

НЕПУХЛИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ)

*Конспект лекції
для лікарів-інтернів, лікарів-патологоанатомів
та лікарів – судово-медичних гістологів*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Г. О. Сакал, І. В. Івахно, К. О. Остапчук

НЕПУХЛИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
(КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ)

Конспект лекції
для лікарів-інтернів, лікарів-патологоанатомів
та лікарів – судово-медичних гістологів

Харків
ХНМУ
2025

УДК 616.24-079.4-036-091(042.3)

C15

Затверджено Вченою радою ХНМУ.

Протокол № 17 від 25.12.2025.

Рецензенти:

І. І. Старченко – проф., д-р. мед. наук (Полтавський державний медичний університет).

О. С. Проценко – проф., д-р. мед. наук (Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна).

Сакал Г. О., Івахно І. В., Остапчук К. О.

C15 Непухлинні захворювання легень (клініко-морфологічні особливості) : конспект лекції для лікарів-інтернів, лікарів-патологоанатомів та лікарів – судово-медичних гістологів. Харків : ХНМУ, 2025. 38 с.

У конспекті лекції на сучасному науковому й педагогічному рівні викладено вчення про клініко-морфологічні особливості непухлинних захворювань легень. Розглянуті питання патологоанатомічної діагностики цих захворювань та їх ускладнень. Лекція пропонується для лікарів-інтернів, лікарів-патологоанатомів та лікарів – судово-медичних гістологів.

УДК 616.24-079.4-036-091(042.3)

© Харківський національний
медичний університет, 2025

© Сакал Г. О., Івахно І. В.,
Остапчук К. О., 2025

ЗМІСТ

Список термінів та скорочень	4
Вступ	6
Нормальна гістологія легень	6
Класифікація непухлинних захворювань легень	7
Бронхіальна астма	8
Хронічне обструктивне захворювання легень	9
Емфізема	10
Гранульоматозні захворювання легень	12
Туберкульозна гранульома	13
Нетуберкульозний мікобактеріоз	14
Саркоїдоз (хвороба Бека)	15
Некротизуючий саркоїдоподібний гранульоматоз	16
Бронхоцентричний гранульоматоз	17
Запальне захворювання кишечника (хвороба Крона)	18
Гіперсенситивний пневмоніт	18
Гранульоматозна хвороба легень, спричинена ліками	19
Hot Tub Lung	20
Бериліоз	20
Гранульоматоз із поліангіїтом	20
Еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом	21
Ревматоїдні вузлики	21
Гістіоцитоз із клітин Лангерганса	21
Гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень	22
Аспіраційна пневмонія	22
Хвороба Уїппла	23
Інтерстиціальні хвороби легень	24
Звичайна інтерстиціальна пневмонія (патерн)/ідіопатичний легеневий фіброз (діагноз)	25
Гостра інтерстиціальна пневмонія	25
Організуюча пневмонія	25
Неспецифічна інтерстиціальна пневмонія	26
Інтерстиціальні хвороби легень, пов'язані з палінням	26
Гіперсенситивна пневмонія	26
Гістіоцитоз із клітин Лангерганса	27
Синдром Гудпасчера	28
Ідіопатичний гемосидероз легень	29
Питання для підсумкового контролю	30
Відповіді	34
Література	34

Список термінів та скорочень

ATS/ERS	– American Thoracic Society/European Respiratory Society (Американське торакальне товариство / Європейське респіраторне товариство)
HTL	– «Hot Tub Lung» (гранульоматоз, спричинений NTM)
MAC	– Mycobacterium avium complex
NTM	– Нетуберкульозні мікобактерії (Nontuberculous Mycobacteria)
БАЛ	– Бронхоальвеолярний лаваж
БАМ	– Базальна мембрана альвеол
БМК	– Базальна мембрана клубочків (нирок)
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГІП	– Гостра інтерстиційна пневмонія
ГЛІХЛ	– Гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиційна хвороба легень
ГП (НР)	– Гіперсенситивний пневмоніт (екзогенний алергічний альвеоліт)
ГПА (GPA)	– Гранульоматоз з поліангіїтом (Гранульоматоз Вегенера)
ДАК	– Дифузна альвеолярна кровотеча
ДАУ	– Дифузне альвеолярне ушкодження
ДІП	– Десквамативна інтерстиційна пневмонія
ЕГПА	– Еозинофільний гранульоматоз з поліангіїтом (Синдром Чарг-Страусса)
ЗІП (UIP)	– Звичайна інтерстиційна пневмонія (Usual Interstitial Pneumonia)
ІГЛ	– Ідіопатичний гемосидероз легень
ІГХ	– Імуногістохімічне дослідження
ІІП	– Ідіопатичні інтерстиційні пневмонії
ІЛФ	– Ідіопатичний легеневий фіброз
ІФПК	– Інтерстиційний фіброз, пов'язаний з курінням
ІХЛ-РБ	– Інтерстиційна хвороба легень з респіраторним бронхіолітом
ІХС	– Ішемічна хвороба серця
КОП	– Криптогенна організуюча пневмонія
НІП (NSIP)	– Неспецифічна інтерстиційна пневмонія (Nonspecific Interstitial Pneumonia)
НСГ (NSG)	– Некротизуючий саркоїдоподібний гранульоматоз (Necrotizing Sarcoid-Like Granulomatosis)
ОП	– Організуюча пневмонія
ПЕТ	– Позитронно-емісійна томографія
ПЦР	– Полімеразна ланцюгова реакція
РА	– Ревматоїдний артрит
РБ	– Респіраторний бронхіоліт

СГ	– Синдром Гудпасчера
ХОЗЛ	– Хронічне обструктивне захворювання легень
ШПІГН	– Швидкопрогресуючий гломерулонефрит
ANCA	– Анти-нейтрофільні цитоплазматичні антитіла (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
CD1a	– Кластер диференціації 1a (маркер клітин Лангерганса)
CD207	– Лангерин (маркер клітин Лангерганса)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	– Т-лімфоцити-хелпери (CD4 ⁺) / Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8 ⁺)
CVID	– Синдром загального варіабельного імунодефіциту (Common Variable Immunodeficiency)
IFN-γ	– Інтерферон-гамма
IgG/IgA/IgM	– Імуноглобуліни G/A/M
IL-2	– Інтерлейкін-2
LCH	– Гістіоцитоз з клітин Лангерганса (Langerhans Cell Histiocytosis)
RNL	– Ревматоїдні вузли (Rheumatoid Nodules)
S-100	– Білок S-100 (маркер клітин Лангерганса)
TNF-α	– Фактор некрозу пухлин-альфа (Tumor Necrosis Factor-alpha)

ВСТУП

Непухлинні легеневі хвороби є одними з найпоширеніших захворювань в світі. За даними ВООЗ, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є третьою причиною смерті після ішемічної хвороби серця та інсульту, а інфекційні хвороби легень – четвертою. За останні десятиліття в розвинених країнах світу відзначається прогресуюче зростання рівня захворюваності на ХОЗЛ та інтерстиціальні захворювання легень, що зумовлено забрудненням довкілля, поширенням тютюнопаління і старінням населення.

Диференційна діагностика гранульоматозних, інтерстиціальних та інших захворювань легень, що часто характеризуються схожою морфологією, зазвичай є складною задачею для патологоанатомів. Для досягнення успіху необхідні не лише глибокі знання та досвід патоморфолога, але й колегіальний підхід, взаємодія з лікарями пульмонологами та хірургами, залучення таких діагностичних методів, як позитронно-емісійна томографія, проведення бронхоальвеолярного лаважу з наступним імуногістохімічним дослідженням клітин, а також мікробіологічними, серологічними, молекулярними та генетичними дослідженнями.

Метою даного конспекту лекції є привернення уваги курсантів до різноманіття гранульоматозних, інтерстиціальних та інших захворювань легень, опис ключових моментів патоморфологічних проявів різноманітних хвороб інфекційної та неінфекційної природи, а також визначення підходу до диференційної діагностики цих захворювань.

Наведені відомості складено для лікарів-патоморфологів, а також вони можуть бути корисними судово-медичним гістологам, сімейним лікарям, слухачам курсів удосконалення лікарів, викладачам.

НОРМАЛЬНА ГІСТОЛОГІЯ ЛЕГЕНЬ

Внутрішньолегеневі повітроносні шляхи представляє бронхіальне дерево, що складається з середніх, малих та термінальних бронхів (бронхіол).

Середні бронхи підрозділяються на сегментарні (10 у лівій та 11 у правій легені) та субсегментарні (2–5 мм у діаметрі). Вони мають багаторядний епітелій, що складається з війчастих, келихоподібних, базальних клітин та ендокриноцитів. Підслизова основа знаходиться поміж хрящами, фіброзно-хрящова основа представлена дрібними острівцями еластичного хряща. Малі бронхи мають діаметр 1–2 мм, епітелій дворядний, підслизова основа, залози та хрящ відсутні.

Респіраторний відділ складається з респіраторних бронхіол, альвеолярних ходів, альвеолярних мішечків та власне альвеол.

Респіраторні (термінальні) бронхіоли позбавлені келихоподібних клітин, мають війчасті, базальні й ендокринні клітини, секреторні клітини Клара, безвійчасті та мікрроворсинчасті (облямовані) клітини. М'язова пластинка слизової

може містити окремі пучки міоцитів. Альвеоли мають одношаровий плоский епітелій, що представлений двома типами клітин: альвеолоцитами 1-го типу (респіраторні епітеліоцити) та 2-го типу (секреторні епітеліоцити, які формують сурфактантний комплекс). Міжальвеолярна септа складається з пухкої сполучної тканини. Септа дуже тонка, так що капіляр контактує одночасно з сусідніми альвеолами. До неепітеліальних клітин альвеоли відносяться ліпофібробласти, макрофаги, плазматичні та тучні клітини.

Легені складаються з часток, сегментів, часточок та ацинусів. Часточкою (або системою часточкового бронха) є територія розгалуження малого бронха, що містить термінальні бронхіоли з їх розгалуженнями, оточена плеврою та/або венозною септою. На одну часточку припадає 3–7 термінальних бронхіол. Часточка нагадує за формою піраміду 2–3 см у діаметрі, через вершину якої проходить внутрішньочасточковий бронх, що віддає термінальні бронхіоли. Кожна часточка містить по 3–6 ацинусів, що починаються на рівні термінальних бронхіол. Термінальні бронхіоли є гілками бронхіального дерева менше 0,5 мм у діаметрі. Стінка бронхіоли містить слизову зі власною пластинкою, м'язовий шар та сполучнотканинну оболонку. Бронхіоли з усіх сторін прикріплюються до еластичної тканини альвеол, що забезпечує їх розтяг по всьому колу та перешкоджає спаданню на вдиху. Ацинус не виявляється макроскопічно, а для візуалізації потребує 3-кратного збільшення, він має конусоподібну форму, складається із трьох генерацій респіраторних бронхіол з їх гілками альвеолярних ходів, мішечків та альвеол.

Кровопостачання відбувається за рахунок гілок бронхіальних артерій, що формують капіляри бронхів і легеневої паренхіми, та гілок легеневої артерії, що формують капіляри альвеол. На рівні артеріол та венул система бронхіальних судин, яка містить артеріальну кров, та система малого кола кровообігу, яка містить венозну кров, анастомозують один з одним.

