

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ДИФФУЗНОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

А. Л. Черняев, М. В. Самсонова

ГУ НИИ пульмонологии МЗ и СР России, Москва

The Etiology, Pathogenesis, and Pathological Anatomy of Diffuse Alveolar Lesion

A. L. Chernyaev, M. V. Samsonova

Research Institute of Pulmonology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

В настоящей статье рассматривается современная концепция диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) — достаточно часто встречающегося состояния, требующего проведения интенсивных терапевтических мероприятий. Клиническим проявлением морфологии ДАП является респираторный дистресс-синдром взрослых. Приведены причины возникновения ДАП — на фоне инфекционного процесса, включая септические состояния; ингаляций токсичных газов и аэрозолей; при шоке; действии радиации; лекарственной терапии и др. Подробно описан патогенез развития ДАП и патологическая анатомия, при этом характеризуются патологические изменения в легких на разных сроках от начала развития заболевания.

The paper considers the current concept of diffuse alveolar lesion (DAL), a rather rare condition that requires intensive care measures. The clinicomorphological manifestation of DAL is adult respiratory distress syndrome. The causes of DAL occurring with an infectious process, including septic conditions, as well as with inhalations of toxic gases and aerosols; shock, radiation, drug therapy, etc. are presented. The pathogenesis of DAL and its pathological anatomy is described in detail, pathological lung alterations in different periods after the onset of the disease being characterized.

Под термином диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) понимают схожую реакцию легких при остром повреждении дыхательных путей различной этиологии, за счет действия токсических агентов [1]. В основе этой реакции лежит некроз эндотелиальных и эпителиальных клеток, приводящих к коллапсу (спадению) альвеол с последующим развитием фиброза разной степени выраженности [2]. Известно, что с гистологических позиций острое повреждение легких проявляется либо как ДАП, либо как облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией (ОБОП), возможно также сочетание ДАП и ОБОП. Повреждение легких захватывает эпителий, эндотелий и интерстициальную ткань альвеол. Такие изменения могут носить распространенный характер (вовлечение обоих легких) или локальный [3]. Однако, с клинической точки зрения, распространенный ДАП является наиболее важным синдромом для диагностики, интерпретации причин и лечения больных.

Терминология

Клиническим проявлением морфологии ДАП является респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ). В литературе существ-

ует множество названий этого синдрома, такие как: некардиальный отек легких, шоковое легкое, посттравматическая легочная недостаточность, травматическое влажное (мокрое) легкое, конгестивные (компрессионные) ателектазы, постперфузионная легочная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран взрослых, респираторное легкое.

Все эти термины являются синонимами клинического синдрома, характеризующегося остро возникающей одышкой, диффузными легочными инфильтратами и быстро развивающейся легочной недостаточностью. Смерть наступает очень быстро или больной выздоравливает в течение нескольких дней, или недель [4].

Этиология ДАП

Причины возникновения ДАП крайне многообразны, однако по группам их можно разделить следующим образом:

1. Инфекции (прежде всего у иммуносупрессированных больных, чаще пневмоцисты, а также легионеллы, микопlasма, риккетсии, вирусы — гриппа, герпеса, ханта-вирус, аденовирус, цитомегаловирус).

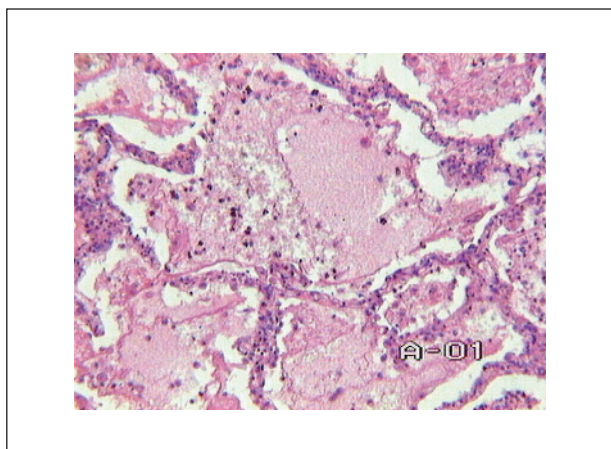


Рис. 1. Ранняя стадия ДАП: внутриальвеолярный отек с умеренным числом лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

