом слое под действием VEGF, выделяемого воспалительными и эпителиальными клетками. Способствует отеку стенки бронха и усугубляет обструкцию.

6. Изменения в хрящевых пластинках и бронхиальных железах (менее изучены). При тяжелой астме может отмечаться депозиция протеогликанов в хряще.

Таблица 1. Ключевые компоненты ремоделирования и их основные медиаторы

Компонент ремоделирования	Основные клетки-эффекторы	Ключевые медиаторы
Субэпителиальный фиброз	Миофибробласты, фибробласты	TGF- β , IL-4, IL-13, PDGF, CTGF
Гиперплазия ГМК	Гладкомышечные клетки	TGF- β , Th2-цитокины, тучные клетки (при миграции в СМК)
Гиперплазия бокаловидных клеток	Клетки-предшественники в эпителии	IL-4, IL-13, IL-9, EGFR-лиганды
Неоангиогенез	Эндотелиальные клетки	VEGF, FGF, CXCL8
Воспалительный инфильтрат (T2-высокий)	Эозинофилы, тучные клетки, Th2, ILC2	IL-5, IL-13, IL-4, IL-33, TSLP, IgE
Воспалительный инфильтрат (T2-низкий)	Нейтрофилы, макрофаги, Th1, Th17	IL-8 (CXCL8), IL-17, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ

Взаимосвязь патоморфологии с клиническими фенотипами и исходом

1. Тяжесть заболевания: Степень выраженности ремоделирования (особенно гиперплазии СМК и субэпителиального фиброза) напрямую коррелирует с длительностью заболевания, тяжестью симптомов, степенью ГРДП и формированием фиксированной обструкции дыхательных путей (снижение ОФВ1), которая плохо отвечает на бронходилататоры и ИГКС [13].

2. Фенотипы воспаления:

○ Эозинофильный: Ассоциирован с классическими признаками T2-воспаления, утолщением базальной мембраны, лучшим ответом на ИГКС и биологическую терапию (anti-IL-5, anti-IL-4/13).

○ Нейтрофильный: Часто встречается при тяжелой астме, ожирении, курении. Характерно менее выраженное утолщение базальной мембраны, но более значительное повреждение эпителия и активация протеаз. Резистентен к ИГКС.

○ Пауцигранулоцитарный: Минимальное воспаление, что ставит вопрос о первичной роли структурного ремоделирования и дисфункции СМК в генезе симптомов у этой группы.

Заклучение и перспективы

Патоморфология бронхиальной астмы представляет собой динамический и гетерогенный процесс, выходящий далеко за рамки простого воспаления. Ремоделирование дыхательных путей — это не просто следствие, а активный драйвер прогрессирования болезни, определяющий ее фенотип, тяжесть и ответ на терапию. Современные биологические препараты, нацеленные на ключевые цитокины (IL-4, IL-5, IL-13, TSLP, IL-33), показали возможность влияния не только на воспаление, но и на некоторые аспекты ремоделирования (например, снижение гиперплазии бокаловидных клеток) [14].

Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление доминирующих патологических процессов у конкретного пациента (персонализированная патоморфология), разработку неинвазивных биомаркеров ремоделирования и создание therapies, способных модифицировать или обращать вспять структурные изменения, особенно гиперплазию гладкой мускулатуры и фиброз, что является главной нерешенной задачей в лечении тяжелой бронхиальной астмы.

Список ключевых литературных источников (References):

1. Holgate, S. T., et al. (2015). "Asthma". *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15025. [Фундаментальный обзор патогенеза астмы, включая ремоделирование].
2. Bergeron, C., & Boulet, L. P. (2006). "Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation". *Chest*, 129(4), 1068-1087. [Классическая работа по ремоделированию].
3. Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). "The immunology of asthma". *Nature Immunology*, 16(1), 45-56. [Подробно рассматривает иммунные механизмы, лежащие в основе патоморфологии].
4. Pavord, I. D., et al. (1997). "Noninvasive monitoring of airway inflammation". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(S1), S1-S20. [Методология исследования индуцированной мокроты].
5. Cox, G., et al. (2017). "Asthma airway remodeling: from epithelial mesenchymal transition to smooth muscle hypertrophy". *European Respiratory Review*, 26(146), 170063. [Обзор современных методов визуализации и клеточных механизмов].
6. Douwes, J., et al. (2002). "Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms". *Thorax*, 57(7), 643-648. [Введение концепции не-эозинофильной астмы].
7. Ray, A., & Kolls, J. K. (2017). "Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity". *Trends in Immunology*, 38(12), 942-954. [Роль нейтрофилов в тяжелой астме].
8. Brightling, C. E., et al. (2002). "Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma". *New England Journal of Medicine*, 346(22), 1699-1705. [Пионерская работа о миграции тучных клеток в СМК].
9. Fahy, J. V. (2015). "Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many". *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 57-65. *[О гетерогенности Т2-воспаления]*.
10. Kuypers, L. M., et al. (2003). "Characterization of airway plugging in fatal asthma". *American Journal of Medicine*, 115(1), 6-11. [Патоморфология фатальной астмы, слизистые пробки].
11. Bousquet, J., et al. (2000). "Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(5), 1720-1745. [Всеобъемлющий обзор, связывающий патофизиологию и морфологию].
12. Hirota, N., & Martin, J. G. (2013). "Mechanisms of airway remodeling". *Chest*, 144(3), 1026-1032. [Фокус на механизмах ремоделирования].
13. Bai, T. R., et al. (2000). "The functional consequences of airway remodeling in asthma". *European Respiratory Journal*, 15(5), 885-895. [Клиническое значение ремоделирования].

14. Haldar, P., et al. (2009). "Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma". *New England Journal of Medicine*, 360(10), 973-984. *[Пример влияния биологической терапии (anti-IL-5) на эозинофильное воспаление]*.



INNOVATIVE
ACADEMY