

ГЛАВА 1. ОБЩАЯ И ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ

А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

CHAPTER 1. GENERAL AND CLINICAL PATHOLOGY OF THE LUNG

Andrey L. Cherniaev, Maria V. Samsonova

В основе патогенеза заболеваний, в том числе органов дыхания, лежат молекулярные и биохимические механизмы, в частности клеточное повреждение и клеточная смерть. От прогрессирования таких процессов зависит объем пораженных клеток, тканей и органов, а также течение болезни.

Основными причинами повреждения клеток являются:

- 1) гипоксия (аноксия);
- 2) иммунологические реакции;
- 3) действие биологических, физических и химических факторов;
- 4) генетические нарушения.

Повреждение респираторного тракта возникает под влиянием различных внешних и внутренних биохимических и физических факторов.

Клеточное повреждение и смерть клетки

Повреждение клетки, как правило, приводит к ее смерти. Однако в ряде случаев это не нарушает нормальную функцию органа или запускает различные процессы адаптации, сохраняющие функцию органа или системы. При повреждении клетки снижается ее функциональная активность, изменяются трансмембранный потенциал, энергия регенерации и гомеостатический контроль. Это влияет на процессы синтеза и секреции и ведет к нарушению клеточных взаимодействий, возбудимости и репродуктивной способности. Выделяют 2 типа гибели клеток: апоптоз и некроз.

Апоптоз — программируемая, или регулируемая, клеточная смерть — активируется 2 патологическими путями: внешним (рецептор-иницированным) или внутренним (митохондриальным). Оба они регулируются специфическими каскадами, ведущими к внутриклеточной деградации, фрагментации и фагоцитозу. Апоптоз — это физиологический механизм элиминации клеток: либо поврежденных, либо избыточных (появившихся в ходе онтогенеза). Он имеет важное значение для перестройки (ремоделирования) тканей при развитии и восстановлении органа, изменении его размера и дифференцировки в течение нормальной жизни [1]. Патологический апоптоз наблюдается при врожденной патологии, аутоиммунных заболеваниях и опухолевых процес-

сах, сочетаясь с ишемией, реперфузией, различными инфекциями, острыми и хроническими дегенеративными заболеваниями [2]. Посредством электронной микроскопии в клетках, находящихся в состоянии апоптоза, выявляются конденсация и фрагментация, хроматин ядра четко очерчен и конденсирован, всегда имеются апоптозные тельца, плазматическая мембрана и митохондрии сохраняются долго.

В отличие от апоптоза, для **некроза** наблюдается лизис цитоплазмы, плазматическая мембрана разрушается (лизируется) рано, митохондрии сморщиваются, содержат много кальция, выявляется пикноз ядер. Такое состояние возникает под прямым воздействием токсического агента или свободных радикалов, вызывающих перекисидацию липидных мембран [3].

Некроз и аутолиз наблюдаются в живом организме при воспалительных реакциях. Среди компонентов воспалительной реакции выделяют: 1) цитоплазматические белки, поступающие из кровеносных сосудов; 2) лизосомальные белки, которые содержатся в лейкоцитах, помогающих лизису клеток (гетеролизис). Аутолиз тканей после смерти человека (посмертные изменения) может быть связан с гетеролизисом в отсутствие воспаления.

При апоптозе фагоцитоз апоптозных телец макрофагами и другими фагоцитирующими клетками осуществляется без протеолитических ферментов и свободных радикалов. В случае некроза выделяют протеолиз, коагуляцию белка и кальцификацию. В легких можно наблюдать 3 типа некроза: коагуляционный, колликвационный, казеозный.

При *коагуляционном некрозе* (восковидном перерождении) происходят свертывание белков и необратимая их денатурация. В основе данного механизма лежит проникновение в омертвевшие ткани кальция, что активирует ферменты, свертывающие белки. Такое явление характерно для ишемии. При макроскопическом исследовании видно, что зона некроза ограничена, плотна и слегка выступает над поверхностью разреза в ранней стадии, а в поздней стадии размягчается и желтеет. Гистологически цитоплазма не воспринимает окраску гематоксилином и эозином в силу денатурации белка, наблюдается кариорексис (вслед за аутолизом ядра отмечаются

аутолиз и распад цитоплазмы). Как правило, лейкоциты ограничивают зону некроза [4].

При *колликвационном некрозе* происходит растворение мертвого поля. Большое значение в этом случае имеют гидролитические ферменты лейкоцитов. Колликвационный некроз, возникший в ходе бактериальной инфекции, приводит к формированию абсцессов. При исследовании такой ткани в мертвые клетки проникают любые красители, ядро и цитоплазма окрашиваются как инертные вещества. Микроскопически мертвые клетки и лейкоциты сконцентрированы в центральной зоне абсцесса, а фибробласты и гранулоциты – на периферии.

Казеозный (творожистый) некроз, по данным И.В. Давыдовского, относится к коагуляционному типу и возникает при микобактериальной и грибковой инфекции [4]. Другие авторы рассматривают этот механизм как сочетание коагуляционного и колликвационного некроза [5]. Макроскопически такой некроз желтоватого цвета, мягкий, гранулированный, ограничен от окружающих тканей. В центре наблюдается аморфный гранулярный материал – некроз, окруженный эпителиоидными клетками (эпителиоидными макрофагами) и гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова–Лангханса в сочетании с фибробластами, плазматическими клетками, лимфоцитами и гистиоцитами (рис. 1).

Среди процессов адаптации, которые возникают, как правило, под действием внешних факторов, приводящих к повреждению клеток, тканей и органов, выделяют атрофию, гипертрофию, гиперплазию и метаплазию.

Атрофия – это процесс уменьшения органа и ткани из-за потери объема составляющими его клетками, а в далеко зашедших случаях – и потери их количества. Микроскопически в первую очередь сокращается объем цитоплазмы, а затем и ядра. Электронномикроскопически уменьшается число митохондрий, объема эндоплазматического рети-

кулама и число аутофагосом. Иногда при этом процессе наблюдается апоптоз. Атрофия не занимает заметного места в респираторной системе и наблюдается в эпителии бронха и его хрящевых пластинках, а иногда встречается при эмфиземе, в железах подслизистого слоя при синдроме Шегрена.

Гипертрофия – увеличение объема клетки вследствие усиления работы клетки и органа, что приводит к росту массы и повышению функции ткани или органа без клеточного деления. Объем клетки становится больше в силу того, что повышается синтез РНК и белков и нарастает количество клеточных органелл.

Гиперплазия – это увеличение объема ткани или органа, причиной которого является деление клеток с увеличением их количества. Довольно часто данный процесс сочетается с гипертрофией. В легких гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя происходит при хроническом бронхите, бронхиальной астме (БА) и муковисцидозе. Бокаловидноклеточная гиперплазия в бронхиальном эпителии свойственна катаральному воспалению (рис. 2), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и БА [6]. В случае БА выявляются гипертрофия и гиперплазия гладких мышц стенки бронха. Гиперплазия альвеолоцитов II типа (А-II) связана с повреждением альвеолярного эпителия, довольно часто – при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) [7].

Метаплазия – это переход одного типа клеток в другой. В эпителии она представляет собой, как правило, адаптационный процесс при хроническом раздражении или неспецифическом воспалении. В легких чаще всего встречается плоскоклеточная метаплазия: реснитчатые клетки замещаются стратифицированными плоскими (рис. 3). Такие изменения наблюдаются в бронхах и альвеолах при табакокурении, вирусной инфекции, бронхоэктатической болезни, при рентгено- и химиотерапии.

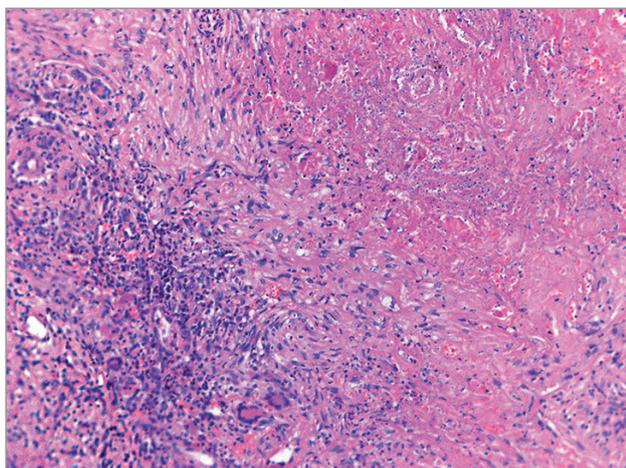


Рис. 1. Фрагмент туберкулезной гранулемы с некрозом в центре и наличием по периферии эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантской многоядерной клетки Пирогова–Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином

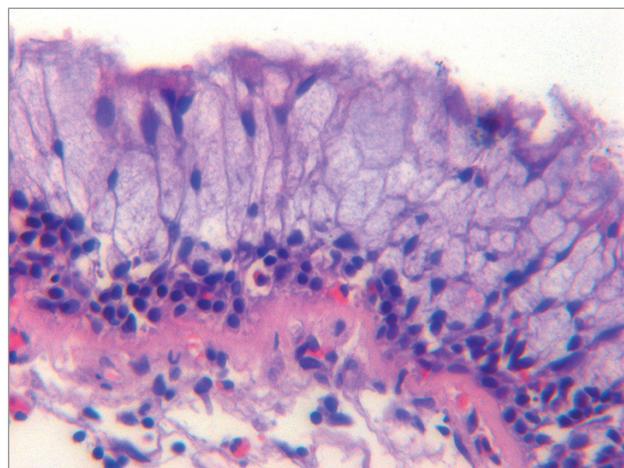


Рис. 2. Бокаловидноклеточная гиперплазия эпителия бронха. Окраска гематоксилином и эозином

Будучи адаптационной реакцией, метаплазия, тем не менее, оказывает протективное действие на секрецию бокаловидных клеток и движение слизи реснитчатыми клетками. В то же время при ХОБЛ в бронхиолах наблюдается метаплазия бокаловидных клеток [8]. Под влиянием внешних факторов, в частности табакокурения, возникает генотоксическое повреждение эпителиальных клеток в виде дисплазии (рис. 4). При этом наблюдаются атипичное увеличение ядер и рост клетки в размерах, что происходит вследствие множественного десмосомного повреждения, мутации генов и нарушения синтеза белков. В отличие от метаплазии, дисплазия повышает риск развития рака легких [9]. В легких выделяют слабую, умеренную и сильную дисплазию.

Одним из вариантов метаплазии мезенхимальных тканей является остеохондробластическая трахеобронхопатия – заболевание неизвестной этиологии, при котором образуются узелки из кости и хряща в собственной пластинке, а также в подслизистом слое трахеи и хрящевых бронхов [10, 11].

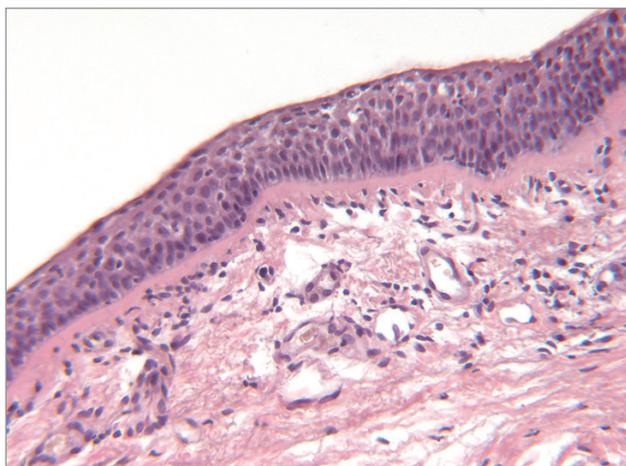


Рис. 3. Плоскоклеточная метаплазия эпителия бронха, умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином

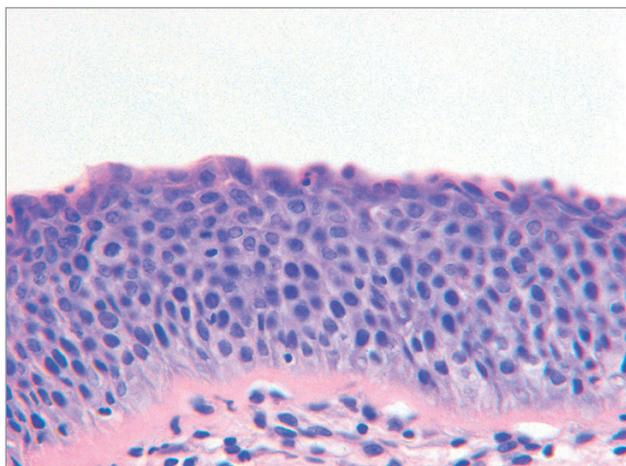


Рис. 4. Дисплазия II степени эпителия бронха; окраска гематоксилином и эозином

При разных видах повреждений внутри клеток аккумулируются нормальные и патологические метаболиты и пигменты, такие как *гемосидерин*, представляющий собой крупные, неправильной формы, изолированные частицы ферритина в альвеолярных макрофагах – сидерофагах (рис. 5). Присутствие гемосидерина наблюдается при кровоизлияниях, бурой индурации легких, сердечных пороках, альвеолярном геморрагическом синдроме (возникает при идиопатическом легочном гемосидерозе, гранулематозе Вегенера, системной красной волчанке, веноокклюзионной болезни и после трансплантации легких).

Железо в сочетании с белком формирует асбестовые тельца (рис. 6) и другие минеральные частицы, в состав которых входят кремний, углерод, частицы пепла, железо в виде железистых телец. При гемолизе или болезнях печени в легких аккумулируются *желчные пигменты*. У новорожденных с респираторным дистресс-синдромом билирубин может быть обнаружен в гиалиновых мембранах (желтые гиалиновые мембраны) [12, 13].

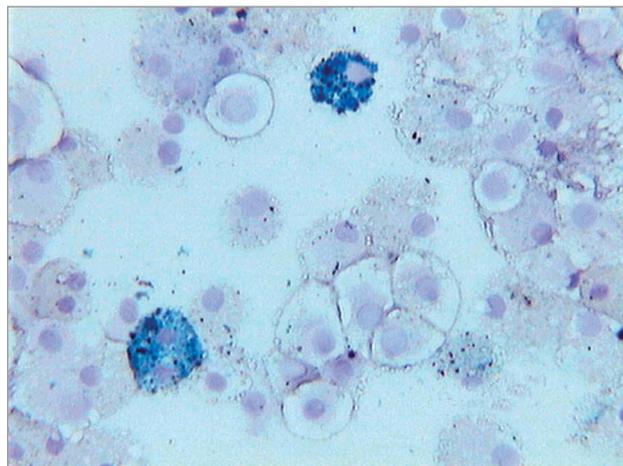


Рис. 5. Сидерофаги в бронхоальвеолярном лаваже. Окраска по Перлсу

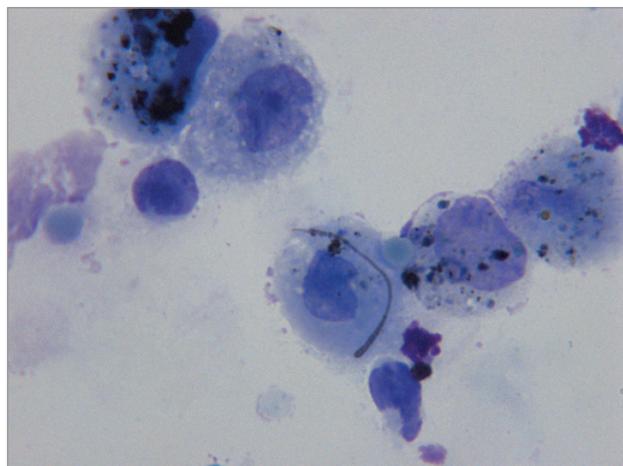


Рис. 6. Асбестовое тельце среди клеток бронхоальвеолярного лаважа; окраска по Романовскому

В легких встречаются дистрофические и метаболические *отложения кальция* (рис. 7). Образование кальцификатов в легких не сопровождается гиперкальциемией крови, но довольно часто наблюдаются при туберкулезе. При этом функция органа остается стабильной или изменяется незначительно. С возрастом наблюдаются дистрофические отложения кальция в хрящевых пластинках трахеи и бронхов; кальцификаты возможны при хроническом воспалении или после трансплантации легких. Также подобные отложения встречаются в стенках альвеол, бронхов и сосудов вследствие различных нарушений кальциевого обмена. Существует такое заболевание как альвеолярный микролитиаз, при котором имеет место отложение слоистых кальцификатов внутри альвеол и интерстиция. Окостенение может наблюдаться при очаговом амилоидозе легких, после перенесенных плевритов, иногда это идиопатические расстройства.

Выделяют диффузную, трахеобронхиальную, узловую и реже плевральную формы амилоидоза легких (рис. 8). Легкие вовлекаются в процесс при системном первичном и вторичном амилоидозе, который носит диффузный характер. Кроме того, легкие поражаются и при системном синильном амилоидозе [7, 14].

В легких могут накапливаться различные *жиры*. Такие состояния носят название эндогенной жировой пневмонии. Она связана с обструкцией дыхательных путей, а также нарушениями мукоцилиарного клиренса. Микроскопически внутри альвеол появляются альвеолярные макрофаги, содержащие жировые капли (липофаги). Иногда такие клетки обнаруживаются при хроническом интерстициальном воспалении с одновременной гиперплазией А-II, при бронхиолитах, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, токсическом действии лекарственных препаратов (в частности, амиодорона). Кроме того, при этих состояниях и при очаговых кровоизлияниях в клеточных мембранах накапливаются кристаллы холестерина (игльчатые структуры), чаще всего их можно обнаружить в гигантских многоядерных клетках.