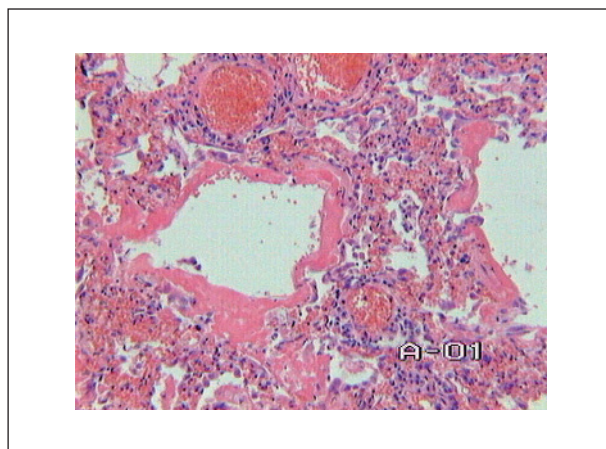


Рис. 2. Ранняя стадия ДАП: гиалиновые мембраны, гиперплазия альвеолярных клеток, кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

2. Ингаляции — аммиак, NO_2 , гербициды, кислород, ZnCl_2 , SO_2 , фосген.

3. Лекарственные препараты — химиотерапевтические препараты, амидорон, нитрофураны, пенициламыды, препараты золота, героин.

4. Аэрозоли — керосин, гербициды, денатурированное репсовое масло.

5. Шок — травматический, геморрагический, нейрогенный, кардиогенный.

6. Сепсис.

7. Радиация.

8. Смешанные причины — острая массивная аспирация, острый панкреатит, высотная гипоксия, контрастирование сосудов, лейкемический клеточный лизис, системная красная волчанка, трансфузионная терапия, воздушная эмболия, уремия, кардиолегочный и перитонеально-венозный шунт.

9. Неизвестные причины, в частности, при острой интерстициальной пневмонии-синдроме Хаммана-Рича.

В отдельных наблюдениях тяжелая травма в сочетании с гипотензией, тотальной тромбоэмболией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром) и/или сепсисом также приводят к ДАП.

Патогенез ДАП

В значительном числе экспериментальных моделей было показано, что при развитии ДАП определяющее значение имеют повреждения эндотелия сосудов и эпителиальных клеток легочной ткани [1].

В общих чертах патогенез ДАП выглядит следующим образом. Действие любого из перечисленных выше токсинов приводит к одновременному повреждению эндотелия сосудов с повышением проницаемости капилляров и некрозу альвеолоцитов I типа. Вследствие этого развивается внутриальвеолярный и интерстициальный отек с появле-

нием большого количества гиалиновых мембран, что расценивается как острая стадия ДАП.

Если в этот период больной не умирает, то развивается стадия организации, характеризующаяся спадением альвеол, сращением их, приводящим к фиброзу и образованию «сот». В этот период также наблюдается пролиферация альвеолоцитов II типа, пролиферация фибробластов с утолщением межальвеолярных перегородок [5–7]. Считается, что нейтрофилы при ДАП играют центральную роль. По одной из теорий предполагают, что нейтрофилы стимулируют активность системы комплемента или усиливают действие хемотаксических агентов в легочных капиллярах, таких как эластазы или кислородные радикалы, приводя к повреждению эндотелия капилляров и привлечению эффекторных клеток воспаления. Сообщают о токсическом действии пероксинитритов при ДАП [8]. Дополнительными факторами повреждения являются циркуляторные токсины, тромбоцитарные агрегаты, такие цитотоксины, как TNF-D , интерлейкины, различные липидные медиаторы [9].