КЛАСИФІКАЦІЯ НЕПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Залежно від рівня ураження дихальної системи відокремлюють наступне:

- захворювання повітроносних шляхів: астма, ХОЗЛ, хронічний бронхіт та емфізема (які є формами ХОЗЛ), гострий бронхіт, кістозний фіброз;
- захворювання респіраторних відділів легень: пневмонія, туберкульоз, емфізема, набряк легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмокониоз;
- захворювання з ураженням інтерстиція: інтерстиціальні захворювання легень.

Згідно з класифікацією ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) від 2013 р., існують такі варіанти ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній:

- ідіопатичний легеневий фіброз (морфологічно звичайна інтерстиціальна пневмонія);

- неспецифічна інтерстиціальна пневмонія (морфологічно неспецифічна інтерстиціальна пневмонія);
- інтерстиціальна хвороба легень з респіраторним бронхіолітом (морфологічно респіраторний бронхіоліт);
- десквамативна інтерстиціальна пневмонія (морфологічно десквамативна інтерстиціальна пневмонія);
- гостра інтерстиціальна пневмонія (морфологічно дифузне альвеолярне ураження);
- криптогенна організуюча пневмонія (морфологічно організуюча пневмонія);
- лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія (морфологічно лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія).

Окрім ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, до захворювань з ураженням інтерстиція відносяться саркоїдоз, при системних васкулітах – гранульоматоз Вегенера, мікроскопічний поліартеріт, хвороба Беркітта, некротизуючий саркоїдний васкуліт, лімфоматоїдний ангіт; геморагічні захворювання – синдром Гудпасчера, ідіопатичний гемосидероз легень; інші захворювання – хвороби накопичення, нейрофіброматоз, лімфангіоміоматоз; захворювання з ураженням кровоносних судин: легенева гіпертензія, гранульоматоз Вегенера, синдром Чарга–Стросса.

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Бронхіальна астма – це хронічне рецидивуюче запальне захворювання повітроносних шляхів, що супроводжується зворотною бронхіальною обструкцією, клінічно проявляється періодичними нападами задухи або астматичним статусом внаслідок бронхоспазму з ознаками запалення, набряку дихальних шляхів та гіперсекреції слизу і перекриттям їх просвіту слизовими пробками. Внаслідок тривалого перебігу розвивається ремоделювання стінки бронхів, що має незворотний характер і визначає прогресування хвороби.

Макроскопічні зміни – легені збільшені в об'ємі, надуті, не спадають при розтині (через емфізему). Поверхня блідо-рожева, блискуча, межі між частками згладжені. На розрізі – гіперповітряність, збідненість кров'ю, іноді виявляються ділянки ателектазів або емфізематозного розширення альвеол. Просвіти середніх і дрібних бронхів часто заповнені в'язким слизом, що іноді формує слизові пробки. У тяжких випадках (при астматичному статусі) – множинні ділянки обструкції бронхів слизовими пробками, що можуть бути зліпками бронхів (т. зв. «спіралі Куршмана»).

Мікроскопічна картина

А. Зміни в слизовій оболонці бронхів – дифузне хронічне запалення з переважанням еозинофілів, тучних клітин, лімфоцитів (переважно Th2) і макрофагів.

Виражений набряк слизової оболонки та підслизової основи. Гіперплазія келихоподібних клітин і метаплазія епітелію бронхів у слизопродукуючий тип, що зумовлює гіперсекрецію слизу. Десквамація епітелію – у просвіті бронха часто трапляються злушені клітини циліндричного епітелію. У слизових пробках можна виявити спіралі Куршмана – згорнуті слизові тяжі з десквамованими клітинами епітелію. Кристали Шарко–Лейдена – блискучі, ромбоподібні утворення, що складаються з білкових продуктів розпаду еозинофілів (основного білка гранул).

Б. Судинні та підслизові зміни – розширення капілярів і венул, стаз крові, множинні мікрогеморагії, підвищена проникність судин, що сприяє набряку слизової. Гіперплазія гладеньких м'язів бронхів, що є морфологічною основою бронхоспазму. Гіпертрофія і гіперплазія слизових залоз (особливо в середніх бронхах), які збільшують продукцію слизу. Потовщення базальної мембрани епітелію внаслідок відкладання колагену III типу та фібронектину – один із ранніх морфологічних проявів ремоделювання дихальних шляхів.

В. Зміни в стінці бронха (ремоделювання) – при тривалому перебігу астми формуються незворотні структурні зміни: потовщення стінки бронха за рахунок фіброзу підслизової оболонки, гіпертрофія гладком'язового шару (м'язові волокна збільшуються і проліферують), гіперплазія судин мікроциркуляторного русла, перибронхіальний фіброз із відкладанням колагену в міжм'язовому прошарку. Внаслідок цих змін – зменшення просвіту бронхів і стійке порушення вентиляції.

Вторинні зміни в легеневій паренхімі: *вторинна емфізема* (особливо в передніх сегментах верхніх часток) внаслідок утрудненого видиху. *Ателектази* у ділянках бронхіальної обструкції слизовими пробками. При тривалому перебігу – *легенева гіпертензія та гіпертрофія правого шлуночка* (легеневе серце).

Морфологічні прояви в різні періоди захворювання

Під час нападу – виражений набряк, спазм бронхіол, гіперсекреція слизу, часткові ателектази. *Після нападу* – наявність слизових пробок, еозинофільна інфільтрація, спіралі Куршмана та кристали Шарко–Лейдена. *У хронічній стадії* домінує ремоделювання бронхіальної стінки, гіпертрофія гладеньких м'язів, гіперплазія залоз, фіброз. *Морфологічні зміни* при бронхіальній астмі відображають взаємодію імунзапальних (IgE-опосередкованих) і неспецифічних реакцій. Рецидивуюче запалення призводить до стійкої гіперреактивності бронхів, ремоделювання їхньої стінки, прогресуючого обмеження повітряного потоку. Саме *ремоделювання бронхіальної стінки* визначає хронічний і часто незворотний перебіг захворювання навіть за відсутності гострих нападів.

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це прогресуюче, переважно незворотне обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах, зумовлене хронічним запаленням бронхів, ремоделюванням бронхіальної стінки,

емфіземою та фіброзом дрібних дихальних шляхів. Морфологічно ХОЗЛ поєднує ознаки хронічного бронхіту та емфіземи легень, які різною мірою переважають у кожного пацієнта.

Існує декілька механізмів, що лежать в основі розвитку ХОЗЛ. Так, ключову роль грає дисбаланс між прозапальними протеолітичними ферментами (перш за все сериновими) і металопротеїнази, та антипротеолітичною активністю легень, що інгібує протеази. Цей дисбаланс внаслідок потрапляння оксидантів з навколишнього середовища викликає пошкодження альвеолярних стінок і розвиток емфіземи легень. В основі іншої теорії лежить порушення гомеостатичного захисту та процесів тканинної репарації. Так, активовані палінням цигарок каспази, серамід чи оксидативний стрес призводять до індукції апоптозу, загибелі клітин та втрати цілісності альвеолярної стінки. Ця теорія також враховує дискутабельні питання аутоімунних процесів у виникненні центроацинарної та панацінарної емфіземи.

Макроскопічні зміни: легені збільшені, бліді, еластичність знижена, не спадають при розтині. Грудна клітка набуває «діжкоподібного» вигляду через гіперповітряність легеневої тканини. На розрізі тканина сухувата, з вираженими ділянками розширення альвеол і стоншенням міжальвеолярних перегородок. У разі переважання бронхітичного компонента – слизу у просвітах бронхів, потовщення стінок дрібних бронхів, іноді бронхоектази. У разі переважання емфіземи – великі повітряні простори (були) > 1 см у діаметрі, які можуть зливатися.

Мікроскопічна картина при хронічному бронхіті має морфологічну основу, а саме персистуюче хронічне запалення слизової оболонки бронхів. *Гіперплазія слизових залоз* у стінці бронхів (збільшення співвідношення товщини залоз до товщини стінки бронха – індекс Ріда $> 0,5$). *Гіперплазія і метаплазія келихоподібних клітин* – посилене утворення слизу. *Інфільтрація слизової і підслизової* лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами та нейтрофілами. *Десквамация епітелію*, ділянки плоскоклітинної метаплазії циліндричного епітелію. Фіброз підслизового шару та гіпертрофія гладком'язових волокон, що зменшують просвіт бронхів. *Перибронхіальний склероз* – хронічне ремоделювання з облітерацією дрібних бронхіол. **Мікроскопічні наслідки:** порушення кліренсу слизу $\rightarrow$ закупорка дрібних бронхів $\rightarrow$ розвиток ателектазів і вторинної інфекції.

ЕМФІЗЕМА

Емфізема – це патологічне розширення повітряних просторів дистальніше термінальних бронхіол із руйнуванням альвеолярних стінок без значного фіброзу. Вона може бути *первинною (ідіопатичною)* або *вторинною*, часто є складовою ХОЗЛ. Основою патогенезу є дисбаланс між протеазами і антипротеазами (особливо за умови дефіциту α_1 -антитрипсину), окислювальний стрес і хронічне запалення.

Існують три типові морфологічні форми емфіземи:

1) *центрилобулярна (центріацінарна)* – переважно у курців, найбільш виражена у верхніх частках, уражаються центральні частини часточок (навколо респіраторних бронхіол);

2) *панацінарна* – дифузне ураження ацинуса (характерна для дефіциту α_1 -антитрипсину), більше у нижніх частках;

3) *перипериферальна (періацінарна)* – у субплевральних зонах, може призводити до розривів альвеол і формування бул.

Макроскопічні зміни: легені збільшені в об'ємі, надуті, блідо-рожеві, зниженого тону, не спадають при розтині. Поверхня гладенька або з ділянками бул (повітряних міхурів), особливо під плеврою. Краї легень заокруглені, плевра стоншена, іноді видно великі субплевральні повітряні простори (були). На розрізі – дещо суха, світло-рожева тканина з вираженими ділянками повітряності, зменшенням кількості судин і пружності. Вага легень зменшена (через втрату паренхіми). При бульозній емфіземі – повітряні порожнини понад 1 см у діаметрі, що можуть зливатися й займати великі ділянки легені.

Мікроскопічно: розширення альвеолярних просторів, витончення та розрив міжальвеолярних перегородок. Зменшення кількості капілярів, що зумовлює гіпоксію. Зменшення площі дихальної поверхні. Альвеолярні стінки іноді містять макрофаги з пігментом (антракоз) і залишки еластичних волокон. У субплевральних ділянках – великі були, які можуть розриватися → спонтанний пневмоторакс.

Малобронхіоліт і облітеруючі зміни дрібних дихальних шляхів. Звуження просвіту бронхіол унаслідок гіпертрофії гладеньких м'язів, фіброзу стінки і запальної інфільтрації. Потовщення базальної мембрани, облітерація просвіту слизом або грануляційною тканиною. Ці зміни – морфологічна основа обструкції повітряного потоку.

Бульозна емфізема характеризується формуванням великих повітряних міхурів (бул) від 1 до кількох сантиметрів у діаметрі, переважно субплевально. Стінка були – залишки розірваних альвеолярних перегородок, тонкі, блискучі. При розриві були може виникнути спонтанний пневмоторакс. Часто поєднується з іншими формами емфіземи або фіброзними процесами.

Вторинна емфізема розвивається дистально від зони бронхіальної обструкції (наприклад, при бронхіті, бронхіоліті, пухлинах). Морфологічно характеризується перерозтягненням альвеол унаслідок підвищеного тиску повітря, гіпертрофією міжальвеолярних перегородок і розривами. Часто асиметрична, обмежена однією часткою чи сегментом.