При экзогенном поступлении липидов выраженность поражений легких зависит от вида и объема аспирированного (ингалированного) жирового вещества и длительности воздействия. Минеральные масла, получаемые из нефтепродуктов, и растительные масла вызывают минимальную воспалительную реакцию, которая заканчивается инкапсулированием масляных капель и формированием парафиномы, окруженной фиброзной тканью и гигантскими клетками инородных тел (рис. 9). Парафинома может создавать впечатление опухолевого процесса. Повторные массивные аспирации приводят к диффузной консолидации легочной ткани, что требует дифференциальной диагностики с лобарной пневмонией. В отличие от насыщенных растительных и минеральных масел, животные жиры, попадая в легкие,

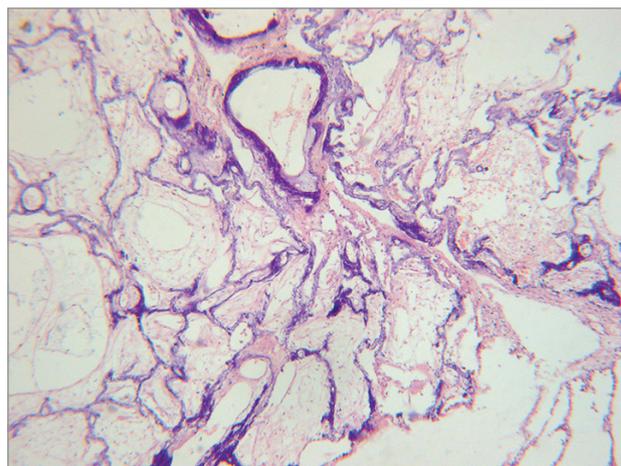


Рис. 7. Отложения кальция в зоне эпителиоидно-клеточной гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином

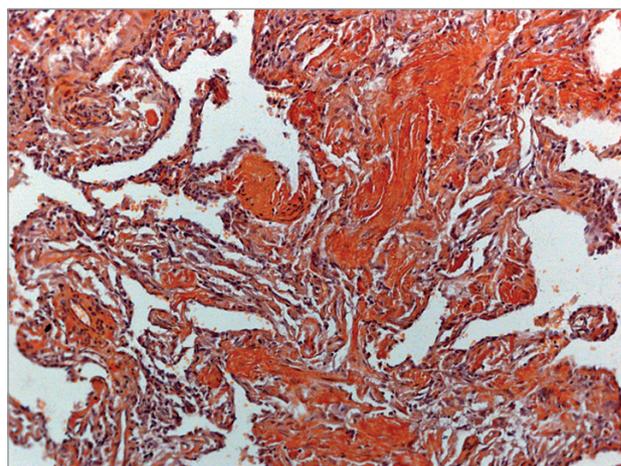


Рис. 8. Отложение амилоида в стенках артериол и в фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином

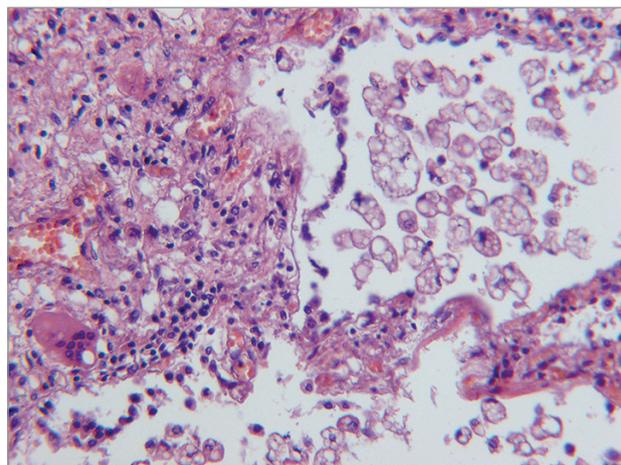


Рис. 9. Скопление липофагов в полости альвеол. Окраска суданом красным

гидролизуются легочными липазами с образованием свободных жирных кислот, которые являются мощными триггерами воспалительных реакций с локальным отеком и внутриальвеолярными кровоизлияниями. Затем жирные кислоты фагоцитируются

альвеоларными макрофагами, в цитоплазме которых в результате появляются включения жировых капель. «Нагруженные» жиром макрофаги по лимфатическим сосудам достигают межальвеоларных перегородок и аккумулируются в них. На более поздних стадиях может развиваться интерстициальный фиброз с уменьшением объема легких.

Воспаление

При остром воспалении в легких доминируют нейтрофилы, при хроническом — лимфоциты и макрофаги. Типичным проявлением острого экссудативного воспаления является пневмония.

Пневмония — острое инфекционное заболевание, основным общепатологическим признаком которого является воспаление дистальных отделов дыхательных путей, интерстиция и микроциркуляторного русла, вызванное бактериями, вирусами, грибами и простейшими. Клинико-патологические проявления пневмонии зависят от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объема поражения легочной ткани. При этом наблюдается полнокровие капилляров и повреждается эндотелий, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и быстрому накоплению в альвеолах эритроцитов, нейтрофилов, фибрина. В некоторых случаях возникает некроз ткани с формированием абсцесса, отграниченного грануляционной тканью и макрофагами.

Выделяют долевую, интерстициальную и бронхопневмонию, а по распространенности — 1- и 2-стороннюю, ацинарную, сегментарную, полисегментарную, долевую, тотальную, милиарную (очаговую), очагово-сливную.

Патологическая анатомия пневмоний, вызванных разными возбудителями, имеет сходные, и отличительные признаки [6, 7, 15].

При *пневмококковой этиологии* заболевания морфологическая картина может быть представлена очагами серого либо красного опеченения или же их сочетанием (рис. 10). Это может быть связано с видом пневмококка и/или с реактивностью макроорганизма.

Абсцедирование для пневмококковой пневмонии нехарактерно. К появлению абсцессов приводят суперинфекция или ассоциация с другими возбудителями. Этиология очаговой пневмококковой пневмонии связана с менее вирулентными штаммами возбудителя и характерна для всех возрастов, но чаще встречается у детей.

В период прилива развивается внутриальвеоларный отек с единичными нейтрофилами в полостях альвеол. При красном опеченении в полостях альвеол выявляют большое число эритроцитов и лейкоцитов на фоне отека; при сером опеченении наблюдаются скопление нейтрофилов, отек и лейкоцитарная инфильтрация перегородок. Когда же течение пневмококковой пневмонии принимает затяжной характер, обнаруживается организация



Рис. 10. Лобарная плевропневмония, серое опеченение. Макропрепарат

фибрина в альвеолах с метаплазией альвеоларного эпителия и разрастанием в этих участках грануляционной, а затем и соединительной ткани в виде альвеоларных телец Массона (карнификация или организация).

Стафилококковая пневмония, как правило, является бронхопневмонией, при которой макроскопически видны фокусы кровоизлияний, сероватые участки некрозов неправильного очертания и абсцессы. В бронхах определяется серозно-гноино-геморрагический экссудат со скоплением большого числа нейтрофилов, фагоцитированных и нефагоцитированных стафилококков. В случае затяжного течения возможно образование деструктивных бронхоэктазов, сетчатого и очагового пневмосклероза.

При *стрептококковой пневмонии* макроскопически имеет место спектр различных изменений от очаговой до лобарной пневмонии. Как правило, на разрезе очаги серо-пурпурного цвета, в бронхолах определяется бесцветный экссудат. Для гистологической картины характерно наличие некрозов ткани со стрептококками по периферии. Дистальнее центра некроза фибрин, нейтрофилы, фрагменты их ядер в альвеолах сменяются серозным экссудатом без стрептококков. Характерно наличие гиалиновых мембран. Довольно часто некрозы в бронхах и брон-

хиолах преобладают над некрозами в респираторной части легких.

Клебсиеллезная пневмония носит лobarный характер и локализуется главным образом в задних отделах легких. При этом виде заболевания легочная ткань уплотнена, имеет серо-розовый или серый цвет. Выявляются обширные очаги безвоздушной ткани, нередко видны кровоизлияния. При макроскопическом исследовании поверхность разреза слегка зернистая или гладкая, с отделяемой тягучей слизистой розовой жидкостью. От ткани исходит запах, напоминающий запах пригорелого мяса. При гистологическом исследовании в бронхиолах и альвеолярных ходах обнаруживают рыхлый экссудат с преобладанием нейтрофилов и умеренной примесью серозной жидкости и фибрина (рис. 11). Также встречается множество клебсиелл, большая часть которых фагоцитирована нейтрофилами, по периферии в альвеолах — густой серозный экссудат с клебсиеллами. Часто наблюдаются лимфангиты и лимфадениты, а также инфаркты легкого, отграниченные лейкоцитарным валом.

Для *пневмонии, вызванной гемофильной палочкой*, характерно сочетание с выраженным трахеобронхитом. Макроскопически напоминает очаговую пневмококковую пневмонию, на разрезе ткани легких — очаги поражения серозно-красного цвета, с гладкой влажной поверхностью. Могут поражаться все доли легких, но чаще нижние отделы (47%). Гистологически в бронхах и бронхиолах определяется слизисто-гнойный экссудат. Их стенки инфильтрированы мононуклеарами, преимущественно лимфоцитами с примесью нейтрофилов и макрофагов. Наблюдаются очаги некроза эпителия, в окружающих альвеолах — отек и интерстициальные кровоизлияния. В мелких сосудах встречаются тромбы (чаще — в острой фазе воспаления).

Легионеллезная пневмония макроскопически может быть очаговой и лobarной. На разрезе легкие серовато-красные или сероватые с ржавым оттенком,

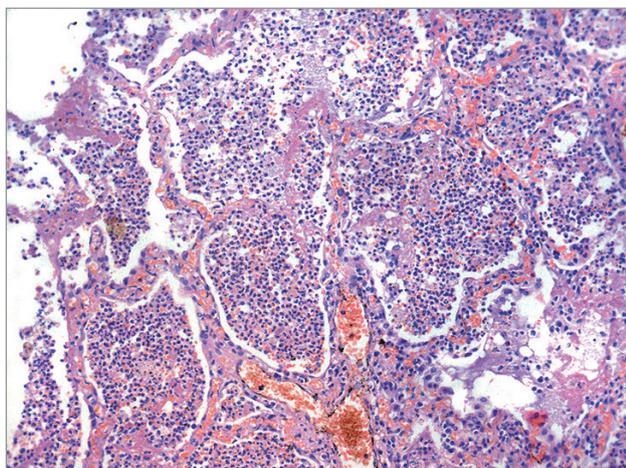


Рис. 11. Серое опеченение — массивные скопления нейтрофилов в полостях альвеол, отек межальвеолярных перегородок при лobarной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

встречаются мелкие полости абсцессов. Довольно часто развивается серозный или серозно-фибринозный плеврит. Возможно распространение возбудителей по лимфатическим и кровеносным сосудам с поражением лимфоузлов, почек, сердца, кожи. Микроскопически в альвеолах экссудат состоит из нейтрофилов, макрофагов, отдельных эритроцитов, фибрина и серозной жидкости; встречаются гиалиновые мембраны; типичным считается значительный распад нейтрофилов с кариорексисом. Также при этом виде пневмонии обнаруживают тромбоз мелких вен. В зонах поражения можно встретить легионеллы, лежащие свободно, в цитоплазме лейкоцитов и макрофагов, иногда в просветах сосудов. Васкулиты встречаются в 30% наблюдений.

При *микоплазменной пневмонии* макроскопически, как правило, определяется поражение одной нижней доли, преимущественно перибронхиально, возможны субсегментарные ателектазы. Микроскопически в цитоплазме альвеолярного эпителия выявляют мелкие тельца, окруженные просветленной цитоплазмой; сами альвеолоциты и их ядра увеличены в размерах. Большинство клеток десквамируется в просвет, такие же изменения наблюдают в реснитчатых клетках бронхов. В просветах бронхов и альвеол — серозная жидкость с единичными или многочисленными эритроцитами, макрофагами и, возможно, небольшим числом нейтрофилов. Межальвеолярные перегородки полнокровны, местами утолщены, с ограниченными периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами. Встречаются мелкие очаги дистелектазов.

При *хламидийной пневмонии* макроскопическое исследование чаще всего показывает очаговый характер, реже — долевого. Очаги поражения хорошо отграничены от неизменной легочной ткани. Микроскопически в альвеолах обнаруживают серозный и фибринозный экссудат с примесью моноцитов, макрофагов и десквамированных альвеолоцитов. Также выявляют инфильтрацию межальвеолярных и междольевых перегородок моноцитами и нейтрофилами.

Пневмоцистная пневмония развивается чаще всего у лиц с иммунодефицитными состояниями, нередко этому способствует длительное лечение кортикостероидными препаратами. В начальной фазе заболевания пневмоцисты микроскопически обнаруживают на слизистой оболочке бронхиол, а в последующем — в альвеолярных ходах и альвеолах. В альвеолярном эпителии они присутствуют в виде большого скопления пенных масс, окрашивающихся реактивом Шиффа и по Граму—Вейгерту (рис. 12). Помимо этого, в альвеолах встречаются единичные лейкоциты и макрофаги. На более поздней стадии вокруг компактных масс увеличивается число макрофагов. Встречаются очаговые ателектазы; имеют место расширение альвеол, полнокровие сосудов, а также перибронхиальные скопления плазмоцитов, лимфоцитов, макрофагов и отдельных лейкоцитов.

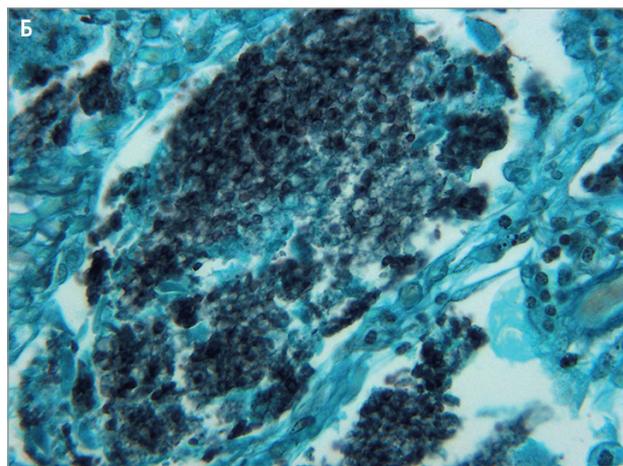
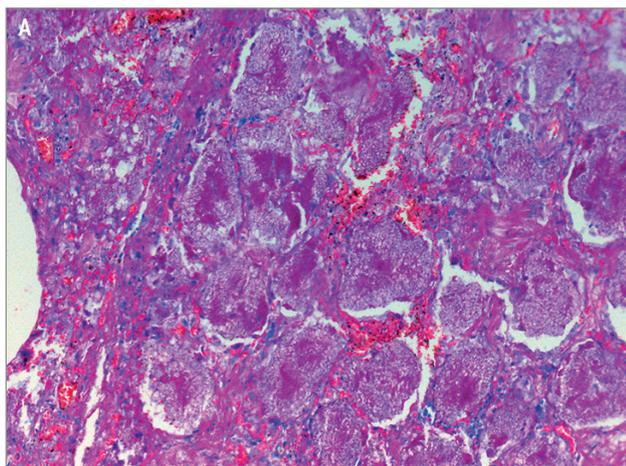


Рис. 12. Скопление пенистых масс в альвеолах при пневмоцистной пневмонии; ШИК-реакция: А – окраска гематоксилином и эозином; Б – окраска по Гроcottу

Возможны участки изменений по типу фиброзирующего альвеолита [12].

При **микозах** грибы размножаются в просветах дыхательных путей и альвеол. Макроскопически пневмония при грибковом поражении проявляется в виде небольших безвоздушных очагов сероватого или красно-серого цвета, с четко ограниченными контурами. В местах концентрации грибов накапливаются лейкоциты, серозная жидкость. При прогрессировании процесса развиваются очаговые разрастания грануляционной ткани с эпителиоидными, лимфоидными и гигантскими многоядерными клетками. В цитоплазме последних иногда можно обнаружить грибы. Кроме того, в местах скопления грибов (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) могут возникать зоны некроза вплоть до образования абсцессов (рис. 13). При аспергиллезе нередко центральные бронхоэктазы.

Повреждение легких возникает при многих **паразитарных инфекциях** и **гельминтозах**. В этом случае выделяют 5 типов инвазии:

- 1) внедрение паразита в ткань легких;
- 2) существование в легочной ткани в виде цист;

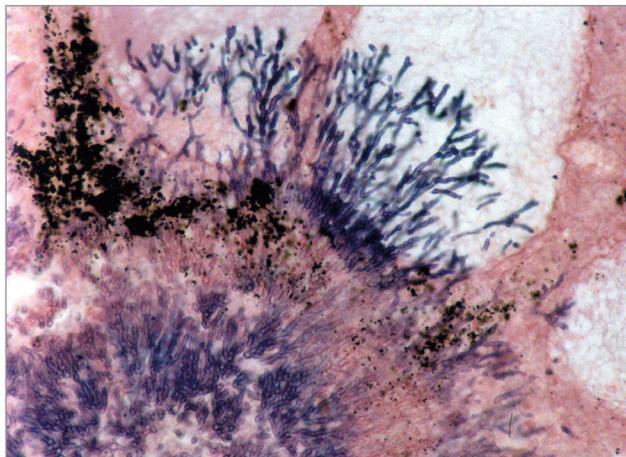


Рис. 13. Мицелий *Aspergillus spp.* в зоне пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

- 3) миграция паразита через легкие;
- 4) поступление в легкие в виде эмбола из периферических отделов тела человека;
- 5) проникновение в легкие напрямую из печени через диафрагму.

Острое повреждение легких

В понятие острого альвеолярного повреждения входят диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) и организуемая пневмония с облитерирующим бронхиолитом. ДАП развивается при остром тяжелом повреждении легких вследствие действия различных токсических (органических и неорганических) агентов. К этиологическим факторам, вызывающим такие повреждения, относят инфекционные агенты (в частности, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* и некоторые вирусы), токсичные пары и газы, некоторые лекарственные средства, радиацию. Такие же изменения в легких развиваются при сепсисе, шоковых и некоторых других состояниях. Под ДАП следует понимать патогистологические изменения в легких, развивающиеся при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) взрослых (синонимы – синдром острого повреждения легких, некардиогенный отек легких, «шоковое легкое», посттравматическая дыхательная недостаточность, постперфузионная дыхательная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран и др.) [7, 16].

Гистологическая картина ДАП может быть различна, что связано с длительностью процесса. Условно можно выделить 2 фазы: 1) раннюю (острую или экссудативную), наблюдать которую можно преимущественно в 1-ю нед. после повреждения, характеризующуюся наличием отека и образования гиалиновых мембран; 2) позднюю (пролиферативную или организирующуюся), при которой преобладают фиброзные изменения.

