

Мещерякова Е.Ю.<sup>1,2</sup>, Гринберг Л.М.<sup>1,2</sup>, Валамина И.Е.<sup>1</sup>

# Патоморфология пылевых поражений органов дыхания непрофессиональной природы по данным резекций при опухолях легкого

1 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Екатеринбург, 2 - ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург

Meshcheryakova E.U., Grinberg L.M., Valamina I.E.

## Pathomorphology of unprofessional dust injuries of the respiratory organs according to resections of lung tumors

### Резюме

В статье изложены результаты патоморфологического исследования резектатов легкого у 315 больных первичным раком легкого. Показано, что в структуре пылевой патологии органов дыхания непрофессиональные (бытовые) запыления составляют значительную часть и представлены поражениями, ассоциированными с курением и бытовым антракокозиозом легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Цель исследования — обозначить критерии морфологической диагностики непрофессиональных пылевых поражений органов дыхания и определить частоту этих поражений на материале резекций. Выявление непрофессионального компонента пылевых поражений легких позволяет достоверно диагностировать пылевые поражения профессиональной природы (пневмокозиозы) у этой категории больных.

**Ключевые слова:** курение, респираторный бронхиолит, антракокозиоз, рак легкого, патоморфология

### Summary

The article presents the results of a pathomorphological study of lung resects in 315 patients with primary lung cancer. Unprofessional dusting is shown to be a significant part in the structure of dust pathology of the respiratory organs and is represented by lesions associated with smoking and anthracoconiosis of the lungs and intrathoracic lymph nodes. The purpose of the study was to present the criteria for the morphological diagnosis of unprofessional dust lesions of the respiratory organs and to determine the frequency of these lesions on the material of the resections. Identification of the unprofessional component of dust damage to the lungs allows you to reliably diagnose dust damage of a professional nature (pneumoconiosis) in this category of patients.

**Keywords:** smoking, respiratory bronchiolitis, anthracoconiosis, lung cancer, pathomorphology

### Введение

В современных условиях, учитывая растущую урбанизацию и ухудшающуюся экологическую ситуацию, изучение пылевой патологии органов дыхания представляется весьма актуальной проблемой. Наряду с профессиональными пылевыми вредностями существенный вклад в структуру пылевых поражений вносят непрофессиональные (бытовые) запыления. Разработанная группировка пылевых поражений органов дыхания подробно изложена в наших более ранних публикациях [1]. Напомним, что в группу непрофессиональных пылевых поражений органов дыхания относят изменения, ассоциированные с курением, а также бытовой антракокозиоз легких и внутригрудных лимфатических узлов. Следует подчеркнуть, что до настоящего времени в отечественной литературе практически отсутствует понятие «легкое ку-

рильщика табака», тогда как в зарубежных руководствах и публикациях оно используется наряду с термином «интерстициальные болезни легких, ассоциированные с курением».

В последние годы изучению идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) посвящено значительное количество отечественных и зарубежных исследований. В классификации ИИП, принятой как мультидисциплинарный международный консенсус Американским торакальным и Европейским респираторным обществом (ATS/ERS) в 2013 году, выделено несколько вариантов ИИП [2]. Разработаны стандартизованная терминология и диагностические критерии для заболеваний данной группы, при этом особое место отведено «интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ), ассоциированным с курением». В клинической практике у курильщиков диа-

гностируют респираторный бронхиолит (РБ) с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) и десквамативную интерстициальную пневмонию (ДИП), которые включены в классификацию ИИП [3-7]. Клинические, рентгенологические признаки и морфологические критерии диагностики различны при РБ и ДИП.

Основным морфологическим признаком курения табака является обнаружение в легочной ткани альвеолярных макрофагов «курильщика» в просвете альвеол и интерстиции, содержащих золотисто-коричневые включения в цитоплазме [2-6]. Гистологическая картина РБ выявляется практически у всех курильщиков и может рассматриваться как реакция на курение, которая в некоторых случаях приводит к развитию ИЗЛ (РБ ИЗЛ) [2,3]. При десквамативной интерстициальной пневмонии альвеолы и межальвеолярные перегородки выстланы гиперплазированными альвеолоцитами 2-го типа, в межальвеолярных перегородках определяется плазмоцитарная инфильтрация, характерен слабо выраженный интерстициальный фиброз, обильные интраальвеолярные скопления макрофагов курильщика, характерно диффузное и однородное поражение паренхимы легкого, что отличает ДИП от РБ-ИЗЛ.

