

## ГЛАВА 3. ПАТОЛОГИЯ: РАК ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Е.А. Коган, С.А. Демура

## CHAPTER 3. PATHOLOGICAL CONDITION: LUNG CANCER AGAINST IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Evgenia A. Kogan, Sofya A. Demura

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), имеющий морфологию обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), является одним из наиболее неблагоприятных прогностически среди хронических интерстициальных заболеваний легких [1–3]. Морфологический субстрат ОИП характеризуется наличием хронического воспаления, дисрегенераторными процессами и фиброзом легочного интерстиция респираторных отделов легкого, которые приводят к нарушению газообмена, прогрессирующей хронической дыхательной недостаточности (ДН), а также развитию рака легкого (РЛ) [4–9]. Инициальный процесс в развитии РЛ на фоне пневмосклероза – персистирующее повреждение легочной паренхимы, которое вызывает хроническое воспаление с дисрегенераторным ответом в зоне бронхиолоальвеолярного перехода, являющегося нишей стволовых клеток (НСК), и ведет к злокачественной трансформации клеток. В данной главе последовательно рассмотрены исторические аспекты данной проблемы, особенности персистирующего повреждения легочной паренхимы, репарации и этапы канцерогенеза РЛ на фоне ОИП.

### **История изучения вопроса о связи хронического воспаления, дисрегенераторных процессов, пневмосклероза и рака легкого**

Проблема склероза и РЛ не нова. Ее история восходит к первым описаниям РЛ в очагах фиброза (т. н. рака легкого в рубце), которые принадлежат немецким патологам *G. Friedrich* (1939) и *R. Rössle* (1943), изучившим развитие РЛ в посттуберкулезных рубцах и стенках хронических туберкулезных каверн [3, 4, 6, 7, 10, 11]. *А.И. Струков* представил данные микроскопического исследования бронхогенного рака, растущего из бронха, «замурованного» в фиброзной ткани посттуберкулезного рубца [10]. По данным разных авторов, фиброзные изменения, на фоне которых возникает РЛ, по своей природе

бывают не только туберкулезными, но и постинфарктными, постпневмоническими (очаги карнификации), могут возникать при пневмокониозах, вокруг инородных тел [3, 6–8, 11–14].

Особый интерес представляет развитие РЛ на фоне ОИП при ИЛФ, а также при пневмокониозах и системном склерозе. По данным *M. Turner-Warwick* [9] и нашим наблюдениям, РЛ на фоне ИЛФ развивается в 12,5–13,0% случаев [3, 5–7, 15]. При этом подавляющее большинство таких случаев приходится на аденокарциному легких со стелющимся характером роста, которая в предыдущей классификации РЛ именовалась бронхиолоальвеолярным раком. Однако морфогенез склероза и дисрегенераторных изменений в заключительной стадии развития заболевания, «сотомом легком», остаются малоизученными.

Имеются и противники концепции развития РЛ на фоне фиброза, утверждающие, что фиброз является вторичной реакцией на рост злокачественной опухоли, называемой десмопластической реакцией [2, 7, 14]. Данная точка зрения имеет право на существование, поскольку рост опухоли действительно сопровождается формированием десмопластической реакции на границе с сохранной тканью легкого. Но десмопластическая реакция и предсуществующий фиброз легкого – это не одно и то же; между ними может быть проведен дифференциальный диагноз, что было сделано в последующих исследованиях [6, 7, 10, 16–19]. Авторы опирались на анамнестические данные и динамические рентгено-томографические исследования, доказывающие наличие у больных РЛ хронических заболеваний с прогрессирующим пневмосклерозом, морфологическую верификацию предрака и ранних стадий РЛ в очагах пневмосклероза, когда еще сохранна структура предсуществующей легочной ткани, морфологические маркеры происхождения фиброзных изменений, состав коллагенов, обнаружение в фиброзных очагах предраковых изменений [6].

### **Повреждение, хроническое воспаление и патологическая репарация в патогенезе рака легкого на фоне обычной интерстициальной пневмонии**

#### **Распространенность и персистенция повреждения при обычной интерстициальной пневмонии**

Повреждение легочной паренхимы является инициальным процессом в развитии ОИП, при которой возникает сложный комплекс паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Одно из проявлений таких взаимоотношений – формирование склероза в ответ на повреждение и в исходе хронического воспаления с дисрегенерацией. В.В. Серов и А.Б. Шехтер в монографии, посвященной патологии соединительной ткани отмечают, что «...рост соединительной ткани ран кожи, дефектов различных тканей и органов или развитие склеротических процессов имеет общие закономерности. Этот процесс состоит из *стадий повреждения*, воспаления (включая микроциркуляторную, нейтрофильную и макрофагальную реакцию), пролиферации фибробластов и роста сосудов, вплоть до образования грануляционной ткани, контракции, ремоделирования (перестройки), инволюции или стабилизации фиброзной ткани» [7, 20, 21].

Вопрос о природе повреждающего фактора при ОИП остается открытым. Обсуждается роль инфекционных агентов, среди которых особое место принадлежит вирусу Эпштейна–Барр, вирусу гепатита С и острым респираторным вирусным инфекциям [8, 7, 12, 13]. Кроме того, лекарственные препараты, например цитостатики (метотрексат), антибиотики, противоаритмические (амиодарон), противовирусные лекарственные средства, пищевые добавки и блокаторы кальциевых каналов, также могут служить факторами повреждения легочного интерстиция [5, 7, 8]. Существует также точка зрения о наличии генетической предрасположенности к развитию избыточного фиброзообразования в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия [2, 5, 7, 15, 22, 23, 24]. Общим для всех перечисленных кандидатов в этиологические факторы ИЛФ является то, что они способны вызывать глубокое и персистирующее повреждение.

Еще одним, возможно основным, вариантом повреждения при ИЛФ является вторичное повреждение, вызванное агрессивными альвеолярными и интерстициальными макрофагами с участием иммунопатологических процессов (иммунокомплексных, антительных и цитотоксических). Агрессивность альвеолярных и интерстициальных макрофагов (АМ и ИМ) проявляется в том, что они генерируют активные формы кислорода, секретируют матриксные металлопротеиназы (ММП), фактор некроза опухоли (TNF) и другие цитокины, вызывающие повреждение легочной ткани [2, 7, 8, 10, 12, 13, 16].

Резюмируя данные о повреждающих факторах при ОИП, следует отметить, что первичные и вто-

ричные повреждающие факторы действуют параллельно, постоянно вызывая тяжелые деструктивные изменения в респираторных отделах легких. Особое значение, вероятно, имеет и локализация самого повреждения легочной паренхимы. Наиболее уязвимыми являются НСК.

#### **Локализация повреждения при обычной интерстициальной пневмонии**

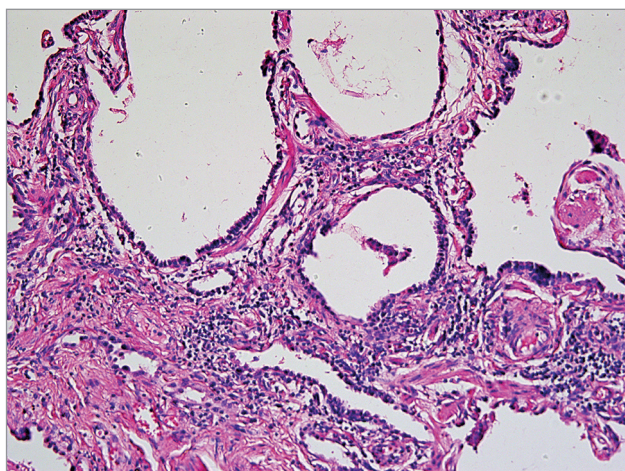
Немаловажным аспектом обсуждаемой проблемы является то, что при ОИП повреждение, а затем и последующее хроническое воспаление с патологической репарацией затрагивают наиболее уязвимую часть респираторных отделов легкого – НСК.

Согласно современным представлениям, в ремоделировании легочной ткани участвуют стволовые клетки (СК) как тканевого, так и костномозгового происхождения, прежде всего мезенхимальные костномозговые СК. В тканях СК располагаются в определенных структурных компартментах – НСК, обеспечивающих жизнедеятельность таких клеток в активном и дормантном состоянии, а также участие в процессах репарации [2, 25, 26]. В респираторных отделах легких существует несколько зон, в которых формируются НСК и обнаруживаются СК [2, 7]. Такой зоной НСК в респираторном ацинусе является бронхиолоальвеолярная переходо-клеточная зона (БАПЗ), где располагаются клетки Клара, интерстициальные клетки зоны стыка альвеол, пневмоциты II типа и межальвеолярные капилляры [7]. Помимо СК важная роль в осуществлении репаративных процессов принадлежит и прогенеторным клеткам мезенхимального и эпителиального происхождения, перицитам и эндотелию сосудов, а также компонентам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и базальным мембранам [7]. В связи с этим изучение повреждения зон НСК в патогенезе идиопатических интерстициальных пневмоний, и прежде всего ОИП, представляет особый интерес, поскольку эта гетерогенная группа заболеваний неуточненной этиологии характеризуется преобладанием диффузного и обычно хронического поражения интерстиция респираторных отделов легких, в первую очередь альвеол и бронхиол [7, 19, 27, 28].