Супутні морфологічні зміни: легенева гіпертензія через втрату капілярної мережі й гіпоксичну вазоконстрикцію. *Гіпертрофія та дилатація правого*

шлуночка – формування хронічного легеневого серця (*cor pulmonale chronicum*).
Вторинна інфекція (бактеріальна, іноді гнійна бронхопневмонія). У пізніх стадіях – гіпоксія, ціаноз, поліцитемія.

ГРАНУЛЬОМАТОЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Гранульоматозні захворювання легень – це група патологічних процесів, у яких основною морфологічною ознакою є формування гранульом – вогнищевих скупчень клітин макрофагального ряду (епітеліоїдних, гігантських клітин, лімфоцитів), що виникають у відповідь на персистенцію мікроорганізмів, інертних частинок чи аутоімунне запалення. Такі зміни характерні для туберкульозу, саркоїдозу, грибкових інфекцій, гранульоматозу з поліангіїтом, бериліозу, силікозу тощо.

Морфологічно розрізняють гранульоми:

- з некрозом (казеозні, гнійні, фібриноїдні);
- без некрозу (саркоїдоподібні, імунні).

Серед гранульоматозних захворювань легень диференційну діагностику передусім слід проводити між:

- інфекційними захворюваннями – туберкульозом (мікобактеріозом);
- грибковими ураженнями, викликаними *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces* та *Aspergillus*;
- іншими інфекційними захворюваннями, такими як сифіліс, хвороба Хансена (лепра), туляремія, хвороба котячої подряпини, хвороба Уіппла;
- паразитарними інвазіями.

Також, з іншого боку, диференційну діагностику проводять:

- з неінфекційними процесами, пов'язаними з такими запаленнями, як саркоїдоз, некротизуючий саркоїдозний гранульоматоз, бронхоцентричний гранульоматоз, запальне захворювання кишечника (bowel disease);
- із зовнішніми факторами та токсинами, що включають гіперсенситивний пневмоніт, викликаний прийомом деяких ліків (тамоксифен, інтерферон інфліксимаб, мезаломін та ін.);
- із такими захворюваннями, як hot tub lung, бериліоз, тальковий гранульоматоз, а також реакцією на чужорідне тіло;
- при васкулітах із гранульоматозним поліангіїтом, еозинофільним гранульоматозом із поліангіїтом;
- при аутоімунних хворобах (ревматоїдні вузлики);
- із такими злоякісними новоутвореннями, як саркоїдоподібне захворювання, лімфоматоїдний гранульоматоз та ін.;
- із гістіоцитозом з клітин Лангерганса, гранульоматозно-лімфоцитарною

ІХЛ.

Таким чином, гранульоматозні захворювання легень – це гетерогенна група захворювань, що часто характеризуються схожою морфологією. Гранульоми самі по собі є неспецифічним патоморфологічним критерієм того чи іншого захворювання. Серед методів діагностики часто необхідно долучати позитронно-емісійну томографію, генетичні дослідження.

Макроскопічні зміни. Множинні вогнища ущільнення в легеневій тканині, найчастіше у верхніх частках. Вони можуть бути дрібними сіруватими вузликами (1–5 мм) або більшими, з тенденцією до злиття. У разі казеозного некрозу – жовтувато-сірі, сухі, крихкі ділянки (вогнища туберкульозу, мікози). При саркоїдоз – щільні сіруваті гранульоми без некрозу. При прогресуванні – злиття вузликів, рубцювання, каверноутворення або фіброз. На плеврі – спайки, вузлики, фіброзні потовщення.

Мікроскопічна картина. Класична структура гранульоми є наступною. *Центр* – зона некрозу або антигенної стимуляції. Навколо центру – епітеліоїдні клітини (диференційовані макрофаги з еозинофільною цитоплазмою), серед них гігантські клітини типу Пирогова–Лангханса з ядрами, розташованими по периферії у вигляді підкови (типово для туберкульозу, саркоїдозу); чужорідних тіл – з ядрами, розкиданими хаотично (при аспіраційних, пневмокониотичних гранульомах). *Периферійна зона* – лімфоцити (переважно CD4⁺ Т-клітини), поодинокі плазмодити. *Зовнішній шар* – фібробласти та колагенові волокна, які з часом формують фіброзну капсулу.

ТУБЕРКУЛЬОЗНА ГРАНУЛЬОМА

Туберкульозна гранульома (туберкул) – це специфічний тип гранульоматозного запалення, який є морфологічним субстратом туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Її формування відображає гіперчутливість сповільненого типу (IV типу за Кумбсом і Джеллом) у відповідь на персистенцію мікобактерій у тканині. Основою процесу є взаємодія макрофагів, Т-лімфоцитів і цитокінів (зокрема, інтерферону- γ), що призводить до активації макрофагів, їх епітеліоїдної трансформації і формування багатоядерних гігантських клітин.

Морфогенез. Процес утворення туберкульозної гранульоми має наступні послідовні стадії:

- *інфільтрація* – накопичення макрофагів і лімфоцитів навколо мікобактерій;
- *епітеліоїдна трансформація* – під дією IFN- γ макрофаги перетворюються на епітеліоїдні клітини;
- *формування гігантських клітин (типу Пирогова – Лангханса)* шляхом злиття епітеліоїдних клітин;
- *казеозна некротизація* в центрі гранульоми внаслідок гіпоксії, токсичної дії мікобактерій і цитокінів;

– *організація та фіброз* – на периферії гранульоми формується сполучнотканинна капсула.

Існує гістохімічний метод виявлення мікобактерій, а саме забарвлення за Цілем–Нільсеном та аураміном/родаміном, останній реагент є флуоресцентною сумішшю. Вважається, що забарвлення аураміном/родаміном є більш чутливим (80 та 60 % відповідно), але менш специфічним (специфічність 84 та 98 % відповідно) порівняно з методом за Цілем–Нільсеном. Виявлення мікобактерій потребує визначення, чи є вони туберкульозними. Надійними методами диференціювання цих мікобактерій є мікробіологічне культивування та ПЦР.

НЕТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ МІКОБАКТЕРІОЗ

Нетуберкульозний мікобактеріоз (НТМ) – це хронічні інфекційно-запальні захворювання легень, спричинені атиповими нетуберкульозними мікобактеріями (NTM-мікобактеріями), що морфологічно нагадують туберкульоз, але мають іншу етіологію, клінічний перебіг і реактивність тканин. Збудниками є представники роду *Mycobacterium*, відмінні від *M. tuberculosis complex* та *M. Leprae*, зокрема *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* тощо. Ці мікобактерії є умовно-патогенними, часто мешкають у воді, ґрунті, на поверхнях і можуть спричиняти хворобу у осіб з імунodefіцитом або хронічними захворюваннями легень (ХОЗЛ, бронхоектазії, кістозний фіброз).

Патогенез і особливості імунної відповіді. Нетуберкульозні мікобактерії маловірулентні, але персистують у макрофагах. Формується хронічне грануломатозне запалення за IV типом гіперчутливості, проте менш виражене, ніж при туберкульозі. Ураження часто локалізовані, повільно прогресують, рідше супроводжуються вираженим казеозом. При вираженому імунodefіциті (наприклад, СНІД) інфекція набуває дисемінованого характеру.

Макроскопічна характеристика. У легенях виявляються множинні дрібні вузлики (гранульоми) сірувато-білого кольору, переважно у верхніх і середніх частках. У центрі вузлів може бути дрібновогнищевий некроз або гнійно-некротичний розпад. При прогресуванні гранульоми зливаються з утворенням порожнин, схожих на каверни, але з гладенькими, менш фіброзними стінками. Хронічну форму супроводжують рубцево-фіброзні ділянки, деформація бронхів, розвиток бронхоектазів. У деяких випадках – інфільтративно-вузликові зміни типу бронхопневмонії без вираженої некротизації.

Мікроскопічна характеристика гранульоми складається з епітеліоїдних клітин, макрофагів, поодиноких гігантських клітин типу Пирогова–Лангханса або сторонніх тіл. Казеозний некроз відсутній або слабо виражений. Часто пере-

важають некротизуючі або гнійно-гранульоматозні вогнища. У центрі – зона мікро-некрозу чи гнійного розпаду, по периферії – лімфоцити та фібробласти. На відміну від туберкульозу, структура гранульоми може бути неправильною, розмитою.

Мікроскопічні зміни бронхів і альвеол: Хронічний бронхіт або бронхіоліт з лімфоцитарною інфільтрацією. Гіперплазія бронхіального епітелію, іноді метаплазія. У просвітах бронхів – гнійний або слизово-гнійний ексудат. У стінках альвеол – дифузна інфільтрація макрофагами, плазмоцитами, лімфоцитами, з ділянками мікронекрозу. При виявленні збудника у цитоплазмі макрофагів і міжклітинно спостерігаються кислотостійкі палички, яких виявляють за допомогою фарбування за Цілем–Нільсеном або аурамін-родамінним методом. На відміну від *M. tuberculosis*, нетуберкульозні мікобактерії рясніше накопичуються в тканині і менш патогенні для оточуючих клітин.

САРКОЇДОЗ (ХВОРОБА БЕКА)

Саркоїдоз (хвороба Бека) – це системне гранульоматозне захворювання невідомої етіології, що характеризується утворенням неказеозних епітеліоїдно-клітинних гранулом у легенях, лімфатичних вузлах, шкірі, печінці, селезінці, очах та інших органах. Найчастіше уражаються легені та внутрішньогрудні лімфатичні вузли (до 90 % випадків). Захворювання має імунзапальний характер і розвивається у генетично схильних осіб як відповідь на дію невстановлених антигенів (інфекційних або неінфекційних), що викликають гіперчутливість уповільненого типу (ГЧТ IV типу). Патогенетично антигенна стимуляція макрофагів та Т-лімфоцитів (переважно CD4⁺). Ініціація реакції невідомими агентами (*Mycobacterium*, *Propionibacterium*, віруси, пил кремнію, берилій, органічні частинки). Активація макрофагів → перетворення їх на епітеліоїдні клітини та утворення багатоядерних гігантських клітин. Продукція цитокінів (IL-2, IFN-γ, TNF-α), які підтримують гранульоматозне запалення. Формується неказеозна епітеліоїдна гранулома. Надалі можливий розвиток фіброзу легеневої тканини з порушенням дифузійної здатності легень.

Макроскопічна характеристика. Легені збільшені, щільні, мають дрібно-вузлову структуру («мускатний вигляд»). Вузлики (гранульоми) розташовані переважно в міжальвеолярних перегородках, навколо бронхів і судин. Часто поєднуються зі збільшенням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (білатеральна гілярна лімфаденопатія). У пізніх стадіях – фіброз, емфізема, деформація бронхів.

Мікроскопічна характеристика. Центральна зона саркоїдної гранульоми складається з епітеліоїдних клітин, що походять із активованих макрофагів. Містить гігантські клітини типу Пирогова–Лангханса або сторонніх тіл. Некроз відсутній – це ключова діагностична ознака саркоїдної гранульоми. У цитоплазмі

гігантських клітин часто виявляють тільця Шаумана – ламіновані кальцієво-протеїнові включення, тільця астероїдні – зіркоподібні білкові структури. У периферичній зоні скупчення лімфоцитів (переважно CD4⁺), плазматичних клітин, фібробластів. У хронічних гранульомах – фіброзна капсула, яка поступово оточує гранульому, що свідчить про організацію процесу. Особливою ознакою є те, що гранульоми щільно розташовані, іноді зливаються у конгломерати. В окремих випадках у центрі можуть з'являтися гіаліноз або помірний некроз, але казеозного розпаду не буває (що відрізняє від туберкульозу). *Гістологічно* саркоїдоз підтверджують за допомогою біопсії легеневої тканини або лімфатичних вузлів. Для диференціації використовують фарбування на кислотостійкі бактерії (Ціля–Нільсена), PAS-реакцію, сріблення за Гоморі – усі вони негативні при саркоїдозі. Імуногістохімічно – CD4⁺ у гранульомах, CD8⁺ у периферичній зоні. Також у діагностиці саркоїдозу застосовують ендобронхіальну трансbronхіальну тонкогловку аспіраційну біопсію, трансbronхіальну кріобіопсію, позитронно-емісійну томографію, генетичне дослідження.