К болезням, обусловленным курением, относят также лангергансоцитоз легких (ЛКГЛ) – редкое заболевание опухолевой природы (ранее рассматривалось как «болезнь накопления», гистиоцитоз X) с пролиферацией моноклональных клеток Лангерганса (дендритических, антигенпрезентирующих клеток системы мононуклеаров) с развитием гранулемоподобной реакции в легочной ткани. Убедительным аргументом в пользу связи ЛКГЛ с курением служат статистические данные о том, что большинство больных легочной формой гистиоцитоза имеют анамнез курения. При морфологическом исследовании в легких выявляются узелки и очаги различного размера, построенные из крупных клеток Лангерганса с умеренно полиморфными ядрами, хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой и экспрессией CD1a антигена. В инфильтрате присутствуют лимфоциты и эозинофилы, которые могут организовывать так называемые «эозинофильные абсцессы». Вокруг узелков инфильтрат распространяется по утолщенным межальвеолярным перегородкам. Морфологические проявления гистиоцитоза сочетаются с «псевдодесквамативной интерстициальной пневмонией», бронхиолитом курильщика и накоплением макрофагов с золотисто-коричневым пигментом в цитоплазме.

Антракоконииоз - понятие, отражающее запыление ткани легких и внутригрудных лимфатических узлов непрофессиональной (бытовой) природы, развивающееся преимущественно у жителей урбанизированных регионов [1]. Антракоконииотические изменения наблюдаются преимущественно в интерстициальной ткани легких, плевре и ВЛЛУ. В зарубежной литературе непрофессиональное, бытовое запыление легких и лимфоузлов у жителей экономически развитых регионов описывается как антракоз, бытовой антракоз, антракофиброз [7]. Понятие антракофиброз в ряде исследований трактуется как

антракоконииотическая пигментация слизистой оболочки бронха в сочетании со стенозом, что по нашим представлениям не совсем правильно, так как такие изменения чаще всего являются конииотическими пигментированными рубцами в бронхах, развившимися после предшествующих перфораций у больных кониотуберкулезом ВЛЛУ.

Актуальной в современных условиях является проблема диагностики и патологии внутрилегочных лимфатических узлов (ВЛЛУ), что обусловлено применением современных рентгено-томографических методов, однако в некоторых случаях данные КТ не позволяют достоверно верифицировать процесс и провести дифференциальный диагноз с опухолевым поражением, особенно при наличии у больного онкологического анамнеза [8-10]. Как правило, достоверная верификация ВЛЛУ происходит на морфологическом материале.

**Цель исследования** — обозначить критерии морфологической диагностики непрофессиональных пылевых поражений органов дыхания и определить частоту этих поражений на материале резекций при опухолях легких.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе Свердловского областного противотуберкулезного диспансера (ГБУЗ СО «ПТД») и гистологической лаборатории отдела общей патологии ЦНИЛ УГМУ. Проведено морфологическое исследование 315 резектатов легкого при первичном раке за период с 2010 по 2016 гг. Выполнен анализ анкет, заполненных пациентами и разработанных для оценки контакта с пылевым фактором (курение, проживание вблизи промышленных предприятий, контакт с промышленными вредностями). С учетом полученных данных высчитывали индекс пачка/лет.

При морфологическом исследовании резектатов легких и ВЛЛУ помимо характеристики опухолевого процесса оценивали степень запыления ткани легкого и лимфоузлов (внутрилегочных, бронхопульмональных и пр.). Проводили гистологическое исследование не менее 12–15 кусочков ткани, фиксированных в 10 % нейтральном формалине. Тканевые образцы заливали в парафин по общепринятой методике и микротомировали. Использовали следующие окраски: гематоксилин и эозин, пикрофуксин по Ван Гизону, на железо по Перлсу, эластические и коллагеновые волокна идентифицировали с помощью комбинированной окраски пикрофуксином и фукселином, и др. Во всех случаях для выявления анизотропных структур в пылевых скоплениях выполняли поляризационную микроскопию, используя микроскоп Olympus-CX41 и поляризационные фильтры. Следует подчеркнуть, что метод поляризационной микроскопии отличается доступностью, простотой исполнения и высокой эффективностью при выявлении и идентификации анизотропных структур в ткани легкого и лимфоузлов.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Для статистической оценки результатов исследования высчитывали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и межквартильный интервал; до-