Ранние гистологические изменения острой фазы ДАП возникают в период 12–24 ч после повреждения и характеризуются интраальвеолярным отеком, возможно с кровоизлияниями и отложением фибри-

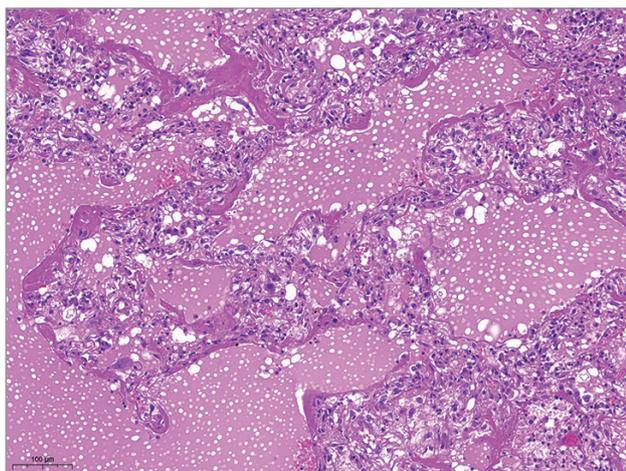


Рис. 14. Диффузное альвеолярное повреждение – экссудативная фаза: внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны. Окраска гематоксилином и эозином

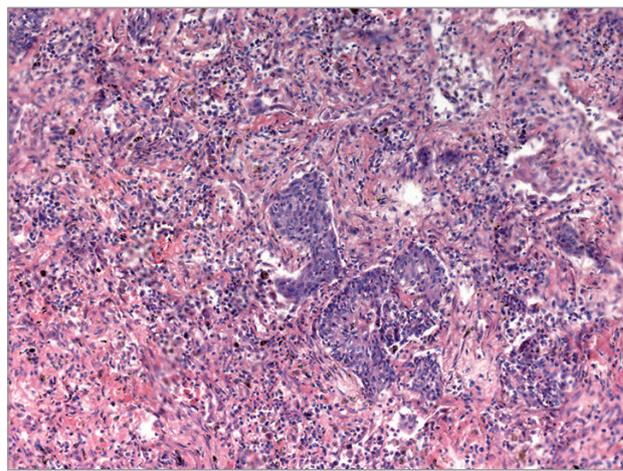


Рис. 15. Поздняя фаза – плоскоклеточная метаплазия внутриальвеолярного эпителия и умеренный интерстициальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином

на, и формирование гиалиновых мембран (рис. 14). Могут иметь место редкие инфильтраты в интерстиции, состоящие преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Часто обнаруживаются фибриновые тромбы в альвеолярных капиллярах и легочных артериолах. К 3–7-му дню развивается пролиферация А-II в виде кубоидальных клеток, иногда с признаками атипии; возможно появление митозов. Считают, что пролиферирующие альвеолоциты препятствуют дальнейшему повреждению легких; впоследствии при разрешении процесса такие клетки могут дифференцироваться в А-I [12].

Поздняя фаза характеризуется пролиферацией фибробластов преимущественно в интерстиции, но иногда в просветах альвеол и бронхиол. Она начинается после 1-й нед. с начала повреждения, достигая максимума ко 2-й нед. Наблюдаются инфильтрация интерстиция и пролиферация альвеолоцитов, однако отек и гиалиновые мембраны выражены меньше, чем в остром периоде, т. к. во 2-й фазе они фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Кроме того, можно обнаружить тромбы в капиллярах и артериолах; также описано развитие медиальной гипертрофии и интимального фиброза с возможной облитерацией сосудов [6].

При ДАП возникают повреждения бронхиального эпителия в виде некротических изменений в острой фазе с последующим восстановлением эпителия, иногда с бронхиолизацией эпителия прилежащих альвеол. Плоскоклеточная метаплазия эпителия, в т. ч. в альвеолах (рис. 15), с выраженной клеточной атипией наблюдается достаточно часто и может быть настолько выражена, что требует дифференциальной диагностики с неоплазией.

Еще одна составляющая острого повреждения легких – облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией (ОБОП). Основой патологии является разрастание гранулематозной ткани в просветах бронхиол и альвеол. Гранулематозные массы в альвеолах иногда могут захватывать всю дольку.

При этом появляются гигантские многоядерные клетки, часто с кристаллами холестерина. В ряде наблюдений обнаруживаются только изменения в виде облитерирующего бронхиолита. При ОБОП не наблюдаются гиалиновые мембраны. Довольно часто этиология ДАП и ОБОП неизвестна. Исходом этих вариантов повреждения легких является фиброз легких [17].

Острое повреждение легких при вирусных пневмониях

Для вирусного поражения, особенно при *гриппе*, характерно нарушение микроциркуляторного русла в виде отека и диапедезных кровоизлияний. При вирусной пневмонии вследствие нарушения кровообращения, отека и кровоизлияния легкие имеют характерный вид: они увеличены в размерах, тяжелые, цианотичные, с резко выраженным отеком, консистенция ткани – разной плотности. Продуктивные изменения в легких приводят к тому, что они приобретают «резиную плотность». Во всех наблюдениях в той или иной степени выражен геморрагический трахеобронхит. Тем не менее без вирусологического исследования патологоанатомическая диагностика такого рода пневмонии крайне затруднена [7, 12].

При гриппозной пневмонии, описанной выше, в первые 3 дня заболевания микроскопически преобладают дистрофические изменения реснитчатых клеток с базофильными включениями в цитоплазме; десквамация клеток; отек; выраженная метаплазия эпителия; мононуклеарная инфильтрация. Выявляются гиалиновые мембраны. Бактериальные изменения присоединяются на 4–6-е сут. При тяжелой форме гриппа после подключения бактериальной инфекции возникает «большое пестрое гриппозное легкое» из-за появления очагов некроза, нередко встречается серозный или фибринозный плеврит, иногда эмпиема плевры.

Аденовирусная пневмония возникает, как правило, у детей в возрасте до 1 года. Гистологически экссудат

присутствует в альвеолах в виде хлопьев и комочков, содержит небольшое число макрофагов и лимфоидных клеток.

Пневмония, вызванная респираторно-синтициальным вирусом, также чаще встречается у детей раннего возраста и может носить эпидемический характер. Для этого вида заболевания характерно образование гигантских многоядерных клеток и синцития. Вначале поражаются бронхиолы, а затем более крупные бронхи. В межальвеолярных перегородках обнаруживаются лимфоидные инфильтраты с деструкцией стенок альвеол.

Для **пневмонии при парагриппе** характерно преобладание пролиферативных изменений эпителия бронхов и альвеолоцитов: появление в бронхах клеток с пузырьковидным или пикнотическим ядром, подушкообразное разрастание эпителия; в альвеолах — серозно-десквамативный экссудат с клетками, имеющими 2–4 ядра. При этом ядра клеток глыбчатые, иногда с вакуолизацией, нередко они гиперхромны из-за перераспределения хроматина.

Цитомегаловирусная пневмония может развиваться внутриутробно у новорожденных, а у взрослых встречается при иммунодефицитных состояниях. В 59% наблюдений цитомегаловирусная инфекция носит генерализованный характер. По частоте поражения легкие занимают 2-е место после слюнных желез. Вирус размножается в эпителиальных клетках, при этом в бронхиолах и стенках альвеол появляются гигантские клетки (гигантоклеточный патоморфоз), измененные ядра которых напоминают свиный глаз. Диаметр таких клеток составляет 28–70 мкм. Они появляются через ≥ 2 мес. после инфицирования. При цитомегаловирусной инфекции поражается интерстиций по типу альвеолита с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом, формируются аденоматозные структуры с пролиферацией и метаморфозом А-II. В просветах альвеол наблюдаются скопления лимфоцитов, отечной жидкости, фибрина с наличием цитомегаловирусных

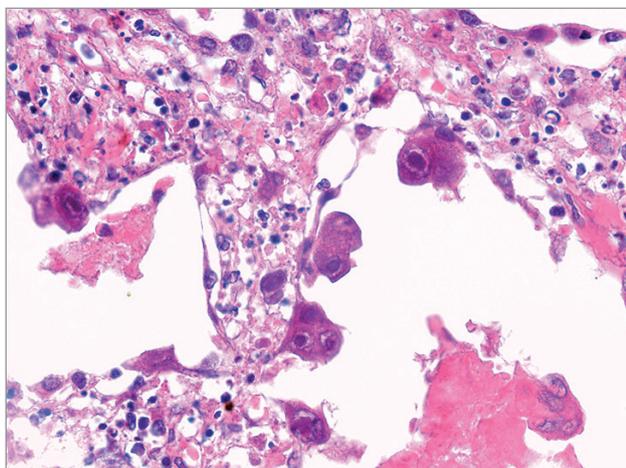


Рис. 16. Эритроциты и клетки типа «свиного глаза» в полости альвеолы при цитомегаловирусной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

клеток (рис. 16). Нередки васкулиты с цитомегаловирусным превращением клеток эндотелия.

COVID-19

Следует уделить особое внимание патогистологическим изменениям в легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*).

В макроскопических наблюдениях имела место типичная картина «шокового легкого», как и при других вирусных пневмониях: лаковый вид темно-вишневой поверхности легких; «резиновая плотность» ткани, на разрезе от темно-вишневого до коричневатого-красного цвета. С поверхностей разрезов стекала малиновая непрозрачная густая жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Как правило, в передних отделах в небольшом числе наблюдений обнаруживались участки острого вздутия, встречались ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния различных размеров, которые местами сливались, иногда захватывая целые доли. У части пациентов выявлялись обтурирующие тромбы в ветвях легочных артерий и вен. На поздних сроках в пролиферативной фазе легкие были уплотнены, на разрезе в этих зонах ткань имела сероватый или серовато-желтый цвет.

При гистологическом исследовании в легких выявлялись признаки вирусной интерстициальной пневмонии в виде ДАП различных фаз [18, 19]. В экссудативной фазе ДАП имели место выраженный внутриальвеолярный отек и гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков альвеол в виде полосок разной толщины [20–22]. Наблюдалось повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, — десквамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, А-I и А-II, пролиферация А-II (рис. 17). У большинства умерших обнаруживались признаки цитопатического повреждения эпителия с появлением уродливых альвеолоцитов, характеризующихся разнообразием форм и изменением ядра с появлением ядрышек, а также атипических митозов. В части клеток определялись просветления вокруг ядра в виде гало, а также округлые частицы в цитоплазме клеток. В просветах альвеол нередко встречались многоядерные уродливые альвеолоциты. Наряду с изменениями альвеолярного эпителия, среди десквамированного бронхиального эпителия наблюдались эпителиоциты с укрупненными ядрами. В единичных наблюдениях в просветах бронхов и бронхиол обнаруживался фибрин. У части умерших выявлено полнокровие сосудов (ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок) с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, со сладжами эритроцитов, организующимися и фибриновыми тромбами (рис. 18), очагами периваскулярных кровоизлияний, а также внутрибронхиальное и внутриальвеолярное скопление эритроци-

тов. В $1/3$ летальных исходов обнаружены очаговые кровоизлияния и/или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 наблюдалась выраженная экспрессия FVIII (рис. 6 и 18). Интерстициальное воспаление в этой фазе представлено лимфоидной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. В части наблюдений отмечалось довольно выраженное внутриальвеолярное скопление лимфоцитов и макрофагов. В редких случаях, при наличии клинико-лабораторных признаков «цитокинового шторма», у умерших пациентов в цитоплазме альвеолярных макрофагов присутствовали фагоцитированные фрагменты клеток и эритроциты (рис. 19).

Пролиферативная фаза характеризовалась, наряду с описанными выше изменениями, появлением внутриальвеолярных скоплений фибрина разной степени зрелости, отеком межальвеолярных перегородок разной степени выраженности с инфильтрацией их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и единичными нейтрофилами. В этой

фазе заболевания у части пациентов обнаружили миксоидный отек межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани, пролиферацию фибробластов в стенках и просветах альвеол, а также отложения коллагена в стенках альвеол. У части пациентов интерстициальное воспаление было довольно выраженным, что проявлялось резко выраженным утолщением межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации. В этой фазе наблюдали организацию фибрина с появлением разрозненных фибробластов, разрастания фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол [22, 23]. Для этой фазы заболевания было характерно наличие репаративных изменений бронхиолярного и альвеолярного эпителия в виде пролиферации А-II и плоскоклеточной метаплазии. У части пациентов обнаружены очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» (рис. 20). Кроме того, встречались участки фиброателектазов, состоящих из нежной соединительной ткани с небольшим количеством

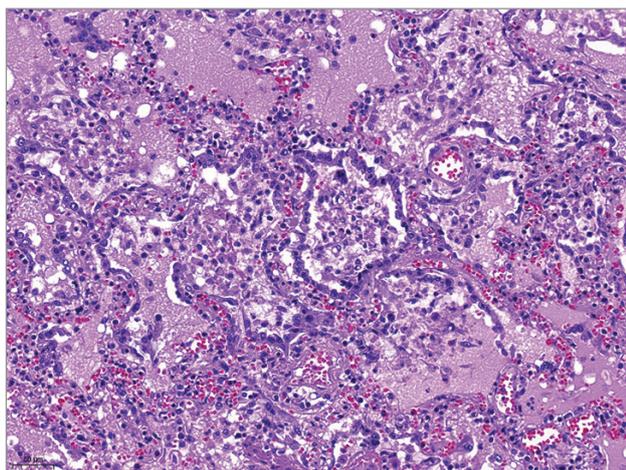


Рис. 17. Десквамация альвеолярного эпителия и внутриальвеолярный отек в экссудативной фазе диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

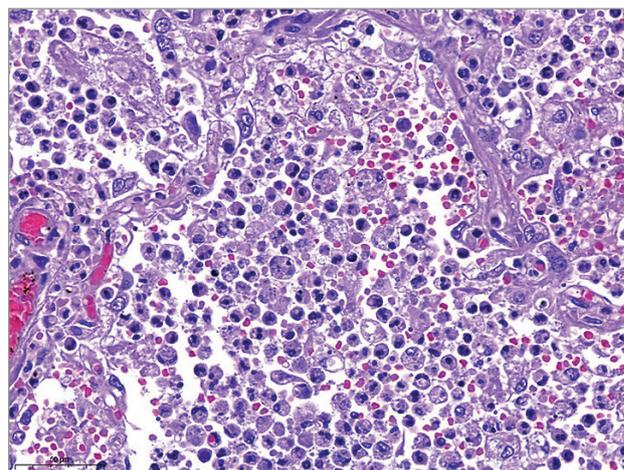


Рис. 19. Морфологическая картина «цитокинового шторма». Внутриальвеолярное скопление макрофагов с признаками фагоцитоза, апоптотных телец. Окраска гематоксилином и эозином

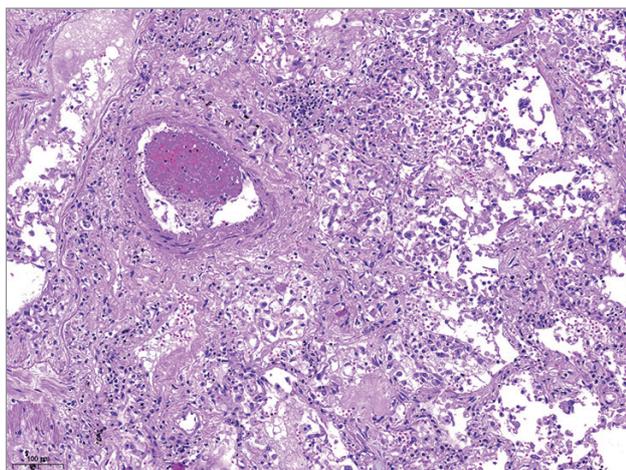


Рис. 18. Десквамация альвеолярного эпителия, тромб в ветви легочной артерии в экссудативной фазе диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

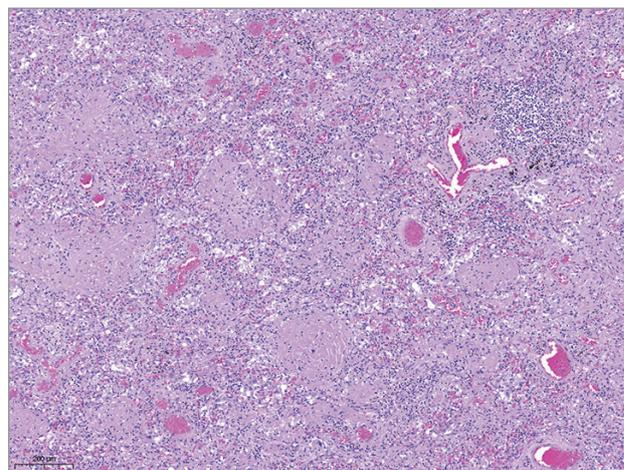


Рис. 20. Очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» в пролиферативной фазе диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

коллагеновых волокон и пролиферацией гладких мышц. Однако выраженного фиброза с отложением коллагена не было обнаружено ни у одного умершего. В 13% наблюдений с признаками пролиферативной фазы ДАП в полостях альвеол среди десквамированных и метаплазированных альвеолоцитов выявлены фрагменты костной ткани. При инфекции COVID-19 в 42% наблюдений отмечалось сочетание экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения при длительности заболевания > 11 сут. В участках легкого с типичными признаками пролиферативных изменений выявлялись отек, гиалиновые мембраны и выраженная десквамация альвеолоцитов, в т. ч. с признаками цитопатических изменений, сидерофагов в просветах альвеол, а также отложение железосодержащего пигмента в эндотелии и стенке сосудов.

Гистологическими изменениями при всех фазах заболевания, косвенно свидетельствующими о нарушении коагуляции были: появление внутриальвеолярных кровоизлияний, тромбов в ветвях легочных артерий и вен; минимальные признаки иммунного васкулита в виде лимфоидной инфильтрации стенки сосуда, капиллярах межальвеолярных перегородок; сладжи эритроцитов в более чем трети наблюдений; в ветвях легочных артерий и вен — фибриново-эритроцитарные микротромбы и сладжи эритроцитов с частичным их лизисом, мегакариоциты [23–25]. У небольшой части умерших при отсутствии признаков вирусной интерстициальной пневмонии были выражены признаки внутрисосудистой легочной коагулопатии, характеризовавшейся наличием стазов и микротромбов в капиллярном русле, а также тромбозом ветвей легочной артерии и вен различного калибра, вплоть до сегментарных (рис. 21).

В единичных наблюдениях были выявлены изменения плевры в виде очаговой лимфоплазматической инфильтрации, соответствовавшие мелким белесоватым высыпаниям, которые определялись на висцеральной плевре при макроскопическом исследовании.

