

И.В. Лискина<sup>1</sup>, Н. Е. Моногарова<sup>2</sup>

## Современная клиничко-морфологическая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний

<sup>1</sup>Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского<sup>2</sup>Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького**Ключевые слова:** идиопатические интерстициальные пневмонии • гистологический паттерн

В публикации представлены современные сведения о клиничко-морфологической классификации идиопатических интерстициальных пневмоний, которая стала результатом международного соглашения Американского торакального общества и Европейского респираторного общества и которая включает 7 подтипов таких пневмоний. Представлены основные гистоморфологические особенности каждого подтипа, ряд патологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика и их основные отличительные признаки. Приведены соответствующие иллюстрации.

### Сучасна клініко-морфологічна класифікація ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній

I.V. Liskina, N.E. Monogarova

В публікації представлені сучасні відомості про клініко-морфологічну класифікацію ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, яка розроблена в результаті міжнародної угоди Американського торакального товариства та Європейського респираторного товариства та яка включає 7 підтипів таких пневмоній. Ретельно описані головні гистоморфологічні особливості кожного підтипу, ряд легеневих патологій, з якими повинна проводитися диференційна діагностика та їх основні відмінні ознаки. Приводяться відповідні ілюстрації.

**Ключові слова:** ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії • гистологічний паттерн*Патологія.* – 2008. – Т.5, №1. – С.4-12

### The modern clinical-morphological classification of idiopathic interstitial pneumonias

I.V. Liskina, N.E. Monogarova

In the article the modern data about clinical-morphological classification of idiopathic interstitial pneumonias are represented. This classification is result of the international consensus between American thoracic society and European respiratory society and includes 7 subtypes of these pneumonias. The main histological-morphological features of each subtype are showed and group of pathologies which needed differential diagnostics with every subtype of pneumonia, and the main differential signs. The appropriate illustrations are included.

**Key words:** idiopathic interstitial pneumonias • histological pattern*Pathologia.* 2008;5(1):4-12

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – это группа заболеваний легких не установленной этиологии, отличающихся друг от друга патоморфологическим типом проявлений неинфекционного воспаления и фиброза, преимущественно в интерстиции легкого, а также вариантами клинического течения и прогноза – от острого с летальным исходом, хронического, с формированием "сотового легкого" и нарастающей легочной недостаточностью до благоприятного, вплоть до клинического излечения [1,2,6,14,22].

ИИП являются одной из подгрупп среди диффузных паренхиматозных заболеваний легких (синоним – интерстициальные заболевания легких). Это гетерогенная группа неопухолевых поражений легких в результате диффузного повреждения легочной паренхимы с её разнообразной структурной патологической перестройкой [2-5,17].

Интерстиций представляет собою пространство между базальными мембранами эпителиального покрова альвеол и эндотелиальных клеток сосудов капиллярного русла, расположенных в межальвеолярных перегородках, и является первичной анатомической структурой-мишенью повреждения в патогенезе ИИП [4,6,15]. Одна-

ко повреждению часто подвергается не только собственно интерстиций, но и альвеолярные пространства, структуры периферических воздухоносных путей, сосуды, расположенные вдоль вовлеченных в патологический процесс базальных мембран [2,4].

Термин *идиопатические* обозначает факт неизвестной причины возникновения патологии, а словосочетание *интерстициальная пневмония* характеризует преимущественное вовлечение в патологический процесс именно легочной паренхимы с различными количественными комбинациями фиброза и воспаления, в отличие от поражения преимущественно воздухоносных пространств, что характерно для банальной бактериальной пневмонии. Следует также учитывать, что в настоящее время синонимами являются термины *идиопатический* и *криптогенный*, а также *пневмония* и *пневмонит*.

В 2001 году было принято международное соглашение Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) [4], в котором приведена клиничко-морфологическая характеристика 7 типов ИИП:

1) идиопатический легочный фиброз (в Украине и в большинстве стран СНГ в качестве синонима используется термин "идиопатический фиброзирующий альвеолит" (ИФА), в Европе, особенно в Великобритании, распространен термин "криптогенный фиброзирующий альвеолит");

2) неспецифическая интерстициальная пневмония;

3) криптогенная организирующая пневмония;

4) острая интерстициальная пневмония;

5) респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких;

6) десквамативная интерстициальная пневмония;

7) лимфоидная интерстициальная пневмония.

Каждая форма ИИП имеет свой гистологический паттерн, то есть определенный набор тканевых изменений паренхимы легких (табл. 1).

### Обычная интерстициальная пневмония (ОБИП)

Термин "обычная" обозначает наибольшую распространенность данного морфологического типа (паттерна) изменений [6].

Характерными гистологическими особенностями ОБИП являются нарушение нормальной архитектоники легочной паренхимы, прогрессирующий фиброз, часто с перестройкой по типу "сотового" легкого. Собственно "сотовое" легкое, или "легкое финальной стадии", представляет собой (при малых увеличениях светового микроскопа) кистообразные полости, выстланные бронхиолярным эпителием или же гиперплазированными альвеолярными пневмоцитами, разделенными между собою утолщенными перегородками, состоящими из коллагена и различного количества воспалительно-клеточных элементов [9,14]. Полости этих кист могут быть пустыми, но часто они содержат уплотненный муцин, в котором могут присутствовать гистиоциты, нейтрофилы или другие клетки воспалительного ряда. Тем не менее, формирование "сотового" легкого не является специфичным именно для ОБИП. Специфической чертой ОБИП считают неоднородно рассеянные мелкие фибробластические очажки, количество которых весьма вариабельно у разных пациентов. Они представляют собою небольшие скопления веретенообразных клеток, расположенных в светлоокрашенном, миксоидного типа, матриксе, обычно вдоль продольной оси всего очажка, которая совпадает с протяженностью межальвеолярной перегородки, где расположен очажок. Светлоокрашенный матриксе обычно контрастирует с более темной окраской сосед-

ней легочной паренхимы [9,14]. Такие фибробластические очажки можно обнаружить в любых участках легкого – в зонах воспаления, фиброза или же в участках "сотового" легкого.