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ САРКОЇДОПОДІБНИЙ ГРАНУЛЬОМАТОЗ

Некротизуючий саркоїдоподібний гранульоматоз (Necrotizing Sarcoid-Like Granulomatosis, NSG) – рідкісне ідіопатичне гранульоматозне захворювання легень, яке поєднує морфологічні ознаки саркоїдозу (неказеозні епітеліоїдно-клітинні гранульоми) з некрозом і гранульоматозним васкулітом. Розглядають його як варіант або перехідну форму між саркоїдозом і гранульоматозом Вегенера (гранульоматозом із поліангіїтом), що характеризується комбінацією гранульоматозного запалення, некрозу та ураження судин. Етіологія даного захворювання не встановлена, передбачається імунозапальна природа із залученням реакцій гіперчутливості IV типу. Потенційними тригерами можуть бути інгаляційні антигени, інфекційні агенти (*Mycobacterium*, *Propionibacterium*, віруси) або аутоімунні механізми. Патогенез включає активацію альвеолярних макрофагів та Т-лімфоцитів (CD4⁺); формування саркоїдоподібних гранульом; васкуліт дрібних і середніх судин, що призводить до ішемічного некрозу навколишньої легеневої тканини.

При *макроскопічному* дослідженні характерні ураження зазвичай множинні, вузлуваті, розташовані переважно в легеневій паренхімі вздовж судинно-bronхіальних пучків. Вузли сірувато-білі, щільні, від кількох міліметрів до 2 см у діаметрі. При розрізі – центральні ділянки некрозу, оточені щільними гранульоматозними структурами. Іноді вузлики можуть зливатися, утворюючи псевдотумороподібні маси. У пізніх стадіях – фіброзування з деформацією бронхів і судин.

Мікроскопічно гранульоматозний компонент має вміст епітеліоїдних гранульом типу саркоїдних – щільні, округлі, без вираженого периферичного запалення. Містять епітеліоїдні клітини, гігантські клітини типу Пирогова–Лангханса, лімфоцити та плазмоцити. У цитоплазмі гігантських клітин іноді трапляються тільця Шаумана або астероїдні включення, як при саркоїдозі. У центрі гранульом або в прилеглій легеневої тканині – зони коагуляційного або мікроказеозного некрозу. Некроз не такий грубий, як при туберкульозі, має плавні межі та відсутність кислотостійких бактерій. Вважається наслідком ішемічного ураження через васкуліт. Виявляється гранульоматозне запалення стінок дрібних і середніх артерій та вен. У стінках судин – інфільтрація епітеліоїдними клітинами, лімфоцитами, плазмоцитами, деструкція еластичних волокон, фібриноїдні зміни. Просвіт судин може бути частково або повністю обтурований тромбами. *Васкуліт* – ключова відмінна ознака NSG від звичайного саркоїдозу. Навколо гранульом – зони організованого фіброзу. Альвеолярні перегородки потовщені, інфільтровані лімфоцитами, макрофагами. Іноді відзначається гіалінізація і перибронхіальний фіброз.

Для встановлення діагнозу слід ретельно виключити інші захворювання: саркоїдоз – без великого васкуліту та некрозів, гранульоматоз з поліангіїтом – без саркоїдоподібних гранульом. Інфекційні захворювання з гранульоматозною реакцією можуть також супроводжуватися васкулітом, некротичною реакцією та саркоїдоподібними гранульомами (виключення мікробіологічними та іншими сучасними методами діагностики).

БРОНХОЦЕНТРИЧНИЙ ГРАНУЛЬОМАТОЗ

Бронхоцентричний гранульоматоз – це рідкісне запальне ураження легень, яке морфологічно характеризується некротизуючим гранульоматозним процесом, що має виражену схильність до центрів бронхів і бронхіол. Це ураження розглядають як морфологічний синдром, який може супроводжувати різні захворювання, найчастіше алергічний бронхолегеневий аспергільоз, васкуліти, ревматоїдний артрит, гранульоматоз із поліангіїтом (Вегенера) чи інші гіперчутливі реакції.

Морфологічна характеристика ураження зазвичай має чітку локалізацію навколо бронхів і бронхіол. У їх стінках та перибронхіальній зоні визначаються *гранульоми* – скупчення епітеліоїдних клітин, макрофагів, гігантських клітин типу Лангханса або сторонніх тіл. *Некроз* у центрі гранульоми частіше коагуляційний або фібриноїдний, іноді з ознаками васкулітів дрібних судин. *Деструкція стінки* бронха або бронхіоли з переходом запалення на прилеглу паренхіму. *Перибронхіальний інфільтрат*, який складається з лімфоцитів, плазматичних клітин, еозинофілів. Іноді спостерігаються ознаки алергічної реакції з відкладанням імунних комплексів. У разі грибової етіології (зокрема, *Aspergillus*

fumigatus) у некротичних масах виявляють гіфи грибів, оточені гранульоматозною реакцією.

Основним механізмом є гіперчутливість уповільненого типу у відповідь на інгаляційні антигени (частіше грибові), що спричиняє локальну імунзапальну реакцію з формуванням гранульом і деструкцією бронхіол. Може поєднуватися з імунотоксичним ушкодженням судин, що зумовлює некроз і васкуліт.

Макроскопічно у легеневій тканині виявляються вогнища 0,5–3 см у діаметрі, жовтувато-сірі, щільні, іноді з центральним некрозом. Вони часто розташовані субплеврально або в середніх зонах легень і мають зв'язок із бронхами. Бронхоцентричний гранульоматоз є морфологічним еквівалентом реакції гіперчутливості дихальних шляхів і може ускладнювати перебіг алергічного бронхолегеневого аспергільозу, хронічного бронхіту, астми чи системних васкулітів. Клінічно проявляється кашлем, задишкою, іноді кровохарканням. На рентгенограмі визначаються вогнищеві тіні, які можуть симулювати туберкульоз чи пухлину.

ЗАПАЛЬНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА (ХВОРОБА КРОНА)

Хвороба Крона – це хронічне неспецифічне гранульоматозне запалення шлунково-кишкового тракту. Позакишкова маніфестація захворювання наявна у 21–36 % пацієнтів, проте легеневий гранульоматоз виявляється менш ніж в 1 %. Гранульоми не некротичні, без лімфоцитарного компонента. Для постановки діагнозу недостатньо лише морфологічного дослідження.

ГІПЕРСЕНСИТИВНИЙ ПНЕВМОНІТ

Гіперсенситивний пневмоніт (hypersensitivity pneumonitis, HP) – це імунотоксичне захворювання легень, яке виникає внаслідок повторного вдихання антигенів (професійних, побутових, грибкових, бактеріальних, пташиних білків) у сенсibilізованих осіб. Хвороба може бути гострою, підгострою чи хронічною рецидивуючою. Симптоми з'являються через 4–8 год після контакту з антигеном. Процес характеризується запальною реакцією міжальвеолярних перегородок і перибронхіальної тканини, формуванням гранульом типу гіперчутливості уповільненого типу (IV), можливим розвитком фіброзу легеневої тканини у хронічній стадії. За морфологією гіперсенситивний пневмоніт часто поєднує інтерстиціальне запалення, гранульоми та деструкцію альвеолярних структур.

Повторне вдихання антигена → його фагоцитоз альвеолярними макрофагами. Активація Т-хелперів ($CD4^+$) і продукція цитокінів (IL-2, IFN- γ , TNF- α). Формування лімфоцитарного інфільтрату у міжальвеолярних перегородках. Місцеве поширення запалення → перибронхіальні та периваскулярні інфільтрати, малі епітеліоїдноклітинні гранульоми без некрозу. Хронічне ураження → фіброз легень, бронхоектази, порушення архітекτονіки.

При **макроскопічному дослідженні** легені щільні, важчі за норму, поверхня сірувато-рожева або сірувата. Відзначається дрібновузлове або дифузне ущільнення паренхіми, іноді субплевральні вузлики. Можливі багатоголищеві зміни, які зливаються, створюючи неоднорідні ділянки ущільнення. Хронічна стадія: фіброзні рубці, бронхоектази, деформація альвеолярних структур.

Мікроскопічна картина інтерстиціального компонента вказує на потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок лімфоцитарного інфільтрату. Переважно CD8⁺ цитотоксичні Т-лімфоцити у гострій стадії, CD4⁺/CD8⁺ співвідношення змінюється у хронічній стадії. Присутні плазмоцити та макрофаги, іноді з цілісними антитілами або імунними комплексами. Малі епітеліоїдно-клітинні гранульоми (переважно неказеозні), розташовані навколо альвеол, дрібних бронхіол і периваскулярно, можуть містити гігантські багатоядерні клітини, тільця Шаумана або астероїдні включення. Наявність клітинного детриту в альвеолах, лімфоплазмоцитарного ексудату. Проліферація фібробластів у хронічних випадках → формування фіброзних смуг. Можливі мікрокаверни, емфізематозні зміни при тривалому процесі.

ГРАНУЛЬОМАТОЗНА ХВОРОБА ЛЕГЕНЬ, СПРИЧИНЕНА ЛІКАМИ

Гранульоматозні ураження легень можуть виникати як результат ідіосинкратичної реакції на лікарські засоби, що проявляється формуванням гранульом, переважно неказеозних, у легеневій паренхімі. Захворювання є рідкісним проявом токсико-імунного ушкодження легень, яке може імітувати саркоїдоз, інфекційні гранульоматозні процеси або гіперсенситивний пневмоніт.

Найчастіші лікарські агенти, що спричиняють гранульоматоз легень:

- *антиаритмічні*: аміодарон;
- *антибіотики*: пеніциліни, сульфаніламід;
- *протиепілептичні* засоби: карбамазепін, фенobarбітал;
- *імуномодуючі*: метотрексат, інтерферони;
- біологічні препарати: TNF- α інгібітори.

Лікарські засоби можуть виступати як гаптени, що зв'язуються з білками тканин, формуючи неоантигени. У сенсibiliзованих осіб це призводить до імунної реакції уповільненого типу (IV тип). Активуються макрофаги і Т-лімфоцити, що утворюють епітеліоїдні гранульоми. Можливе залучення дрібних судин із розвитком локального фіброзу і васкуліту. Некроз зазвичай відсутній, що відрізняє процес від туберкульозного гранульоматозу. Лише морфологічного дослідження недостатньо для діагнозу. Виключення інфекційної природи гранульоматозу повинно проводитись із залученням молекулярного аналізу, спеціального забарвлення та визначення імунного статусу пацієнта.

HOT TUB LUNG

Hot Tub Lung (HTL) – це гранульоматозна реакція легень, спричинена вдиханням аерозолів з води, забрудненої мікобактеріями, що не викликають туберкульоз (nontuberculous mycobacteria, NTM), переважно *Mycobacterium avium complex* (MAC). Найчастіше уражаються альвеоли та дрібні бронхи, з формуванням неказеозних гранульом типу гіперчутливості. Процес відноситься до гіперсенситивного інтерстиціального пневмоніту, але має специфічну етіологію. Захворювання зазвичай виникає у дорослих із тривалим контактом з гарячими ваннами, SPA або джакузі.