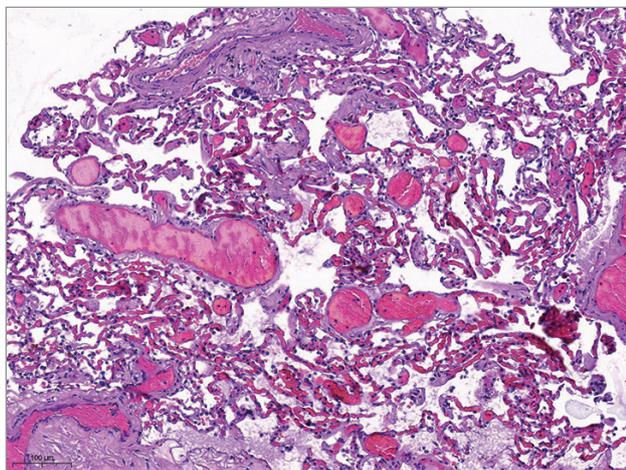


Рис. 21. Полнокровие сосудов, стазы и микротромбы в капиллярном русле при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Следует, однако, отметить, что патологические изменения в легких при COVID-19, несмотря на его особенности, сходны с таковыми, наблюдающимися при других вирусных инфекциях, особенно при гриппе [26]. Для установления диагноза той или иной вирусной пневмонии необходимо определение вируса методом полимеразной цепной реакции.

Хроническое повреждение легких

Диффузные паренхиматозные заболевания легких

Диффузные паренхиматозные заболевания легких (ДПЗЛ) — гетерогенная группа заболеваний с известной и неизвестной этиологией, характеризующаяся диффузным, как правило хроническим, поражением интерстиция легких и респираторных отделов (бронхиол и альвеол) [27].

Стереотипными патогистологическими изменениями являются развитие альвеолита в начале болезни и интерстициального фиброза в финале с формированием «сотового легкого», при котором интерстициальный фиброз сочетается с кистозной трансформацией терминальных и респираторных бронхиол. Вследствие этого появляются нарушения диффузионной способности легких за счет блока аэрогематического барьера. Возможно развитие вторичной прекапиллярной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка сердца, что является морфологическим субстратом для формирования легочного сердца.

Известны ДПЗЛ с установленной этиологией: пневмокониозы; острые интерстициальные (межточные) пневмонии, вызванные грибами, вирусами, пневмоцистами; экзогенный аллергический альвеолит, включая лекарственный.

Этиология большей части ДПЗЛ в настоящее время не установлена. К таким заболеваниям относят: ИФА; вторичный фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях, а также при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр, и легочных васкулитах; саркоидоз; идиопатический гемосидероз легких; эозинофильная пневмония; гистиоцитоз X; альвеолярный протеиноз; альвеолярно-макрофагальная (десквамативная) пневмония.

Кроме того, существует разделение ДПЗЛ на заболевания, протекающие с интерстициальным воспалением и фиброзом без образованием гранулем и с образованием их. К последним относят саркоидоз, гистиоцитоз X, гранулематозные васкулиты Вегенера и Чарджа—Стросс, бронхоцентрическую гранулему, пневмокониозы и экзогенный аллергический альвеолит, вызванный органической пылью. При ДПЗЛ диагноз должен ставиться коллегиально тремя основными специалистами: клиницистом, рентгенологом и патологоанатомом. Диагностика основывается на клинике с характерными симптомами, рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения, на открытой биопсии легких,

выполняемой при малой торакотомии и медиасти-ноторакоскопии. При удачно взятой трансбронхиальной биопсии ее результативность не превышает 40% [27].

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Согласно современной классификации [27], выделяют 2 группы идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП): основные и редкие.

К основным ИИП относятся:

- интерстициальный фиброз легких (ИФЛ; гистологически — обычная интерстициальная пневмония);
- неспецифическая интерстициальная пневмония;
- респираторный бронхолит с интерстициальной легочной болезнью (РБИЛД);
- десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП);
- криптогенная организуемая пневмония;
- острая интерстициальная пневмония.

Среди редких ИИП выделяются:

- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- идиопатический плевропаренхимальный фибро-эластоз;
- неклассифицируемые ИИП.

Обычная интерстициальная пневмония

Обычная интерстициальная пневмония (ОИП; клинический синоним — ИФЛ) — одна из наиболее часто встречающихся форм ИИП, составляющая ≈ 60% всех наблюдений и поражающая, как правило, лиц старше 60 лет. ОИП характеризуется прогрессирующим фиброзом, развивающимся преимущественно в периферических отделах и в нижних долях, конечной фазой развития которого является формирование «сотового легкого» (рис. 22) [28, 29]. Морфологической основой данного состояния является сочетание следующих признаков: 1) мозаичный фиброз; 2) фибробластические фокусы; 3) «сотовые» изменения и/или формирование рубцовых изменений. Основным патогистологическим признаком и главным диагностическим критерием при исследовании открытой биопсии легкого при ОИП является наличие гетерогенных изменений в легких в результате развития фиброзных, «сотовых» изменений, интерстициального воспаления и участков неизменной легочной ткани. В зависимости от стадии заболевания выраженность описанных изменений может варьировать. При классической ОИП фиброзные изменения обычно преобладают над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Воспалительная инфильтрация обычно нерезко выражена, редко — умеренная, представлена мелкими лимфоцитами, возможно с примесью плазматических клеток; иногда можно наблюдать скопления В-клеток. Фибробластические фокусы представляют собой мелкие очаги острого повреждения с наличием фибробластов и миофибробластов с нежно окрашенным межклеточным

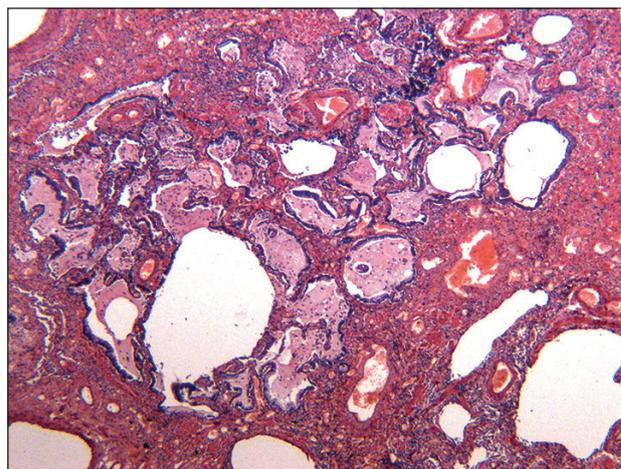


Рис. 22. Обычная интерстициальная пневмония с микросотовой дегенерацией. Окраска гематоксилином и эозином

веществом. Фибробластические фокусы не являются специфичным признаком ОИП, однако их наличие важно для установления диагноза. «Сотовые» изменения обнаруживаются в большинстве операционных биопсий и представляют собой расширенные воздушные пространства, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза. Участки фиброза, не связанные с «сотами», — еще один из типичных гистологических признаков ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно видеть гиперплазию гладких мышц, которая в части наблюдений может быть весьма выраженной. При ОИП возможно обнаружение плоскоклеточной метаплазии бронхиолярного эпителия, а также эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, редко — оссификации, облитерирующего эндартериита. Однако эти изменения неспецифичны и развиваются вторично. При исследовании биопсий в фазу острого обострения ОИП имеет место сочетание картины ОИП с ДАП или реже — с организуемой пневмонией. ДАП при обострении ОИП мозаично, характеризуется утолщением межальвеолярных перегородок за счет фибробластов и миофибробластов с минимальной воспалительной инфильтрацией, выраженной гиперплазией А-II, иногда с признаками атипии, появлением гиалиновых мембран, фибриновых тромбов в мелких сосудах, плоскоклеточной метаплазией бронхиолярного эпителия.

Неспецифическая интерстициальная пневмония

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) характеризуется относительно однородными изменениями в легких в виде воспалительной инфильтрации межальвеолярных перегородок, которая преобладает при клеточном варианте. Воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов с возможным наличием плазматических клеток. В ряде наблюдений при НСИП клеточность минимальна, при этом наблюдается фиброз, характеризующийся отложением коллагена в межальвеолярных перегородках и перибронхиолярно (рис. 23) [30]. Междольковые

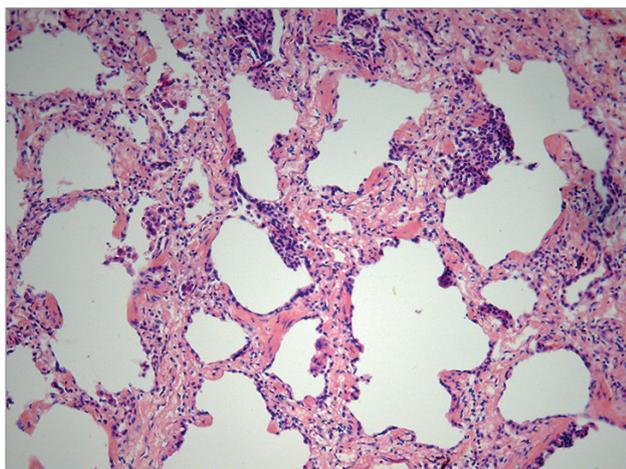


Рис. 23. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет фиброза при неспецифической интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

септы и висцеральная плевро также могут быть вовлечены в процесс. Проплиферация гладких мышц при НСИП обычно менее выражена, чем при ОИП. Изменения при НСИП неспецифичны, аналогичную картину можно наблюдать в отдельных участках при ОИП и сочетании ДИП и респираторного бронхолита с интерстициальной легочной болезнью (РБИЛД). В связи с этим диагноз НСИП может быть установлен лишь при исключении других форм ИФА. Основным отличительным признаком является отсутствие «сотовых» изменений при НСИП.

Криптогенная организуемая пневмония (КОП)

Криптогенная организуемая пневмония (КОП) характеризуется пролиферацией фибробластов или разрастанием грануляционной ткани в просветах бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол (рис. 24). Этот вид заболевания может встречаться при различных патологических процессах в легких. Диагноз КОП устанавливают только клинически [31, 32].

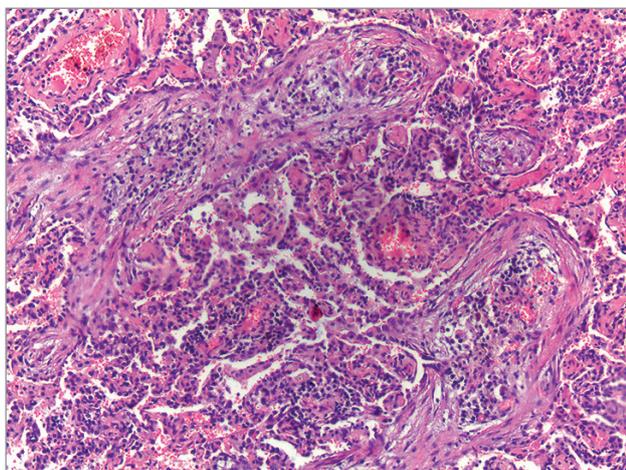


Рис. 24. Разрастания грануляционной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол при криптогенной организуемой пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

Острая интерстициальная пневмония

Острая интерстициальная пневмония (ОСИП; синоним – болезнь Хаммана–Рича) характеризуется острым началом и быстро прогрессирующим течением. Этот вариант ИИП является аналогом ОРДС (патогистологически – ДАП), однако этиология остается неизвестной. При исследовании биопсии легкого при ОСИП гистологические изменения соответствуют ДАП, обычно в поздней фазе – фазе организации (см. рис. 15) [33]. Четких гистологических критериев дифференциальной диагностики ДАП и ОСИП не существует, последняя может быть уверенно диагностирована лишь при исключении всех возможных причин развития ДАП. Доминирующее изменение при ОСИП – выраженная пролиферация миофибробластов. Межальвеолярные перегородки утолщены, их архитектура нарушена в связи с разрастанием вытянутых клеток, окруженных бледно окрашенной базофильной стромой. Основным отличительным признаком от ОИП является однообразие гистологической картины. В ряде наблюдений обнаруживается разрастание грануляционной ткани в просветах альвеол, что напоминает организующуюся пневмонию. Проплиферация фибробластов сопровождается пролиферацией А-П, часто с признаками атипии и четко визуализирующимися ядрышками. В части наблюдений в просветах альвеол можно видеть остатки гиалиновых мембран. Наличие множества фибриновых тромбов в просветах сосудов, а также плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия являются типичными находками при этом заболевании.

Респираторный бронхолит с интерстициальной легочной болезнью

РБИЛД характеризуется наличием пигментированных макрофагов (содержащих бурый пигмент) в просветах бронхиол и прилежащих альвеол (рис. 25). При малом увеличении хорошо видно, что изменения мозаичны, ограничены в основном дыха-

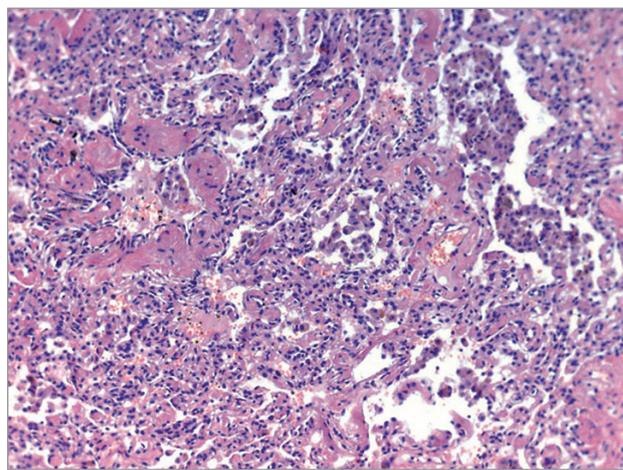


Рис. 25. Гипертрофия мышечной оболочки респираторной бронхиолы и внутриальвеолярные скопления пигментированных «бурых» макрофагов при респираторном бронхолите с интерстициальной легочной болезнью. Окраска гематоксилином и эозином

тельными путями; при этом интерстициальное воспаление и фиброз не выражены, возможно наличие умеренно выраженного утолщения межальвеолярных перегородок, преимущественно перибронхиоларно, альвеолы по периферии ацинусов, как правило, не изменены [34]. Для РБИЛД характерна пролиферация гладких мышц в стенках респираторных бронхиол. Также возможно развитие централобулярной эмфиземы.

ДИП и РБИЛД — два тесно связанных заболевания, которые, по мнению *A.-L. Katzenstein*, представляют собой фазы одно и того же процесса. ДИП и РБИЛД развиваются у лиц в возрасте 40–60 лет [35]. Большинство пациентов, страдающие этим заболеванием, являются курильщиками.

Десквамативная интерстициальная пневмония

При ДИП процесс более диффузный. В альвеолах обнаруживают пигментированные или пенистые макрофаги, с десквамированными альвеолоцитами, иногда полностью заполняющие просвет (рис. 26). Возможно незначительное утолщение межальвеолярных перегородок за счет пролиферации А-II типа и умеренно выраженного отложения коллагена, однако интерстициальное воспаление отсутствует или минимально [36]. Иногда встречаются лимфоидные скопления, возможно появление небольшого числа эозинофилов в просветах альвеол или в интерстиции. ДИП отличается от ОИП более мономорфной картиной изменений, преимущественно брохиолоцентричной локализацией, отсутствием выраженного фиброза и «сотовых» изменений.

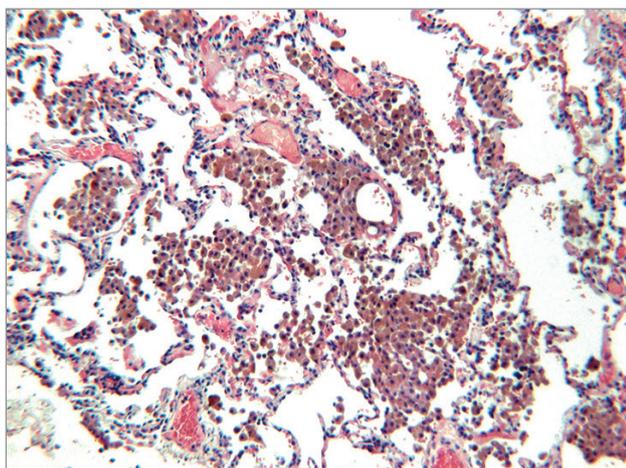


Рис. 26. Скопление «бурых» макрофагов в просветах альвеол при десквамативной интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

Лимфоидная интерстициальная пневмония

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) в настоящее время рассматривается как реактивная лимфоидная гиперплазия с преимущественным вовлечением в процесс интерстиция легких [37]. Инфильтраты при ЛИП состоят из мелких лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов

и локализуются в утолщенных межальвеолярных перегородках, стенках бронхиол и периваскулярно. При этом заболевании нередко формируются лимфоидные фолликулы, иногда с герминативными центрами. Описанные изменения могут сопровождаться умеренно выраженным фиброзом и пролиферацией А-II. Как самостоятельное идиопатическое состояние ЛИП встречается крайне редко и, как правило, связано с вирусом Эпштейна–Барр, иммуносупрессивными состояниями или системными заболеваниями соединительной ткани. ЛИП следует дифференцировать с НСИП, лимфомой из мелких клеток.

Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз

Это заболевание характеризуется развитием фиброза висцеральной плевры, преимущественно в верхних долях. При этом наблюдают скопления извитых коротких эластических волокон — как правило, дезориентированных (рис. 27). Фиброз распространяется на прилежащие альвеолы. Переход от утолщенных вследствие фиброза межальвеолярных перегородок к неизменным альвеолам может быть достаточно резким.

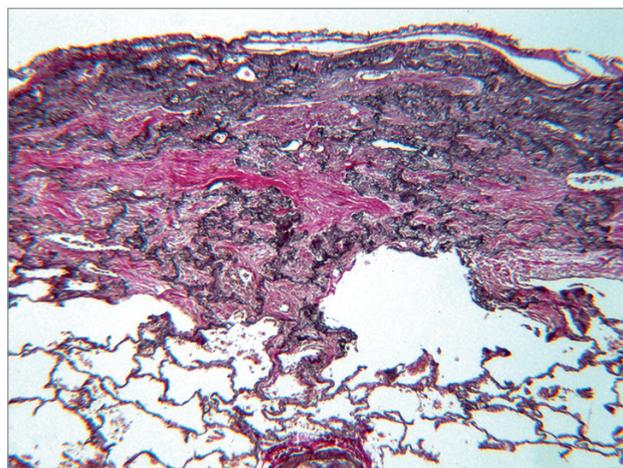


Рис. 27. Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз. Окраска гематоксилином и эозином

Гистологическая картина, не укладывающаяся в описанные выше варианты, с сочетанием признаков, характерных для разных ИИП, может указывать на неклассифицируемый вариант. Чаще всего это происходит при проявлении аутоиммунных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани или лекарственного поражения. Подобные недифференцируемые виды ИИП следует рассматривать в рамках мультидисциплинарного обсуждения.