Объективный количественный анализ фибробластических очажков в биоптатах паренхимы легкого при ОБИП и при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких иного происхождения показал статистически достоверное большее их количество только при ОБИП [16]. Недавние исследования также показали, что именно их количество на единицу объема легочной паренхимы достоверно коррелирует со средней выживаемостью при ОБИП [13,20]. Кроме того, типичными признаками являются очаговый характер поражения и преобладающее вовлечение периферических отделов ацинусов или долек легкого. При исследовании методом световой микроскопии при малых увеличениях (x 8, x 10) прежде всего обращает внимание временная гетерогенность изменений в одном и том же биоптате с наличием участков нормальной паренхимы, интерстициального поражения, фиброза и очаговой перестройки типа "сотового" легкого [13,14] (рис. 1, 2, цв. вкладка 1). Патогистологические изменения наиболее выражены в периферических субплевральных отделах паренхимы легкого. Считается также, что чаще всего патологические изменения наиболее представлены в нижних долях легких. Интерстициальное воспаление обычно выражено незначительно или в умеренной степени, носит рассеянный характер и представляет собой инфильтрацию межальвеолярных перегородок (септ) лимфоцитами, плазмочитами и гистиоцитами, в сочетании с гиперплазией пневмоцитов (син. – альвеолоцитов) II типа. Редко можно обнаружить единичные нейтрофильные гранулоциты, плазмочиты или же эозинофилы. До настоящего времени нет убедительных доказательств того, что воспаление преобладает на ранних стадиях заболевания. Наоборот, наличие выраженного воспалительного процесса свидетельствует не в пользу диагноза ОБИП. Участки фиброза демонстрируют гетерогенность во времени – с присутствием как очагов плотного ацеллюлярного коллагена в интерстициальных участках, так и рассеянных фибробластических фокусов. В большинстве очагов плотного фиброза обнаруживается эозинофильный коллаген с редкими клетками воспалительного ряда или стромальными клеточными элементами. Такие отложения коллагена приводят к утолщению межальвеолярных перегородок и формируют очаги "рубцов" в ле-

**Таблица 1.** Клинические формы ИИП и их гистологический паттерн

Клинический диагноз	Гистологический паттерн
Идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз)	Обычная интерстициальная пневмония
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Криптогенная организирующая пневмония	Организирующая пневмония
Острая интерстициальная пневмония	Диффузное альвеолярное повреждение
Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких	Респираторный бронхиолит
Десквамативная интерстициальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Лимфоидная интерстициальная пневмония	Лимфоидная интерстициальная пневмония

гочной паренхиме. Области "сотовой" перестройки легкого представляют фиброзные кистообразные полости, которые часто изнутри покрыты преимущественно одноклеточным бронхиальным эпителием и выполнены муцином. Гладкомышечная гиперплазия весьма типична в сочетании с участками фиброза и "сотовой перестройки". Обязательным компонентом биопсийного материала должны быть участки нормального строения легочной паренхимы. В случаях их отсутствия ОБИП-гистологический тип труден для верификации, и патолог может сделать вывод только о выраженном пневмофиброзе с перестройкой по типу "сотового" легкого".

Важно учитывать фазу течения заболевания на момент проведения биопсии. У пациентов в фазе обострения заболевания на момент забора биопсийного материала в препаратах легкого могут присутствовать гистологические признаки ОБИП в сочетании с разнообразными проявлениями острого диффузного паренхиматозного повреждения или организуемой пневмонии [23]. Такие проявления включают присутствие инфекционных агентов, очаговую аккумуляцию нейтрофильных гранулоцитов [20], отчетливые признаки пневмонии в стадии организации, острое диффузное повреждение легочной паренхимы, капилляриты. Наличие двух или более из этих признаков, в отсутствие иной известной причины их развития, входит в понятие "острое обострение идиопатического пульмонального фиброза". В такой период при осуществлении открытой биопсии легкого на фоне классических изменений, характерных для ОБИП, дополнительно могут наблюдаться формирующиеся гиалиновые мембраны, более обширная гиперплазия альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок вследствие интерстициального отека и воспалительно-клеточной или фибробластической инфильтрации [6]. По мнению Z.D. Daniil et al. [3], не существует единственного гистоморфологического признака, демонстрирующего достоверную постоянную корреляцию с реакцией организма на проводимое лечение или же с прогнозом данного типа ИИП.

Последние иммуногистохимические и ультраструктурные исследования ОБИП и диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) легких подтверждают, что базисные процессы альтерации легочной паренхимы и её заживления (восстановления) очень близки по сущности при обеих патологиях. Поэтому не удивительно, что морфологическая картина ДАП является морфологической манифестацией молниеносной прогрессии ОБИП или в ряде случаев ОБИП на стадии её обострения сопровождается очаговыми морфологическими проявлениями ДАП [5, 21].