стоверность различий для данных с нормальным распределением оценивали с использованием параметрического Т-критерия Стьюдента, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди больных раком легкого мужчины составили 81,6% (257 случаев), женщины 18,4 % (58 случаев), при этом по сравнению с некурящими пациентами в группе курения мужчины встречались достоверно чаще ( $p=0,0000$ ). Средний возраст составил  $59,7 \pm 0,4$  лет. Пациентам были выполнены пульмонэктомия 22,9% (72 случая), лобэктомия и билобэктомия 69,9 % (211 случая), сегментарная резекция легкого 10,2 % (32 случая).

Курение табака в анамнезе выявлено у 208 человек (66,0%), это были 202 мужчин (97,1%) и 6 женщин (2,9%). Количество выкуриваемых сигарет варьировало от 5 штук до 2,5 пачек в сутки, в среднем  $18,3 \pm 0,5$ . Анамнез курения у больных с раком легкого составил от 2 лет до 67 лет, в среднем  $34,8 \pm 0,9$ . Индекс пачка/лет варьировал от 0,6 до 112,5, средний индекс  $32,8 \pm 1,6$ . Периферический рак легкого у курящих пациентов выявлен в 152 случаях (73,1 %), центральный рак в 56 случаях (26,9%), при этом практически все случаи центрального рака легкого обнаружены у курящих пациентов.

При исследовании резектатов в большинстве случаев в группе курильщиков обнаружены морфологические изменения в респираторной ткани, стенке бронхов и бронхиол, укладывающиеся в морфологическую картину «легкого курильщика табака». Так, скопления макрофагов «курильщика», имеющие характерный мелкозернистый золотисто-коричневый пигмент в цитоплазме, выявлены в различном количестве в 139 случаях, что составило 44,1% от общего количества наблюдений и 66,8% от числа больных, отметивших курение в анамнезе. Кроме того, на материале резекций выявлены морфологические признаки хронического бронхита и бронхиолита, очаговая центроацинарная эмфизема. Результаты проведенного исследования позволяют выделить три степени выраженности изменений при «легком курильщике»: легкую, умеренную и тяжелую. Легкая степень – немногочисленные «макрофаги курильщика» в альвеолах, признаки пневмосклероза и эмфиземы отсутствуют. Умеренная степень – очаговые скопления «макрофагов курильщика» интраальвеолярно и в интерстиции, признаки бронхита-бронхиолита, центроацинарной эмфиземы и пневмосклероза (рис. 1А,Б — *рисунки к статье находятся на специальной цветной вставке журнала — прим. ред*). Тяжелая степень – диффузно-очаговые интраальвеолярные и интерстициальные скопления «макрофагов курильщика», выраженные признаки бронхита, пневмосклероза и эмфиземы.

Следует подчеркнуть, что тяжелую степень выраженности «легкого курильщика» необходимо дифференцировать с ДИП и РБ с ИЗЛ. В нашем исследовании преобладали случаи «легкого курильщика» легкой и умеренной степени выраженности, при этом достоверных морфологических признаков десквамативной пневмонии и респираторного бронхиолита с интерстициальным за-

болеванием легких не было выявлено, что может быть обусловлено особенностями исследуемого материала. Очевидно, что подобные изменения дают характерную клинко-рентгенологическую картину диффузного поражения легких, и у таких больных манифестирует синдром диссеминированного поражения легких.

Профессиональный пылевой стаж в исследованной группе больных не был выявлен в 176 случаях (55,9%), при этом практически во всех наблюдениях при морфологическом исследовании в респираторной ткани и внутригрудных лимфатических узлах обнаружено запыление с разнокалиберными отложениями пыли от минимального (одиночные мелкие очаги без клеточной реакции) до массивного запыления с признаками интерстициального пневмосклероза. Степень выраженности непрофессионального (бытового) антракокоптоза оценивали макро- и микроскопически, при этом преобладало умеренное запыление ткани легких и ВГЛУ (83 случая, 26,3%). В случаях умеренного запыления выявлены интерстициальные перибронхиальные и периваскулярные отложения грубодисперсной черной и черно-коричневой пыли, скопления кониофагов в альвеолах и расширенных лимфатических сосудах бронхов и висцеральной плевры. Средний возраст пациентов в группе бытового антракокоптоза составил  $59,6 \pm 0,6$  лет, что соответствовало среднему возрасту в общей группе наблюдений, при этом в группе бытового антракокоптоза ( $n=176$ ) по сравнению с общей группой ( $n=315$ ) женщины встречались достоверно чаще ( $p=0,0139$ ).