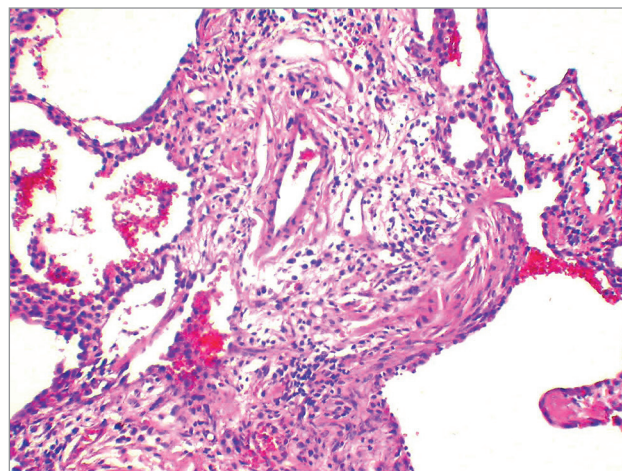
По нашим данным, при ОИП патологические изменения респираторных отделов легких локализуются в БАПЗ и зоне стыка альвеол, где эпителиальная выстилка отсутствует, что нередко сочетается с разрушением базальной мембраны. Здесь же обнаруживается воспалительный инфильтрат с большим содержанием АМ и ИМ (экспрессирующих CD68), с примесью полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), а также лимфоцитов с образованием в легочной ткани «лимфоидных фолликулов». В просвете альвеол определяются ПЯЛ. Участки разрушенной базальной мембраны замещаются миофибробластами (МФБ), позитивными к гладкомышечному актину (SMA) и виментину [5, 15], а также фибробластами (ФБ) [10],

часть которых экспрессируют CD117, Oct-4 и CD34 (рис. 1–4). Имеет место тромбоз микрососудов, сопровождающийся ишемией ацинарных отделов, что усиливает повреждение. При ОИП процесс распространяется на несколько зон НСК: БАПЗ, места стыков альвеол и пространство вокруг микрососудов интерстиция [15, 27, 28].

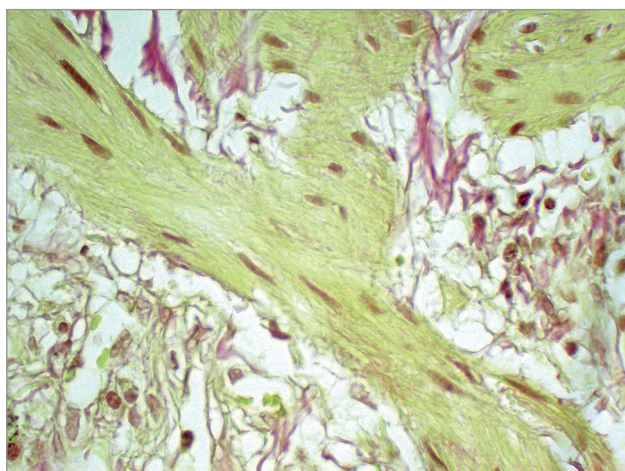
В зонах НСК определяется не только усиление некроза эпителия с разрушением базальных мембран, но и повышение уровня апоптоза. При ОИП экспрессия Aro-Cas была отчетливо выражена в зонах НСК: в БАПЗ, в зонах стыка альвеол и вокруг микрососудов (капилляров и венул). Средний уровень экспрессии Aro-Cas в этих зонах в альвеолярном эпителии (АЭ) составил  $0,7 \pm 0,2\%$ , в эпителии аденоматозных структур (АдЭ) –  $12,7 \pm 1,6\%$ , в бронхиолярном эпителии (БЭ) –  $8,2 \pm 1,6\%$ , в АМ –  $4,5 \pm 0,8\%$ , в МФ –  $2,0 \pm 0,6\%$  [15, 28].



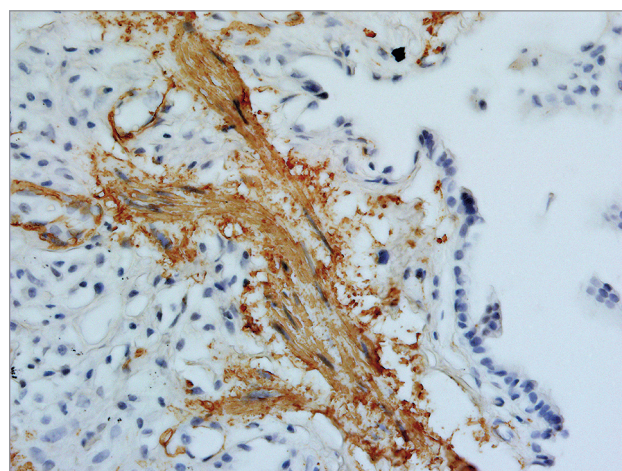
**Рис. 1.** Сотовое легкое с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, утолщением и склерозом альвеолярных перегородок и формированием сотовых (кистозных) структур. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$



**Рис. 2.** Идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; зона бронхиолоальвеолярной трансформации с пролиферацией миофибробластов. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$



**Рис. 3.** То же наблюдение; зона бронхиолоальвеолярной трансформации с пролиферацией миофибробластов и формированием миофибробластического фокуса, не окрашиваемого пикрофуксином. Окраска по Ван-Гизону;  $\times 400$



**Рис. 4.** Идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония с пролиферацией миофибробластов и формированием миофибробластического фокуса; гладкомышечный актин в миофибробластах миофибробластического фокуса зоны бронхиолоальвеолярной трансформации. Иммунопероксидазная реакция с выявлением гладкомышечного актина;  $\times 400$

ОИП характеризовалась достоверно более высокими уровнями экспрессии и других маркеров повреждения, в отличие от контроля. Средний уровень экспрессии TGF- $\beta$  в НСК в АЭ составил  $3,4 \pm 0,1\%$ , в АдЭ –  $5,2 \pm 0,1\%$ , в БЭ –  $5,4 \pm 0,1\%$ , в АМ –  $4,5 \pm 0,1\%$ , в ФБ –  $4,4 \pm 0,2\%$ , в МФБ –  $5,2 \pm 0,1\%$  и в эндотелии –  $5,2 \pm 0,1\%$ . Прямые корреляционные зависимости были обнаружены между уровнями экспрессии TGF- $\beta$  в различных клетках зон НСК при ОИП ( $p \leq 0,05$ ): АЭ, БЭ, МФБ, АМ и эндотелии. Уровень экспрессии TGF- $\beta$  в АМ и МФБ напрямую коррелировал с таковым Aro-Cas в этих же клетках.

Уровень экспрессии MMP был относительно высоким. MMP-7, отвечающая за реализацию эффектов TGF- $\beta$ , экспрессировалась в тех же зонах НСК, что и Aro-Cas, TGF- $\beta$  и фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ . Экспрессию MMP-7 обнаруживали в следующих клетках зон НСК: в АЭ ( $1,6 \pm 0,2$  балла),

АдЭ ( $2,6 \pm 0,3$  балла), БЭ ( $1,3 \pm 0,2$  балла), АМ ( $1,5 \pm 0,3$  балла), ФБ ( $1,0 \pm 0,2$  балла). Уровень экспрессии MMP-7 коррелировал с экспрессией TGF- $\beta$  в ФБ, МФБ и эндотелии ( $p \leq 0,05$ ). Прямая корреляционная зависимость обнаружена между экспрессией MMP-7 и TNF- $\alpha$  в АЭ, МФБ, ФБ, АМ ( $p \leq 0,05$ ). MMP-2 – протеаза, разрушающая мембраны и синтезируемая клетками воспалительного инфильтрата и в очагах неоангиогенеза при репарации, – была обнаружена на участках разрушения базальных мембран в зонах НСК как в ЭЦМ, так и в АЭ ( $1,7 \pm 0,2$  балла), в АдЭ ( $2,0 \pm 0,3$  балла), в БЭ ( $0,4 \pm 0,1$  балла), в АМ ( $3,6 \pm 0,2$  балла), в ФБ ( $4,6 \pm 0,2$  балла), в МФБ ( $4,0 \pm 0,2$  балла) и в эндотелии ( $4,5 \pm 0,2$  балла). Уровень экспрессии MMP-2 обратно коррелировал с уровнем экспрессии Apo-Cas и TNF- $\alpha$  в АМ, ФБ, МФБ и эндотелии ( $p \leq 0,05$ ) и коррелировал с экспрессией TGF- $\beta$  и MMP-7 в АЭ, АМ, МФБ и ФБ ( $p \leq 0,05$ ). Экспрессия MMP-1 – «макрофагальной» протеазы, вызывающей повреждение респираторных отделов ацинуса, – обнаруживалась при ОИП в АЭ ( $0,9 \pm 0,1$  балла), АдЭ ( $2,9 \pm 0,2$  балла), БЭ ( $0,9 \pm 0,2$  балла), АМ ( $1,2 \pm 0,2$  балла) и МФБ ( $4,1 \pm 0,2$  балла). Уровни ее экспрессии в клетках зон ниш НСК коррелировали с уровнями экспрессии MMP-7 и -1, TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  ( $p \leq 0,05$ ).

Морфологическая картина ОИП, уровни экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров повреждения и локализация этой экспрессии свидетельствуют о глубоком повреждении зон НСК на всех уровнях респираторных отделов легкого. Это повреждение захватывает БАПЗ, зону стыка альвеол и микрососуды, сопровождаясь разрушением базальных мембран всего респираторного ацинуса, выраженным апоптозом эпителиоцитов и высоким уровнем экспрессии MMP. Судя по данным корреляционного анализа, такие клетки, как АМ, МФБ и ФБ, вероятно, играют ключевую роль в развитии первичного и вторичного повреждения.