*Гистологический дифференциальный диагноз (табл. 2).* Дифференциальный диагноз ОБИП должен проводиться в двух направлениях: гистологическом и клиническом. Патолог интерпретирует диагноз на основании гистологического комплекса изменений в легочной паренхиме биоптата легкого, тогда как именно клиницист должен окончательно принять или отвергнуть другие возможные этиологические факторы развития наблюдаемых

изменений в легком, сделав вывод об идиопатическом характере процесса.

Гистологический дифференциальный диагноз ОБИП должен включать его различия с гистологическими вариантами перестройки легкого при других ИИП, в первую очередь, при неспецифической интерстициальной пневмонии [23], а также при ДИП, организующей пневмонии и диффузном альвеолярном повреждении. Подобный тип изменений легочной паренхимы в настоящее время может наблюдаться при ряде других заболеваний: асбестозе, системных васкулитах, в фазе фиброза гиперсенситивного пневмонита [8], при радиационном пневмоните, токсическом действии некоторых медикаментов и синдроме Hermansky-Pudlak.

### **Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП)**

Выделение НИП в качестве отдельной нозологической формы помогло в идентификации отдельной группы пациентов с интерстициальными легочными повреждениями, но с более благоприятным прогнозом, чем при ИФА [2,3]. Морфологические признаки НИП отличаются в целом от таковых при ДИП, ИФА и КОП. Однако эта нозология представляет особую проблему для клиницистов, так как до сих пор отчетливо не выделены характерные клинические признаки пациентов с морфологическим типом НИП в биоптатах легкого. Кроме того, важно отметить, что определение в биопсийном материале НИП-гистологического типа изменений должно усиливать врачебные поиски возможной причины их возникновения, в особенности, возможности первичного проявления системных васкулитов или гиперсенситивного пневмонита.

Гистоморфологический тип НИП включает широкий спектр гистологических признаков с вариациями степени выраженности в стенках альвеол воспаления или фиброза. В биопсиях могут преобладать интерстициальное воспаление или фиброз, а могут присутствовать их различные количественные комбинации [10,12].

В случаях так называемого "клеточного подтипа" НИП наблюдается слабое или умеренное интерстициальное хроническое воспаление, представленное преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками (последние могут быть достаточно многочисленными [14]). Характерен однообразный характер поражения легочной паренхимы (рис. 3, цв. вкладка 1), но часто распределение участков поражения носит очаговый характер, причем явления хронического воспаления особенно выражены в перибронхиолярном интерстиции. В участках воспаления часто присутствуют изменения по типу гиперплазии альвеолоцитов (пневмоцитов) II типа. Типичным признаком НИП является плотность очагов воспалительно-клеточных инфильтратов – наибольшая, в сравнении с другими вариантами ИИП [14]. Грубый фиброз нехарактерен или вообще отсутствует. Приблизительно в 2/3 случаев НИП могут присутствовать явления внутриальвеолярного организуемого фиброза (очаговые явления организующей пневмонии), но в гораздо меньшей степени выраженности, чем в случаях КОП.

**Таблица 2.** Дифференциально-диагностические гистологические признаки отдельных форм идиопатических интерстициальных пневмоний

Клиническая форма ИИП/ гистологический паттерн	Ключевые признаки	Дополнительные критерии
1	2	3
Идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз)/ОБИП	Грубоволокнистое плотное фиброзирование вызывает перестройку легочной архитектуры с частым формированием «сотового» легкого. Фибробластические очажки обычно рассеяны по краям фокусов плотной гиалинизированной соединительной ткани. Очаговость поражения легких. Частое субплевральное и парасептальное расположение патологических изменений.	Отсутствие признаков активного повреждения, характерных для других ИЗЛ (в частности, саркоидоза или гистиоцитоза с клетками Ланхгерганса). Отсутствие выраженного интерстициального хронического воспаления; Гранулемы неприметны или отсутствуют. Отсутствие значительных неорганических пылевых отложений, среди них – асбестовых телец (исключение составляют скопления угольного пигмента). Отсутствие явной эозинофилии.
Неспецифическая интерстициальная пневмония/НИП	Клеточный тип: слабой/средней степени интерстициальное хроническое воспаление; гиперплазия пневмоцитов II типа в участках воспаления. Фиброзирующий тип: плотный или рыхлый интерстициальный фиброз без признаков его гетерогенности во времени и/или с очаговыми признаками ОБИП; нарушение структурной организации легкого, но с сохранностью исходной сетчатой структуры эластических волокон интерстиция; хроническое интерстициальное воспаление выражено слабо или умеренно.	Клеточный тип: плотный фиброз интерстиция: отсутствует; организующая пневмония не является основным проявлением; отсутствие диффузного выраженного межальвеолярного воспаления; Фиброзирующий тип: тип временной гетерогенности – фибробластические очажки с плотным фиброзом неприметны или отсутствуют – особенно важно в случаях с очаговым характером процесса, субплевральным или парасептальным распределением; Оба типа: отсутствуют признаки острого повреждения легкого, в особенности, гиалиновые мембраны; эозинофилы: редкие или отсутствуют; гранулемы: редкие или отсутствуют; отсутствие вирусной или бактериальной инвазии при использовании специальных гистологических окрасок.
Криптогенная организующая пневмония/ОП	Внутриполостной организующийся фиброз в дистальных участках воздухоносных путей (бронхиолах, альвеолярных протоках и альвеолах). Очаговое распределение. Сохранность легочной архитектуры. Однородность изменений во времени. Слабое интерстициальное хроническое воспаление.	Отсутствие интерстициального фиброза (исключение – случайные рубцы или апикальный фиброз). Отсутствие гранулем. Отсутствие нейтрофилов или абсцессов. Отсутствие некрозов. Отсутствие гиалиновых мембран или выраженных фибриновых наложений в воздухоносных путях. Отсутствие выраженной инфильтрации эозинофилами. Отсутствие васкулитов.
Острая интерстициальная пневмония/ДАП	Диффузное распределение. Однородность изменений во времени. Утолщение межальвеолярных перегородок вследствие организующегося фиброза, обычно диффузного характера. Организация внутри воздухоносных пространств (очаговая или диффузная). Гиалиновые мембраны (очагово или диффузно).	Отсутствие гранулем, некрозов или абсцессов. Отсутствие инфекционных агентов (любой природы – вирусной, грибковой или бактериальной). Отсутствие выраженной эозинофилии или нейтрофилии. Отрицательные культуральные посева.