Патогенетично аерозолізація NTM → вдихання в дрібні бронхи та альвеоли. Сенсибілізація імунної системи → формування гіперчутливості уповільненого типу (IV). Активація макрофагів і Т-лімфоцитів ($CD8^+$ та $CD4^+$) → → гранульоматозне запалення. В альвеолах формуються дрібні епітеліоїдно-клітинні гранульоми, часто перибронхіально та периваскулярно. Некроз зазвичай *відсутній*, що відрізняє HTL від туберкульозу.

Мікроскопічно зміни аналогічні гіперсенситивному пневмоніту, але інтерстиціальна пневмонія менш виражена; ненекротичні гранульоми краще сформовані та частіше локалізуються не перибронхіально, а всередині повітроносних шляхів. Ведення хворих повинно бути аналогічним лікуванню гіперсенситивних пневмонітів, а антимікобактеріальна терапія не ефективна.

БЕРИЛІОЗ

Бериліоз – це хронічне інтерстиціальне захворювання легень, що виникає внаслідок сенсибілізації до сполук берилію, переважно у працівників промисловості (обробка берилію, виробництво електроніки, авіакосмічна галузь). Захворювання належить до гранульоматозних інтерстиціальних пневмонітів, за морфологією нагадує саркоїдоз, але має ясно визначену етіологію. Типовий механізм – імунна реакція уповільненого типу (IV) проти антигена берилію.

Клініко-рентгенологічно та морфологічно бериліоз може нагадувати саркоїдоз із характерним лімфогенним розповсюдженням та ураженням лімфатичних вузлів. Крім гранульоматозу, морфологічно наявне інтерстиціальне запалення, схоже з гіперсенситивним пневмонітом. Діагностика включає в себе анамнез тривалого вдихання берилію та позитивний берилійовий тест трансформації лімфоцитів.

ГРАНУЛЬОМАТОЗ ІЗ ПОЛІАНГІТОМ

Гранульоматоз із поліангіітом (ГПА) або гранульоматоз Вегенера – це системне васкулогранульоматозне захворювання, що належить до групи анти-нейтрофільних цитоплазматичних антитіл АНЦА-асоційованих васкулітів (ААВ). Поєднує некротизуючий гранульоматоз легень і верхніх дихальних шляхів

з інфільтрацією дрібних та середніх судин. Часто уражаються легені, ніс, синуси, нирки. *Морфологічно* відрізняється неказеозними, але частково некротизуючими гранульомами з переважним залученням дрібних артерій, артеріол і капілярів. Поєднання гранульоматозу з некротизуючим васкулітом робить ГПА системним захворюванням із високим ризиком дихальної недостатності. *Морфологія* дозволяє відрізнити його від *саркоїдозу* (гранульоми без некрозу, переважно периваскулярні) та *інфекційного гранульоматозу* (казеозний некроз, наявність мікроорганізмів). Морфологічне дослідження разом із ANCA-тестом є ключовим для встановлення діагнозу і проведення імуносупресивної терапії.

ЕОЗИНОФІЛЬНИЙ ГРАНУЛЬОМАТОЗ ІЗ ПОЛІАНГІТОМ

Еозинофільний гранульоматоз із поліангіітом (ЕГПА) або синдром Чарга–Стросса – це системне васкулогранульоматозне захворювання, що належить до АНЦА-асоційованих васкулітів дрібних і середніх судин, але відрізняється переважним залученням *еозинофілів*. Поєднує три патогенетичні фази:

- *продромальна фаза*: atopічний астматичний компонент, рецидивуючий риніт, поліпи носа;
- *еозинофільна фаза*: еозинофільний пневмоніт, еозинофільна інфільтрація інших органів;
- *васкулітна фаза*: некротизуючий васкуліт дрібних і середніх судин із гранульомами.

Ураження легень проявляється міжальвеолярним і перибронхіальним гранульоматозним запаленням з переважанням еозинофілів, іноді з некрозом.

РЕВМАТОЇДНІ ВУЗЛИКИ

Ревматоїдні вузлики (РВ) – це периферичні або внутрішньолегеві гранульоми, які розвиваються у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Часто виникають у дорослих з активною формою РА, переважно у курців та пацієнтів із високим титром ревматоїдного фактора. Морфологічно належать до некротизуючого гранульоматозного запалення. У легенях зазвичай спостерігаються субплевральні вузлики, які можуть зливатися і кальцифікуватися, іноді формують каверни. Розмір вузликів від 1 до 10 мм, некроз рясний, центральний, з частокольними гістіоцитами по краю та інфільтрацією лімфоцитами з плазматичними клітинами. Можливий васкуліт, але не некротизуючий.

ГІСТІОЦИТОЗ ІЗ КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА

Гістіоцитоз із клітин Лангерганса (LCH) або еозинофільна гранульома – це рідкісне інтерстиціальне захворювання легень, яке належить до групи гістіоцитарних розладів та характеризується проліферацією патологічних клітин

Лангерганса з утворенням вузлів, кісти та інтерстиціального інфільтрату. Поширене серед молодих дорослих курців. Легенева форма може бути *ізольованою* або частиною системного LCH (кістки, шкіра, печінка). Ключовий морфологічний компонент – *клітини Лангерганса*, що експресують CD1a, Langerin (CD207) та S-100, еозинофільною та лімфоцитарною інфільтрацією, кістоутворенням. Діагностика включає проведення бронхоальвеолярного лаважу та генетичного аналізу. При бронхоальвеолярному лаважі з усіх клітин CD1a та CD207 клітини становлять близько 5 %.

ГРАНУЛЬОМАТОЗНО-ЛІМФОЦИТАРНА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ХВОРОБА ЛЕГЕНЬ

Гранульоматозно-лімфоцитарна інтерстиціальна хвороба легень (ГЛІХЛ) – це рідкісне інтерстиціальне ураження легень, що поєднує гранульоматозні вузлики, лімфоїдні інфільтрати та інтерстиціальний запальний процес. Часто асоційована з первинними імунodefіцитами, найчастіше з синдромом загального варіабельного імунodefіциту (CVID). Морфологічно характеризується дрібновогнищевими гранульомами, перибронхіальним і периваскулярним лімфоцитарним інфільтратом, що ускладнює диференціацію з саркоїдозом та інфекційними гранульоматозами. Переважно уражаються верхні й середні поля легень, але процес може бути дифузним. Також комплексні морфологічні зміни включають фолікулярний бронхіоліт (з гіперплазією лімфоїдної тканини в стінках бронхіол, що призводить до їх обструкції), лімфоцитарну інтерстиціальну пневмонію та саркоїдоподібні гранульоматозні реакції.

У патогенезі цієї хвороби лежить порушення функції Т-лімфоцитів із наступним розладом імунної відповіді на антигенну стимуляцію. При ГЛІХЛ з'являються спленомегалія, лімфаденопатія та ураження печінки як результат системного гранульоматозного ураження. Морфологічне дослідження рекомендовано проводити на фенотипування імунних клітин та виключення лімфом, що можуть ускладнювати перебіг захворювання.

Морфологічними діагностичними критеріями вважають наявність гранульоматозного запалення, перибронхіальну лімфоїдну проліферацію, інтерстиціальну лімфоїдну проліферацію та домінування в складі інфільтрату CD4⁺ клітин. Присутність еозинофілів для ГЛІХЛ не типова.

АСПІРАЦІЙНА ПНЕВМОНІЯ

Аспіраційна пневмонія – це гостре або хронічне запалення легень, що виникає внаслідок вдихання сторонніх речовин (слини, шлункового вмісту, їжі, пилу або мікроорганізмів) у дихальні шляхи. Часто спостерігається у пацієнтів із порушенням ковтання, рефлексним кашлем, після інсульту, наркозу або

алкогольної інтоксикації. Патогенетично поєднує хімічне ушкодження альвеолярного епітелію і бактеріальну суперінфекцію. Локалізація залежить від положення тіла під час аспірації: вертикальне положення → верхні частки правої легені, горизонтальне положення → задні сегменти нижніх часток. *Морфологічно*: некротизуюча бронхопневмонія, що супроводжується гранульомами чужорідних тіл, які містять аспіраційний матеріал. Можливе формування пневмонії з організацією.

ХВОРОБА УІПЛА

Хвороба Уіппла – рідкісне системне інфекційне захворювання, зумовлене грампозитивною бактерією *Tropheryma whipplei*, яке вражає кишечник, серцево-судинну систему, суглоби, нервову систему і рідше легені. Легенева форма проявляється інтерстиціальними змінами, пневмонією та гранульоматозними інфільтратами. Найчастіше хвороба зустрічається у чоловіків середнього віку. Патогенетично поєднує бактеріальне розмноження, макрофагальне накопичення бактерій і вторинну імунну реакцію. *Морфологічно* виявляються звичайні піністі макрофаги в лімфатичних вузлах та внутрішніх органах. Діагностика базується на морфологічному дослідженні слизової верхніх відділів тонкої кишки.

Слід зазначити, що гранульома сама по собі не є специфічною морфологічною ознакою, достатньою для встановлення діагнозу. В діагностиці гранульоматозних захворювань необхідно враховувати клінічні та рентгенологічні дані, а в окремих випадках – інші сучасні додаткові методи дослідження.

За морфологією слід розрізняти гранульоми некротичні та без некрозу. *Некротичні* поділяються на з некротизуючим васкулітом та без. Якщо за наявності некротизуючого васкуліту має місце еозинофільна інфільтрація, то слід думати про *еозинофільний гранульоматоз з поліангіїтом*, якщо ні – про *некротизуючий саркоїдозний гранульоматоз* або *гранульоматоз із поліангіїтом*, останній без саркоїдозної реакції. Якщо в некротичній гранульомі за наявності некротизуючого васкуліту є часточкові утворення з гістіоцитів, то слід думати про *ревматоїдні вузлики*, якщо їх нема – про *аспіраційну пневмонію* (з гранульомами, що містять гігантські клітини чужорідних тіл), *бронхоцентричний гранульоматоз* (при деструкції стінки дихальних шляхів), *інфекційні ураження*.

При гранульомах *без некрозу* слід враховувати наявність організуючої пневмонії та перибронхіального запалення. Якщо вона є, присутня CD4-позитивна лімфоїдна проліферація, що характерно для *гранульоматозно-лімфоцитарної інтерстиціальної хвороби легень*; якщо нема, але гранульоми добре сформовані – *hot tub lung*; з нечіткою гранульоматозною реакцією – *гіперсенситивний пневмоніт*. Гранульоми без некрозу за відсутності організуючої пневмонії та за наявності добре сформованих штапованих

гранульом і лімфоїдного розповсюдження свідчать про саркоїдоз чи бериліоз. Гранульоми без некрозу, організуючої пневмонії, лімфоїдного розповсюдження та клітин чужорідних тіл характерні для гістіоцитозу з клітин Лангерганса, однак діагноз потребує підтвердження на CD1a+ клітини.