На ранней стадии ОИП обнаружены признаки повышенной готовности АЭ и БЭ к апоптозу, судя по экспрессии Apo-CAS, которая достоверно повышена в БАПЗ. В то же время экспрессия Apo-CAS в SMA-положительных МФБ не была зарегистрирована [11, 19, 29]. На ранней стадии ИЛФ АЭ и БЭ переходной зоны подвергаются апоптозу, который приводит к патологической репарации с начинающимся формированием мелких очагов аденоматозной гиперплазии, экспрессирующей ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Пролиферирующие миофибробласты в миофибробластических фокусах переходной зоны экспрессируют PCNA, PDGF уже на ранней стадии заболевания. Получена статистически достоверная прямая корреляция между уровнями PCNA, экспрессируемого МФБ, и Apo-CAS, экспрессируемого альвеолоцитами, в переходной зоне на ранней стадии. Это свидетельствует о том, что миофибробластические фокусы, участвуя в апоптозе

рядом лежащих альвеолоцитов, могут быть ключевым фактором в прогрессировании фиброза легких начиная с ранней стадии ИЛФ. При подсчете сосудов с CD34-положительным эндотелием обнаружено достоверное повышение их плотности на ранней стадии ИЛФ по сравнению с контрольной группой нормальной ткани легких. Очаги неоангиогенеза локализуются преимущественно вблизи БАПЗ [7, 11, 19, 22].

### **Хроническое воспаление и патологическая репарация при обычной интерстициальной пневмонии**

Последние исследования вновь подтвердили роль хронического воспаления в патогенезе ОИП при ИЛФ [7, 10, 14, 23, 28, 30, 31]. Морфологические изменения при ОИП включают в себя признаки хронического воспаления. В очагах поражения обнаруживаются клеточные инфильтраты, продуцирующие разнообразные провоспалительные цитокины. Среди клеток воспалительных инфильтратов при ОИП встречаются в большом количестве АМ и ИМ, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки. Считается, что центральной клеткой воспаления при альвеолитах является альвеолярный макрофаг. Макрофаги способны высвобождать хемоаттрактанты для нейтрофилов, включая лейкотриен В4 и интерлейкин (IL)-8, факторы роста (PDGF, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), TGF- $\beta$ ), фибронектин [23]. Также макрофаги стимулируют секреторную активность ФБ и нейтрофилов [11] и высвобождают кислородные радикалы, играющие важнейшую роль в повреждении паренхимы [11]. Нейтрофилы также являются основными эффекторными клетками при ИЛФ, способными высвободить такие повреждающие факторы, как протеазы (коллагеназа, эластаза) и кислородные радикалы [11]. Определенное значение имеют и Т-лимфоциты. У больных ИЛФ обнаруживают маркеры активации Т-клеток в крови, в сыворотке крови – повышенное содержание IL-2 [11], а в жидкости бронхоальвеолярного лаважа – интерферон (IFN)- $\gamma$  [31]. IFN- $\gamma$  активирует макрофаги и лимфоциты, стимулирует экспрессию эндотелиальных клеток молекул адгезии ICAM-1 и экспрессию продуктов HLA-DR, а также оказывает влияние на депозицию коллагена в интерстиции [31].

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов при ОИП является TNF- $\alpha$ . Экспрессия TNF- $\alpha$  при ОИП обнаруживается в зонах в клетках воспалительных инфильтратов в зонах СНК; наиболее высокий уровень зафиксирован в МФ, МФБ и эндотелии сосудов [28].

Другим важным подтверждением существования хронического воспаления при ОИП является участие в прогрессировании заболевания Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR являются ключевыми молекулами врожденного иммунитета. Их основная функция сводится к формированию воспалительного ответа и отграничения внедрившегося повреждающего агента. TLR являются членами суперсемейства рецептора

IL-1 (IL-1R), выполняющими ключевую роль в защите хозяина от инфекции. В легочной ткани они располагаются в различных клетках, в т. ч. Т-лимфоцитах, моноцитах, дендритных клетках, пневмоцитах II типа, эпителии бронхиол и бронхов, гладкомышечных клетках и ФБ. TLR-1, -2, -4, -5 и -6 экспрессируются в основном на поверхности клеток и способны распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны бактерий, грибов и простейших. TLR-3, -7, -8 и -9 располагаются в цитоплазме клеток и способны взаимодействовать прежде всего с нуклеиновыми кислотами вирусов и бактерий.

TLR участвуют как в инициации врожденного иммунитета, так и в адаптивных иммунных реакциях. Активация TLR стимулирует антимикробный ответ путем усиления протеолиза микробных агентов, секреции сильнодействующих факторов, таких как дефенсин и лизоцим, стимуляции оксидативного стресса и интенсификации фагоцитоза [23, 32]. В условиях декомпенсированной воспалительной реакции, при склерозировании и опухолевом росте активация TLR может способствовать прогрессированию этих процессов. Так, показано, что при ИЛФ усилена экспрессия TLR-2 мРНК, TLR-7 мРНК, TLR-9 мРНК [8, 31, 33, 34]. Другой аспект роли TLR в легочной ткани при патологических процессах связан с процессами репарации и опухолевым ростом.

При ИЛФ обнаружено достоверно более высокое содержание TLR-2 мРНК, относящихся к экзосомальным рецепторам и активирующих продукцию провоспалительных и профиброгенных цитокинов, таких как фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что было показано на блеомициновой модели фиброза легких. Таким образом, TLR-2 может быть новой мишенью для разработки терапевтических агентов против фибропролиферативных заболеваний легких [7, 32, 34]. Активация эндосомальных TLR-7 мРНК, TLR-9 мРНК при ИФЛ также может способствовать хронизации воспаления и нарушению репарации в условиях повышенного апоптоза и гипоксических повреждений ткани легкого. При этом могут активироваться NF- $\kappa$ B, протеинкиназы. Также запускаются пролиферативные процессы в эпителиальных структурах, приводящие к развитию аденоматозных предраковых изменений [7, 8, 32]. Таким образом, хронизация воспаления и развитие склероза, а также пролиферативных дисрегенераторных изменений эпителия в виде аденоматоза поддерживается и происходит при участии механизмов, запускаемых TLR-2, -7 и -9.

Итак, ОИП отличается более глубоким повреждением НСК с развитием на их территории хронического воспаления с дисфункцией TLR-2, -7 и -9 в клетках НСК на всех уровнях респираторных отделов легкого. Это повреждение распространяется на БАПЗ, зону стыка альвеол и микрососуды и сопровождается разрушением базальных мембран всего респираторного ацинуса, выраженным апоптозом эпителиоцитов и высоким уровнем экспрессии MMP.

### Патологическая репарация и предрак и рак легкого на фоне интерстициального легочного фиброза

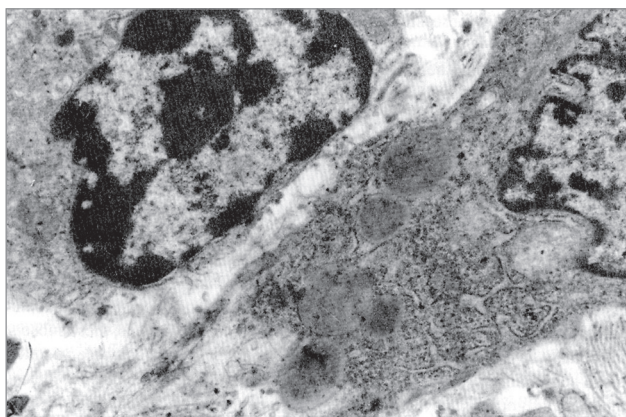
Патологическая репарация при ИФЛ обнаруживается на поздних стадиях развития заболевания, когда развивается перестройка легочной ткани за счет как склеротических изменений интерстиция, так и нарушения дифференцировки и гиперплазии эпителия. При этом следует помнить об общепатологической закономерности: репарация зависит от глубины повреждения [2, 5, 6, 8, 14, 35]. Она различна в случаях интактных и поврежденных базальных мембран.

*При повреждении с интактной базальной мембраной* инфекционные агенты, шок и токсические формы кислорода вызывают повреждение АЭ и последующую экссудацию в просвет альвеол: рассасывание экссудата и пролиферацию пневмоцитов II типа с восстановлением структуры альвеол или организацию экссудата с образованием телец Массона (карнификацией).

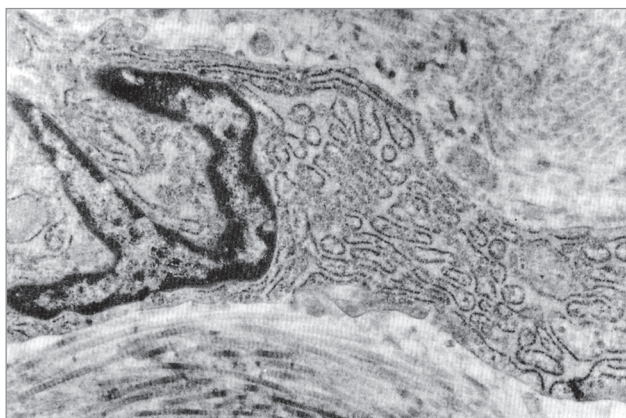
*Повреждение с разрушением базальной мембраны* заканчивается фиброзом и рубцеванием. При этом АМ активируют синтез коллагена I типа и протеогликанов клетками легочного интерстиция – ФБ и МФБ (рис. 5, 6). Последние мигрируют в просвет альвеол и участвуют в формировании полей фиброза.