Таблица 2. (продолжение)

1	2	3
Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких/РБ	Бронхиоло-центробежная аккумуляция альвеолярных макрофагов. Слабый фиброз стенок бронхиол и их хроническое воспаление. Макрофаги имеют «пыльную» коричневую цитоплазму (могут давать позитивную реакцию при окраске на железо).	Отсутствие диффузного накопления макрофагов. Отсутствие интерстициального фиброза и/или фиброзирования с формированием «сотового» легкого.
Десквамативная интерстициальная пневмония/ДИП	Однородное вовлечение легочной паренхимы. Выраженная аккумуляция альвеолярных макрофагов (во многих из них – отчетливая положительная гранулярная реакция цитоплазмы при окраске на железо). Слабое – умеренное фиброзирование межальвеолярных перегородок с утолщением последних. Слабо представленное хроническое интерстициальное воспаление (лимфоидно-клеточные скопления).	Плотный массивный грубоволокнистый фиброз: не приметен или отсутствует. Гладкомышечная пролиферация: неприметна или отсутствует. Фиброз по типу «сотового» легкого отсутствует. Фибробластические очажки и явления организующейся пневмонии: неприметны или отсутствуют. Эозинофилия: неприметна, отсутствует или редко очагово представлена.
Лимфоидная интерстициальная пневмония/ЛИП	Диффузная интерстициальная инфильтрация вовлеченных участков легкого. Преимущественное распределение в межальвеолярных перегородках. Инфильтраты содержат преимущественно Т-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Лимфоидная гиперплазия (МАЛТ-гиперплазия) – частое наблюдение.	Отсутствие в качестве «продолжения» вдоль лимфатических концевых сосудистых формирований (в бронхо-сосудистых связках, в плевре, в междольевых перегородках (септах) легкого), что характерно для лимфом. Организующая пневмония – неприметна или отсутствует. Отсутствие телец Dutcher'a. Отсутствие моноклонального типа окрашивания легких цепей в плазматических клетках (при иммуногистохимии), характерен поликлональный тип реакции. Отсутствие массивного вовлечения плевры или структур региональных лимфатических узлов. Отсутствие некротизирующихся гранулем.

Характерны лимфоидноклеточные очаговые скопления.

Приблизительно в 40% случаев НИП встречается одинаковое количественное соотношение очагов воспаления и фиброза, в очагах фиброза – нередко присутствуют внутрисептальные коллагеновые "шары", лимфоциты, плазмоциты и, изредка, фибробласты. В таких случаях очень трудно морфологически дифференцировать ОБИП и НИП. Основным диагностическим признаком служит общая однородность изменений легочной паренхимы и отсутствие крупных участков изменений по типу "сотового" легкого. Фибробластические очажки встречаются изредка, никогда не бывают многочисленными. Приблизительно в 30% случаев может встречаться очаговая аккумуляция макрофагов, но макрофаги всегда сочетаются с наличием лимфоидных клеток, что служит диагностическим отличием этой формы ИИП от ДАП. Примерно в 25% случаев могут встречаться очаговые скопления лимфоцитов с наличием герминативных центров (т.н. лимфоидно-клеточная гиперплазия), но та-

кие образования рассеяны в паренхиме и не бывают множественными [14].

При фиброзирующем подтипе НИП определяется плотный грубоволокнистый или рыхлый интерстициальный фиброз различной степени выраженности в сочетании с однородной соединительной тканью, без явных её динамических изменений, в отличие от морфологии ОБИП [10]. Фибробластические очажки, один из ключевых диагностических признаков ОБИП, для данной нозологии не характерны. Явления фиброза редко имеют очаговый характер, как правило, он диффузно поражает легочную паренхиму, при этом альвеолярная архитектура относительно сохранна, хотя межальвеолярные перегородки расширены вследствие умеренного фиброзирования. Изредка можно обнаружить фокусы перестройки по типу "сотового" легкого и слабую степень пролиферации гладкомышечных волокон, но это не характерное явление для НИП.