В развитии фибробластической пролиферации в поздней фазе ДАП играют важную роль тромбоцитарный фактор роста, основной фибробластический фактор роста и фибропектин [10].

Патологическая анатомия ДАП

Nash G. и соавт. [11] впервые при описании ДАП у больных при токсическом действии кислорода при вентиляции выделили две стадии развития патологического процесса. Первая стадия (ранняя, острая или экссудативная) захватывает первую неделю после повреждения легочной ткани и характеризуется отеком (рис. 1) и наличием гиалиновых мембран (рис. 2). Вторая стадия ДАП (поздняя, пролиферативная или организующаяся) характеризуется преобладанием фиброза и развивается через 1–2 недели после повреждения. При описании фаз процесса следует помнить, что

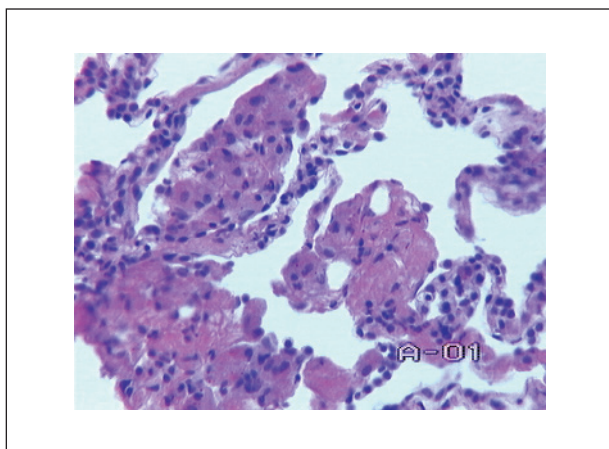


Рис. 3. Ранняя стадия ДАП: скопление фибрина в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

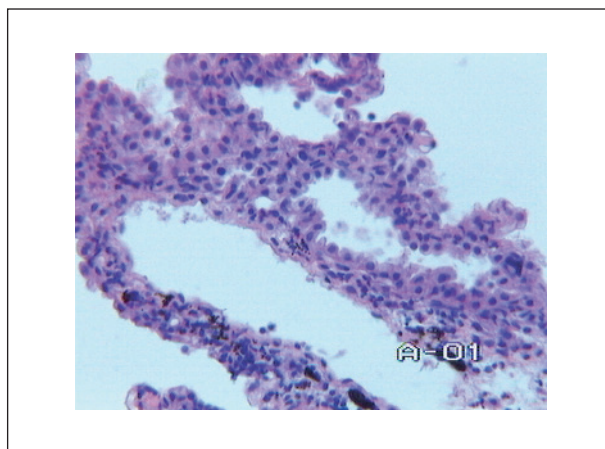


Рис. 4. Поздняя стадия ДАП: пролиферация альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

отек захватывает первые три дня с пиком к концу первых суток. Гиалиновые мембраны впервые появляются с конца первых суток, достигают своего пика к 4–5 суткам и могут сохраняться до 14 суток. Интерстициальное воспаление, как правило, начинается со вторых суток, достигая своего максимума к 10–11 суткам. Интерстициальный фиброз начинается не ранее 3-х суток и неуклонно нарастает в течении двух недель [2]. В тоже время, развитие процесса может останавливаться на любом временном промежутке или привести к смерти больного в первую неделю от момента повреждения. Разделение процесса на раннюю и позднюю стадии позволяет понять патогенез ДАП и его эволюцию. Стадийность процесса описана также в экспериментальных моделях при токсическом действии кислорода.