Ремоделирование легочной ткани на ранней стадии ИЛФ/ОИП, имеющей морфологию экссудативно-пролиферативного альвеолита, включает в себя несколько взаимосвязанных процессов, таких как апоптоз эпителиальных клеток, пролиферативные реакции ткани и ангиогенез. При этом обнаружен признак повышенной готовности АЭ и БЭ к апоптозу по экспрессии Aro-CAS, которая достоверно повышена в БАПЗ. В то же время экспрессия Aro-CAS в SMA-экспрессирующих ФБ и МФБ не регистрируется. АЭ и БЭ переходной зоны на ранней стадии ИЛФ/ОИП подвергаются апоптозу, который приводит к их неадекватной или дисфункциональной репарации с начинающимся формированием мелких очагов аденоматозной гиперплазии, экспрессирующей PCNA, PDGF а также СК-19 (маркер клеток – предшественников легочного эпителия), СК-7 и СК-18. Пролiferирующие МФБ в миофибробластических фокусах переходной зоны экспрессируют PCNA (8,50%  $\pm$  0,65%;  $p < 0,05$ ), PDGF (55,56%  $\pm$  7,95%;  $p < 0,05$ ) и SMA начиная с ранней стадии заболевания. Статистически достоверная прямая корреляция между уровнем PCNA, экспрессируемым ФБ и МФБ, и уровнем Aro-CAS, экспрессируемым альвеолоцитами, в переходной зоне на ранней стадии ( $r_s = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о том, что миофибробластические фокусы, участвуя в апоптозе рядом лежащих альвеолоцитов, могут быть ключевым фактором в прогрессировании фиброза легких начиная с ранней стадии ИЛФ/ОИП.

Кроме того, клетки раннего воспалительного ответа переходной зоны, включая макрофаги и нейтро-



**Рис. 5.** Идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; миофибробласты миофибробластического фокуса с пучками миофиламентов и липидными каплями в цитоплазме. Электронограмма;  $\times 18\ 000$



**Рис. 6.** Фибробласт стромы легкого. Электронограмма;  $\times 18\ 000$

филы, продуцируют цитокины и хемокины, которые оказывают митогенный и хемотаксический эффект по отношению к эндотелиальным клеткам, начинающим формирование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) в этой зоне. При ИГХ-исследовании нам удалось обнаружить достоверное повышение плотности сосудов на ранней стадии ИЛФ/ОИП, по сравнению с контрольной группой с нормальной тканью легких ( $47 \pm 13,5$  vs  $14,6 \pm 5,5$  сосудов в поле зрения при  $\times 400$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Очаги ангиогенеза локализуются преимущественно в БАПЗ.

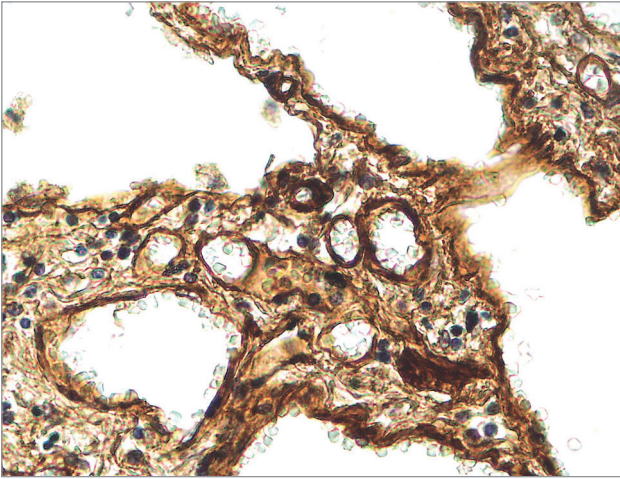
Пролиферация, апоптоз клеток и неоангиогенез в переходной зоне обеспечиваются высокой экспрессией MMP. Экспрессия MMP-2 была относительно повышена в АМ и ИМ ( $63,33\% \pm 6,23\%$ ;  $p < 0,05$ ), ФБ и МФБ ( $66,67\% \pm 5,03\%$ ;  $p < 0,05$ ) и эндотелиоцитах ( $81,67\% \pm 6,80\%$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, АдЭ экспрессировали MMP-1 ( $43,33\% \pm 6,09\%$ ), MMP-2 ( $41,67\% \pm 6,59\%$ ), MMP-7 ( $44,44\% \pm 7,95\%$ ) и тканевый ингибитор металлопротеиназ (ТИМР)-4 ( $46,30\% \pm 6,35\%$ ). MMP-2 также выявляли в очагах ангиогенеза. МФБ в субэпителиальных очагах были позитивны только по MMP-2.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена нами была обнаружена статистически

достоверная прямая корреляция между степенями экспрессии MMP-7 и Aro-CAS в АдЭ на ранней стадии ИЛФ/ОИП ( $r_s = 0,8$ ;  $p < 0,01$ ), что может свидетельствовать об участии MMP-7 в активации апоптоза альвеолоцитов. Установлено, что MMP-7 посредством своей протеолитической активности способна активировать Fas-лиганд (FasL) на клеточной мембране альвеолоцитов и запускает апоптоз альвеолоцитов [2, 6, 7, 11, 16].

**Поздняя стадия ИЛФ/ОИП** характеризуется типичными макроскопическими изменениями в виде уплотнения легочной ткани, приобретающей резиновую плотность, а также понижаются воздушность и эластичность с формированием ячеистых структур, напоминающих пчелиные соты, — «сотового легкого». При микроскопическом исследовании выявляют выраженный склероз интерстиция респираторных отделов легких и кистозную перестройку легочной ткани. Паренхима легкого замещается грубой соединительной тканью, в которой «замурованы» кистозно-расширенные воздухоносные пространства, структуры «сотового легкого», выстланные изнутри аденоматозно гиперплазированным АЭ. Пневмоциты I типа замещаются гиперплазированными пневмоцитами II типа с признаками атипичии и развитием очаговой аденоматозной гиперплазии и атипичической аденоматозной гиперплазии, встречавшейся в 75% случаях на поздних стадиях ОИП, а также с очагами плоскоклеточной метаплазии и дисплазией эпителия. Использование ИГХ и электронномикроскопических методов позволяют выявить тяжелую патологию, развивающуюся в области аэрогематического барьера, которая клинике проявляется прогрессирующей ДН. Аэрогематический барьер блокируется и перестает функционировать в силу как выраженного фиброза интерстиция альвеолярных перегородок, так и дисрегенераторных изменений в эпителиальной выстилке.

Легочный интерстиций расширяется за счет утолщения и редупликации эпителиальных и эндотелиальных базальных мембран, в нем накапливается коллаген всех типов при резко увеличенном удельном весе труднодеградируемого коллагена IV и V типов (рис. 7). В зону аэрогематического барьера внедряется большое количество коллагеновых волокон, активированных ФБ, фиброцитов и клеток воспалительного инфильтрата, среди которых на этой стадии, особенно при предшествовавшем лечении кортикостероидами, преобладают лимфоидные элементы и гистиоциты. ФБ легочного интерстиция с признаками высокой синтетической активности выявляются не только в зоне аэрогематического барьера, между утолщенными базальными мембранами («интерпозиция»), но и в просветах альвеол и капилляров, что ведет к запустеванию микрососудов и развитию не только блока аэрогематического барьера, но и гипертензии в малом кругу кровообращения. У больных ОИП и саркоидозом легких, по данным некоторых авторов, появляются особые

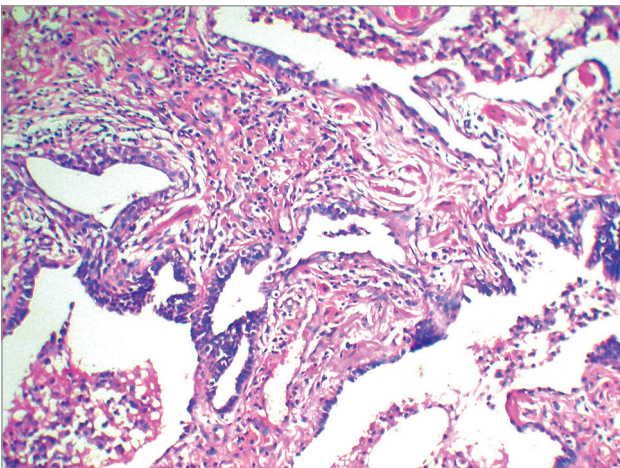


**Рис. 7.** Идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; повышенное содержание коллагена IV типа в базальных мембранах альвеолярных капилляров и эпителиальных структур в сотовом легком. Иммунопероксидазная реакция;  $\times 200$

клоны быстро пролиферирующих ФБ. Организация экссудата и белковой жидкости в просвете альвеол с последующей эпителизацией приводит к формированию телец Массона и карнификации.

При электронной микроскопии отмечают перестройку легочного эпителия на поздних стадиях фиброзирующего альвеолита. На обширных участках альвеоциты I типа замещаются альвеоцитами II типа с незрелыми осмиофильными мультисамеллярными тельцами, нередко с признаками незрелости и клеточного атипизма с экспрессией цитокератина (ЦК)-7 и -19 (рис. 8–10). В связи с нарушенной продукцией сурфактанта и облитерацией бронхиол развиваются очаги ателектаза легочной ткани.