*Гистологический дифференциальный диагноз*

(табл. 2). Гистологический клеточный подтип НИП следует дифференцировать с вариантами гиперсенситивного пневмонита, организующей пневмонии, ЛИП, диффузного альвеолярного повреждения в стадии его разрешения, эозинофильной пневмонии. Выявление редких, плохо ограниченных гранулем, на фоне структурных изменений паренхимы по типу гистологического клеточного подтипа НИП должно, в первую очередь, направлять усилия клиницистов на исключение гиперсенситивного пневмонита, инфекции, системного васкулита или лекарственно индуцированного пневмонита [8,14]. Следует также учитывать, что гистологические изменения по типу НИП, причем обоих гистологических подтипов, преобладают у пациентов с диффузной патологией соединительной ткани, в особенности при полимиозите/дерматомиозите. Более того, установлено, что приблизительно у 25% пациентов с коллагенозами легочные изменения по типу НИП возникают раньше собственно системной манифестации патологии [22]. Гистологический фиброзирующий подтип необходимо дифференцировать с ОБИП, вариантами выраженного фиброза при других формах ИИП, а кроме этого – с гистиоцитозом и саркоидозом [8].

#### **Организирующая пневмония (ОП)**

Особенностью гистологической структуры варианта ОП является процесс организации внутри альвеолярных протоков и альвеол с или без аналогичного процесса внутри бронхиол (так называемая "полипоидная бронхиолярная облитерация") [14].

Гистологическая картина при ОП характеризуется очаговостью патологических изменений, причем, в первую очередь, наблюдаются признаки организующей пневмонии в участках альвеолярных протоков, внутриальвеолярно, с внутрибронхиолярными полипозно-подобными разрастаниями или без них. Вся соединительная ткань на момент исследования имеет одинаковую стадию развития (рис. 4, цв. вкладка 1). Основные изменения сконцентрированы в мелких воздухоносных путях, которые сопровождаются слабо представленным интерстициальным воспалительно-клеточным инфильтратом. Характерны метаплазия альвеолоцитов II типа, увеличение количества альвеолярных макрофагов, некоторые из которых могут быть пенистыми. Очагово можно выявить небольшие скопления фибрина внутри альвеолярных пространств. Кроме того, отмечается относительная сохранность исходной архитектуры легочной паренхимы. Возможны атипичные варианты поражения паренхимы легких – в виде солитарных пульмональных узлов, с сопутствующим развитием гидропневмоторакса [11].

*Гистологический дифференциальный диагноз (табл. 2).* Абсолютными негативными (отвергающими диагноз) гистологическими признаками являются наличие нейтрофилов в воздухосодержащих пространствах паренхимы легкого, острый бронхиолит, гранулемы, некрозы, гиалиновые мембраны, и выраженная инфильтрация эозинофилами. Основными гистологическими типами, среди которых необходимо проводить дифференциальную диагностику, являются ДАП, НИП, ДИП и ОБИП. Основное отличие ДАП от ОП заключается в бо-

лее однородном и диффузном характере повреждения паренхимы с выраженным отечным утолщением и признаками организующего воспаления в стенках альвеол, с частым формированием гиалиновых мембран. Кроме того, следует рассматривать возможность наличия системной патологии соединительной ткани (чаще всего – полимиозита) [22].

#### **Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП)**

Острая интерстициальная пневмония является быстро прогрессирующей и гистологически обособленной формой ИИП. Патологические изменения можно охарактеризовать как организующую форму ДАП, не отличающуюся по гистологическому паттерну при остром респираторном дистресс-синдроме, возникающем в результате сепсиса или шока. Термин ОИП предложен для случаев с неизвестной причиной развития аналогичных изменений в легких.

В биоптатах легкого при этой форме ИИП определяются гистологические особенности, наблюдаемые при острой фазе или фазе разрешения ДАП. Обычно наблюдается диффузное повреждение, хотя степень его выраженности варьирует в разных участках легочной паренхимы (рис. 5, цв. вкладка 1). В фазе экссудации можно обнаружить явления отека, гиалиновые мембраны и острое интерстициальное воспаление. В фазе организации определяется рыхлый фиброз преимущественно в межальвеолярных перегородках, гиперплазия альвеолоцитов II типа. Интерстициальная соединительная ткань имеет диффузный характер развития, с проявлениями именно активного фиброобразования, о чем свидетельствует клеточный состав: фибробласты и миофибробласты с минимумом коллагеновых волокон. Характерны множественные тромбы в сосудах мелкого и среднего калибров [14]. Если пациент переживает острую стадию поражения, то его легкие могут или полностью восстановить свою изначальную гистологическую структуру, или исходом патологии может быть "сотовое" легкое.

*Гистологический дифференциальный диагноз (табл. 2).* В большинстве случаев гистологические изменения, характерные для ОИП, вполне очевидны и не требуют дальнейшей дифференциальной диагностики. Гиалиновые мембраны являются гистологическим ключевым признаком ДАП, и их наличие очень помогает в различии ОИП от ИФА, НИП и вариантов КОП. Их можно наблюдать в большинстве случаев ОИП, но так как у большинства таких пациентов биопсия легких возможна лишь в фазе организации процесса, то гиалиновые мембраны могут быть незаметны. Обнаружение гранулём, вирусных включений, фокусов некроза или абсцессов, сопровождающихся скоплениями нейтрофилов, подтверждает инфекционную природу патологии. Кроме того, гистологические изменения должны соответствовать клинической картине заболевания.

#### **Респираторный бронхиолит (РБ)**

Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ) является клинической манифестацией формы ИИП, ассоциированной с патологией мелких бронхиол - респираторным бронхиолитом. РБ-ИЗЛ и ДИП весьма близки по патогне-

незу, поэтому любой случай ДИП в обязательном порядке должен включать рассмотрение или респираторного бронхиолита, или же собственно РБ-ИЗЛ. Респираторный бронхиолит, в сущности, является гистопатологическим повреждением, которое обнаруживают у курильщиков. РБ характеризуется наличием пигментированных внутри-пластинчатых макрофагов в бронхиолах первого и второго порядков. Характерна малая клиническая симптоматика в сочетании с дисфункцией наиболее мелких воздухоносных путей. Но в части случаев подобное состояние представляет форму ИЗЛ с явной клинической и рентгенологической картиной легочной патологии, патологическими изменениями физиологии легких и рентгенологической картины. Именно такое заболевание по сущности является РБ-ИЗЛ [4,23].