ІНТЕРСТИЦІАЛЬНІ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ

Серед інтерстиціальних пневмоній відокремлюють наступні:

- хвороби з відомою причиною: реакцію на ліки, колагенові судинні захворювання;
- гранульоматозні паренхіматозні захворювання, перш за все саркоїдоз, гіперсенситивна пневмонія та ін.;
- ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії (ІПП) зі хронічним фіброзом: звичайна інтерстиціальна пневмонія, неспецифікована інтерстиціальна пневмонія;
- ІПП, що пов'язані з курінням: десквамативна інтерстиціальна пневмонія, респіраторна бронхіальна інтерстиціальна хвороба легень;
- ІПП гострі та підгострі: організуюча пневмонія/криптогенна організуюча пневмонія, гостра інтерстиціальна пневмонія;
- рідкісні форми ІПП: ідіопатичний плевропаренхіматозний фіброеластоз, ідіопатична лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія.

Морфологічними ознаками ІХЛ, що виявляються на малому збільшенні, є 6 критеріїв, а саме наявність процесів, що локалізуються перибронхіально, субплеврально/парасептально, периваскулярно, лімфангіотично, у повітроносних шляхах (альвеолярно) та інтерстиціально (в альвеолярних септах). Ті чи інші інтерстиціальні захворювання легень містять окремі чи кілька з приведених патернів.

На малому збільшенні доцільно також враховувати наступні 6 патернів:

- 1) *гостре легенеve ураження* (типове для респіраторного дистрес-синдрому);
- 2) *фіброз* (найбільш типовий для звичайної інтерстиціальної пневмонії);
- 3) *клітинна інфільтрація* в інтерстиції – лімфоцитарна, плазмоцитарна чи макрофагальна інфільтрація стінок альвеол (типова для гіперсенситивного пневмоніту);
- 4) *заповнення повітроносних просторів*, що характеризується присутністю клітин чи іншого матеріалу в альвеолах (типове для організуючої пневмонії, інфекційної бронхопневмонії, пневмоцистної пневмонії, геморагічного легеневого ураження, десквамаційної інтерстиціальної пневмонії);
- 5) *вузли* (гранульоматозні захворювання та пухлини);
- 6) *майже нормальна легень*, що характеризується ледве помітними змінами при захворюваннях з ураженням дихальних шляхів чи судин легень (наприклад, при легенеvій гіпертензії, лімфангіолейоміоматозі, кістах).

ЗВИЧАЙНА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ (ПАТЕРН)/ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ (ДІАГНОЗ)

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) – це мультидисциплінарний діагноз, що гістологічно характеризується патерном звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП), а саме субплевральним, парасептальним фіброзом, наявністю зон незміненої легеневої тканини, що межує з зонами значних змін гістоархітекτονіки. Присутній переривчастий та вогнищевий інтерстиціальний фіброз, що локалізується переважно на периферії часточок, формуючи мікроскопічну картину стільникової легені. Характерний перехід ділянок щільного колагенового фіброзу в зони з більш молодого пухкою та набряклою сполучною тканиною на межі з нормальною легеневою тканиною, що демонструє часову гетерогенність процесу. Запалення в ділянках фіброзу слабо виражене.

Мікроскопічна картина ЗІП також часто наявна при інших інтерстиціальних легеневих хворобах, серед яких системна ІЛХ, що асоційована зі склерозом, саркоїдозом у пізніх стадіях, азбестозом, хронічною гіперсенситивною пневмонією та ін. Диференційна діагностика тих чи інших ІЛХ із ЗІП повинна базуватися на морфологічних особливостях, властивих для кожного окремого захворювання. Для саркоїдозу кінцевої стадії характерний парасептальний, субплевральний, центролобулярний фіброз, відсутність часової гетерогенності процесу, наявність перилімфатичного інтерстиціального розповсюдження гранульом. Для азбестозу характерні центролобулярні зміни з різким переходом до структури нормальної легеневої тканини, фіброзом повітроносних шляхів, виражений мостоподібний фіброз та наявність азбестових тілець. Інтерстиціальний фіброз, пов'язаний з палінням, характеризується субплевральним однорідним потовщенням септ за рахунок фіброзу з гіалінозом, зміни схожі з НІП.

ГОСТРА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ

Гостра інтерстиціальна пневмонія (ГІП) (діагноз)/дифузне ураження альвеол (патерн) гістологічно відповідають змінам при респіраторному дисрес-синдромі, ідіопатична форма зветься ГІП. Мікроскопічно гостра фаза характеризується наявністю гіалінових мембран, хронічна – організацією з фіброзом.

ОРГАНІЗУЮЧА ПНЕВМОНІЯ

Організуюча пневмонія (ОП) (патерн) мікроскопічно характеризується поліпоподібною проліферацією фібробластів у повітроносних шляхах та альвеолярних просторах без ураження передіснюючої архітекτονіки септ. ОП може спостерігатись при криптогенній (діагноз) та різноманітних інтерстиціальних пневмоніях, інфекційних захворюваннях та аспіраціях.

НЕСПЕЦИФІЧНА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ

Розрізняють клітинну та фібротичну форми неспецифічної інтерстиціальної пневмонії (НІП) залежно від переважання хронічного запального інфільтрату чи фіброзу. Характеризується фіброзом з відсутністю часової гетерогенності та фібробластичних вогнищ.

ІНТЕРСТИЦІАЛЬНІ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПАЛІННЯМ

Респіраторний бронхіоліт (РБ) (патерн) наявний практично в усіх курців з інтерстиціальним фіброзом або без нього. При РБ присутній золотисто-бурий пігмент у макрофагах дихальних шляхів та альвеол.

Інтерстиціальна хвороба легень з респіраторним бронхіолітом (ІХЛ-РБ) (діагноз) характеризується РБ з інтерстиціальним ураженням, що обумовлює клінічні прояви захворювання.

Десквамаційна інтерстиціальна пневмонія (ДІП) (патерн та діагноз) також асоціюється з курінням, але на відміну від ІХЛ-РБ характеризується великим вмістом макрофагів в альвеолах.

Інтерстиціальний фіброз, пов'язаний з курінням (ІФПК) характеризується дифузним потовщенням альвеолярних септ за рахунок фіброзу та гіалінозу, особливо в субплевральних зонах. На відміну від НІП, для ІФПК притаманне нерозповсюджене залучення паренхіми легень.

ІХЛ-РБ, ДІП, ІФПК можуть бути окремо один від одного або поєднано, або разом з іншими хворобами легень, що пов'язані з курінням, наприклад, гістіоцитозом з клітин Ланггеганса. Зміни, подібні до ДІП, можуть бути не пов'язані з курінням, а супроводжувати інші ІХЛ.

ГІПЕРСЕНСИТИВНА ПНЕВМОНІЯ

Гіперсенситивна пневмонія (ГП), екзогенний алергічний альвеоліт – це імуніопосередковане захворювання, викликане повторною інгаляцією органічних антигенів (наприклад, білки птахів, бактерії, грибки) або низькомолекулярних хімічних сполук. Патогенез поєднує реакції гіперчутливості III типу (імуніокомплекси) та IV типу (клітинно опосередковані).

Морфологічні (макроскопічні) зміни корелюють зі стадією:

– *гостра* – легені набряклі, важкі, червоні, можуть мати ознаки пневмоніту, зміни зазвичай реверсивні;

– *підгостра* – з'являються вогнища ущільнення паренхіми; |

– *хронічна* (фібротична) – легені щільні, зменшені в об'ємі (особливо у верхніх та середніх частках), з ознаками фіброзу та стільникового переродження (honeycombing). |

Ключовою *гістологічною ознакою* ГП є бронхіолоцентричне запалення, тобто ураження, зосереджене навколо термінальних та респіраторних бронхіол.

Гостра та підгостра фаза (клітинна ГП) характеризується вираженим запальним інфільтратом і є потенційно реверсивною. Основна ознака – *бронхіолоцентричний лімфоцитарний інфільтрат*. Спостерігається щільна інфільтрація стінок дистальних бронхіол і прилеглих альвеолярних септ лімфоцитами (переважно Т-клітини, CD8+), плазматичними клітинами та макрофагами. *Альвеоліт*: набряк та потовщення альвеолярних септ за рахунок лімфоцитарно-плазматичної інфільтрації. *Гранульоми*: наявність «пухких» або погано сформованих, ненекротизуючих (нон-казеозних) гранульом у легеневому інтерстиції (часто навколо бронхіол), що складаються з епітеліоїдних гістіоцитів, гігантських багатоядерних клітин та лімфоцитів. Ці гранульоми менш чітко окреслені, ніж при саркоїдозі. Часто зустрічаються гігантські багатоядерні клітини (типу сторонніх тіл або Лангханса) в інтерстиції або у просвіті альвеол. При деяких типах ГП (наприклад, «легеня птахівника») в альвеолярному просторі можуть виявлятися скупчення пінистих макрофагів (foamy macrophages), які містять ліпіди.

Хронічна фаза (фібротична ГП). Якщо вплив антигена не припиняється або хвороба прогресує, розвивається інтерстиціальний фіброз легеневої паренхіми, який має характерну бронхіолоцентричну або перибронховаскулярну дистрибуцію. Розвивається фіброз і облітерація стінок бронхіол (облітеруючий бронхіоліт). Це призводить до обструкції та розвитку «повітряних пасток» (air trapping), які видно на КТВР як мозаїчне ослаблення. *Патерн фіброзу*: може імітувати звичайну інтерстиціальну пневмонію (ЗІП/UIP), якщо фіброз стає вираженим і переважає в субплевральних та базальних відділах з ознаками стільникового переродження. Може імітувати неспецифічну інтерстиціальну пневмонію (НСІП/NSIP) з відносно часовою однорідністю фіброзу. Залишкові запальні ознаки: навіть у фібротичній фазі можуть зберігатися ознаки клітинної ГП (лімфоцитарний інфільтрат, погано сформовані гранульоми), що є ключовим для диференційної діагностики з ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ), при якому гранульоми відсутні.

Саркоїдоз характеризується наявністю гранульом, які формуються по ходу лімфатичної дренажної системи (перилімфатичне інтерстиціальне розповсюдження), що може призводити до формування рубцевих змін та нагадувати ЗІП. На відміну від гіперсенситивної пневмонії, міжальвеолярні септи без запальної реакції (див. вище більш детальний опис морфологічних змін при саркоїдозі).

ГІСТІОЦИТОЗ ІЗ КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА

Гістіоцитоз з клітин Лангерганса (ГКЛ), раніше відомий як гістіоцитоз Х, що включає еозинофільну гранульому, хворобу Хенда–Шюллера–Крісчена та хворобу Леттерера–Зіве) – це рідкісне клональне неопластичне захворювання, що характеризується проліферацією та накопиченням патологічних клітин, які

фенотипово ідентичні клітинам Лангерганса (дендритні клітини, що презентують антигени). **Морфологічні зміни** залежать від локалізації ураження, яке може бути монофокальним (часто кістки) або мультисистемним (шкіра, легені, печінка, селезінка, лімфовузли, ЦНС). Діагноз ГКЛ встановлюється на підставі **гістологічного дослідження** ураженої тканини. Основу ураження становить проліферація патологічних клітин Лангерганса (КЛ) та супутній запальний інфільтрат.