Антракокоптоические изменения обнаружены преимущественно в интерстициальной ткани легких, плевре и ВГЛУ (рис. 1В). Отмечено, что при бытовом антракокоптозе во ВГЛУ могут формироваться фиброзно-галииновые узелки, а в части случаев фиброзно-казеозные очаги, которые следует расценивать как признак кониотуберкулеза в неактивной фазе процесса (рис. 1Г). При исследовании в поляризованном свете во всех случаях бытового (непрофессионального) антракокоптоза легких и ВГЛУ в участках скопления антракотической пыли были обнаружены мелкие анизотропные кварцсодержащие кристаллы — до 3–10 включений в поле зрения при увеличении 400. Этот факт подтверждает концепцию о том, что кварцсодержащие кристаллы не являются достоверным признаком пневмокоптозов профессиональной природы.

Следует отметить, что тяжелую степень бытового антракокоптоза и кониотуберкулеза необходимо дифференцировать с силикозом и силикотуберкулезом. Патоморфология этих поражений достаточно сходна, однако при поражениях профессиональной природы имеется соответствующий профессиональный пылевой стаж, морфологически выявляются силикотические узелки характерного строения, а в пылевых скоплениях определяются анизотропные кварц-содержащие частицы в очень большом количестве (невозможно подсчитать в поле зрения).

На материале резекций легкого ВЛЛУ выявлены в 24 случаях из 315 (7,6%), преимущественно у мужчин. Ретроспективный анализ морфологических данных и материалов КТ показал, что ВЛЛУ были в большинстве

случаев овальной, треугольной или полигональной формы, не более 1,0 см размером, имели четкие контуры и прилежали к междольковым перегородкам и висцеральной плевре [10]. Можно полагать, что именно антракотическая индукция ЛУ способствовала их визуализации при КТ и при макроскопическом исследовании резектата в этих наблюдениях.

## Заключение

При морфологическом исследовании 315 резектатов легких у больных первичным раком легкого пылевые поражения легких непрофессиональной природы выявлены практически во всех случаях и представлены изменениями, ассоциированными с курением, и бытовым антракокозиозом легких и ВГЛУ различной степени выраженности.

Пылевые поражения, ассоциированные с курением, были выявлены у больных со стажем курения табака в анамнезе и представлены морфологическими признаками «легкого курильщика», к которым следует относить умеренно выраженные бронхит-бронхиолит, пневмосклероз, эмфизему, и основной признак – наличие преимущественно интраальвеолярных скоплений характерных «макрофагов курильщика», содержащих золотисто-коричневые включения в цитоплазме. Вариантами интерстициальных поражений легких у курильщиков следует считать, кроме интраальвеолярных скоплений макрофагов «курильщика», идиопатические интерстициальные пневмонии в виде «десквамативной пневмонии» и «респираторного бронхиолита с интерстициальным заболеванием легких», которые обычно имеют самостоятельное нозологическое значение и клинически определяются как

диссеминированные поражения легких. Указанные формы ИИП на нашем материале выявлены не были.

Бытовой антракокозиоз легких и ВГЛУ был диагностирован практически во всех случаях и представлен отложением грубодисперсной пыли черно-коричневого цвета и фиброзом в интерстициальной ткани легкого и ВГЛУ с умеренным количеством анизотропных кварцсодержащих кристаллов в антракокозиотических отложениях.