РБ-ИЗЛ характеризуется очаговыми изменениями с очевидным их бронхиолоцентрическим расположением в исследуемых биоптатах методом световой микроскопии при небольшом увеличении (x 8; x 10) (рис. 6, цв. вкладка 1). Мелкие респираторные бронхиолы, альвеолярные протоки и перибронхиолярные альвеолы содержат кластеры "пыльных" коричневых макрофагов. Легко пигментированные клетки имеют обильно представленную цитоплазму, которая содержит отчетливо гранулированные золотисто-коричневые частички. Большинство из этих клеток - моноциты, хотя иногда можно выявить редкие многоядерные гигантские клетки [14]. Макрофаги, расположенные внутри межальвеолярных перегородок, сопровождаются очаговой инфильтрацией субслизистого слоя бронхиол и перибронхиолярных пространств лимфоцитами и гистиоцитами. Характерен также слабый перибронхиолярный фиброз с его распространением в смежные межальвеолярные перегородки. Собственно полости близлежащих к бронхиолам альвеол образованы гиперплазированными альвеолоцитами II типа или же сформированы кубовидным эпителием бронхиолярного типа. Очень характерна центрлобулярная эмфизема.

*Гистологический дифференциальный диагноз (табл. 2)* РБ-гистологического типа изменений включает ДИП, бронхиолит, НИП. Особенно схожая гистологическая картина наблюдается при ДИП и РБ, так как они часто патогенетически взаимосвязаны, их разделение требует наличия множественных биопсий легочной паренхимы нескольких долей легкого. Показано, что изредка подобные морфологические изменения могут наблюдаться у пациентов с системной патологией соединительной ткани, в частности, при ревматоидном артрите [22].

#### **Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП)**

До настоящего времени этот термин сохраняется в современной классификации ИИП, но с ним в настоящее время связано несколько принципиальных проблем. Исходно, судя по названию, ведущим гистологическим признаком патологии рассматривали десквамацию эпителиальных клеток альвеол. Однако, как установлено в последние годы, по сущности, наблюдаемые изменения являются скорее внутри-альвеолярной аккумуляцией макрофагов, а не десквамацией эпителиальных клеток,

как первоначально полагали Liebow A.A. и Carrington [цит. по 4,7]. Во-вторых, широко распространено мнение, что ДИП является одним из вариантов среди подтипов РБ-ИЗЛ (два различных проявления одной патологии), согласно весьма схожей морфологической картине и практически постоянной связью с курением. Но в редких случаях патология возникает у некурильщиков, хотя у некоторых пациентов в анамнезе можно установить связь с пассивным курением. Существуют серьезные предпосылки к переименованию данной нозологии в *альвеолярную макрофагальную пневмонию*, более адекватно отражающую суть патологии в определении [4].

ДИП характеризуется диффузным вовлечением паренхимы легких в процесс массивной аккумуляции внутри наиболее дистальных участков воздухоносных путей (преимущественно в альвеолах) макрофагов. Межальвеолярные перегородки незначительно утолщены за счет редких воспалительно-клеточных инфильтратов, которые часто включают плазматические клетки и изредка – эозинофилы, причем такие клеточные конгломераты, как правило, окружены гиперплазированными кубовидными пневмоцитами (альвеолоциты II типа) (рис. 7, цв. вкладка 2). Могут присутствовать лимфоидно-клеточные скопления, отложения коллагена. Основным дифференциально-диагностическим гистологическим признаком отличия ДИП от РБ-ИЗЛ является тот факт, что при ДИП наблюдается однородное диффузное поражение легочной паренхимы, и отсутствует бронхиоло-центробежное очаговое распределение клеточных инфильтратов, наблюдаемое при РБ. Макрофаги, расположенные внутри межальвеолярных перегородок при ДИП, характеризуются обильной цитоплазмой, в которой часто содержится "пыльный" коричневый пигмент, идентичный таковому при РБ. Могут наблюдаться и хорошо гранулированные частички железа в цитоплазме макрофагов, описанные изменения часто выявляют на фоне эмфиземы. Большинство макрофагов – моноциты, тем не менее, могут присутствовать и рассеянные единичные многоядерные гигантские клетки.

*Гистологический дифференциальный диагноз (табл. 2)* ДИП формы поражения включает целый ряд ИЗЛ, так как внутриальвеолярная аккумуляция макрофагов или же очаговая неспецифическая "ДИП-подобная" реакция является прямым следствием курения. А так как многие из пациентов с различными клинико-гистологическими формами ИИП являются постоянными или же инцидентальными курильщиками, то такой гистологический тип изменений часто может наблюдаться в сочетании с типичной общей гистологической картиной ОБИП, РБ, НИП, эозинофильной пневмонии, хронического кровохарканья или легочного гемосидероза, или же на фоне хронического венозного тромбоза. Перибронхиальный фиброз в сочетании с гиперплазией бронхиолярного эпителия может имитировать наличие ОБИП. В отличие от ОБИП, интерстициальные изменения при ДИП более однородны и диффузно распределены, фибрирование имеет более однородное временное проявление без присутствия широких полей плотного грубоволокнистого фиброза, без фибробластических очажков архитектурной

перестройки легочной паренхимы и, наконец, без изменений по типу "сотового" легкого.