В первые 12–24 часа отек носит интерстициальный и внутриальвеолярный характер. Наблюдаются кровоизлияния и скопления фибрина (рис. 3). Такие изменения довольно часто появляются при пневмококковой пневмонии в стадии прилива. При электронно-микроскопическом исследовании описаны цитоплазматические выпячивания и другие дегенеративные изменения эндотелиальных клеток капилляров и эпителиальных клеток альвеол при наличии интерстициального отека. Гиалиновые мембраны в виде гомогенных эозинофильных лент, состоящие из фибрина и клеточных обломков, повторяют контуры альвеол в сочетании с фибриноидным экссудатом в альвеолах с единичными клетками. Электронно-микроскопически видны повреждения или полное разрушение эпителиальной базальной мембраны, интерстициальный отек. В межальвеолярных перегородках воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги, что свидетельствует о наличии альвеолита, выраженность которого увеличивается к концу первой недели. В этот же период в капиллярах межальвеоляр-

ных перегородок и в мелких ветвях легочной артерии встречаются фибриновые тромбы разной степени организации. В последующем, в течение 3–7 суток от момента повреждения, развивается гиперплазия альвеолоцитов II типа, наблюдающаяся в конце острой стадии и имеющая место на всем протяжении стадии организации. В этот период большинство альвеол выстланы однородным слоем кубовидных клеток, появление в просвете альвеолярных макрофагов при трансформации моноцитов крови приводит к фагоцитозу гиалиновых мембран и клеточных обломков. Часть альвеолярного экссудата накапливается в межальвеолярных перегородках, имитируя наличие гиалиновых мембран в них, иногда гиалин определяется в цитоплазме альвеолоцитов II типа [2, 7, 12].

В период прогрессирования процесса развивается фиброз вокруг альвеолярных ходов. Этот фиброз вначале характеризуется накоплением фибробластов, миофибробластов, моноцитов при минимальном отложении коллагеновых волокон. При электронной микроскопии описано преобладание пролиферации фибробластов, коллапс и изменение конфигурации альвеол [5]. Спадение альвеол, реэпителизация и пролиферация альвеолоцитов II типа приводят к утолщению межальвеолярных перегородок (рис. 4). В острой фазе встречаются тромбы разной степени организации, которые можно наблюдать и в последующем. Кроме того, в поздней стадии развивается фиброз интимы и гипертрофия мышечной оболочки мелких ветвей легочной артерии и артериол с сужением их просветов, вплоть до полной облитерации [13, 14]. При тяжелом течении ДАП в течение нескольких недель за счет фиброза происходит реструктуризация легочной ткани вплоть до образования «сот».

В бронхах, но больше в бронхиолах происходит повреждение эпителиальных клеток. В острой стадии развивается некроз эпителиоцитов. В последующем происходит регенерация клеток с

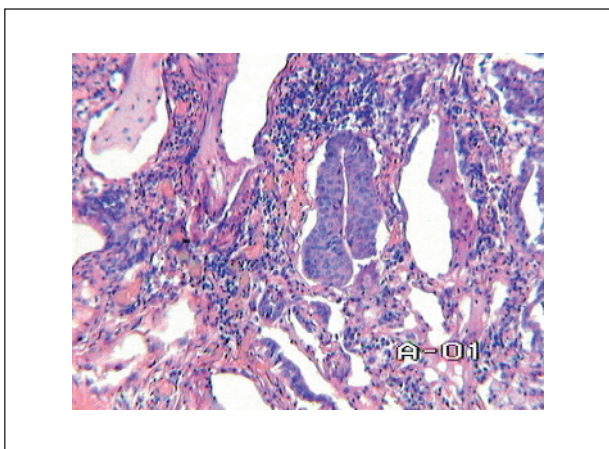


Рис. 5. Поздняя стадия ДАП: внутриальвеолярная плоскоклеточная метаплазия, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок с их утолщением. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

возникновением участков плоскоклеточной метаплазии и дисплазии разной степени выраженности. Клеточная атипия может приводить к развитию рака легкого. Атипия клеток альвеолярного эпителия характеризуется увеличением ядер клеток, глыбчатостью хроматина и полиморфизмом клеток. Имеются фигуры митозов и атипичных митозов. В цитоплазме клеток можно обнаружить липидные включения и цитоплазматический гиалин. При иммуногистохимическом исследовании было описано наличие в альвеолах II типа TNF- α , а при электронной микроскопии — внутриклеточный отек, расширение эндоплазматического ретикулума, ламиллярные тельца различных размеров [15]. Кроме того, наблюдается диффе-

ренцировка альвеолоцитов II типа в первый тип клеток, что считается основным репаративным феноменом.

