

А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

## Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия

ГУ НИИ пульмонологии Росздрава

A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova

## Diffuse alveolar lesion: etiology, pathogenesis, pathology

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, приводящий 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 бронхиолит с организующейся 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 острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В литературе существует множество названий этого синдрома, такие как: некардиальный отек легких, шоковое легкое, посттравматическая легочная недостаточность, травматическое влажное (мокрое) легкое, постперфузионная легочная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран взрослых, "вентиляционное" 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, вирусы — гриппа, герпеса, Ханта-вирус, аденовирус, цитомегаловирус, риккетсии;

2 — ингаляции: аммиак, NO<sub>2</sub>, гербициды, кислород, ZnCl<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, фосген;

3 — лекарственные препараты: — химиотерапевтические, амидорон, нитрофураны, пенициллины, 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, лейкоэмический клеточный лизис, системная красная волчанка, трансфузионная терапия, воздушная эмболия, уремия, кардиолегочный и перитонеально-венозный шунт;

9 — неизвестные причины, в частности острая интерстициальная пневмония — синдром 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 появлением 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 наблюдаются пролиферация альвеолоцитов II типа и 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  $\text{TNF-}\alpha$ , интерлейкины, различные липидные медиаторы [9].

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

### Патологическая анатомия ДАП

*G. Nash et al.* [11] впервые при описании ДАП у больных при токсическом действии кислорода при вентиляции выделили 2 стадии развития патологического процесса. 1-я стадия (ранняя, острая или экссудативная) захватывает 1-ю нед. после повреждения легочной ткани и характеризуется отеком (рис. 1) и наличием гиалиновых мембран (рис. 2). 2-я стадия ДАП (поздняя, пролиферативная или организующаяся) характеризуется преобладанием фиброза и развивается через 1–2 нед. после повреждения. При описании фаз процесса следует помнить, что отек захватывает первые 3 дня с пиком к концу 1-х сут. Гиалиновые мембраны впервые появляются с конца 1-х сут., достигают своего пика к 4–5-м сут. и могут сохраняться до 14 сут. Интерстициальное воспаление, как правило, начинается со 2-х сут., до-

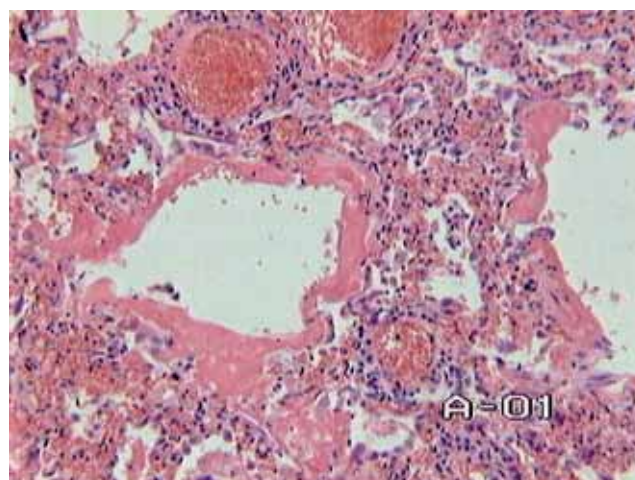


Рис. 2. Ранняя стадия ДАП: гиалиновые мембраны, полнокровие сосудов, кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

стигая своего максимума на 10–11-е сут. Интерстициальный фиброз начинается не ранее 3-х сут. и неуклонно нарастает в течение 2 нед. [2]. В то же время развитие процесса может останавливаться на любом временном промежутке или привести к смерти больного в 1-ю нед. 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 ч отек носит интерстициальный и внутриальвеолярный характер, могут иметь место кровоизлияния и скопления фибрина (рис. 3). Такие изменения довольно часто встречаются 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 фиб-

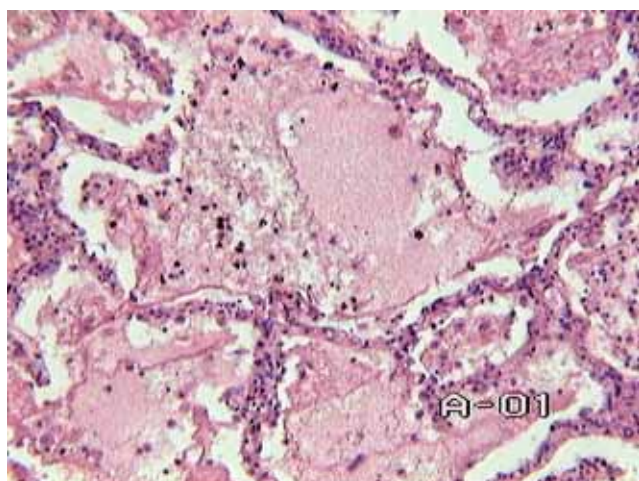


Рис. 1. Ранняя стадия ДАП: внутриальвеолярный отек с умеренным числом лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