### **Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)**

Термин ЛИП описывает характерную диффузную лимфоидно-клеточную интерстициальную инфильтрацию, которая по клинике и гистологически отлична от других подтипов ИИП, а именно, от ОБИП и ДИП. Положение ЛИП среди всех форм ИИП весьма специфично в свете новых представлений об этой нозологии [4]. Изучение природы легочных лимфоидно-клеточных инфильтратов делает предпочтительным внесение ЛИП в группу легочных лимфолиферативных поражений. Такая ситуация объясняется наблюдениями трансформации ЛИП в истинную лимфому, то есть ЛИП рассматривается в качестве пренеопластического поражения. Действительно, многие предполагаемые случаи ЛИП были, возможно, не Ходжкинскими В-клеточными МАЛТ (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань) лимфомами низкой степени градации в начальной стадии их развития. Точное разделение между идиопатическими ЛИП и лимфомами очень затруднительно при рутинном окрашивании гистологических препаратов, необходимо дополнительное иммуногистохимическое исследование. Выделение истинных идиопатических случаев ЛИП показывает, что из них злокачественной трансформации подвергается очень незначительный процент. С учетом гистогенеза, ЛИП лучше всего определить как гистологический вариант диффузной легочной лимфоидной гиперплазии с преобладающими интерстициальными изменениями. Как сопутствующее состояние может присутствовать фолликулярный бронхиолит с преимущественно перибронхиальной (или перибронхиолярной) лимфоцитарной инфильтрацией и наличием герминативных центров. Следует также заметить факт, что много случаев, которые ранее были описаны среди ИИП как форма ЛИП, в настоящее время классифицированы в качестве клеточного (целлюлярного) гистологического подтипа НИП.

*Гистологический феномен ЛИП* включает плотные интерстициальные лимфоидно-клеточные инфильтраты, среди которых присутствуют как собственно лимфоциты, так и плазматические клетки, и гистиоциты в сочетании с гиперплазированными пневмоцитами II типа, а также с незначительным увеличением числа альвеолярных макрофагов. Межалвеолярные перегородки выражено инфильтрированы. Часто присутствуют лимфоидные фолликулы, включая фолликулы с отчетливыми светлыми герминативными центрами размножения, нередко можно обнаружить их непосредственную связь с исходной лимфатической системой легочной паренхимы (рис. 8, цв. вкладка 2). Могут присутствовать нарушения архитектоники паренхимы, включая её перестройку по типу "сотового" легкого, а также редкие не некротизирующие гранулемы. Кроме того, можно выявить незначительную внутриальвеолярную организацию и макрофагальную аккумуляцию.

*Гистологический дифференциальный диагноз (табл. 2)* ЛИП включает диффузную лимфоидную ги-

перплазию (гиперплазия бронхиальной мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани), узловую лимфоидную гиперплазию, лимфому (из мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани или типа малых лимфоцитов), а также некоторые подтипы пневмонии, НИП, гиперсенситивного пневмонита и ОБИП. При гистологическом определении ЛИП клиницисты должны исключить другие патологические состояния, которые могут сочетаться с гистологическими изменениями по типу ЛИП.

### **Обсуждение и дальнейшие перспективы исследований**

Последние исследования [18] показали, что по данным открытой биопсии легкого у больных с нормальным состоянием иммунной системы на фоне клиники диффузного паренхиматозного заболевания легких, пациенты с различными вариантами ИИП составляют достаточно представительную группу – 39,3%, тогда как 60,7% случаев морфологических верифицированных диагнозов включают специфические этиологические причины. Среди последних наиболее распространены инфекции, неопластические процессы и аутоиммунные заболевания. Необходимо отметить, что среди пациентов с клиникой ДПЗЛ и с нарушениями иммунитета не выявлено ни одного случая ИИП любого варианта.

Кроме того, появились некоторые публикации [7], связанные с изучением гистологических вариантов ИИП и их взаимоотношений. В частности, изучение РБ-ИЗЛ и ДИП из группы ИИП позволяет в настоящее время считать, что они представляют разные степени выраженности реакции легочной паренхимы на длительное воздействие сигаретного дыма, то есть, по существу, единую патологию [23]. Наиболее тяжелой по клиническому проявлению является ДИП. В отличие от пульмонального гистиоцитоза с клетками Ланхгерганса, при прекращении курения этих больных их клиничко-лабораторные патологические признаки не склонны к инволюции (саморазрешению). Длительное наблюдение пациентов с ДИП и РБ-ИЗЛ показывает, что им присуще относительно стабильное клиничское течение, хотя смертельные случаи могут наблюдаться только при ДИП-патологии. Нет убедительных данных о трансформации ДИП или РБ-ИЗЛ в ОБИП-вариант ИИП.

Взаимоотношения ОБИП и ДИП изучали A-L.A. Katzenstein и J.L. Myers [14]. Анализ результатов исследований показал, что часть из распространенных мнений о патогенезе этих вариантов ИИП неубедительна. В частности, предполагалось, что гиперцеллюлярность при ДИП в сравнении с ОБИП связана с гипотезой о ДИП как о ранней стадии развития ОБИП, а факт минимальных гистоморфологических различий между ДИП и ОБИП при аутопсии, по мнению ряда авторов, свидетельствовал в пользу того, что ДИП является особой формой ОБИП.