Таким образом, при исследовании резектатов легких у больных первичным раком легкого необходимо выявлять пылевые поражения, которые составляют фоновый процесс для развития опухоли. При этом, среди пылевых поражений существенное место занимают поражения непрофессиональной природы, которые имеют соответствующие критерии морфологической диагностики, что необходимо учитывать при проведении адекватного исследования резектатов. ■

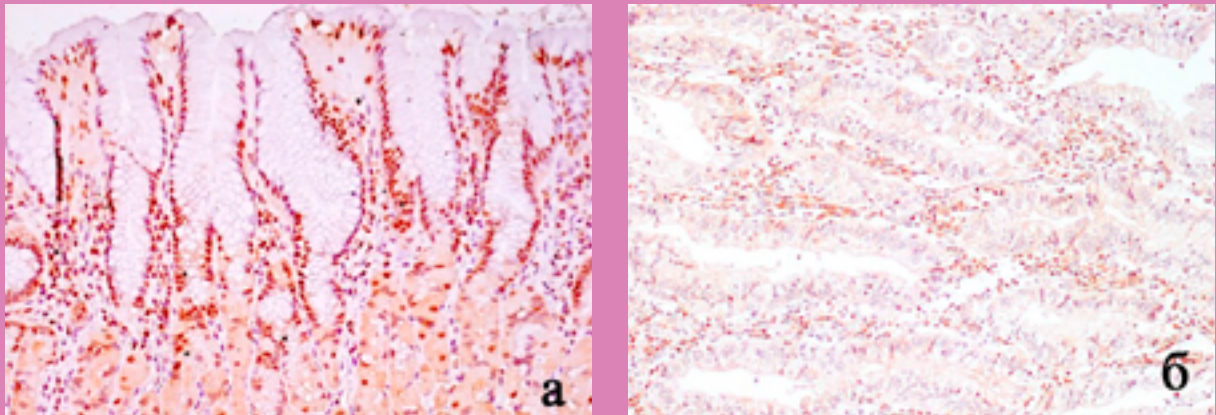
*Мецержкова Екатерина Юрьевна* ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» аспирант кафедры патологической анатомии, м. н. с. ЦНИЛ. *Гринберг Лев Моисеевич* ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, lev\_grin@mail.ru. *Валамина Ирина Евгеньевна* ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины. Автор, ответственный за переписку — Гринберг Л.М., 620149, г. Екатеринбург, ул. Онуфриева, д.20а, lev\_grin@mail.ru

## Литература:

1. Гринберг, Л.М. Пылевые поражения органов дыхания непрофессиональной природы по данным резекции при раке легкого / Л.М. Гринберг, И.Е. Валамина, Е.Ю. Мецержкова, О.А. Момот // Вестник уральской академической науки. – 2015. - №2 (3). – С. 36-39.
2. William D. Travis. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell, T. E. King, Jr., D. A. Lynch. // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. - Vol. 188, Iss. 6. – P. 733–748.
3. Ryu J.H. Smoking related interstitial lung diseases: a concise review / J.H. Ryu, T.V. Colby, T.E. Hartman, Vassallo R. // Eur. Respir. J. – 2001. - № 17. - P. 122–132.
4. Hidalgo A. Smoking related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation / A. Hidalgo, T. Franquet, A. Gimenez et al. // Eur. Radiol. – 2006. - № 16. – P. 2463–2470.
5. Vassallo R. Tobacco smokerelated diffuse lung diseases / R. Vassallo, J.H. Ryu // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2008. - № 29. – P. 643–650.
6. Katzenstein A.L. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens / A.L. Katzenstein, S. Mukhopadhyay, C. Zanardi, E. Dexter // Hum. Pathol. – 2010. - № 41. – P. 316–325.
7. Imaging findings of isolated bronchial anthracofibrosis: A computed tomography analysis of patients with bronchoscopic and histologic confirmation / S. Kahkoeue, R. Pourghorban, M. Bitarafan, K. Najafzadeh // Arch Bronconeumol. – 2015. – Vol. 51, Iss. 7. – P. 322–327.
8. Bruno Hochegger, Daniela Quinto dos Reis Hochegger Intrapulmonary lymph node: a common and underrecognized tomography finding. J Bras Pneumol. 2013; 39(6): 757-758.
9. Hyodo T., Kanazawa S., Dendo S., Kobayashi K., Hayashi H., Kouno Y., Fujishima M., Hiraki Y Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT findings, pathological findings, and CT differential diagnosis from pulmonary metastatic nodules. Acta Med Okayama. 2004
10. Гринберг Л.М. Внутрилегочные лимфатические узлы: патология и проблемы диагностики / Л.М. Гринберг, И.Е. Валамина, П.Б. Коротков, Е.Ю. Мецержкова // Уральский медицинский журнал. - 2018. - N 2 (157). - С. 77-79.

Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Кононов А.В.

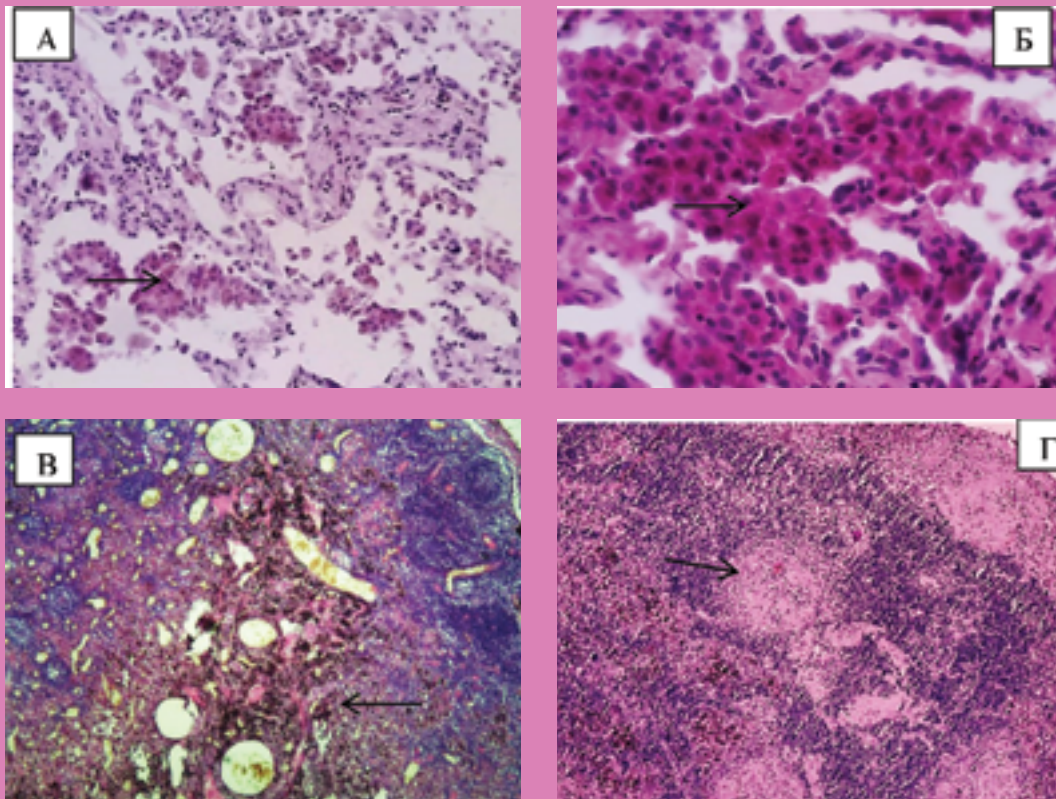
**Регуляторный белок PDCD4 в тканях слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и раке желудка**



**Рисунок.** Иммуногистохимическая оценка белка PDCD4. Стрептавидин-биотиновый метод, докраска ядер гематоксилином. А – ядерная локализация белка PDCD4 в эпителиоцитах желез фовеолярного и фундального типа в фрагменте дистантной зоны, ув.200; б – отсутствие белка PDCD4 в клетках аденокарциномы при наличии выраженной окраски клеток воспалительного инфильтрата, ув.200.

Мещерякова Е.Ю., Гринберг Л.М., Валамина И.Е.

**Патоморфология пылевых поражений органов дыхания непрофессиональной природы по данным резекций при опухолях легкого**



**Рис.1.** Патоморфология пылевых поражений непрофессиональной природы. Окраска Г-Э. А. «Легкое курильщика». Скопления альвеолярных макрофагов в умеренном количестве. Ув. X100. Б. Большое количество «макрофагов курильщика» в просвете альвеол. Ув. X 200. В. Антракокиоз бронхопульмонального лимфатического узла. Ув. X40. Г. Кониотуберкулез ВГЛУ в неактивной фазе. Фиброзно-гиалиновые узелки. Ув. X40.