Гиперчувствительный пневмонит

Гиперчувствительный пневмонит (ГП; синоним — экзогенный аллергический альвеолит) входит в группу диффузных паренхиматозных заболеваний легких с известной этиологией и относится к гранулематозам. В основе патогенеза ГП лежит развитие

иммунологической реакции легочной ткани по III (иммунокомплексному) и IV типу при ингаляции аллергена. Этиологическими факторами обычно являются термофильные бактерии, грибы, животные протеины. Другие бактерии и их продукты, амёбы и некоторые химические вещества значительно реже вызывают развития этого заболевания [37].

ГП имеет гетерогенную клиническую картину и исход. Исторически было принято классифицировать его подтипы в зависимости от длительности заболевания на момент установления диагноза: острый, подострый или хронический. В соответствии с современными представлениями рекомендовано подразделять ГП на фиброзный и нефиброзный, что определяется преимущественным наличием или отсутствием фиброза по данным компьютерной томографии и гистологического исследования [37, 38].

Типичная гистологическая картина ГП включает 3 основных компонента: 1) бронхиолоцентричную клеточную (воспалительную) интерстициальную пневмонию, сочетающаяся с 2) клеточным бронхиолитом и 3) гранулематозным воспалением при отсутствии признаков альтернативного диагноза. Описанные признаки могут присутствовать в одном и том же гистологическом препарате, а у части пациентов – во фрагментах из разных участков легкого. Клеточный инфильтрат в бронхиолах, межальвеолярных перегородках и интерстиции представлен преимущественно лимфоцитами, может присутствовать небольшое число эозинофилов и плазматических клеток. Выраженные лимфоидные скопления, а также фолликулы с герминативными центрами, как правило, отсутствуют или немногочисленны. Наличие фолликулярной лимфоидной гиперплазии значительного числа плазматических клеток свидетельствует в пользу других заболеваний, в частности поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани или при иммунодефицитах. Хронический бронхиолит представлен воспалительной инфильтрацией такого же клеточного состава; перибронхиоларно могут

присутствовать фокусы организующейся пневмонии. Хронический бронхиолит при ГП часто сочетается с т. н. перибронхиоларной метаплазией – утолщением перибронхиоларных межальвеолярных перегородок, эпителий которых замещается на бронхиоларный. В триаду необходимых для гистологической диагностики признаков входит также гранулематозное воспаление. Гранулемы при нефиброзном ГП представлены перибронхиоларными лимфогистиоцитарными скоплениями и/или гигантскими многоядерными клетками, преимущественно перибронхиоларно (рис. 28). Четко очерченные гранулемы, характерные для саркоидоза и некоторых инфекционных заболеваний, не встречаются; их отсутствие позволяет исключить диагноз ГП. При наличии хотя бы части из описанных гистологических признаков следует указывать на вероятный диагноз ГП.

Для фиброзного ГП характерна аналогичная триада признаков, в т. ч. интерстициальная пневмония и бронхиолит, но с признаками фиброза. Типичная гистологическая картина фиброзного ГП включает центриацинарный и подплевральный фиброз, а также «мостовидный» фиброз, при котором фиброзные участки распространяются между соседними центриацинарными и подплевральными зонами (рис. 29). Фиброзная интерстициальная пневмония может напоминать ОИП или фиброзную НСИП. Бронхиоларный фиброз часто характеризуется перибронхиоларной метаплазией – распространением бронхиоларного эпителия на прилежащие альвеолы (рис. 30). Бронхиолоцентричный фиброз и перибронхиоларная метаплазия не специфичны для ГП, но более выражены именно при этом заболевании. Фибробластические фокусы при ГП встречаются именно в бронхиолах, приводя впоследствии к полной их облитерации (рис. 31), что отличает это заболевание от ИФЛ. При анализе биопсии в одном из фрагментов легкого могут быть обнаружены типичные признаки нефиброзного ГП, а в других – признаки фиброза. В этих ситуациях следует трактовать

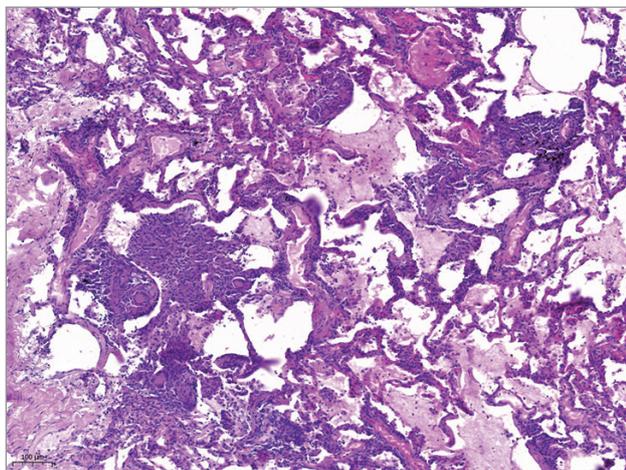


Рис. 28. Перибронхиоларные лимфогистиоцитарные гранулемы и клеточная интерстициальная пневмония при нефиброзном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

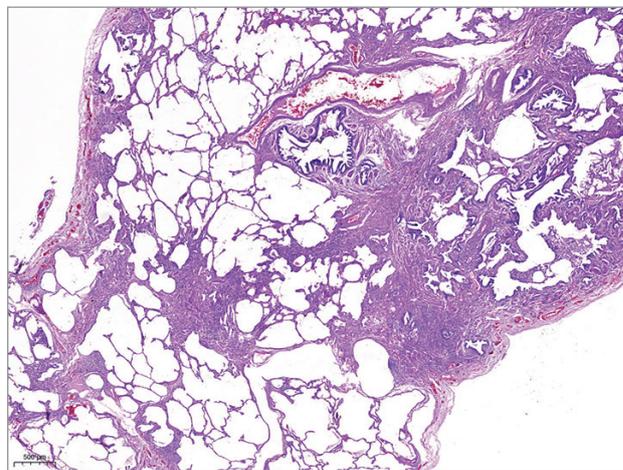


Рис. 29. «Мостовидный» фиброз при фиброзном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

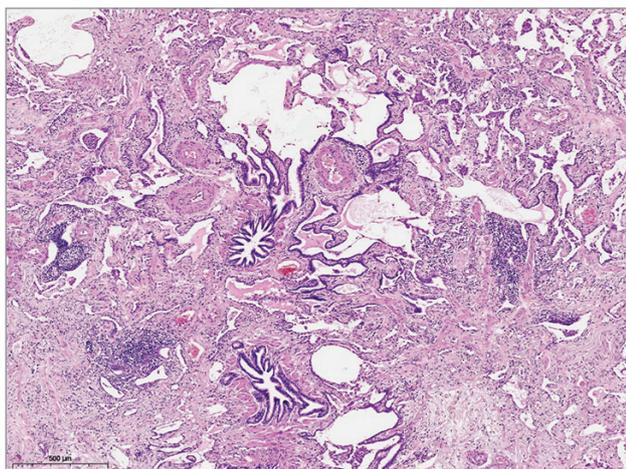


Рис. 30. Фиброз, перибронхиолярная метаплазия при фиброном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

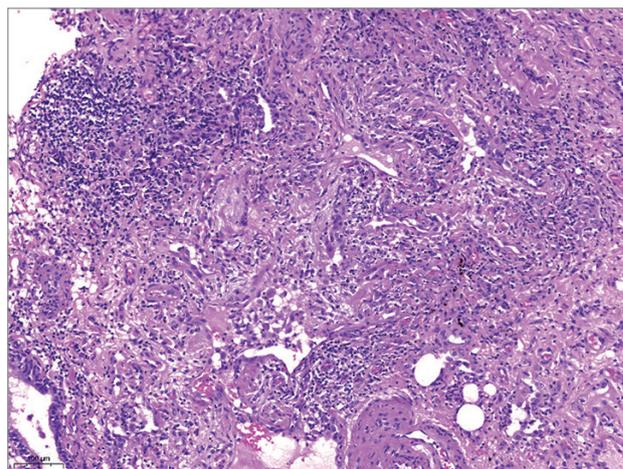


Рис. 31. «Кисетный» бронхиолит с облитерацией просветов бронхиол при фиброном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

вать изменения как вероятный диагноз фиброзного ГП. В любом случае, необходимо указывать на наличие фиброза, поскольку это определяет худший прогноз заболевания [38].

В клинической практике сложной задачей является дифференциальная диагностика фиброзного ГП и интерстициального фиброза легких, так как при двух этих заболеваниях морфологическая картина может быть сходной. На наш взгляд, имеется ряд признаков, которые помогают разграничить эти заболевания (табл. 1).

Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ — заболевание преимущественно дистальных отделов бронхиального дерева, развивающееся в ответ на действие патогенных частиц и газов и ха-

рактеризующееся продуктивным неспецифическим воспалением в период ремиссии и экссудативным воспалением в период обострения, приводящее к ограничению воздушного потока с вторичным изменением ацинуса.

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, обнаруживаются: в хрящевых (> 2 мм в диаметре) и дистальных бронхах (< 2 мм) 9–17-й генераций; в ацинусах, включающих респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, мешочки, альвеолярную стенку; в легочных артериолах, венулах и капиллярах. Нейтрофилы вызывают катаральное, катарально-гнойное воспаление бронхиального эпителия в трахее, долевых, сегментарных, субсегментарных бронхах и бронхиолах диаметром до 2 мм. Воспаление в крупных бронхах характеризуется

Таблица 1. Патологоанатомическая дифференциальная диагностика ИФЛ и фиброзного ГП

Признак	Интерстициальный фиброз легких	Фиброзный гиперчувствительный пневмонит
Локализация фиброза	Мозаичный	Мозаичный
Характер фиброза	Плотный, коллагенизированный	Нежный
Фибробластические фокусы	Присутствуют, в стенках альвеол, бронхиол, «сот»	Присутствуют, преимущественно в стенках бронхиол
Воспалительная инфильтрация	Очаговая, нерезко выраженная (лимфоциты)	Возможна диффузная; Нерезко выраженная / умеренно выраженная / выраженная (лимфоциты, плазмоциты); могут встречаться лимфоидные скопления
Инфильтрация стенок бронхиол	Отсутствует	Присутствует часто (лимфоциты, плазмоциты, могут быть нейтрофилы, эозинофилы)
Облитерирующий бронхиолит	Редко	Обычно
«Сотовые» структуры	Присутствуют	Присутствуют
Гладкомышечная метаплазия	Может присутствовать, нерезко выраженная	Обычно, часто выраженная
Перибронхиолярная метаплазия	Отсутствует	Присутствует
Тракторные бронхиолоэктазы	Могут присутствовать	Могут присутствовать
Гистиоцитарные гранулемы	Отсутствуют	Редко
Гигантские клетки в фиброзе/просвете	Отсутствуют	Обычно

бокаловидноклеточной гиперплазией, гипертрофией и гиперплазией желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи (рис. 32), лимфогистиоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки. В бронхах и бронхиолах диаметром < 2 мм развивается продуктивное рецидивирующее (хроническое) воспаление с реструктуризацией составляющих элементов стенки, с увеличением числа бокаловидных клеток > 1%, лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом всей стенки бронха, увеличением числа миофибробластов, увеличением объема коллагена, образованием рубцовой ткани и сокращением доли гладкомышечных клеток. Это приводит к ригидности стенки бронхиолы, сужению просвета и увеличению внутрибронхиального сопротивления, что влечет за собой фиксированную необратимую обструкцию дыхательных путей [6]. Увеличение остаточного объема в респираторной ткани легких приводит к изменению конфигурации альвеол [39–41], уменьшению площади альвеолярной поверхности на 75%, запустеванию капиллярного русла альвеолярной стенки и нарушению эластического каркаса межальвеолярных перегородок. Этими признаками характеризуется развитие централобулярной и панлобулярной эмфиземы легких, которая на ранних стадиях захватывает верхние доли легких, а при прогрессировании процесса — все отделы легочной ткани.

Выделяются следующие виды эмфизем:

- централобулярная (центроацинарная, проксимальноацинарная);
- панлобулярная (панацинарная, генерализованная);
- локализованная — локальная (буллезная, дистальноацинарная, парасептальная);
- перифокальная (иррегулярная, парацитарциальная).

В зависимости от этиологии дифференцируют обструктивную и необструктивную эмфизему легких. Подобные явления происходят в старческом возрасте при отсутствии хронического обструктив-

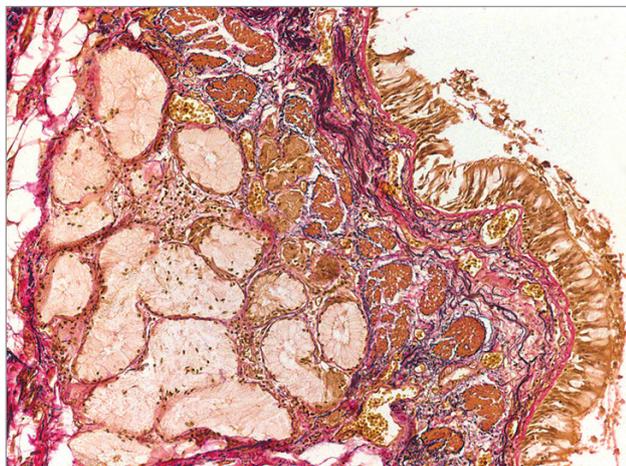


Рис. 32. Гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя. Окраска по Ван-Гизону

ного бронхита, но при падении эластичности легочной ткани вследствие деградации эластических волокон [41].

При длительно существующей тяжелой эмфиземе легких альвеолярные ходы превращаются в огромные полости, которые окружены сглаженными альвеолами (рис. 33). При исследовании толстых срезов эмфизематозных легких убедительно доказано, что разрывы межальвеолярных перегородок отсутствуют.

Резорбция эластических волокон, происходящая под действием эластаз, приводит к исчезновению резервной извилистости этих волокон, их раздвиганию и атрофии. Уменьшается число клеточных элементов межальвеолярных перегородок, происходит редукция капиллярного русла вплоть до полного их исчезновения. Накопление кислых мукополисахаридов приводит к последующему фиброзу альвеолярных перегородок.

Дискуссионным остается вопрос о взаимоотношении эластических и коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках на ранних стадиях обструктивной эмфиземы. Считается, что при выраженной тяжелой эмфиземе доля фиброза перегородок незначительна, в то время как в стенках респираторных бронхиол продуктивное воспаление приводит к более выраженному фиброзу, особенно у курильщиков. Собственно, этот фиброз респираторных бронхиол с метаплазией эпителия в сочетании с увеличением числа бокаловидных клеток (респираторный бронхит), с одной стороны, является важной причиной механической обструкции, а с другой — уменьшает число клеток Клара на единицу площади, ведет к снижению концентрации α_1 -антитрипсина и, следовательно, нарушению баланса протеаз и антипротеаз.

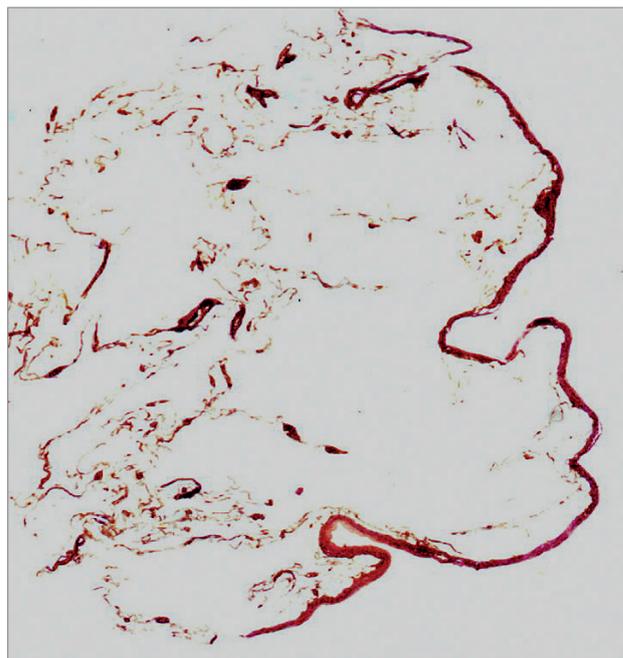


Рис. 33. Эмфизема легких; $\times 4$. Окраска по Верхофф–Ван-Гизону

Дисбаланс эндогенных протеиназ и антипротеиназ, обусловленный генетическими факторами или влиянием воспалительных клеток и медиаторов, является основным механизмом деструкции стенок альвеол при эмфиземе. Существенное значение в развитии эмфиземы легких имеет оксидативный стресс [42].

Для ХОБЛ характерно развитие прекапиллярной гипертензии с пролиферацией на начальных этапах интимы, а в последующем — гипертрофией мышечной оболочки артериол и венул, что приводит к утолщению стенки сосудов и уменьшению их просвета. По мере прогрессирования ХОБЛ накопление большого количества гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена способствует дальнейшему утолщению сосудистой стенки (рис. 34). В результате изменения сосудистых стенок повышается давление в сосудах малого круга кровообращения, что вызывает усиление работы правого желудочка сердца и гипертрофию кардиомиоцитов, т. е. развитие т. н. легочного сердца.