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение вопроса о прогностическом значении в отношении дальнейшего качества жизни и выживаемости в целом у пациентов с различными клиничко-морфологическими вариантами ИИП. В частности, Travis W.D. и соавт. [12] выяснили на значительном количестве материала, что среди пациентов с НИП лучший прогноз на-



блюдается у пациентов с целлюлярным подтипом НИП в сравнении с фиброзным подтипом НИП (характеристика 5-ти и 10-тилетней выживаемости). Пациенты с ОБИП имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с идиопатической НИП фиброзирующего подтипа [1,3,12]. Авторы установили, что ряд гистологических признаков, а именно, – проявления "сотового" легкого не менее чем на 60 % площади биоптата легкого, наличие жировых отложений в ткани плевры и признаки интерстициального воспаления не менее чем в 60 % площади срезов определяют более плохой прогноз течения заболевания. Выживаемость не коррелирует с полом пациентов. В случаях НИП фиброзирующего подтипа неблагоприятными прогностическими признаками выживания оказались наличие плеврального фиброза и костная метаплазия в паренхиме легкого. Половая принадлежность, курение и другие гистологические признаки не оказывают существенного влияния на течение заболевания. В целом, можно отметить, что, за исключением ДАП, именно два морфологических варианта ИИП: типичная ОБИП и фиброзирующий подтип НИП являются наиболее прогностически неблагоприятными в отношении выживаемости вариантами ИИП среди классифицируемых в настоящее время [19].

### Литература

1. Идиопатический фиброзирующий альвеолит как одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний / Ю.И. Феценко, В.К. Гаврисюк, Н.Е. Моногарова, А.И. Ячник // Укр. пульмонолог. журнал. - 2004. - №4. - С.5-11.
2. Феценко Ю.И., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // Укр. пульмонолог. журнал. - 2007. - № 2. - С.5-11.
3. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis / Z.D. Daniil, F.C. Gilchrist, A.G. Nicholson, et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - Vol. 160. - P.899-905.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2002. - Vol.165. - P.277-304.
5. Colby Th. V. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease / Modern Pathology. -2000. -Vol.13, №3. -P.343-358.
6. Dempsey O.J. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis - past, present and future // Respiratory medicine. - 2006. - Vol. 100. - P 1871 - 1885.
7. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease / J.H. Ryu, J.L. Myers, S.A. Capizzi et al. // Chest. - 2005. - Vol.127, №1. - P.178-184.
8. El-Zammar O.A., Katzenstein A-L.A. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review // Histopathology. - 2007. - Vol.50. - P.289-310.
9. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis / N. Engl. J. Med. - 2001. -Vol.345, №7. -P.517-525.
10. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias // K.R. Flaherty, W.D. Travis, Th.V. Colby, et al. / Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2001. -Vol.164. -P.1722-1727.
11. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia presenting with spontaneous hydropneumothorax and solitary pulmonary nodule / D.G. Yang, K.D. Kim, D.H. Shin, et al. // Respiriology. - 1999. - Vol.4. - P.267-270.
12. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns (survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia) / W.D. Travis, K. Matsui, J. Moss and V.J. Ferrans // Am. J. Surg. Pathol. -2000. -Vol.24, №1. -P.19-33.
13. Interstitial and vascular type V collagen morphologic disorganization in usual interstitial pneumonia / E.R. Parra, W.R. Teodoro, A.P.P. Velosa, et al. // J. Histochemistry & Cytochemistry - 2006. - Vol.54, №12. - P.1315-1325.
14. Katzenstein A-L. A., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -1998. -Vol.157. -P.1301-1315.
15. Martinez F.J. Idiopathic interstitial pneumonias. Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia // Proc. Am. Thorac. Soc. -2006. -Vol.3. -P.81-95.
16. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia / N. Enomoto, T. Suda, M. Kato // Chest. - 2006. - Vol.130, №1. - P.22-29.
17. Quigley M., Hansell D.M., Nicholson A.G. Interstitial lung disease - the new synergy between radiology and pathology / Histopathology. - 2006. - Vol.49. - P.334-342.
18. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients / Y-C. Lee, C-T. Wu, H-H. Hsu et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. - Vol.129, №5 - P.984-990.
19. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis / A.G. Nicholson, T.V. Colby, R.M. Dubois, et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2000. - Vol.162. - P.2213-2217.
20. The relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis / usual interstitial pneumonia / L. Tiitto, R. Bloigu, U. Heiskanen et al. // Thorax. - 2006. - Vol.61, №7. - P.1091-1095.
21. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia / L. Tiitto, U. Heiskanen, R. Bloigu, et al. // Chest. - 2005. - Vol.128. - P.2375-2380.
22. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis / D. Tansey, A.U. Wells, T.V. Colby, et al. // Histopathology. -2004. -Vol.44. -P.585-596.
23. Visscher D.W., Myers J.L. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2006. - Vol.3. - P.322-329.

Поступила 20.02.2008 г.

### Сведения об авторах:

**Лискина Ирина Валентиновна** – к.мед.н., с.н.с., старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Национального института фтизиатрии и пульмонологии АМН Украины, Киев;

**Моногарова Надежда Егоровна** – к.мед.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

### Адрес для переписки:

Лискина Ирина Валентиновна, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10, Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии АМНУ, лаборатория патоморфологии. Тел.: (044) 275-55-11. E-mail: morphol@ifp.kiev.ua