Клітини Лангерганса – це великі моноклеарні гістіоцити з помірною або великою кількістю еозинофільної (блідо-рожевої) цитоплазми. Найхарактерніша ознака – ядра неправильної форми (реніформні), з вираженими складками або борозенками, що надає їм вигляду «кавового зерна» (coffee-bean nuclei). Хроматин дрібнодисперсний, ядерця зазвичай нечіткі. Формування агрегатів: КЛ утворюють пухкі або щільні агрегати (інфільтрати/гранульоми) в ураженому органі. Супутній запальний інфільтрат (еозинофільна гранульома): КЛ змішані з різними запальними клітинами, серед яких часто домінують еозинофіли (саме тому термін «еозинофільна гранульома» часто використовується для позначення монофокального ураження кісток). Також присутні лімфоцити, плазматичні клітини, нейтрофіли та багатоядерні гігантські клітини (гістіоцитарного походження). Локалізація інфільтрату: легені – інфільтрат концентрується переважно перибронхіолярно, руйнуючи стінки бронхіол та прилеглу паренхіму; шкіра – інфільтрат зазвичай розташований у верхній дермі (субепідермально), може інвазувати епідерміс (епідермотропізм).

ІГХ дослідження є ключовим методом для підтвердження діагнозу ГКЛ. Патологічні КЛ демонструють фенотип дендритних клітин. Позитивна реакція на CD1a: найчутливіший і високоспецифічний маркер КЛ; лангерин (CD207): високоспецифічний маркер, асоційований із наявністю гранул Бірбека. S-100 білок виявляється, але не є специфічним (також позитивний у меланомах, шванномах). Інші маркери: CD68 (варіабельно), CD45 (загальний лейкоцитарний антиген).

До захворювань легень з залученням інтерстиція включають також геморагічні захворювання: синдром Гудпасчера, ідіопатичний гемосидероз легень.

СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА

Синдром Гудпасчера (СГ), або хвороба антитіл до базальної мембрани клубочків (анти-БМК) є рідкісним, але тяжким аутоімунним захворюванням, яке характеризується утворенням аутоантитіл, спрямованих проти компонентів базальних мембран ниркових клубочків та легеневих альвеол.

Це захворювання є класичним прикладом реакції гіперчутливості II типу (цитотоксичної). Патогенні аутоантитіла, зазвичай класу IgG (рідше IgA або IgM), спрямовані проти NC1-домену α 3-ланцюга колагену IV типу. Цей антиген присутній у високій концентрації в базальних мембранах (БМ) клубочків нирок

(БМК) та альвеол легень (БАР). Зв'язування анти-БМК антитіл з цільовим антигеном активує систему комплементу (класичний шлях), що призводить до запалення та некрозу судинних стінок, переважно із залученням нейтрофілів.

Ураження нирок є ключовим діагностичним і прогностичним елементом СГ, проявляючись як швидко прогресуючий гломерулонефрит (ШПГН).

Мікроскопічно: *типовий патерн* фокально-сегментарний, некротизуючий гломерулонефрит, який швидко прогресує до півмісяцевого гломерулонефриту (crescentic glomerulonephritis). *Півмісяці (кресченти):* утворення півмісяців (проліферація пристінкових епітеліальних клітин (подоцитів) та інфільтрація моноцитами/макрофагами, а також депозити фібрину) у просторі Боумана, що стискають судинний клубочок. Залежно від стадії, півмісяці можуть бути клітинними (переважають клітини та фібрин), фіброзно-клітинними або фіброзними (переважання фіброзної матриці, що свідчить про хронізацію). *Інтерстицій та канальці:* часто виявляється інтерстиціальний набряк та запальна інфільтрація, а також ознаки гострого канальцевого некрозу. *Патогномонічна ознака:* чітке лінійне відкладення IgG (іноді з C3) вздовж базальної мембрани клубочків (БМК). Це є вирішальною діагностичною ознакою, що відрізняє СГ від інших форм ШПГН, наприклад, гранулярного відкладання при імунокомплексному ГН або «бідності на імуноглобуліни» (pauci-immune) при АНСА-асоційованих васкулітах.

Ураження легень проявляється як *дифузна альвеолярна кровотеча* (ДАК), що призводить до геморагічного пневмоніту. *Геморагія:* дифузне заповнення альвеолярних просторів кров'ю, еритроцитами та фібрином. *Капілярит:* альвеолярний капілярит – запальна інфільтрація (переважно нейтрофілами) стінок альвеолярних капілярів, що супроводжується некрозом. *Гемосидероз:* наявність макрофагів, навантажених гемосидерином (siderophages або haemosiderin-laden macrophages), в альвеолярних просторах. Це свідчить про попередні епізоди кровотечі. *Хронічні зміни:* при рецидивуючих епізодах можуть розвиватися інтерстиціальний фіброз та потовщення міжальвеолярних перетинок. *Дифузне альвеолярне ушкодження* (ДАУ): у гострих, тяжких випадках можуть спостерігатися гіалінові мембрани, характерні для ДАУ.

Диференційний діагноз слід проводити з мітральним стенозом, нодозним (вузликовим) періартеріїтом, системним люпус еритематозом, системним васкулітом, усіма випадками вторинної альвеолярної кровотечі та гемосидерозу, ідіопатичним легеневим гемосидерозом.

ІДІОПАТИЧНИЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГЕНЬ

Ідіопатичний гемосидероз легень (ІГЛ) – це рідкісне захворювання невідомої етіології, що характеризується рецидивуючими епізодами дифузної альвеолярної кровотечі (ДАК), які не пов'язані з васкулітом чи іншими системними

захворюваннями. Діагноз ІГЛ є діагнозом виключення і ґрунтується на характерних клінічних, радіологічних та патологічних даних.

Макроскопічні зміни легень залежать від тривалості та частоти епізодів кровотечі. *Гостра фаза/загострення*: легені можуть бути набряклими, важкими та темно-червоними через велику кількість крові в альвеолах. *Хронічна фаза (бура індурація легень)*: легені стають щільними та ущільненими (індуrowаними), з'являється характерний іржаво-бурий або коричневий колір паренхіми, особливо навколо бронхів і судин, що обумовлено масивним відкладенням пігменту гемосидерину. У занедбаних випадках можуть з'являтися ознаки фіброзу та архітектонічної перебудови.

Мікроскопічні зміни є ключовими для діагностики і підтверджують рецидивуючу кровотечу. Основною діагностичною ознакою є *накопичення гемосидерину*. Спостерігається значна кількість альвеолярних макрофагів, які містять темно-коричневий, зернистий пігмент гемосидерин (продукт розпаду гемоглобіну). Ці макрофаги називаються сидерофагами або «клітинами серцевої вади» (хоча цей термін застарів). *Інтраальвеолярна кровотеча*: у гострій фазі в просвіті альвеол видно свіжі еритроцити, а також фібрин. Спостерігається набряк і потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок хронічного запального інфільтрату (переважно лімфоцитів і плазматичних клітин), відкладання гемосидерину в інтерстиції, розростання сполучної тканини (фіброзу) у пізніх стадіях.

ПИТАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ

1. Респіраторний відділ легені складається з:

- А. Респіраторних бронхіол, альвеолярних ходів, альвеолярних мішечків, альвеол.
- Б. Субсегментарних бронхів, термінальних бронхіол, альвеолярних мішечків, альвеол.
- В. Респіраторних бронхіол, термінальних альвеолярних ходів, альвеолярних мішечків, альвеол.
- Г. Середніх бронхів, дрібних бронхів, термінальних бронхів.
- Д. Все перераховане.

2. Чим характеризується набряк легень?

- А. Серозною запальною реакцією респіраторних тканин.
- Б. Катаральним бронхітом з бронхіолітом.
- В. Накопиченням в альвеолах фібринозного ексудату.
- Г. Переповненням альвеол серозним випотом із кровоносних судин.
- Д. Усім перерахованим.

3. Морфологічно проявами ХОЗЛ є:

- А. Емфізема, ураження повітроносних шляхів та альтерація судин.
- Б. Емфізема, хронічне гранульоматозне запалення, ураження повітроносних шляхів.
- В. Деструкція респіраторних бронхіол, запалення та фіброз термінальних та респіраторних бронхіол, потовщення інтими судин.

Г. Деструкція респіраторних бронхіол, наявність вогнищевої агрегації клітин запалення та активованих макрофагів, гладком'язова проліферація стінки судин.

Д. Тільки А і В.

4. Вкажіть основні відмінності ХОЗЛ від бронхіальної астми:

А. ХОЗЛ може характеризуватися частковою зворотністю обструктивних змін.

Б. На відміну від астми, ХОЗЛ можна попередити.

В. Повітроносні шляхи з великим вмістом еозинофілів, набряком слизової оболонки.

Г. Усе перераховане.

Д. Тільки А та Б.

5. Для яких захворювань характерні гранульоми з некрозом?

А. Туберкульоз, нетуберкульозний мікобактеріоз, некротизуючий саркоїдозний грануломатоз, аспергільоз, грануломатоз з поліангіїтом.

*Б. Гіперсенситивний пневмоніт, туберкульоз, грибкове ураження легень, що спричинено *Aspergillus* чи *Histoplasma*.*

*В. Саркоїдоз, гістіоцитоз з клітин Лангерганса; захворювання, що спричинені *Cryptococcus*, *Histoplasma* чи *Aspergillus*.*

Г. Бериліоз, грануломатоз з поліангіїтом, аспергільоз, нетуберкульозний мікобактеріоз.

*Д. Грануломатозна хвороба легень, спричинена ліками; грибкове ураження легень, спричинене *Cryptococcus*.*

6. Вкажіть складові та морфологічні особливості класичної туберкульозної гранульоми:

А. Казеозний некроз, лімфоцити, багатоядерні гігантські клітини, епітеліоїдні клітини.

Б. Фібриноїдний некроз, лімфоцити, епітеліоїдні клітини, багатоядерні гігантські клітини, судини синусоїдного чи капілярного типу.

В. Плазматичні клітини, лімфоцити, епітеліоїдні клітини, еозинофільні лейкоцити.

Г. Лімфоцити, еозинфіли, гігантські багатоядерні клітини, погано сформовані дрібні гранульоми.

Д. Казеозний некроз, лімфоцити, нейтрофільні лейкоцити, епітеліоїдні клітини.

7. Вкажіть складові саркоїдозної гранульоми:

А. Казеозний некроз, лімфоцити, багатоядерні гігантські клітини, епітеліоїдні клітини.

Б. Фібриноїдний некроз, лімфоцити, епітеліоїдні клітини, багатоядерні гігантські клітини, судини синусоїдного чи капілярного типу.

В. Лімфоцити, еозинофіли, гігантські багатоядерні клітини, погано сформовані дрібні гранульоми.

Г. Казеозний некроз, лімфоцити, нейтрофільні лейкоцити, епітеліоїдні клітини.

Д. Плазматичні клітини, лімфоцити, епітеліоїдні клітини, еозинофільні лейкоцити.