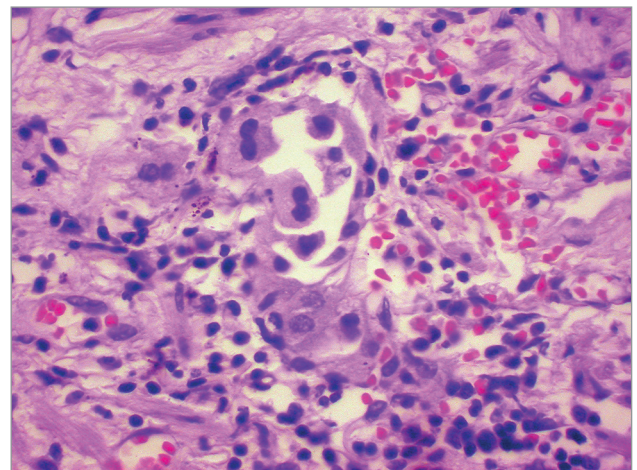
Дисрегенераторные изменения легочного эпителия при фиброзирующем альвеолите могут стать предопухолевыми процессами и приводить к развитию РЛ. Дисрегенераторные изменения при ОИП в нашем материале представлены аденоматозной гиперплазией АЭ и БЭ в 32 из 43 случаев (74%), ати-



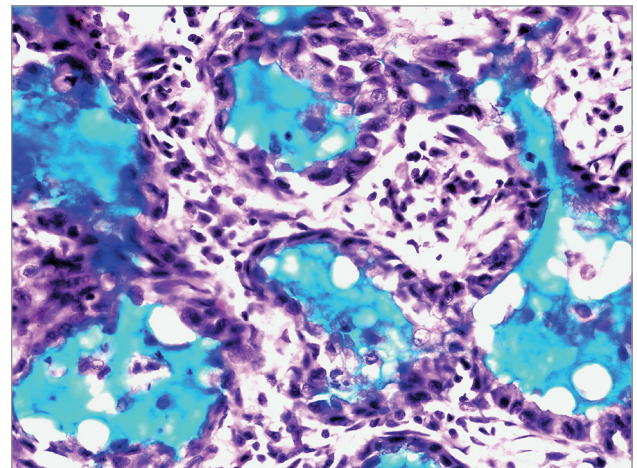
**Рис. 8.** Идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; аденоматоз в сотовом легком с атипией эпителия. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

пической аденоматозной гиперплазией – в 27 случаях (62%), овальными и щелевидными структурами на фоне фиброза – в 19 случаях (44%), плоскоклеточной метаплазией эпителия – в 7 из 43 случаев (21%). По данным *M. Turner-Warwick et al.*, РЛ развивается у 12,5% больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [9]. В нашем материале РЛ выявлен у 7 больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и системной склеродермией. Опухоли, как правило, имеют строение стелющейся аденокарциномы (бронхиолоальвеолярного рака), что может быть объяснено локализацией предопухолевых изменений при ОИП в респираторных отделах легких и развитием злокачественных клеток Клара и пневмоцитов II.

Ремоделирование легочной ткани на поздней стадии ИЛФ/ОИП, имеющей морфологию прогрессирующего склеротического изменения интерстиция и аденоматозной трансформации АЭ и БЭ, включает в себя несколько взаимосвязанных процессов: апоптоз эпителиальных клеток, пролиферативные



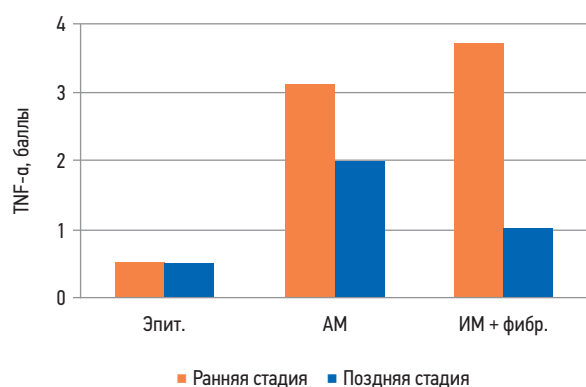
**Рис. 9.** Идиопатический легочный фиброз; обычная интерстициальная пневмония; аденоматоз в «сотвом легком» с атипией эпителия. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$



**Рис. 10.** Аденокарцинома со стелющимся ростом с продукцией слизи на фоне обычной интерстициальной пневмонии (бронхиолоальвеолярный рак). Окраска по Крейбергу;  $\times 200$

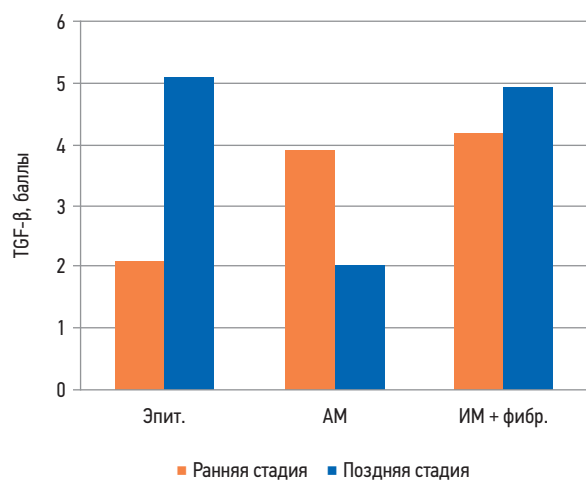
реакции ткани и ангиогенез. На поздней стадии ОИП уровень TNF- $\alpha$ , экспрессируемого ИМ и ФБ, снижается (рис. 11), а TGF- $\beta$ , наоборот, — нарастает (рис. 12). При этом средняя плотность капилляров в легочном интерстиции значительно уменьшается. Уровень экспрессии TNF- $\alpha$  и FGFb клетками эпителия альвеол и бронхиол был низок и составил  $0,48 \pm 0,14$  и  $2,1 \pm 0,4$  балла соответственно. Напротив, экспрессия TGF- $\beta$  в эпителии была относительно высокой и усиливалась на поздних стадиях ( $5,1 \pm 0,6$  балла) (рис. 11–13).

На поздней стадии ИЛФ также обнаружены признаки повышенной готовности АЭ и БЭ, находящихся в БАПЗ, к апоптозу, судя по экспрессии Apo-CAS. В то же время в МФБ отмечен низкий уровень апоптоза. Данные свидетельствуют о том, что в процессе повреждения и репарации легочной ткани МФБ приобретают апоптоз-резистентный фенотип, способны



**Рис. 11.** Экспрессия фактора некроза опухоли- $\alpha$  при обычной интерстициальной пневмонии

Примечание: TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; эпит. — клетки альвеолярного и бронхиолярного эпителия; АМ — альвеолярные макрофаги; ИМ + фибр. — интерстициальные макрофаги и клетки фибробластического ряда интерстиция респираторных отделов легких.



**Рис. 12.** Экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta$  при обычной интерстициальной пневмонии

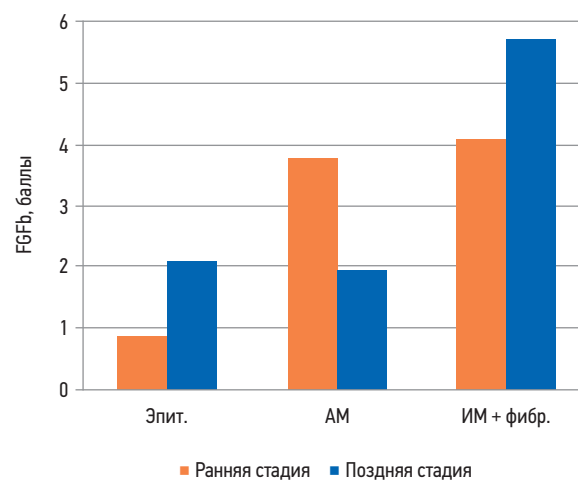
Примечание: TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста- $\beta$ ; эпит. — клетки альвеолярного и бронхиолярного эпителия; АМ — альвеолярные макрофаги; ИМ + фибр. — интерстициальные макрофаги и клетки фибробластического ряда интерстиция респираторных отделов легких.

к персистенции в ткани легких и становятся центральными клетками в прогрессировании фиброза легких у больных ИЛФ.

Статистически достоверная прямая корреляция между уровнем PCNA, экспрессируемого МФБ, и уровнем экспрессии Apo-CAS альвеолоцитами в переходной зоне не только на ранней, но и на поздней стадии косвенно свидетельствует о том, что пролиферирующие МФБ миофибробластических фокусов участвуют в апоптозе рядом лежащих альвеолоцитов с ранней до поздней стадии ИЛФ.

Поздняя стадия ИЛФ характеризуется повышением экспрессии PCNA, PDGF, эпидермального фактора роста (EGFR) во всех клетках легочной ткани, по сравнению с ранней стадией заболевания. Данное повышение более заметно в клетках стромы переходной зоны со статистически достоверным повышением экспрессии PCNA, PDGF в МФБ на поздней стадии, по сравнению с ранней. На поздней стадии ИЛФ эпителиальные клетки продуцируют PDGF, EGFR и тем самым усиливают склеротические изменения (рис. 14). Интерстициальный склероз приводит к нарушениям регенерации эпителия в респираторных отделах легкого и может способствовать развитию дисплазии эпителия и РЛ.

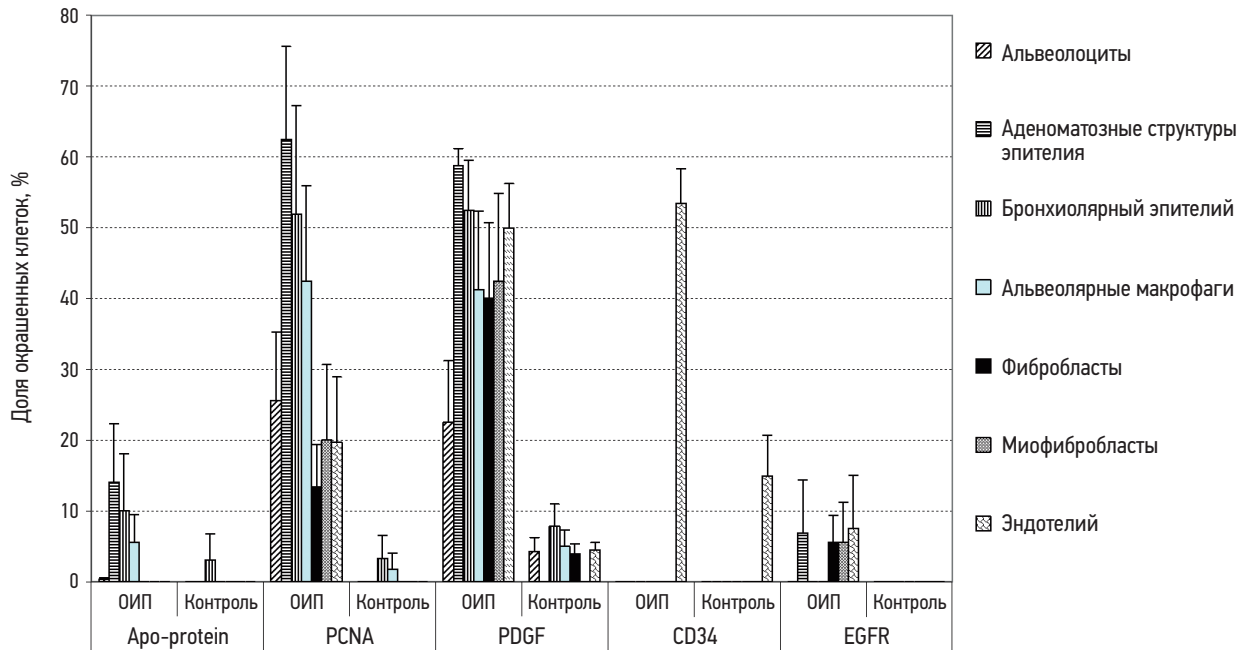
Проведенная нами оценка степени неоангиогенеза доказала достоверное повышение плотности новообразованных сосудов на поздней стадии ИЛФ по сравнению с контрольной группой нормальной ткани легких. Очаги неоангиогенеза локализуются преимущественно в БАПЗ, рядом с аденоматозными структурами и вокруг очагов пневмосклероза. Хотя различие в плотности новообразованных сосудов на ранней и поздней стадии заболевания статистически не достоверно, но имеется тенденция к повышению интенсивности неоангиогенеза на поздней стадии заболевания, по сравнению с ранней. Наши