В части наблюдений возникает плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 5), который иногда полностью заполняет просветы альвеол, такие изменения могут явиться пренеопластическим процессом для развития плоскоклеточного периферического рака легких [16].

Прогноз при ДАП

Смертность при ДАП, клинически проявляющимся как РДСВ, колеблется от 10 до 90% (в среднем 50%) и зависит от степени выраженности морфологических изменений в легких [4, 17]. При гистологических исследованиях показано, что нарастание фиброза приводит к увеличению смертности. Однако не было обнаружено зависимости между морфологическими изменениями и степенью выраженности нарушений функций внешнего дыхания [18].

Заключение

Морфологическая картина ДАП соответствует клиническим проявлениям РДСВ, который может возникать при различных заболеваниях легочной и внелегочной природы. ДАП гистологически характеризуется ранней экссудативной и поздней организующейся фазами. При возникновении ДАП смертность больных в среднем составляет 50%. Продолжает дискутироваться вопрос об этиологии и патогенезе ДАП при ИЛФ.

Литература

- Katzenstein A.-L.A., Bloor C., Libow A. Diffuse alveolar damage. The role of oxygen, shock, and related factors. *Am. J. Pathol.* 1976; 85: 210.
- Katzenstein A. Katzenstein and askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3 rd. ed. Virginia: Livolsi; 1997. Vol. 13 of series Major problems in pathology. Toronto: W. B. Saunders company; Ch. 2. 14–47.
- Yardy A., Tomaszewski I., Yagan R., Klienerman I. Regional alveolar damage (RAD). A localized counterpart of diffuse alveolar damage. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 10.
- Sloane P. I., Gee M. H., Gottlieb I. E. et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1992; 146: 419.
- Katzenstein A. L.-A. Pathogenesis of «fibrosis» in interstitial pneumonia. An electron microscopic study. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 1015.
- Fukuda Y., Ishizaki M., Masuda Y. et al. The role of interalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am. J. Pathol.* 1987; 126: 171
- Kuhn C. Patterns of lung repair; a morphologist's view chest 99 (suppl) 1991: 11s.
- Kooy N. W., Royall I. A., Ye Y. Z., et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1250.
- Repine Y. E. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466.
- Henke C., Marineili W., Jessurun I. et al. Macrophage production of basic fibroblast growth factor in the fibroproliferative disorder of alveolar fibrosis after lung injury. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1189.
- Nash G., Blemnerhassett Y., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 368.
- Takahashi T., Takahashi Y., Nio M. Remodeling of the alveolar structure in the parapat lung of humans: a morphometric study. *Hum. Pathol.* 1994; 25: 702.
- Snow R., Davies P., Pontoppidan H. et al. Pulmonary vascular remodeling in adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1982; 126: 887.
- Homma S., Jones R., Geist I. et al. Pulmonary vascular lesions in the adult, respiratory distress syndrome caused by inhalation of zinc chloride smoke: a morphometric study. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 45
- Nash J. R. G., McLaughlin P. J., Hoyle C., Roberts D. Immunolocalization of tumor necrosis factor in lung tissue from patients dying with adult respiratory distress syndrome. *Histopathology* 1991; 19: 395.
- Kogan E. A., Dengin V. V., Jagues G. et al. Idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) as a background for the lung cancer development. *Eur. Resp. J.* 2002; 20: (Suppl 38); 479: 3019.
- Greene R. Adult respiratory distress syndrome: acute alveolar damage. *Radiology* 1987; 163: 57
- Suchyta M. R., Clemmer T. P., Elliott C. G. et al. The adult respiratory distress syndrome; a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101: 1074.

Поступила 17.05.05