- 8.** Вкажіть морфологічні особливості гранульом при гіперсенситивному пневмоніті:
- А. Казеозний некроз, лімфоцити, багатоядерні гігантські клітини, епітеліоїдні клітини.*
 - Б. Фібриноїдний некроз, лімфоцити, епітеліоїдні клітини, багатоядерні гігантські клітини, судини синусоїдного чи капілярного типу.*
 - В. Казеозний некроз, нейтрофільні лейкоцити, лімфоцити, епітеліоїдні клітини.*
 - Г. Гранульоми погано сформовані, дрібні, в їх складі лімфоцити, еозинфіли, гігантські багатоядерні клітини.*
 - Д. Казеозний некроз, фібробласти, лімфоцити, гігантські багатоядерні клітини, еозинофільні лейкоцити.*
- 9.** Який гістологічний елемент є патогномонічним для патерну організуючої пневмонії (ОП)?
- А. Гемосидерофаги.*
 - Б. Тільця Массона.*
 - В. Стільникове переродження.*
 - Г. Азбестові тільця.*
- 10.** Який пігмент накопичується в альвеолярних макрофагах при ідіопатичному гемосидерозі легень?
- А. Меланін.*
 - Б. Ліпофусцин.*
 - В. Гемосидерин.*
 - Г. Білірубін.*
- 11.** Наявність чого у складі тілець Массона пояснює потенційну оборотність організуючої пневмонії?
- А. Зрілого колагену (фіброз).*
 - Б. Еластичних волокон.*
 - В. Пухкої грануляційної тканини (міофібробласти, фібрин, міксоїдна матриця).*
 - Г. Агрегатів нейтрофілів.*
- 12.** У мікропрепаратах наявна мікроскопічна картина звичайної інтерстиціальної пневмонії з явищами часової гетерогенності процесу, зі значними змінами гістоархітекtonіки паренхіми та слабо вираженим запаленням у ділянках фіброзу. Для якого захворювання легень характерні описані зміни?
- А. Ідіопатичний легеневий фіброз.*
 - Б. Гостра інтерстиціальна пневмонія.*
 - В. Пізні стадії саркоїдозу.*
 - Г. Азбестоз.*
 - Д. Організуюча пневмонія.*
- 13.** У мікропрепаратах наявна мікроскопічна картина звичайної інтерстиціальної пневмонії зі змінами гістоархітекtonіки паренхіми, без явищ часової гетерогенності процесу, без запальної реакції міжальвеолярних септ, із наявністю перилімфатичного інтерстиціального розповсюдження гранульом. Для якого захворювання легень характерні описані зміни?

- А. Ідіопатичний легеневий фіброз.*
- Б. Гостра інтерстиціальна пневмонія.*
- В. Саркоїдоз пізніх стадій.*
- Г. Азбестоз.*
- Д. Організуюча пневмонія.*

14. У мікропрепаратах наявна мікроскопічна картина звичайної інтерстиційної пневмонії з фіброзом повітроносних шляхів, міжальвеоларні септи з запальною інфільтрацією, наявні погано окреслені прибронхіоларні гранульози без некрозу. Для якого захворювання легень характерні описані зміни?

- А. Ідіопатичний легеневий фіброз.*
- Б. Гостра інтерстиціальна пневмонія.*
- В. Пізні стадії саркоїдозу.*
- Г. Гіперсенситивна пневмонія.*
- Д. Організуюча пневмонія.*

15. У секційному матеріалі у хворого на вірусну пневмонію в легенях наявні рідина з геморагічним компонентом в альвеолах, присутністю стрічкоподібних еозинофільних утворень на внутрішній їх поверхні, потовщення міжальвеоларних перетинок, повнокров'я судин різного калібру. В просвіті легневих артерій та великих венах – складж, присутні макрофаги. Назвіть безпосередню причину смерті в даному випадку.

- А. набряк легень.*
- Б. Респіраторний дисрес-синдром.*
- В. Тромбоемболія легеневої артерії.*
- Г. Нічого з перерахованого.*
- Д. Усе перераховане.*

16. У секційному матеріалі легені в просвіті альвеол містяться еритроцити, макрофаги та набрякла рідина, наявні некротизовані міжальвеоларні перетинки, виражене повнокров'я судин мікроциркуляції. Для якого процесу найбільш характерні вказані зміни?

- А. набряк легень.*
- Б. Геморагічний інфаркт легені.*
- В. Синдром Гудпасчера.*
- Г. Вторинна альвеоларна кровотеча.*
- Д. Усе перераховане.*

17. При аспергільозній інфекції може бути наявне все перераховане, окрім:

- А. Присутності в альвеолах пінистого ексудату.*
- Б. Інфарктів чи вогнищ геморагічної пневмонії, спричинених інвазією в кровоносні судини.*
- В. Фульмінантної пневмонії у осіб з імунодефіцитом.*
- Г. Наявності бронхоцентричних гранулом, що містять гігантські багатоядерні клітини.*
- Д. Тільки А та Г.*

18. Чоловік віком 55 р. скаржиться на задишку при незначній фізичній активності. У хворого відсутня гіпертермія та кашель. Палить до пачки цигарок на день. Працює на фермі. За даними торакоскопичної біопсії, в легені інтерстиціальна запальна реакція, погано сформована дрібна інтерстиціальна гранульома з присутністю гігантських багатоядерних клітин. Визначте діагноз.

А. Туберкульоз.

Б. Хронічна тромбоемболічна хвороба.

В. Гіперсенситивний пневмоніт.

Г. ХОЗЛ.

Д. Саркоїдоз.

ВІДПОВІДІ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
А	Г	Д	Д	А	А	Б	Г	Б	В	В	А	В	Д	Б	Б	А	В

ЛІТЕРАТУРА

1. Самсонова М.В., Черняєв А.Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология*. 2017;Vol.27(2).Р.:250–261.

2. Яковцова І.І. та співавт. Патологічна анатомія (питання клінічної патології). Підручник. Харків : Щедра усадьба плюс, 2017. 507 с.

3. Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., Bonella F. Differential diagnosis of ranulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev*. 2017;Vol.26.P.:26.

4. Vrugt B., Berezowska S. Pathology in the diagnosis of interstitial lung diseases. Reinach : Roche Pharma; 2018. 17 p.

5. Патоморфологія : підручник ; за ред. В. Д. Циганенко. Київ : Медицина; 2021. 624 с.

6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon: *International Agency for Research on Cancer (IARC)*; 2021. 600 p.

7. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., et al. ATS/ERS Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: An Update. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;Vol.188(6).P.:733–748.

8. Katzenstein A.-L.A., Askin F.B. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 5th ed. Philadelphia : Elsevier, 2016. 584 p.

9. Churg A., Myers J.L., Tazelaar H.D. Thurlbeck's Pathology of the Lung. 4th ed. New York : Thieme; 2020. 960 p.

10. Патологічна анатомія : підручник / за ред. І. Й. Гончарука. Київ : ВСВ «Медицина», 2019. 672 с.

11. Конспект лекцій з патологічної анатомії. Частина II / авт. кол. каф. патологічної анатомії. Харків : ХНМУ, 2022. 120 с.
12. Запорожан В.М., за ред. Патологічна фізіологія : підручник. Київ : Медицина, 2020. 704 с.
13. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Philadelphia : Elsevier; 2018. 2768 p.
14. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 11th ed. Philadelphia : Elsevier; 2024. 1464 p.
15. Онкологія : підручник / А. І. Шевченко, О. П. Колеснік, Н. Ф. Шевченко, та ін. ; за ред. А. І. Шевченка. Вінниця : Нова Книга, 2019. 512 с.
16. Онкологія : підручник / Ю. В. Думанський, А. І. Шевченко, І. Й. Галайчук та ін. ; за ред. Г. В. Бондаря, А. І. Шевченка, І. Й. Галайчука. 2-ге вид., переробл. та допов.- К.: ВСВ «Медицина», 2019.- 520 с
17. Martínez-García M.A., Gaga M., Fong K.M., Edited by. Lung Diseases and Cancer. Sheffield : ERS Publications, 2022. 143 p.
18. Yang I.A., Shaw J.G., Stephens E.K.H., Chee T.M., Duhig E.E., Bowman R.V., Olive G.N., Marshall H.M., Fong K.M. COPD: the risk of cancer and the impact on cancer care. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:91-104.
19. Gonzalez-Gutierrez J., Sanchez-Salcedo P., de Torres J.P. Emphysema: the risk of cancer and the impact on cancer care. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:105-116.
20. Phan T.-P., Vu-Van G., Tran-Xuan B., Pham-Ngoc H., Ngo-Quy C., Dinh-Xuan A.T. Allergy: the risk of cancer and the impact on cancer care. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:118-122.
21. Akdime F., Alabadan E., Martin C., Burgel P.-R. Cystic fibrosis and bronchiectasis: the risk of cancer and the impact on cancer treatment. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:123-133.
22. Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis: the risk of cancer and the impact on cancer care. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:134-134.
23. Buendía-Roldán I., Aguilar-Duran H., Juarez F. Other interstitial lung diseases: the risk of cancer and the impact on cancer care. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:145-151.
24. Cillóniz C., Pericàs J.M., Pinto J.A. Viruses and the risk of lung cancer: prevention and treatment. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:152-162.
25. Zellweger J.-P. Pulmonary tuberculosis and the risk of cancer. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:163-167.

26. Martínez-García M.A., Oscullo G., Gómez-Olivas J.D. Obstructive sleep apnoea and the risk of cancer. *Lung Diseases and Cancer*. 2022.P.:168.
27. Noriko K, Yukinori M, Takashi S, Masakazu O, Takamasa M, Norio A, et al. Recurrence patterns and progression-free survival after chemoradiotherapy with or without consolidation durvalumab for stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Radiation Research*. 2022;Vol.63(4).P.:641-648.
28. Wood D.E., Kazerooni E.A., Baum S.L., Eapen G.A., Ettinger D.S., Hou L.F., et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;Vol.16(4).P.:412-441.
29. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., Nagle M., Clark S.D., Weber R.P., et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2021;Vol.325(10).P.:971-987.
30. Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2021;Vol.325(10).P.:962-970.
31. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated prognostic factors in localized NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;Vol.14(6).P.:1400.
32. Kahya Y, Kayı Cangır A. The philosophy of staging in lung cancer: prognosis or treatment planning? *Eur J Ther*. 2018;Vol.24(Suppl 1).P.:111-113.
33. Rami-Porta R. The TNM classification of lung cancer-a historic perspective. *J Thorac Dis*. 2024;Vol.16(11).P.:8053-8067.
34. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;Vol.67(2).P.:93-99.
35. Detterbeck F.C., Nishimura K.K., Cilento V.J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project: methods and guiding principles for the development of the ninth edition TNM classification. *J Thorac Oncol*. 2022;Vol.17(6).P.:806-815.
36. Detterbeck F.C., Ostrowski M., Hoffmann H., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals for revision of the classification of residual tumor after resection for the forthcoming ninth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2024;Vol.19(7).P.:1052-1072.

37. Osarogiagbon R.U., Rami-Porta R., Tsao M.S., et al. International Association for the Study of Lung Cancer molecular database project: objectives, challenges and opportunities. *J Thorac Oncol.* 2021;Vol.16(6).P.:897-901.

38. Van Schil P.E., Asamura H., Nishimura K.K., et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;Vol.19(5).P.:749-765.

39. Ugalde Figueroa P.A., Marques E., Cilento V.J., et al. Completeness of resection and long-term survival of patients undergoing resection for T3 non-small-cell lung cancer: an International Association for the Study of Lung Cancer analysis. *J Thorac Oncol.* 2024;Vol.19(1).P.:141-152.

40. Huang J., Osarogiagbon R.U., Giroux D.J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project for lung cancer: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;Vol.19(5).P.:766-785.

41. Osarogiagbon R.U., Van Schil P., Giroux D.J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: overview of challenges and opportunities in revising the nodal classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2023;Vol.18(3).P.:410-418.

42. Fong K.M., Rosenthal A., Giroux D.J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project for lung cancer: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;Vol.19(5).P.:786-802.

43. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2024;Vol.74(3).P.:229–263.

Сакал Ганна Олександрівна
Івахно Ігор Володимирович
Остапчук Костянтин Олександрович

НЕПУХЛИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ)

**Конспект лекції
для лікарів-інтернів, лікарів-патологоанатомів
та лікарів – судово-медичних гістологів**

Відповідальна за випуск Г. О. Сакал.



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерний набір Н. С. Серeda

Формат А4. Ум. друк. арк. 4,75. Зам. № 25-125.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.