**Рис. 13.** Экспрессия фактора роста фибробластов- $\beta$  при обычной интерстициальной пневмонии

Примечание: FGFb — фактор роста фибробластов типа *basic*; эпит. — клетки альвеолярного и бронхиолярного эпителия; АМ — альвеолярные макрофаги; ИМ + фибр. — интерстициальные макрофаги и клетки фибробластического ряда интерстиция респираторных отделов легких.





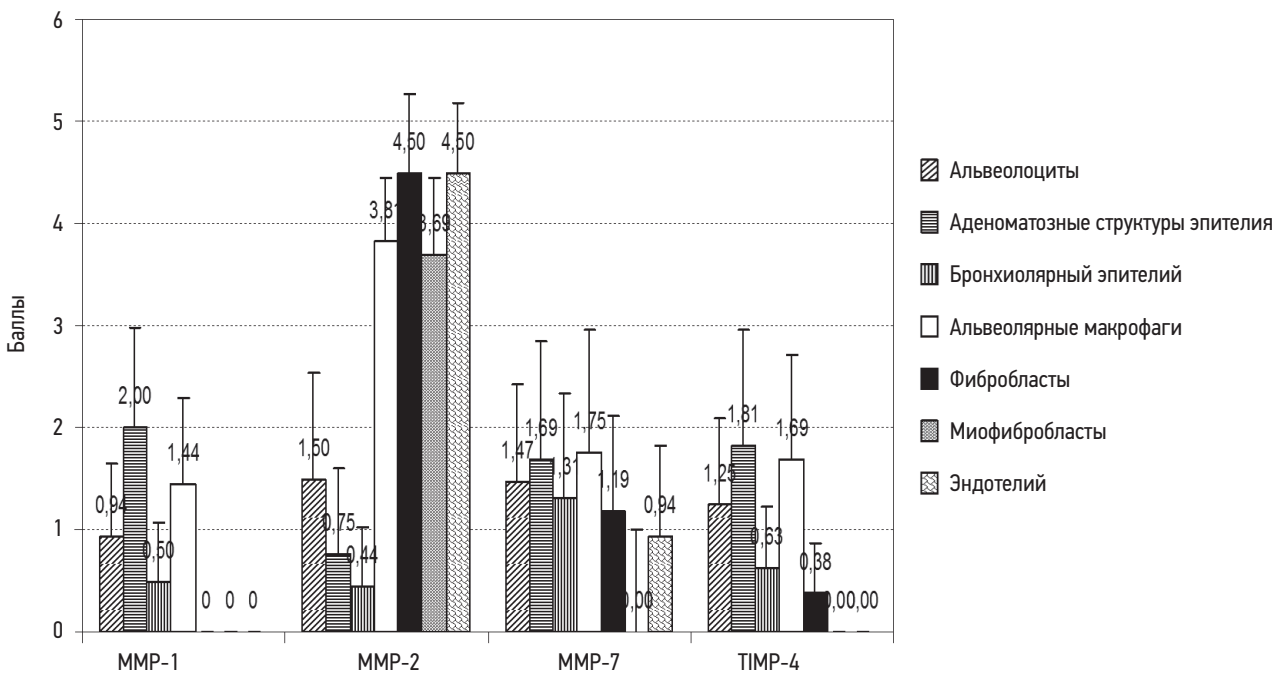
**Рис. 14.** Экспрессия Apo-protein, PCNA, PDGF, EGFR, CD34 в разных клетках при идиопатическом легочном фиброзе / обычной интерстициальной пневмонии поздней стадии и в контрольной группе  
Примечание: PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; EGFR – эпидермальный фактор роста.

данные еще раз подтверждают, что уровень ангиогенеза на более поздней стадии ИЛФ не только не снижается, а, наоборот, повышается. Очаги неоангиогенеза неравномерно располагаются в легочной ткани (в основном вокруг очагов аденоматоза).

Изучение роли MMP и TIMP в процессе ремоделирования легочной ткани при ИЛФ позволило выявить статистически достоверную прямую

корреляцию между уровнями экспрессии MMP-7 и Apo-CAS гиперплазированными альвеолоцитами в очагах аденоматоза при ИЛФ как на ранней, так и на поздней стадии. Это может свидетельствовать об участии MMP-7 в активации апоптоза альвеолоцитов (рис. 15).

Также установлено, что на поздней стадии ИЛФ количество CD34-позитивных сосудов прямо коррелирует



**Рис. 15.** Экспрессия MMP-1, -2, -7 и TIMP-4 в разных клетках при идиопатическом легочном фиброзе / обычной интерстициальной пневмонии поздней стадии и в контрольной группе  
Примечание: MMP – матриксные металлопротеиназы; TIMP-4 – тканевый ингибитор металлопротеиназ-4.

лирует с уровнями экспрессии ММР-2 в ФБ, МФБ, гиперплазированных альвеолоцитах, макрофагах и эндотелиоцитах. Наши результаты соответствуют данным литературы о роли ММР в неангиогенезе при ИЛФ. Доказанная нами высокая степень экспрессии ММР при ИЛФ, особенно в БАПЗ, приводит к дисбалансу между ММР и TIMP. В результате описанного процесса происходит не только бесконтрольная деструкция легочной ткани в этой зоне, но и активация профибротических факторов роста в силу протеолитической активности ММР, что способствует глубокой необратимой деструкции и нарушению архитектоники ткани легких.

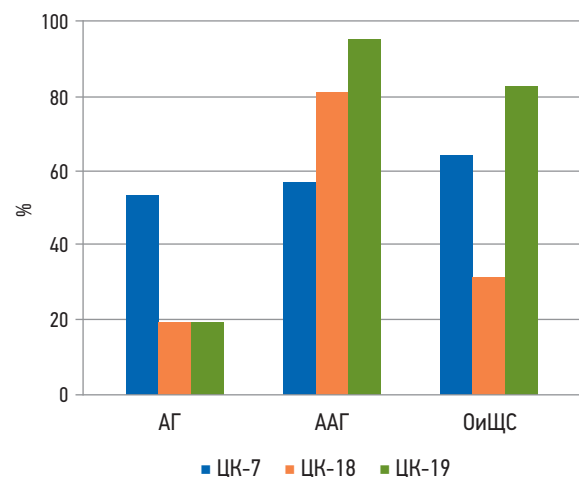
*Аденоматозная гиперплазия* характеризуется пролиферацией разнообразных клеток: цилиндрических (клеток Клара), кубических (альвеоцитов II типа), слизистых. В очагах аденоматозной гиперплазии обнаруживались клетки, позитивные по экспрессии ЦК-7, -18 и 19. ЦК-7 и -19 положительные клетки встречались преимущественно в очагах пролиферирующих клеток.

При *атипической аденоматозной гиперплазии* отмечается увеличение размеров клеток, признаками клеточного и ядерного полиморфизма, в пролифератах появляются многоядерные и сосочковые структуры. Отмечаются значительное увеличение ЦК-19 положительных клеток и тенденция к увеличению ЦК-7 позитивных клеток, при этом количество ЦК-18 позитивных клеток остается на уровне аденоматозной гиперплазии.

Овальные и щелевидные структуры обнаруживались, как правило, в очагах грубых склеротических изменений и представляли собой «замурованные» в соединительной ткани бронхиолы и альвеолы, выстланные мономорфными кубическими клетками. Уровень экспрессии ЦК-7 в овальных и щелевидных структурах составил  $62,4 \pm 9,8\%$ , ЦК-18 –  $35,2 \pm 3,7\%$ , ЦК-19 –  $79,7 \pm 4,5\%$  (рис. 16).

Обобщая данные литературы и собственных исследований, можно выдвинуть гипотетическую схему морфогенеза ОИП. Ведущую роль в ней играют клеточные кооперации, в центре которых стоят АМ, Т-лимфоциты, различные типы ФБ, в ряде случаев – нейтрофилы, эозинофилы, а также АЭ и БЭ, включая эпителий переходной зоны (рис. 17). Следует согласиться с мнением авторов, придерживающихся эпителиально-фибробластической концепции в патогенезе ИЛФ [7, 35, 36, 37].