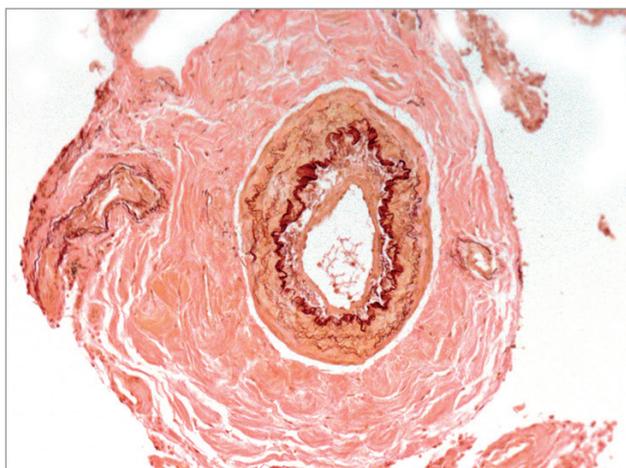


Рис. 34. Утолщение интимального и мышечного слоев ветви легочной артерии. Окраска по Верхофф–Ван-Гизону

Повреждения, вызванные гипоксией и аноксией

На клеточном уровне гипоксия и аноксия являются финальными причинами клеточного повреждения, вызванного физическими, химическими и биологическими воздействиями. На уровне органа гипоксия и аноксия реализуются ишемией, которая в легких чаще всего связана с тромбозом различными типами эмболии (см. рис. 18). Эмболия чаще всего вызывает внезапную смерть, причем повреждения в легких соответствуют зоне этого нарушения. Поскольку легкое снабжается кровью из большого и малого кругов кровообращения, эмболия легочной артерии вызывает аноксию. При шоке, застойной сердечной недостаточности, злокачественных опухолях, хронических заболеваниях легких и при эмболии (тромбоэмболии) в зоне дистальных сосудов развивается инфаркт. Он имеет форму треугольника, широкое основание которого захватывает

плевру. Поначалу инфаркт гемморагический, в более поздние сроки приобретает коричневый, а потом и желтый цвет. При этом микроскопически имеет место коагуляционный некроз межальвеолярных перегородок. Инфаркт легких при появлении нейтрофилов переходит в инфаркт-пневмонию с очаговым фибриноидным плевритом и довольно часто возникающими в этой зоне абсцессами, которые появляются при септических эмболах, отражая таким образом септикопиемию. При организации инфарктов наблюдается разрастание грануляционной и фибриллярной ткани [43].

При травмах часто развивается жировая эмболия, приводящая к респираторным повреждениям вследствие обструкции капилляров и межальвеолярных перегородок. В эмболах при травмах можно обнаружить обломки кости, костный мозг, печень, кожу. Иногда эмболами могут служить амниотическая жидкость, клетки плоского эпителия, меконий, пушковый волос, децидуальная и трофобластическая ткань. В поздней стадии рака может возникать эмболия клетками опухоли. В редких случаях выраженного атеросклероза эмболы содержат кристаллы холестерина [44]. Лекарства и наркотики, вводимые внутривенно, могут определяться в эмболах; при этом периваскулярно может развиваться гранулематозная реакция. При длительной рецидивирующей тромбоэмболии возникает артериальная легочная гипертензия.

Повреждение легких, вызванное иммунологическими реакциями

Иммунологические реакции оказывают протективное действие. Однако иногда они вызывают повреждение клеток и тканей. Искривленная регуляция иммунной системы ведет к иммунологическим расстройствам, которые присутствуют при многих заболеваниях и вызывают патологические реакции легких. Наиболее часто используется классификация иммунных тканевых повреждений *R.R.A. Coombs* и *P.G.H. Gell* [45], согласно которой выделяются следующие реакции:

- анафилактическая;
- антителозависимая цитотоксическая;
- иммунокомплексная;
- клеточно-опосредованная.

Анафилактическая реакция (реакция гиперчувствительности I типа) возникает быстро после экспозиции антигена. В ее основе лежит появление антител иммуноглобулина (Ig) E с реакцией тучных клеток или базофилов. Это приводит к их дегрануляции, а также выработке таких медиаторов, как гистамин, растворимых факторов, тромбоцит-активированного фактора, лейкотриенов, простогландина, тромбоксана. Наиболее важна обусловленная гиперчувствительная реакция IgE в легких при атопической, экзогенной БА (рис. 35) [46]. Также антитела IgE могут играть медиаторную роль при некоторых типах профессиональной БА [47].

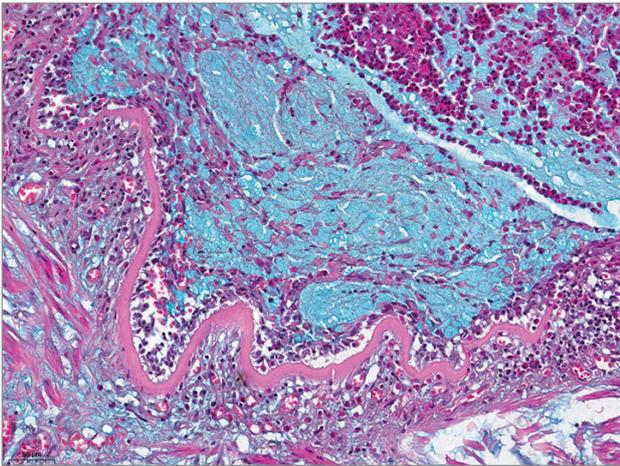


Рис. 35. Инфильтрация эозинофилами эпителия и всей стенки бронха, очаговое расплавление базальной мембраны при бронхиальной астме. Окраска по Крейбергу

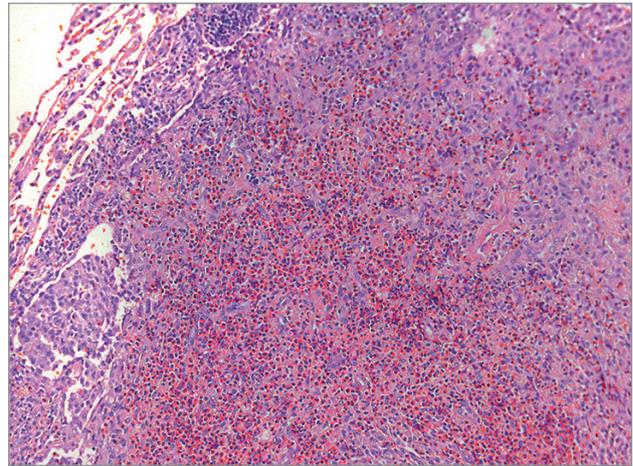


Рис. 36. Фрагмент эозинофильной гранулемы с умеренным фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином

Антителозависимая цитотоксическая реакция (реакция гиперчувствительности II типа) возникает при действии антигенов на клеточные мембраны или соединительную ткань. Активация комплемента через классический путь ведет к деструкции клеток, приводя к их прямому лизису или повреждению соединительной ткани привлеченными нейтрофилами. Существует альтернативный путь: фагоциты или лимфоидные клетки могут повреждать клетки или ткани, если на них фиксируются антитела и комплемент. Антителозависимая цитотоксическая реакция характерна для синдрома Гудпасчера, когда IgG, иногда IgA и комплемент откладываются на базальной мембране альвеол [48].

Иммунокомплексная реакция (реакция гиперчувствительности III типа) обусловлена взаимодействием IgM, IgG, IgA с циркулирующими антигенами. Такие комплексы могут откладываться в ткани легких. Активация системы комплемента является результатом привлечения нейтрофилов, повреждения их ферментами и кислородными радикалами. Иммунокомплексная реакция развивается при коллагенозах (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Шегрена) и эозинофильной гранулемы с поражением легких (рис. 36).

Клеточно-опосредованная реакция (реакция гиперчувствительности IV типа) не связана с действием антител. В ее развитии участвуют прежде всего макрофагальные антигены и антиген-специфические Т-лимфоциты. При этом пролиферация лимфоцитов реализуется через специфические лимфокины и рекрутирование других лимфоцитов, макрофагов и фибробластов. Этот тип реакции возникает при гранулематозах (микобактериальные и грибковые инфекции, бериллиоз, саркоидоз, ГП) и клеточно-обусловленных васкулитах (синдром Бехчета, артериит Такаяси, гигантоклеточный артериит, узелковый периартериит) [49]. Также клеточно-опосредованная реакция может развиваться в ран-

ние сроки после трансплантации легких, при этом воспалительные инфильтраты возникают периваскулярно и состоят в основном из лимфоцитов. При прогрессировании воспаления в инфильтратах выявляют эозинофилы и нейтрофилы, захватывающие межальвеолярные перегородки [50]. При хронической посттрансплантационной реакции отторжения лимфоциты появляются в собственной пластинке дыхательных путей, а их миграция через базальную мембрану эпителия приводит к его повреждению и развитию в итоге облитерирующего бронхиолита. Появление иммунокомпетентных лимфоцитов после трансплантации легких и частично при трансплантации костного мозга есть реакция множества тканей в результате болезни *graft-versus-host* («трансплантат против хозяина»), которая в легком проявляется в виде облитерирующего бронхиолита, бронхита или веноокклюзионной болезни [51, 52].

Повреждение кровеносных сосудов в легких связано преимущественно с 3 патогенетическими механизмами:

- 1) повышением уровня *антинейтрофильных цитоплазматических антител* (ANCA) при гранулематозе Вегенера, синдроме Чарджа—Стросс, микроскопическом артериите;
- 2) *иммунокомплексной реакцией* при болезни Шёнлейна—Геноха, гиперсенситивном (гиперчувствительном) васкулите, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, уртикарном васкулите;
- 3) *T-клеточным медиаторным ответом* при болезни Бехчета, артериите Такаяси, гигантоклеточном артериите, узелковом периартериите, ANCA-ассоциированном васкулите. При этом антитела напрямую воздействуют на содержимое нейтрофильных гранул, что приводит к локальному повреждению эндотелиоцитов и тканевому повреждению.

Цитоплазматической мишенью ANCA является лизосомальная протеиназа-3 в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов, что ха-

рактерно для гранулематоза Вегенера. К периферическим мишеням ANCA относят миелопероксидазу, эластазу, лактоферрин и ядерные антигены в нейтрофилах, что наблюдается при синдроме Чарджа–Стросс.

Повреждения, вызванные физическими агентами

Легочные повреждения происходят под действием таких физических факторов, как температура и атмосферное давление. При ожогах (у ожоговых больных) это псевдомембранозный трахеобронхит, некротический бронхит (рис. 37) и бронхиолит, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, фибриновые тромбы в мелких артериях и артериолах, локальные ателектазы и острое вздутие легких [53].

При гипотермии увеличивается легочное сосудистое сопротивление и бронхи расширяются. В случае умеренного повышения температуры увеличивается риск аспирации и пневмонии в результате повреждения мукоцилиарного клиренса. При этом наблюдаются петехиальные кровоизлияния, отек, тромбоз в сочетании с инфарктом [54], у детей – массивные легочные кровоизлияния. В ходе длительной адаптации в условиях Заполярья и Антарктиды у приезжего населения формируются северная легочная артериальная гипертензия и полярная одышка [55].

При баротравме происходят тромбоз сосудов, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, десквамация альвеолоцитов, субплевральные ателектазы в сочетании с острым вздутием легких, изолированные сужения просветов бронхиол со склерозом и кровоизлияния в стенках бронхиол. Это может приводить к развитию легочной интерстициальной эмфиземы, которая вызывает пневмоторакс и тромбоэмболию сосудов легочной артерии. Механическая вентиляция легких приводит к клинической баротравме, индуцирует отек легких посредством повреждения эндотелия микрососудов. В условиях высокогорья развивается острый высоко-

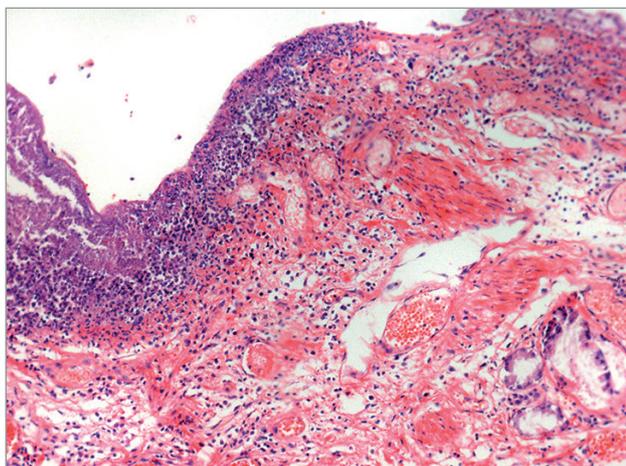


Рис. 37. Некротический бронхит. Окраска гематоксилином и эозином

когорный отек легких, генез которого малоизвестен и может быть связан с повреждением капилляров, воспалением и генетической чувствительностью [56–58].

Повреждение легких, вызванное химическими веществами

Легкие повреждаются под действием различных пылевых и газообразных соединений, содержащихся в атмосферном воздухе. Поскольку в легких происходит газообмен, то прежде всего страдают эндотелий капилляров, эпителиальная выстилка воздухопроводящих путей и альвеол. Воздействие на эти структуры может быть прямым, через медиаторы гиперчувствительности и через воспаление.

Зачастую такие заболевания легких обусловлены профессиональными вредностями: органической и неорганической пылью (пневмокониозы), газами, антигенами, дымами. При этом возникает острое повреждение легких в виде ДАП и ОБОП, а также хроническое – в виде интерстициального фиброза и эмфиземы легких.

Совместные исследования патологоанатомов и клиницистов позволяют выявить профессиональный маршрут больного, сопоставить его с морфологическими, рентгенологическими и функциональными показателями, а кроме того, идентифицировать химические элементы в легочной ткани при электронной микроскопии и масс-спектрометрии [59].

При действии лекарственных препаратов наблюдаются ДАД, ОБОП, НСИП и ОИП, легочные кровоизлияния, эозинофильная пневмония, иногда – лимфоидная интерстициальная пневмония, плексиформная артериопатия, веноокклюзионная болезнь. В патогенезе повреждения, обусловленного действием лекарств, играют роль гиперчувствительность, токсическое действие кислородных радикалов, генотоксическое повреждение эпителия, угнетение деградации коллагена, повреждение иммунной системы с развитием саркоидной реакции и стимуляция синтеза коллагена [60].

Повреждение легких при радиации

Чаще всего повреждение легких возникает при рентгенотерапии злокачественных новообразований, когда облучают грудную клетку, молочные железы, легкие, опухоли пищевода или проводят процедуры перед пересадкой костного мозга. У 10% пациентов через 3 мес. после облучения развивается клиническая картина заболевания в виде одышки, кашля, повышения температуры, болей в грудной клетке, хрипов.

В первые 2 мес. возникает ДАП с отеком межальвеолярных перегородок, некрозом А-I, формированием гиалиновых мембран, гиперплазией А-II, увеличением гиперхромных ядер. Повышается количество альвеолярных макрофагов, подвергаются деструкции эпителии бронхов и желез подслизистого слоя. Подобные изменения в легких описаны при

острой лучевой болезни у погибших ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [61].

В период 2–9 мес. после облучения возникает облитерация капилляров, пролиферация фибробластов. После 9 мес. формируется интерстициальный фиброз, иногда с формированием «сот», в сосудах появляются интимальные пенные клетки, наблюдаются миоэпителиальная пролиферация, гиалиноз стенок артериол, окостенение мышечного слоя. В эпителии бронхов отмечаются очаговая плоскоклеточная метаплазия и дисплазия, в некоторых случаях возникает ГП [7].

Бронхиолиты

При действии множества токсических и инфекционных факторов развивается бронхиолит – экссудативное и/или продуктивно-склеротическое воспаление бронхиол, приводящее к частичной или полной их непроходимости [62, 63].

Клиническая классификация бронхиолитов

Клиническая классификация бронхиолитов основана на этиологии заболевания [64].

1. *Постинфекционный бронхиолит* – острый, вызван респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом, вирусом парагриппа, *Mycoplasma pneumoniae*. Такой вариант заболевания чаще встречается у детей.
2. *Ингаляционный бронхиолит* возникает из-за действия газов (CO , SO_2 , NO_2 , O_3), паров кислот, органической (зерновой) и неорганической пыли, курения (в т. ч. вейпов и электронных сигарет), ингаляций кокаина и т. д.
3. *Лекарственно-индуцированный бронхиолит* обусловлен действием пенициллина, амиодарона, цефалоспоринов, интерферона, блеомицина и препаратов, содержащих золото.
4. *Идиопатический бронхиолит*:
 - а) сочетается с другими заболеваниями (коллагеновые болезни, идиопатический легочный фиброз, ОРДС, язвенный колит, аспирационная пневмония, радиационный альвеолит, злокачественный гистиоцитоз и лимфома), а также с трансплантацией органов и тканей (костного мозга, комплекса «легкие–сердце») [65, 66];
 - б) не сочетается с другими заболеваниями (криптогенный бронхиолит, КОП, РБИЛД).
5. *Облитерирующий бронхиолит* обусловлен ВИЧ-инфекцией, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, *Aspergillus spp.*, *Legionella pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Патогистологическая классификация бронхиолитов

В соответствии с патогистологической картиной выделяют острый (экссудативный) и хронический (продуктивно-склеротический) варианты бронхиолита.

В развитии экссудативного бронхиолита основную роль играют вирусы, бактерии, ингаляция токсических газов. При этом основные морфологические изменения связаны с некрозом эпителия, отеком стенки бронха, инфильтрацией ее полиморфно-ядерными лейкоцитами и небольшим числом лимфоцитов. Последние преобладают при вирусном поражении. Клинические симптомы при таком бронхиолите появляются в первые 24 ч и могут сохраняться в течение 5 нед. К таким бронхиолитам относят псевдомембранозный или некротический, гранулематозный (при наличии некротических гранулем). Все острые бронхиолиты в последующем, как правило, трансформируются в хронические, или происходит инволюция экссудативного воспаления.

Этиология возникновения хронического бронхиолита может быть связана с воздействием респираторно-синцитиального вируса, бактерий и грибов, с аллергической реакцией при аутоиммунных заболеваниях, с отторжением после трансплантации, с ингаляцией токсических веществ и различных видов пыли, с курением [67]. Кроме того, хронический бронхиолит может возникать при комбинации риносинусита с синдромом цилиарной недостаточности (синдром Картагенера). Для хронических бронхиолитов характерны наличие лимфоплазмоцитарной инфильтрации, бокаловидноклеточной гиперплазии и гиперплазии гладких мышц, фиброз базальной мембраны [68]. Среди хронических форм выделяют респираторный, фолликулярный, облитерирующий и диффузный панбронхиолит [67].

Одной из наиболее широко применяемых в клинической практике патогистологических классификаций является разделение хронических бронхиолитов на пролиферативные и констриктивные [67, 68]. К *пролиферативным* относят облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией. К констриктивным – респираторный бронхиолит (РБ), фолликулярный бронхиолит (ФБ), диффузный панбронхиолит (ДПБ), облитерирующий бронхиолит (ОБ). Морфологической основой пролиферативного бронхиолита является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной, а затем соединительной ткани, образование телец Массона.