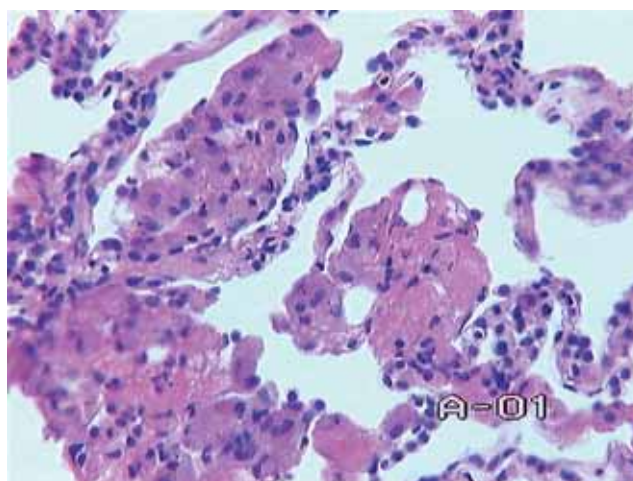


Рис. 3. Ранняя стадия ДАП: скопление фибрина в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$



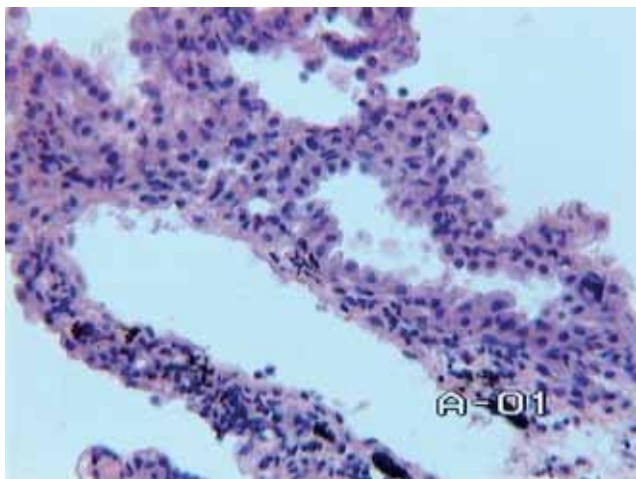


Рис. 4. Поздняя стадия ДАП: пролиферация альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

рина и клеточных обломков, повторяют контуры альвеол в сочетании с фибриноидным экссудатом в альвеолах с единичными клетками. При электронной микроскопии 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 1-й недели. В этот же период в капиллярах межальвеолярных перегородок и в мелких ветвях легочной артерии встречаются фибриновые тромбы разной степени организации. В последующем в течение 3–7 сут. от момента повреждения развивается гиперплазия альвеолоцитов 2-го 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 2-го 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 описаны преобладание пролиферации фибробластов, коллапс и изменение конфигурации альвеол [5]. Спадение альвеол, резпителизация и пролиферация альвеолоцитов 2-го 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 развиваются 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 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. Были описаны при иммуногистохимическом исследовании наличие в альвеолоцитах 2-го типа  $\text{TNF-}\alpha$ , а при электронной микроскопии — внутриклеточный отек, расширение эндоплазматического ретикулума, ламилярные тельца различных размеров [15]. Кроме того, наблюдается дифференцировка альвеолоцитов II типа в I 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 проявляющемся как ОРДС, 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 фи-

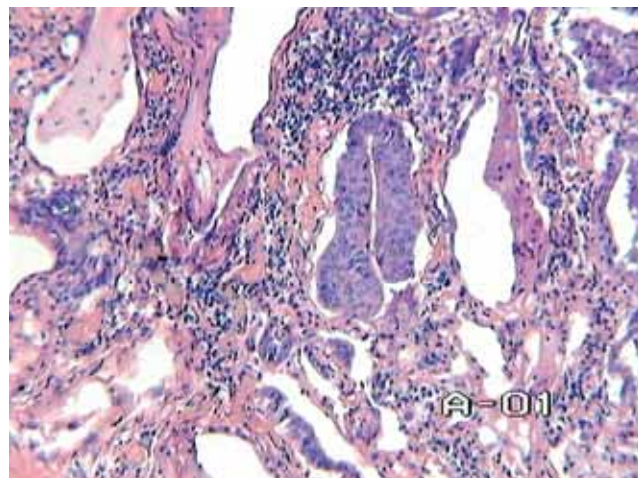


Рис. 5. Поздняя стадия ДАП: внутриальвеолярная плоскоклеточная метаплазия, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок с их утолщением. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

броза приводит к увеличению смертности. Однако не было обнаружено зависимости между морфологическими изменениями и степенью выраженности нарушений функций внешнего дыхания [18].