По мнению *M. Selman et al.*, эпителиально-фибробластический путь характерен для ИЛФ и является ключевым моментом в развитии фиброзирования и аденоматозных изменений легочной паренхимы [36]. Однако авторы не учитывают того факта, что все клеточные переходы и трансформации происходят в НСК. Так, согласно *M. Selman et al.*, потеря альвеолярного защитного барьера приводит к тому, что базальная мембрана разрушается под действием кислорода. В ответ на это происходят регенерация и гиперплазия альвеолоцитов II типа. Гиперплази-



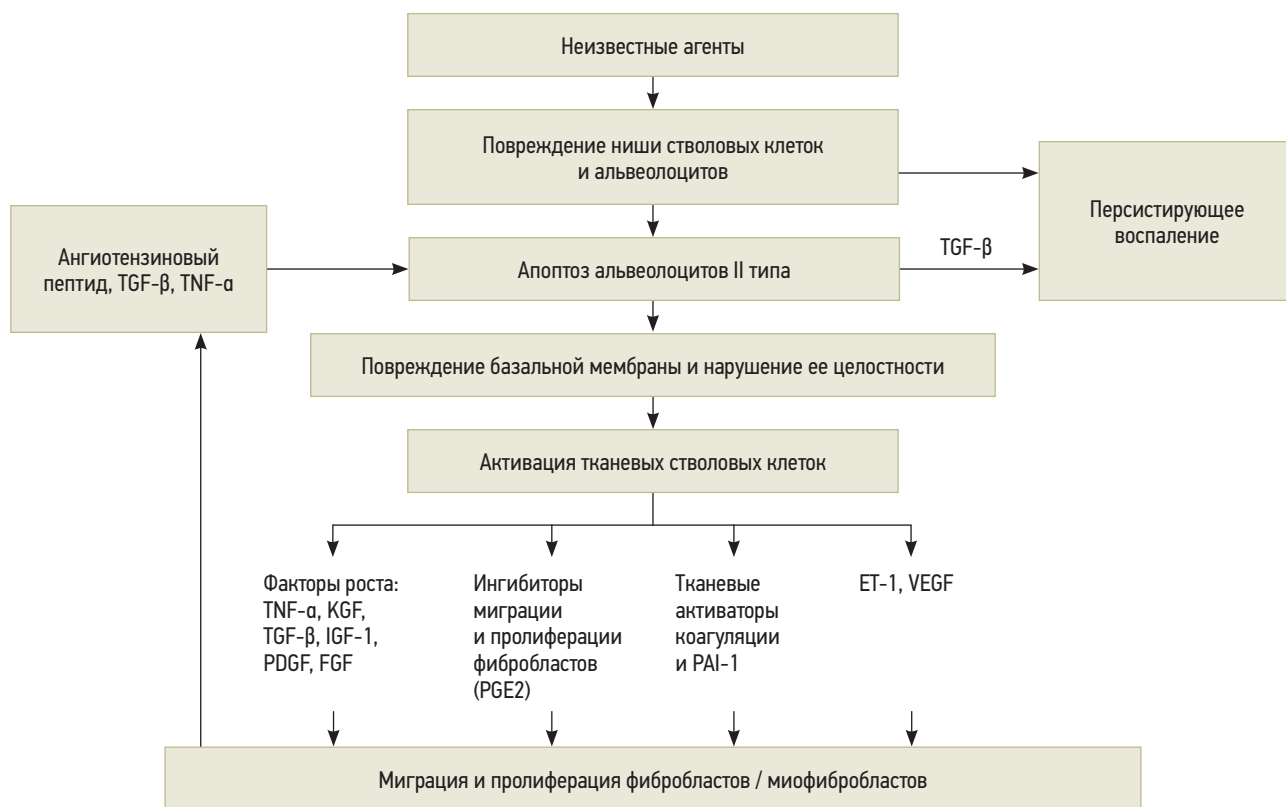
**Рис. 16.** Уровень экспрессии цитокератина-7, -18 и -19 легочного эпителия в очагах дисрегуляции при обычной интерстициальной пневмонии

Примечание: ЦК – цитокератин; АГ – аденоматозная гиперплазия; ААГ – атипическая аденоматозная гиперплазия; ОиЩС – овальные и щелевидные структуры.

рованные альвеолоциты II типа продуцируют различные факторы роста: TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , фактор роста кератиноцитов (KGF), фактора роста фибробластов типа *basic* (FGFb), IGF-1, привлекающие мезенхимальные клетки в очаги повреждения. Эти факторы роста стимулируют пролиферацию ФБ, МФБ и продукцию компонентов межклеточного пространства [2]. ФБ, в свою очередь, способствуют повреждению альвеолоцитов путем индукции их апоптоза [8, 34].

Активированные ИМ и АМ вместе с нейтрофилами и другими клетками воспалительного инфильтрата играют важнейшую роль в повреждении эпителия, прежде всего переходной зоны, посредством генерации активных форм кислорода, протеаз, TNF- $\alpha$ , а также в активации пролиферации МФБ, ангиогенеза и прогрессировании склеротических изменений путем секреции им факторов роста и онкобелков. Как показало наше исследование, при ОИП и ИЛФ эпителиальные клетки продуцируют TGF- $\beta$  и FGFb, тем самым усиливая склеротические изменения. Интерстициальный ФБ является основной эффекторной клеткой в развитии склероза при ФА различной этиологии. Интерстициальный склероз приводит к нарушению регенерации эпителия в респираторных отделах легкого и может способствовать развитию РЛ. Повреждение эпителия переходной зоны может объяснить развитие ранних и тяжелых дисрегуляторных изменений эпителия вплоть до развития предрака и РЛ. Примечательна статистически достоверная разница ( $p < 0,001$ ) экспрессии ЦК-18 в очагах аденоматозной гиперплазии и атипической аденоматозной гиперплазии, что подтверждает связь атипической аденоматозной гиперплазии с аденокарциномой легкого.

Итак, ремоделирование легочной ткани при прогрессировании ИЛФ от ранней до поздней стадии заболевания включает в себя взаимосвязанные



**Рис. 17.** Репаративные процессы в нише стволовых клеток при идиопатическом легочном фиброзе

Примечание: TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; KGF – фактор роста кератиноцитов; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; PGE2 – простагландин E2; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; ET-1 – эндотелин-1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

процессы, локализованные преимущественно в области БАПЗ: иммунное воспаление с патологической репарацией, неоангиогенез, апоптоз и пролиферацию эпителиальных клеток и МФБ, приводящие к развитию интерстициального фиброза, предраковых изменений и РЛ.

### Патогенез рака легкого на фоне хронического воспаления и идиопатического легочного фиброза

В патогенезе рака легкого на фоне ИЛФ можно проследить цепочку последовательно происходящих и взаимосвязанных событий:

- хроническое воспаление;
- склероз;
- предраковые изменения;
- рак.

**Хроническое воспаление** в ткани легкого при таком интерстициальном заболевании, как ИЛФ, наиболее часто приводящем к развитию РЛ, поддерживается следующими факторами:

- персистенцией неустановленного повреждающего фактора;
- вторичным повреждением, возникающим за счет факторов иммунного патогенеза (активированных альвеолярных макрофагов, секретирующих провоспалительных цитокинов, а также антительных, иммунокомплексных и цитотоксических реакций);

- локализацией повреждения в НСК легких;
- активацией TLR;
- дефектом репаративных процессов, приводящих к нарушениям структуры, фиброзированию и аденоматозу легких.

**Склероз легочного интерстиция** возникает в результате глубокого повреждения и дефекта репаративных процессов, что приводит к ремоделированию легочной ткани и формированию «сотового легкого». Ключевыми патогенетическими факторами интерстициального склероза являются:

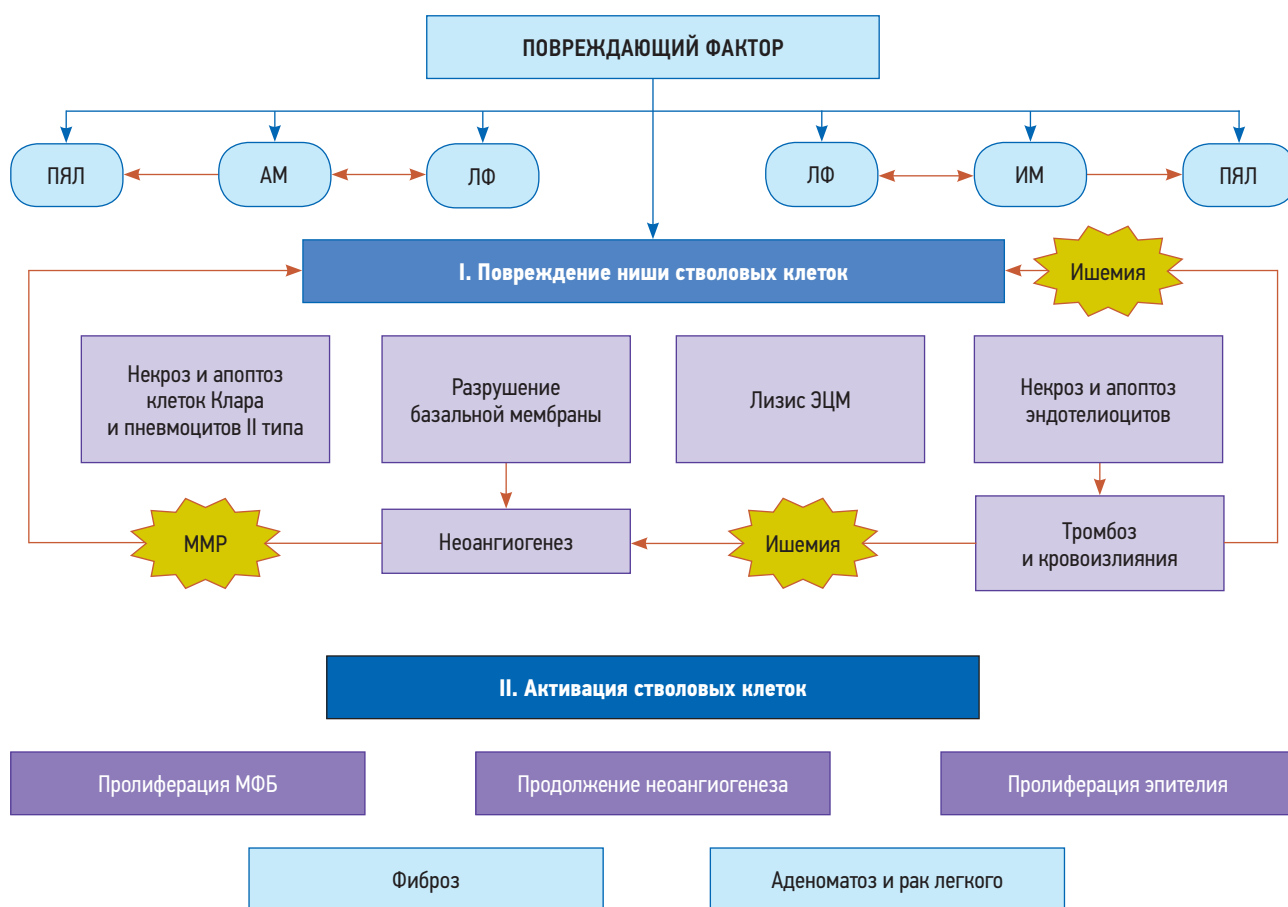
- глубокое повреждение НСК с разрушением базальных мембран и накоплением коллагена III типа, а также на фоне хронической гипоксии;
- усиление дифференцировки СК и прогениторных клеток в МФБ и ФБ, что направлено на «латание» очагов повреждения легочной паренхимы в условиях персистирующего повреждения и воспалительной реакции в зоне НСК;
- активация АМ и ИМ, а также фибробластических элементов, секретирующих просклеротические цитокины;
- дисбаланс MMP и TIMP со смещением в сторону последних, секретируемых АМ и ИМ, а также фибробластическими элементами;
- гиперплазия МФБ и ФБ за счет нарушения баланса между процессами апоптоза и пролиферации в сторону последних;
- гиперэкспрессия TLR.

**Предраковые процессы** на фоне интерстициального склероза проходят стадии от аденоматозной гиперплазии без атипии и плоскоклеточной метаплазии до атипичной аденоматозной гиперплазии и плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии. Атипичная аденоматозная гиперплазия развивается на фоне ОИП/ИЛФ, а плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия – при десквамативной интерстициальной пневмонии. Ключевыми патогенетическими факторами развития предраковых изменений являются:

- глубокое повреждение НСК с разрушением базальных мембран и развитием склеротических изменений с накоплением коллагена III типа и в условиях хронической гипоксии;
- нарушение трансдифференцировки стволовых и дифференцировки прогениторных клеток в кубический и цилиндрический эпителии бронхиолярного типа, при блоке образования пневмоцитов I и II типов.
- активация АМ и ИМ, а также фибробластических элементов, секреторирующих факторы роста;
- гиперплазия эпителия за счет нарушения баланса между процессами апоптоза и пролиферации в сторону последних;
- гиперэкспрессия TLR.

**РЛ на фоне ИЛФ** является результатом клеточной трансформации в связи с накоплением генетических и эпигенетических перестроек и появлением раковой стволовой клетки (РСК). Здесь уместно вспомнить высказывание *P.E. Ménétrier (П.Э. Менетрие)* о том, что хроническое воспаление готовит ложе для развития рака. Современный уровень знаний и накопленные факты подтверждают правильность этого мнения. Ключевыми патогенетическими факторами развития рака на фоне хронического воспаления и фиброза следует считать:

- накопление мутаций в репарирующих эпителиальных клетках в очагах предраковой аденоматозной гиперплазии;
- сохранение и накопление мутаций в репарирующем эпителии за счет процессов поддержания пролиферации клеток в очаге хронического воспаления;
- появление РСК в результате трансформации тканевой СК или перепрограммирования уже трансформированной клетки в очаге предраковых изменений;
- пролиферацию раковых клеток на удобной подложке – коллагене эмбрионального легкого III типа.



**Рис. 18.** Патогенез рака легкого на фоне хронического воспаления и идиопатического фиброза легких  
Примечание: ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты; АМ – альвеолярные макрофаги; ЛФ – лимфоциты; ИМ – интерстициальные макрофаги; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; ММР – матриксные металлопротеиназы; МФБ – миофибробласты.

Развитие РЛ на фоне ИЛФ является закономерным событием, поскольку возникает повреждение легочной паренхимы в наиболее уязвимой зоне НСК, что ведет к патологической репарации, фиброзу, аденоматозу и злокачественной трансформации (рис. 18). Остается открытым вопрос, на какой стадии процесса возникает РСК и какая клетка является ее предшественницей – тканевая стволовая или трансформированная эпителиальная клетка из фокуса атипичической аденоматозной гиперплазии, подвергшаяся перепрограммированию.

## Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Kumar V., Abbas A.K. Robbins & Cotran pathologic basis of disease (Robbins Pathology). 10<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2019.
3. Goldblum J.R., Lamp L.W., McKenney J., Myers J.L. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2018.
4. Давыдовский И.В. Общая патологическая анатомия. 2-е изд. М., 1969.
5. Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Диссеминированные процессы в легких / под ред. Н.В. Путова. М.: Медицина, 1984.
6. Коган Е.А. Морфогенез периферического рака легкого: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991.
7. Averyanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. Difficult to diagnose rare diffuse lung disease / ed. by A.V. Averyanov. 1<sup>st</sup> ed. Elsevier, 2019.
8. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2010. Vol. 1.
9. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax.* 1980; 35: 171–180.
10. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких / под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007.
11. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура С.А., Попова Е.Н. Цитогенетические варианты дисрегуляторных и предраковых изменений эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких. *Арх. пат.* 2003; 65(4): 12–17.
12. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
13. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2014.
14. Hasleton P.S. Spencer's pathology of the lung. 5<sup>th</sup> ed. New York, 1996.
15. Демура С.А., Флигиль Д.М., Соколина И.А., Коган Е.А. Патогенез кальцинозов и оссификаций легких. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2015; 5: 64–70.
16. Коган Е.А., Шехтер А.Б. Соединительная ткань легких при пневмосклерозе. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 410–422.
17. Коган Е.А. Молекулярно-генетические и иммуногистохимические особенности рака легкого. В кн.: Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. 2-е изд. Казань, 2000. 238–250.
18. Коган Е.А. Патоморфология предрака. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 12(5): 54–58.
19. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 12(3): 32–36.
20. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981.
21. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 2-е изд. М., 1985.
22. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита. *Арх. пат.* 2009; 71(1): 12–18.
23. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Механизм ремоделирования легочной ткани при прогрессировании идиопатического легочного фиброза. *Арх. пат.* 2010; 4: 30–36.
24. Мануйлова Т.Ю. Морфологические особенности и механизмы прогрессирования идиопатических интерстициальных пневмоний: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004.
25. American Thoracic Society / European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
26. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells.* 1978; 4: 7–25.
27. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. и др. Диффузная паренхиматозная остеодистрофия легких – идиопатическая интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) с поражением бронхиолоальвеолярной переходной зоны (БАПЗ). *Молекулярная медицина.* 2013; 5: 16–19.
28. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. *Арх. патологии.* 2014; 6: 28–36.
29. Коган Е.А., Мануйлова Т.Ю., Краева В.В., Попова Е.Н. Канцерогенез и склероз в сотовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита. *Арх. пат.* 2003; 65(5): 35–40.
30. Kamp D. Idiopathic pulmonary fibrosis: the inflammation hypothesis revisited. *Chest.* 2003; 124: 1187–1190.
31. Kuwano K., Hagimoto N., Kawasaki M. et al. Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the de-

velopment of pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 13–19.

32. Samara K.D., Antoniou K.A., Karagiannins K. et al. Expression profiles of Toll-like receptors in non-small cell lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Oncol.* 2012; 40: 1397–1404.

33. Maeyama T., Kuwano K., Kawasaki M., et al. Up-regulation of Fas-signalling molecules in lung epithelial cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 180–189.

34. Noble P. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into classification and pathogenesis. Usher in a new era in therapeutic approaches. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: S27–S30.

35. Selman M., Ruiz V., Cabrera S. et al. TIMP-1, -2, -3 & -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am. J. Physiol. Lung Cellular & Mol. Physiol.* 2000; 279: 562–574.

36. Selman M. et al. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Tying loose ends. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: S93–S93.

37. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.

38. Романова Л.К. Респираторный отдел легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 113–153.

39. Шехтер А.Б., Коган Е.А. Соединительная ткань легких. В кн.: Клеточная биология легких

в норме и при патологии / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 209–220.

40. Bilder D., O'Brien L.E. Beyond the niche: tissue-level coordination of stem cell dynamics. *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.* 2013; 29(1): 107–136. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122319.

41. Katzenstein A.L. Pathogenesis of “fibrosis” in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 1015–1024.

42. Katzenstein A.L., Myers J.L., Mazur M. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 256–267.

43. Cell therapy for lung disease / ed. by J. Polak. UK: Imperial College London, 2010.

### Информация об авторах

**Коган Евгения Алтаровна** — д. м. н., профессор, действительный член РАЕН, профессор Института кинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 248-51-43; e-mail: koganevg@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

**Демура Софья Александровна** — к. м. н., доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: sarah3618@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9717-5496>)