Патогистологические изменения при *констриктивном бронхиолите* связаны с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развитию фиброзной ткани между эпителиальной выстилкой и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета и повышением ригидности стенки. В отдельных наблюдениях разрастание фиброзной ткани приводит к полному закрытию бронхиол. В определенном смысле разделение на пролиферативный и констриктивный бронхиолит является довольно условным.

Для пролиферативного бронхиолита характерны рестриктивный тип нарушения функции внешнего

дыхания (ФВД) и снижение диффузионной способности легких. При компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) обнаруживают консолидированные воспалительные инфильтраты в легочной ткани. В случае констриктивного бронхиолита имеют место обструктивный тип нарушения ФВД и признаки гипервоздушности легких. При КТВР могут выявляться признаки эмфиземы.

К хроническим бронхиолитам можно также отнести бронхиолоцентричный легочный фиброз, развивающийся, в частности, при ГП, а также бронхиолит при гистиоцитозе Х [67, 69].

Патогистологические формы бронхиолита

Острые клеточные бронхиолиты чаще встречаются у детей и характеризуются нейтрофильной, смешанной лимфолейкоцитарной или лимфоидной инфильтрацией в эпителии и стенке бронхиолы, обозначаемой как мезо- или панбронхит [67, 70]. В просветах бронхиол обнаруживают лейкоциты и клеточный детрит. Внутри этой группы бронхиолитов выделяют:

- псевдомембранозный, или острый некротический, бронхиолит (ПМБ);
- гранулематозный бронхиолит (ГБ).

Истинный ПМБ развивается при гриппе, парагриппе, при действии вируса герпеса, а кроме того, при вдыхании SO_2 , NO_2 , O_3 и других токсических газов и паров в высокой концентрации [67, 71]. Такой же тип бронхиолита возникает при синдроме Мендельсона.

В основе ПМБ лежит повреждение эпителия с развитием некроза с поражением или без поражения базальной мембраны. В клеточном инфильтрате преобладают лейкоциты и/или лимфоциты (рис. 38). Лимфоциты, как правило, преобладают при вирусной инфекции. Фибрин в сочетании с детритом покрывает эпителий бронхиол и заполняет их просвет. Кроме того, фибрин скапливается под базальной мембраной вокруг капилляров.

При повреждении базальной мембраны бронхиол возможно развитие облитерирующего бронхиолита

с организуемой пневмонией. Это состояние потенциально обратимо. Если ПМБ не разрешается полностью, то в последующем он трансформируется в хронический облитерирующий бронхит с закрытием просветов бронхиол.

Эозинофильный бронхиолит сопровождает БА, наблюдается при паразитарной инфекции [72]. Он характеризуется наличием секрета и десквамированного эпителия в просвете бронхиол, оголением базальной мембраны и инфильтрацией стенки эозинофилами, тучными и плазматическими клетками, лимфоцитами (рис. 35). При астматическом бронхиолите наблюдается утолщение базальной мембраны в 1,5–2 раза.

Гранулематозный бронхиолит может быть как острым, так и хроническим. Характеризуется развитием туберкулезных, саркоидных, микобактериальных гранулем, реже — гранулем при листериозе и болезни Уиппла в стенках бронхиол с вовлечением в процесс эпителия бронхиол и формированием стеноза просвета на разных уровнях [67, 73].

Также выделяются хронические формы бронхиолита. **Облитерирующий бронхиолит** возникает из острого, если некротический процесс захватывает стенку бронхиолы на всю ее толщину или имеются очаги некроза стенки при мезо- или панбронхите [67, 70]. Организация таких фокальных некрозов приводит к врастанию в просвет фиброзной ткани в виде полипов (рис. 39). При этом в составе полипов имеются макрофаги (часто «пигментированные»), лимфоциты, фибробласты и миофибробласты. Облитерирующий бронхиолит также может начинаться с очагового повреждения эпителия и подслизистой ткани с разрушением базальной мембраны (например, при ГП, реакции «трансплантат против хозяина», аутоиммунных заболеваниях, при хроническом отторжении после трансплантации). Примером такого бронхиолита является т. н. кисетный бронхиолит, как правило встречающийся при ГП и характеризующийся образованием фибробластических фокусов в эпителии и стенках терминальных бронхиол.

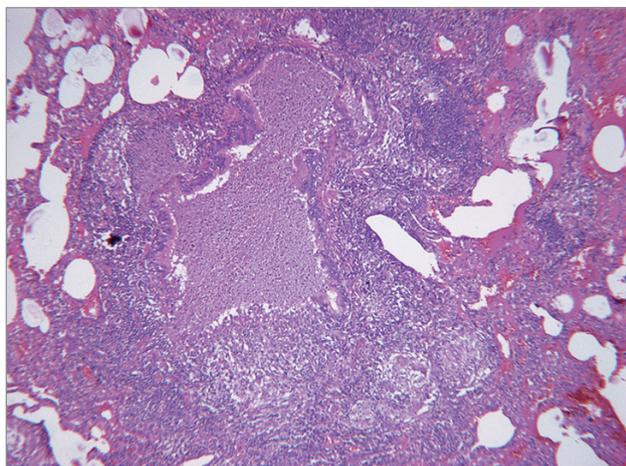


Рис. 38. Некротический бронхиолит. Окраска гематоксилином и эозином

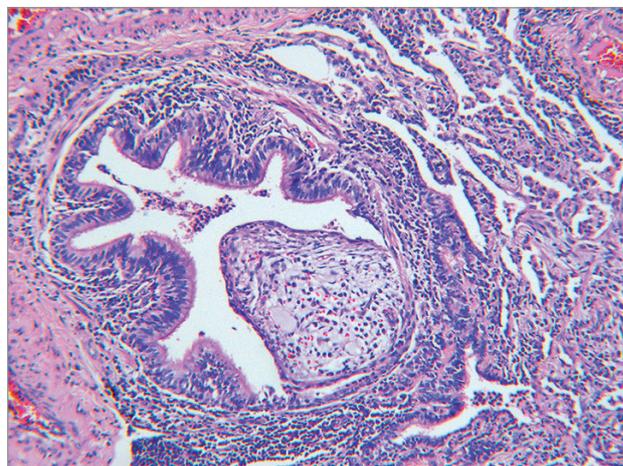


Рис. 39. Полипозный бронхиолит с обструкцией просвета, грануляционная ткань в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином

Описанные процессы могут приводить к полной облитерации бронхиол.

Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией начинается с терминальных бронхиол, впоследствии переходит на респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки. Повреждение альвеол происходит в последнюю очередь, процесс никогда не начинается с межальвеолярных перегородок. Такой вариант бронхиолита характеризуется врастанием грануляционной ткани в бронхиолы и альвеолы (см. рис. 24). В альвеолах появляются тельца Массона, в части альвеол скапливаются пенистые макрофаги, встречаются признаки интерстициального фиброза (фокально-узловая форма). В то же время архитектура респираторной ткани сохраняется довольно долго. Облитерирующий бронхиолит может быть идиопатическим проявлением затяжной пневмонии, возникает при действии лекарств, а также при коллагеновых и аутоиммунных заболеваниях.

Констриктивный бронхиолит связан с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развитию фиброзной ткани между эпителиальной выстилкой и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета и повышением ригидности стенки. В отдельных наблюдениях разрастание фиброзной ткани приводит к полной облитерации просвета.

Респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких, по мнению исследователей, развивается у молодых людей — курильщиков не старше 35 лет, начавших курить в возрасте 7–9 лет [73]. Этот вариант заболевания локализуется в бронхиолоальвеолярной зоне, где находятся стволовые и булавовидные клетки, о чем свидетельствует обнаружение маркеров стволовых клеток, протеина С, апопротеина-10 (СС10) [67]. Морфологической основой респираторного бронхиолита является врастающая в респираторные бронхиолы грануляционная ткань при отсутствии некроза эпителия и стенки. Также характерны пигментированные «бурые» макрофаги, обнаруживаемые в просветах бронхиол и альвеол, во врастающей в просвет бронхиол грануляционной ткани, а также в перибронхиолярном интерстиции (рис. 25).

Фолликулярный бронхиолит довольно часто развивается у детей [74]. Его отличает гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхиол вплоть до образования лимфоидных фолликулов (рис. 40). Лимфоидная инфильтрация стенок бронхиол является основной причиной развития обструкции. По мнению *S.A. Yousem et al.*, фолликулярный бронхиолит может являться составной частью других бронхиолитов [75].

Бронхоцентрический фиброз — сочетание бронхиолита с плоскоклеточной метаплазией эпителия, гладкомышечной метаплазией, перибронхиолярного и мостовидного фиброза. Такая патология наиболее характерна для ГП, может развиваться под действием других поллютантов и ингаляционных агентов и при аутоиммунных процессах.

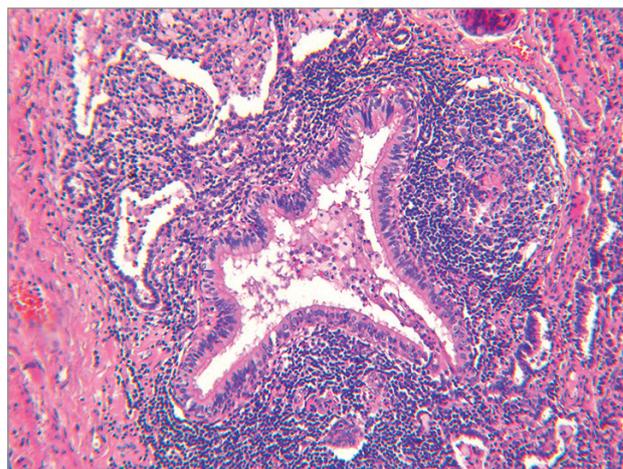


Рис. 40. Фолликулярный бронхиолит с сужением просвета. Окраска гематоксилином и эозином

Диффузный панбронхиолит — заболевание жителей тихоокеанского региона. Характеризуется развитием иммунной реакции, связанной с человеческим лейкоцитарным антигеном *HLA-BW-54* или другими *HLA*-генами 6-й хромосомы [76]. Как правило, у всех пациентов с таким бронхиолитом имеет место бактериальная инфекция. Поражаются оба легких, причем неравномерно. Гистологически стенки бронхиол инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами/макрофагами. Возможно развитие фолликулярного бронхиолита, который связан с бактериальной инфекцией. Последняя у пациентов с диффузным панбронхиолитом является, по всей вероятности, не причиной заболевания, а ее следствием: при наличии генетического дефекта не реализуется полноценная иммунная защита от микробной нагрузки.

Разделение хронического бронхиолита на облитерирующий и констриктивный варианты довольно условно. Оба они в конечном итоге могут привести к полной облитерации просвета и развитию центриацинарного фиброза.

Бронхиолит не является нозологической единицей. Различные его формы входят в структуру других заболеваний легких, в т. ч. ХОБЛ. Помимо описанных гистологических вариантов встречаются и другие поражения мелких дыхательных путей. Так, полиповидный облитерирующий бронхиолит может сопровождать бронхолегочную дисплазию, описанную у недоношенных новорожденных. Пылевой бронхиолит является частой профессиональной патологией, обусловленной воздействием смешанной пыли.

Редкие болезни легких

Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз X) входит в группу заболеваний, характеризующихся развитием эозинофильных гранулем. В отличие от локальной эозинофильной гранулемы, гистиоцитоз X относят к диссеминированным болезням легких.

Клетки Лангерганса представляют собой тип регуляторных клеток макрофагальной системы, относящиеся к антиген-презентирующим клеткам. В норме такие гистиоциты обнаруживают в коже, слизистых оболочках, легких, тимусе, тимус-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки. Изменения антиген-презентирующих функций макрофагов приводит к накоплению иммунных комплексов, их отложению в стенках сосудов и терминальных бронхиол, а также к активации макрофагальной системы. Отмечают связь описанных изменений с курением [12].

Микроскопически заболевание характеризуется наличием характерных гранулем, как правило, звездчатой формы, распространяющихся вдоль альвеолярных септ. Эти гранулемы состоят из гистиоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, лимфоцитов. Несмотря на название «эозинофильная гранулема», наличие эозинофилов в гранулеме не обязательно. Диагноз основывается на обнаружении скоплений гистиоцитов, которые представляют собой клетки с округлым, иногда складчатым ядром, невыраженными ядрышками и скудной, слегка эозинофильной цитоплазмой с нечеткими клеточными границами. При активном процессе такие клетки образуют гнездовидные скопления. Даже при наличии характерных звездчатых гранулем диагноз может быть подтвержден, только если будут обнаружены клетки Лангерганса (рис. 41, 42). Кроме интерстициального поражения для гистиоцитоза Х характерно скопление альвеолярных макрофагов в просвете альвеол. Таким образом, эта реакция напоминает изменения, наблюдающиеся при ДИП. Макрофаги, обнаруживаемые в альвеолах, обычно заполнены гранулярным веществом бурого или золотистого цвета. Скопления пигментированных макрофагов не специфичны и обычно располагаются вблизи гранулем, в фокусах фиброза или воспаления. Часто гистиоцитоз Х сопровождается развитием респираторного бронхоолита, при котором выявляют скопление пигментированных макрофагов в просвете дистальных бронхиол и прилежащих альвеол, что, по-видимому, связано с курением [6].

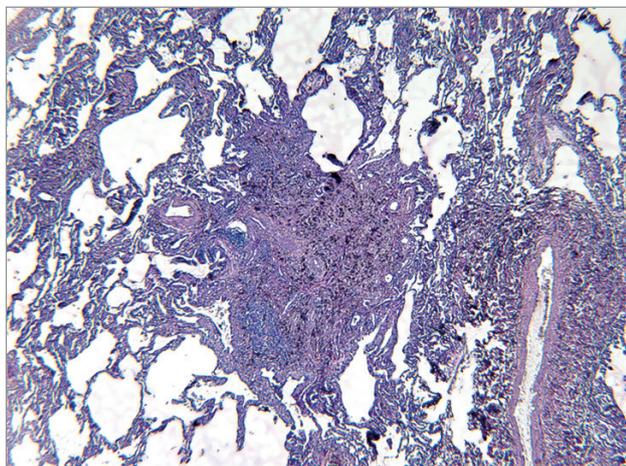


Рис. 41. Гранулема звездчатой формы. Окраска гематоксилином и эозином

Помимо гранулем возможно обнаружение очаговых разрастаний фиброзной ткани в просвете альвеол. Впоследствии такие изменения приводят к образованию «сотового» легкого.

В участках гранулематозных изменений имеют место пролиферация интимы легочных артерий и инфильтрация их стенок эозинофилами или мононуклеарами. Это следует расценивать как вторичный реактивный васкулит.

Подтверждение диагноза гистиоцитоза Х возможно с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, выявляющей в описанных клетках т. н. гранулы Бирбека, или Х-тельца. Для электронно-микроскопического анализа можно использовать как ткань легких, полученную при биопсии, так и клетки бронхоальвеолярного лаважа.

В последнее время альтернативой электронно-микроскопическому исследованию выступают иммуногистохимические методы. Клетки Лангерганса окрашиваются положительно при использовании антител анти-CD1a или антител к белку S-100. Следует, однако, помнить, что единичные клетки Лангерганса можно обнаружить при различных воспалительных заболеваниях легких и даже в норме [7].

Дифференциальную диагностику следует проводить с такими заболеваниями, как эозинофильная пневмония, ДИП и ОИП, а также с реактивным эозинофильным плевритом у лиц, страдающих спонтанными пневмотораксами, которые могут быть обусловлены различными причинами, в т. ч. эозинофильной гранулемой.

Лимфангиомиоматоз легких

Лимфангиомиоматоз легких (ЛАМ; лимфангиолейомиоматоз легких) — редкое заболевание, характеризующееся бессистемной (неупорядоченной) пролиферацией гладких мышц в интерстиции легких. При этом возможно внелегочное поражение лимфатических сосудов или торакальных или абдоминальных лимфоузлов. Заболевание описано только у женщин, чаще всего в репродуктивном возрасте,

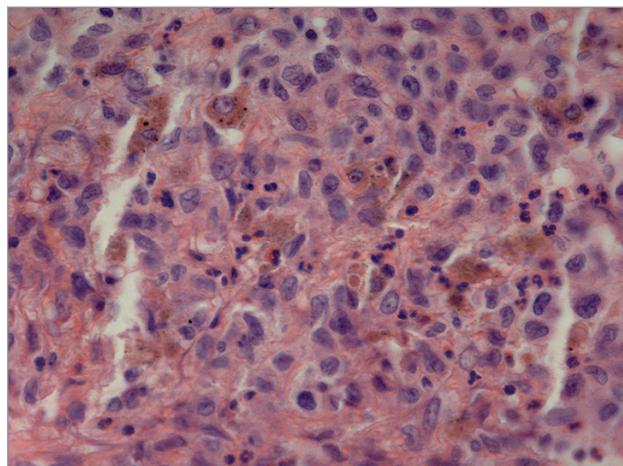


Рис. 42. Эозинофилы, гистиоциты и лимфоциты в гранулеме. Окраска гематоксилином и эозином

однако задокументированы редкие наблюдения заболевания в менопаузе [12].

Патогенез изучен недостаточно. Высказываются предположения о генетической детерминированности. Некоторые авторы относят ЛАМ к многофокусным гамартмным поражениям, в прогрессировании которых важную роль играют женские половые гормоны. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. Активизация процесса отмечается во время беременности и родов, а также в случае приема контрацептивных препаратов.

Макроскопически ЛАМ характеризуется наличием беспорядочно расположенных узелков, возможно развитие микрокистозных сотоподобных изменений. Хотя «лимфо-» предполагает поражение преимущественно лимфатической системы, пролиферация гладких мышц возможна и в других участках. Тонкие мышечные волокна обнаруживаются вокруг бронхиол, артерий, вен, лимфатических протоков, в межальвеолярных перегородках и плевре. Типичным для ЛАМ считают образование мелких воздушных кист с узелками гладкомышечной пролиферации (рис. 43), по крайней мере, в стенках этих образований. Предполагают, что они образуются вследствие воздушной ловушки в бронхиолах, сдавленных в результате пролиферации гладких мышц. Нарушение структуры эластических волокон в участках гладкомышечных разрастаний также может быть причиной образования таких кист. При длительно текущем заболевании возможно скопление гемосидерина, вследствие сдавления мелких вен. В таких случаях может происходить отложение железа с развитием гранулематозной реакции (т. н. эндогенный пневмокониоз). В редких случаях наблюдаются небольшие скопления округлых или овальных клеток, которые в специальной литературе описываются как миобластические фокусы, — как полагают, они происходят из гладких мышц [7].