### Острая интерстициальная пневмония

Морфологические изменения, описанные при ДАП, сходны с изменениями, возникающими при острой интерстициальной пневмонии — одной из форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), или синдромом Хаммана—Рича (*ATS / ERS*, 2002), быстро прогрессирующего заболевания. С морфологической точки зрения, в основе этой формы ИИП лежат изменения, характерные для ДАП, однако при острой интерстициальной пневмонии (ОИП) одновременно могут иметь место обе стадии процесса, что связано со стремительным течением болезни. При этом термин "острая интерстициальная пневмония" используют для наблюдений с неизвестной этиологией. Клинически ОИП чаще развивается у лиц около 50 лет и не связана с курением, предположительно сочетается с респираторной вирусной инфекцией и, возможно, с сепсисом и шоком. Через несколько дней от начала заболевания происходит нарастание одышки, при рентгенологическом исследовании выявляются инфильтраты. При этом возникают озноб, миалгии и артралгии, лихорадка и недомогание. При гистологическом исследовании имеют место как экссудативная, так и организующаяся фазы ДАП, иногда могут быстро формироваться "соты". Поражение легких носит диффузный однообразный характер, организация фибрина в альвеолах и гиалиновые мембраны могут носить локальный и распространенный характер. При этом никогда не наблюдается гранулем, очагов некроза, пневмоний, абсцессов, скоплений нейтрофилов и эозинофилов.

Морфологические признаки ДАП встречаются при обострении другого варианта ИИП — обычной интерстициальной пневмонии [19]. При этом наряду с типичной морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии описывают признаки типичного ДАП без наличия гиалиновых мембран, фибробластических фокусов, организующейся пневмонии и капиллярных кровоизлияний [20]. В бронхоальвеолярном лаваже преобладают нейтрофилы [21]. Эти авторы приводят 5 наблюдений, где соотношение морфологических признаков ДАП к обычной интерстициальной пневмонии колеблется от 3 : 1 до 1 : 1,5. При этом ни в одном из представленных наблюдений не было инфекции или других причин, что побудило авторов считать появление ДАП обострением ИИП. Однако некоторые исследователи полагают, что появление морфологических признаков ДАП при ИИП связано с внутри- и внегочной инфекцией (6,5 %), тромбоэмболией легочной артерии (3,4 %), поражением сердца (14,4 %), центральным раком легкого (10,4 %), ишемической болезнью

сердца (9,5 %) и травмой [22]. Наше мнение совпадает с мнением *R. Dallari et al.* [23], что причиной развития ДАП при ИИП является обострение процесса, связанное с действием внешних факторов, прежде всего, с вирусной инфекцией. Эти же авторы сообщают, что ДАП локализуется чаще в верхней доле, а обычная интерстициальная — в нижней. При этом появление признаков ДАП резко ухудшает прогноз при ИИП и быстро приводит больных к смерти.

### Заключение

Морфологическая картина ДАП соответствует клиническим проявлениям ОРДС, который может возникать при различных заболеваниях легочной и внегочной 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 ИИП.

### Литература

1. 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.
2. Katzenstein A. In: Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3rd ed. Toronto: W.B. Saunders Company; 1997. ch. 2, 14—47.
3. Yardy A., Tomaszefski I., Yagan R., Klienerman I. Regional alveolar damage (RAD). A localized counterpart of diffuse alveolar damage. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 10.
4. 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. Respir. Dis.* 1992; 146: 419.
5. Katzenstein A.L.-A. Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia. An electron microscopic study. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 1015.
6. 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.
7. Kuhn C. Patterns of lung repair; a morphologist's view. *Chest* 1991; 99 (suppl.): 11s.
8. Kooy N.W., Royall I.A., Ye Y.Z. et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1250.
9. Repine Y.E. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466.
10. 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.
11. Nash G., Blennerhassett Y., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 368.
12. Takahashi T., Takahashi Y., Nio M. Remodeling of the alveolar structure in the paraguat lung of humans: a morphometric study. *Hum. Pathol.* 1994; 25: 702.

13. *Snow R., Davies P., Pontoppidan H. et al.* Pulmonary vascular remodeling in adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 887.
14. *Homma S., Jones R., Gvist 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.
15. *Nash J.R.G., McLaughlin P.J., Hoyle C., Roberts D.* Immunolocalization of tumor necrosis factor  $\alpha$  in lung tissue from patients dying with adult respiratory distress syndrome. *Histopathology* 1991; 19: 395.
16. *Kogan E.A., Dengin V.V., Jagues G. et al.* Idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) as a background for the lung cancer development. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 38): 479, P 3019.
17. *Greene R.* Adult respiratory distress syndrome: acute alveolar damage. *Radiology* 1987; 163: 57.
18. *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.
19. American Thoracic Society / European Respiratory Society. The international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
20. *Travis W.D., Colby T.V., Koss M.N., et al.* Non neoplastic disorders of the lower respiratory tract. In: West King D., ed. *Atlas of non tumor pathology*. Washington D.C.: American Registry of Pathology and Armed Forces, Institute of Pathology; 2002. 68–69.
21. *Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821–826.
22. *Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A., King T.E.* Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: cause and assessment. *Am. J. Med.* 1990; 4: 396–404.
23. *Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 792.

Поступила 17.05.05  
 © Черняев А.Л., Самсонова М.В., 2005  
 УДК 616.235-091/092