Процесс пролиферации гладких мышц может захватывать и лимфатическую систему грудного или брюшного отделов. При этом наблюдается замеще-

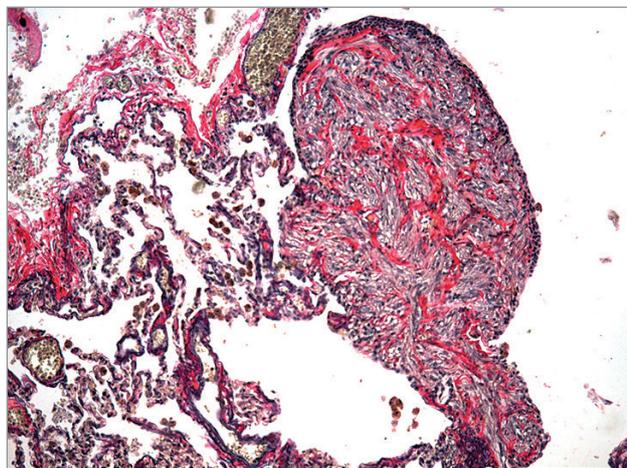


Рис. 43. Типичный гладкомышечный узелок в легочной ткани при лимфангиолейомиоматозе. Окраска по Верхофф–Ван-Гизону

ние паренхимы лимфоузлов, сдавление которых способно приводить к развитию хилоторакса.

Легочный альвеолярный протеиноз

Легочный альвеолярный протеиноз (легочный альвеолярный липопротеиноз, легочный альвеолярный фосфолипопротеиноз) — редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белково-липидного вещества и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Встречается как самостоятельная форма или может быть связано с другими патологиями, такими как иммунодефицитные состояния (СПИД, лечение цитотоксичными препаратами), опухоли (лейкозы, лимфомы, иногда солидные опухоли), воспалительные заболевания, вызванные различными инфекционными агентами (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* и др.)

Патогенез альвеолярного протеиноза остается неизвестным. Существующие гипотезы связывают возникновение заболевания с дефектом альвеолярного клиренса, выработкой избыточного количества сурфактанта, не обладающего поверхностно-активными свойствами, альвеолоцитами II типа. Возможное сочетание этих причин.

Макроскопически на поверхности легких определяются плотные серовато-белые бугорки в виде зерен. Гистологически обнаруживают альвеолы, заполненные эозинофильным гранулярным веществом, обычно ШИК-положительным (рис. 44). Нередко в альвеолах встречаются вакуолизированные пенистые макрофаги. На фоне эозинофильного вещества могут быть видны двоякопреломляющие кристаллы, вероятно, холестерина природы. Характерна гиперплазия А-II, которые принимают кубоидальную форму. Как правило, архитектура легочной ткани не изменена, однако в отдельных наблюдениях описанные изменения сопровождались интерстициальным фиброзом. Выраженные воспалительные изменения и наличие паренхиматозных очагов некроза свидетельствуют об инфекционном

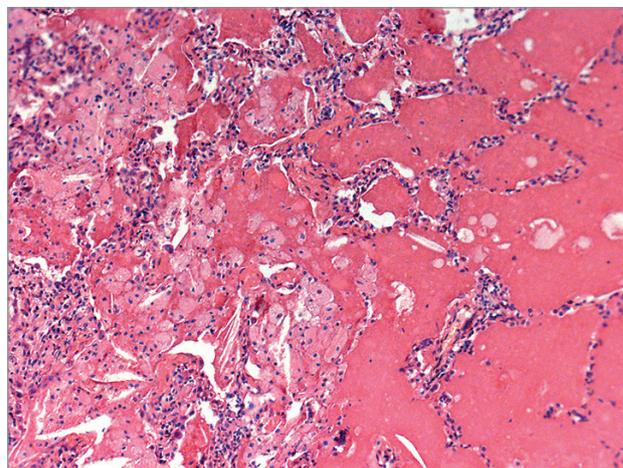


Рис. 44. Эозинофильное вещество и кристаллы в альвеолах при альвеолярном протеинозе. Окраска гематоксилином и эозином

осложнении. Дифференциальную диагностику следует проводить с отеком легкого, при котором обнаруживают эозинофильное вещество — в этом случае оно гомогенное, в отличие от состояния при протеинозе, не имеет гранулярной структуры, также не характерно наличие кристаллов и пенистых клеток. Следует дифференцировать заболевание с пневмоцистной пневмонией, при этом выполнение окраски метамином серебра по Гомори позволяет выявить микроорганизмы [12].

Врожденные (генетические) нарушения в легких

Легкие повреждаются первично при ряде генетических заболеваний или вторично — при нарушении

функциональной активности клеток, дефектах соединительной ткани или вследствие инфекций [77].

Среди генетически обусловленных заболеваний наиболее распространены α_1 -антитрипсиновая недостаточность, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, семейный идиопатический фиброз, жировой протеиноз, недостаток сурфактанта (проявляющийся альвеолярным протеинозом), трахеобронхомегалия, синдром Вильямса—Кемпбелла с развитием бронхоэктазов (табл. 2).

Врожденная патология легких включает в себя: бронхогенные кисты, экстралобарную секвестрацию, кистозную аденоматоидную мальформацию, легочную лимфангиоэктазию, полиальвеолярные доли, гипервоздушность отделов (табл. 3).

Таблица 2. Генетически обусловленные заболевания с первичным поражением легких

Заболевание	Хромосома	Патогенез	Патология легких
α_1 -антитрипсиновая недостаточность	14q32.1/АД	Протеазно-антипротеазный дисбаланс	Панацинарная эмфизема
Цилиарная дискинезия	Неизвестно/АР	Нарушение мукоцилиарного клиренса	Респираторные инфекции; бронхоэктазы
Муковисцидоз	7q31.2/АР	Нарушение транспорта хлора	Респираторные инфекции; бронхоэктазы
Семейный идиопатический фиброз	Неизвестно/АР	Неизвестно	Диффузный фиброз
Липопроотеиноз (болезнь Урбаха—Вейта)	1q21/АР	Отложение липопроотеина в верхних дыхательных путях вызывает утолщение слизистой и бронхиальной обструкции	Гиалинизированные или гранулярные отложения в подслизистой оболочке трахеи и бронхов
Дефицит сурфактанта	2p12-p11.2	Нарушение функции сурфактанта	Альвеолярный протеиноз
Трахеобронхомегалия (синдром Мунье—Куна)	Неизвестно/АР	Мешотчатые выпячивания между кольцами хряща вследствие атрофии эластических и гладких мышц приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса	Повторные респираторные инфекции
Синдром желтых ногтей	Неизвестно/неизвестно	Гипоплазия или обструкция лимфатических протоков, повышенная проницаемость сосудов	Плевральный выпот; бронхоэктазы; повторные респираторные инфекции
Синдром Вильямса—Кемпбелла	Неизвестно/неизвестно	Дефицит хрящевого каркаса субсегментарных бронхов с коллапсом альвеол	Бронхоэктазы; повторные легочные инфекции

Таблица 3. Патология врожденной кистозной болезни легких

Заболевание	Патология
Бронхогенные кисты	Кисты с фиброзно-мышечными стенками, с наличием хряща, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием, заполненные жидкостью
Внелегочная секвестрация	Легочная паренхима вне плевральной полости, кровоснабжение обычно системное
Врожденная кистозная аденоматоидная трансформация:	
тип I (65%)	Множественные кисты ≤ 10 см, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием, возможно наличие желез и хряща, скелетная мускулатура отсутствует
тип II (25%)	Однообразные кисты $\leq 2,5$ см, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием, отсутствие желез и хряща, гладкая мускулатура — в 5%
тип III (10%)	Кисты $\leq 0,5$ см, выстланные кубическим эпителием, отсутствие хряща, желез, гладких мышц
Врожденная доленая гипервоздушность	Гипервоздушность дистальных отделов
Полиальвеолярная доля	Рост количества неизмененных альвеол с увеличением объема доли
Лимфангиоэктазия легких	Расширение септальных и субплевральных лимфатических протоков

Заключение

Патология трахеи, бронхов и респираторной ткани связана с действием множества факторов. При различной патологии в процесс в большей или меньшей степени вовлекаются различные отделы легких, содержащих огромное число специализированных клеток. Патологические изменения, происходящие в этом уникальном органе, могут развиваться на клеточном, тканевом и органном уровнях. Патологоанатомическая диагностика заболеваний легких основывается на макро- и микроскопическом исследовании с использованием световой, электронной, флуоресцентной микроскопии и с привлечением современных методов иммуногистохимии. Однако следует помнить, что зачастую для правильного установления диагноза следует учитывать клинические данные, а также результаты функциональных, рентгенологических и лабораторных методов исследования.

Литература

1. Lawen A. Apoptosis—an introduction. *Bioessays* 25: 888–896, 2003. DOI: 10.1002/bies.10329
2. Wyllie A.H. Apoptosis: An overview. *Br Med Bull* 53: 451–465, 1997. DOI: 10.1002/bies.10329
3. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: Apoptosis versus necrosis (review). *Int J Oncol* 2002; 21: 165–170. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.21.1.165>
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М., Медгиз. 1961. 125–143, 301–358.
5. Nishimura S. L., Finkbeiner W.E. General Features of Respiratory Pathology. In: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed.
6. Thurlbeck W.M. Pathology of Lung. 2nd ed. / ed. W.M. Thurlbeck, A.M. Chung. New York: Thieme MedicalPublishes Inc., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.
7. Dail D.H., Hammer S.P. Pulmonary pathology. 2nd ed. New York; Budapest: Springer Verlag, 1993. 110–114.
8. Wright JL: Diseases of the small airways. *Lung* 179: 375–396, 2001. DOI: 10.1007/s004080000074
9. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, et al: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 265: 253–267, 1961. DOI: 10.1056/NEJM196108102650601.
10. Leske V, Lazor R, Coetmeur D, et al: Tracheo-bronchopathia osteochondroplastica: A study of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 80:378–390, 2001. DOI: 10.1097/00005792-200111000-00004
11. Черняев А.Л., Белевский А.С., Самсонова М.В. Остеохондропластическая трахеобронхопатия. *Пульмонология* 1994; 2: 79–81.
12. Katzenstein A.-L. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung diseases. 3rd ed. W.B. Saunders Company, 1997.
13. Valdes-Dapena MA, Nissim JE, Arey JB, et al. Yellow pulmonary hyaline membranes. *J Pediatr* 89: 128–130, 1976. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)80947-x.
14. Kunze WP: Senile pulmonary amyloidosis. *Pathol Res Pract* 164: 413–422, 1979. DOI: 10.1016/S0344-0338(79)80058-8.
15. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас / Гл. ред. серии РРО А.Г. Чучалин. 2-е изд., испр. и доп. М.: Атмосфера, 2011.
16. Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких. *Пульмонология* 2007; 1: 5–11.
17. Colby T.V. Bronchiolitis: Pathological considerations. *Am J Clin Pathol* 109: 101–109, 1998. DOI: 10.1093/ajcp/109.1.101.
18. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*. 2013; 4(4): pii e00271–13.
19. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 2016; 213(5): 712–722.
20. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2020. Published online June 8, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
21. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; [Epub ahead of print 12 March 2020]. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-0533>.
22. Schaller T., Hirschsühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. Research letter. *JAMA*. Published Online: May 21, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
23. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International Journal of Legal Medicine*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>.
24. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *NEJM.org*. May 21, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
25. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362. [PMID: 32305883]. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362
26. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В.2 Келли Е.И. и др. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1. *Архив патологии* 2010; 3 (72): 3–6.
27. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Travis W.D., Costabel U., Hansell D. et al.; on behalf of the ATS/ERS. Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 188, Iss. 6, 733–748, Sep 15, 2013.

28. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>. PMID: 30168753.
29. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Myers J.L. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol.* 2008; 39(9): 1275–1294.
30. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1722–1727. DOI: [10.1164/ajrccm.164.9.2103074](https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2103074).
31. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q. J. Med.* 1983; 207: 382–394.
32. Kitaichi M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). In: Takishima T, ed. Basic and clinical aspects of pulmonary fibrosis. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994. 463–488.
33. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986. 10: 256–267.
34. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 1373–1380.
35. Katzenstein AL. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. In: Churg A, Katzenstein A-LA, ed. The lung. Current concepts. 1st edition. Chapter 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. 1–31.
36. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405–412. DOI: [10.1111/j.1365-2559.1995.tb00247.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00247.x).
37. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C. J. et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2020; 202(3): e36–e69. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>.
38. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA. et al. Executive summary: diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; 160(2): 595–615. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.067>. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33865835.
39. Thurlbeck WM, Wright JL. Chronic Airflow Obstruction. Hamilton, Ontario: BC Decker, 1999.
40. Popper H.H. Pathology of lung disease. Morphology – Pathogenesis – Etiology. 2nd ed. Springer Nature Switzerland AG 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-55743-0>.
41. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1975.
42. Lumsden A.B., McLean A., Lamb D. Goblet and Clara cells of human distal airways. Evidence for smoking induced changes in their number. *Thorax* 1984; 39: 844–849. DOI: [10.1136/thx.39.11.844](https://doi.org/10.1136/thx.39.11.844)
43. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431–1435. DOI: [10.1056/NEJM197706232962503](https://doi.org/10.1056/NEJM197706232962503).
44. Sabatine MS, Oelberg DA, Mark EJ, et al. Pulmonary cholesterol crystal embolization. *Chest* 1997; 112: 1687–1692. DOI: [10.1378/chest.112.6.1687](https://doi.org/10.1378/chest.112.6.1687).
45. Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (ed.): Clinical aspects of immunology, 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1975. 761–781.
46. Johannsson SGO: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967; 2: 951–953. DOI: [10.1016/s0140-6736\(67\)90792-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90792-1).
47. Wild LG, Lopez M. Occupational asthma caused by high-molecular-weight substances. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 235–250. DOI: [10.1016/s0889-8561\(02\)00083-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8561(02)00083-8).
48. Koffler D, Sandson J, Carr R, et al. Immunologic studies concerning the pulmonary lesions in Goodpasture's syndrome. *Am J Pathol* 1969; 54: 293–305.
49. Daniele RP. The lungs: Response to immune injury. In: Daniele RP (ed.): Immunology and immunologic diseases of the lung. Boston: Blackwell Scientific, 1988. 187–191.
50. Stewart S. Lung pathology. In: Lung transplantation. The European Respiratory Monograph. Vol. 8. Monograph 26. 2003. 143–157.
51. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995; 26: 668–675. DOI: [10.1016/0046-8177\(95\)90174-4](https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90174-4).
52. Travis W.D. Vasculitis. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. 3rd ed. / Ed. Philip T. Cagle, Armando E. Fraire, Joseph F. Tomashefski, Jr., Carol F. Farver. Springer Science+Business Media, LLC, 2008.
53. Sochor FM, Mallory GK. Lung lesions in patients dying of burns. *Arch Pathol Lab Med* 1963; 75: 303–308.
54. Uttley KFM. Death from cold. *N Z Med J* 1961; 47: 427–434.
55. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина. 1985.
56. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: Current concepts. *Annu Rev Med* 1996; 47: 267–284. DOI: [10.1146/annurev.med.47.1.267](https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.267).
57. Исхаки Ю.Б., Жаворонков А.А., Ростовщиков А.С. Дыхательные пути и высокогорье. Душанбе: Ирфон, 1989.
58. Миррахимов М.М. Человек и горы. М.: Знание, 1978. 40–60.
59. Churg A, Green FHY (ed.). Pathology of occupational lung disease. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Erasmus J, Erasmus J, McAdams HP, Rossi SE: Drug-induced lung injury. *Semin Roentgenol* 37: 72–81, 2002.
60. Rossi SE, Erasmus J, McAdams HP. Drug-induced lung injury. *Semin Roentgenol* 2002; 37: 72–81.

61. Власов П.А., Квачева Ю.В. Патология легких при остром радиационном поражении. В кн: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Черняева, С. Вуазена. М.: Грант, 1998. 65–75.
62. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 152. DOI: 10.1056/NEJM198501173120304.
63. Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Бронхиолиты: классификация, клиническая картина, патологическая анатомия. *Тер. архив* 2003; 78 (9): 69–73.
64. King T.E.Y. Bronchiolitis obliterans. *Lung* 1989; 167: 69–93. DOI: 10.1007/BF02714935.
65. Burke C.M., Theodore J., Dawking K.D. et al. Post transplantant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86: 824–829. DOI: 10.1378/chest.86.6.824.
66. Chang H., Wang J.S., Tseng H.H. et al. Histopathological study of Sauropsus androgynus-associated constrictive bronchiolitis obliterans: a new cause of constrictive bronchiolitis obliterans. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 21: 35–42. DOI: 10.1097/00000478-199701000-00004.
67. Popper H.H. Pathology of lung. Morphology-Pathogenesis-Etiology. Berlin Heidelberg: Springer of Verlag, 2017. 7–20, 84–102. DOI: 10.1007/978-3-662-504491-8_7.
68. Colby T.V. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am. J. Clin Pathol.* 1998; 109: 101–109. DOI: 10.1093/ajcp/109.1.101.
69. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.N. et al. Non-Neoplastic disorder of the lower respiratory tract. *Atlas of nontumor pathology* 2002: 368–380.
70. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1975.
71. Wang B., Peng Z., Zhang X. et al. Particulate matter, sulfur dioxide, and pulmonary function in never-smoking adults in Chongqing, China. *Int. J. Occup. Environ. Health.* 1999; 5: 14–19. DOI: 10.1179/oeh.1999.5.1.14.
72. Takayanagi N., Kanazawa M., Kawabata Y., Colby T.V. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001; 68: 319–322. DOI: 10.1159/000050518.
73. Niewhner D., Kleinerman J., Rice D. Pathologic changes in peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 755–758. DOI: 10.1056/NEJM197410102911503.
74. Kinane T.B., Mansell A.L., Zwerdling R.G. et al. Follicular bronchiolitis in the pediatric population. *Chest* 1993; 104(4): 1183–1186. DOI: 10.1378/chest.104.4.1183.
75. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 770–777. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90174-4.
76. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 765–772.
77. Stocker J.T. Congenital and developmental diseases. In Dail DH, Hammar SP (eds.): *Pulmonary Pathology* (2nd ed). New York: Springer-Verlag, 1994. 155–190.

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, зав. отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)