

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Клиническая патофизиология заболеваний легких

Лектор: к.м.н. Хакимова Д.М.

Хронические (неинфекционные) диффузные болезни легких

1) обструктивные болезни легких (*болезни дыхательных путей*)

характеризующиеся увеличением сопротивления потоку воздуха из-за частичной или полной обструкции дыхательного дерева на любом уровне

2) рестриктивные болезни легких

характеризующиеся сниженным объемом легочной паренхимы и уменьшением жизненной емкости легких

Обструктивные болезни легких

- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Астма
- Бронхоэктатическая болезнь

Характерно:

- Снижение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁)
- Экспираторная обструкция

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Раньше ХОБЛ часто называли терминами "хронический бронхит" и "эмфизема".

Пациенты с ХОБЛ имеют одновременно следующие нарушения:

- *Нарушения функции на уровне ацинуса (эмфизему)*
- *Нарушения бронхиального дерева (бронхит)*

Морфологические изменения при ХОБЛ наблюдаются:

- в центральных и периферических бронхах,
- легочной паренхиме и сосудах.

Хроническая обструктивная болезнь легких —

это заболевание, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей, возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды.

Заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием и постепенным снижением функции легких с развитием хронической дыхательной недостаточности.

Этиологические факторы

Загрязнение атмосферного воздуха различными примесями, содержащимися во вдыхаемом воздухе.

Поллютанты промышленно-производственного характера:

- органическая и неорганическая пыль,
- токсичные пары и газы.

Активное, а также пассивное курение, этот фактор наблюдается в анамнезе у 80-90 % больных ХОБЛ.

Хронические воспалительные заболевания носоглоточной системы, возникающие в детском возрасте и продолжающиеся в дальнейшем.

Генетический фактор - недостаточность альфа1-антитрипсина.

Компоненты ХОБЛ:

- *Эмфизема*
- *Бронхит*

Эмфизема – это патологическое состояние, которое характеризуется необратимым увеличением объема легочной паренхимы, расположенной дистальнее терминальных бронхиол, и деструкцией их стенок без явного фиброза.

Патогенез эмфиземы

Разрушение альвеолярных стенок с участием протеазно-антипротеазного механизма.

Дисбаланс протеаз и антипротеаз

1. Нейтрофилы (источник клеточных протеаз) концентрируются в периферических капиллярах и альвеолярных пространствах.
2. Любой стимул, повышающий количество нейтрофилов и макрофагов в легких, приводит к увеличению секреции протеаз.
3. При низком уровне $\alpha 1$ – антитрипсина происходит деструкция эластических структур альвеолярных стенок, в результате чего развивается эмфизема.

Эмфизема — результат разрушительного действия протеаз у пациентов с низкой активностью антипротеаз.

$\alpha 1$ – антитрипсин – это белок, который синтезируется в печени, уровень повышается при воспалении, подавляет функцию эластазы.

Дефицит антипротеазы $\alpha 1$ - антитрипсина м.б.:

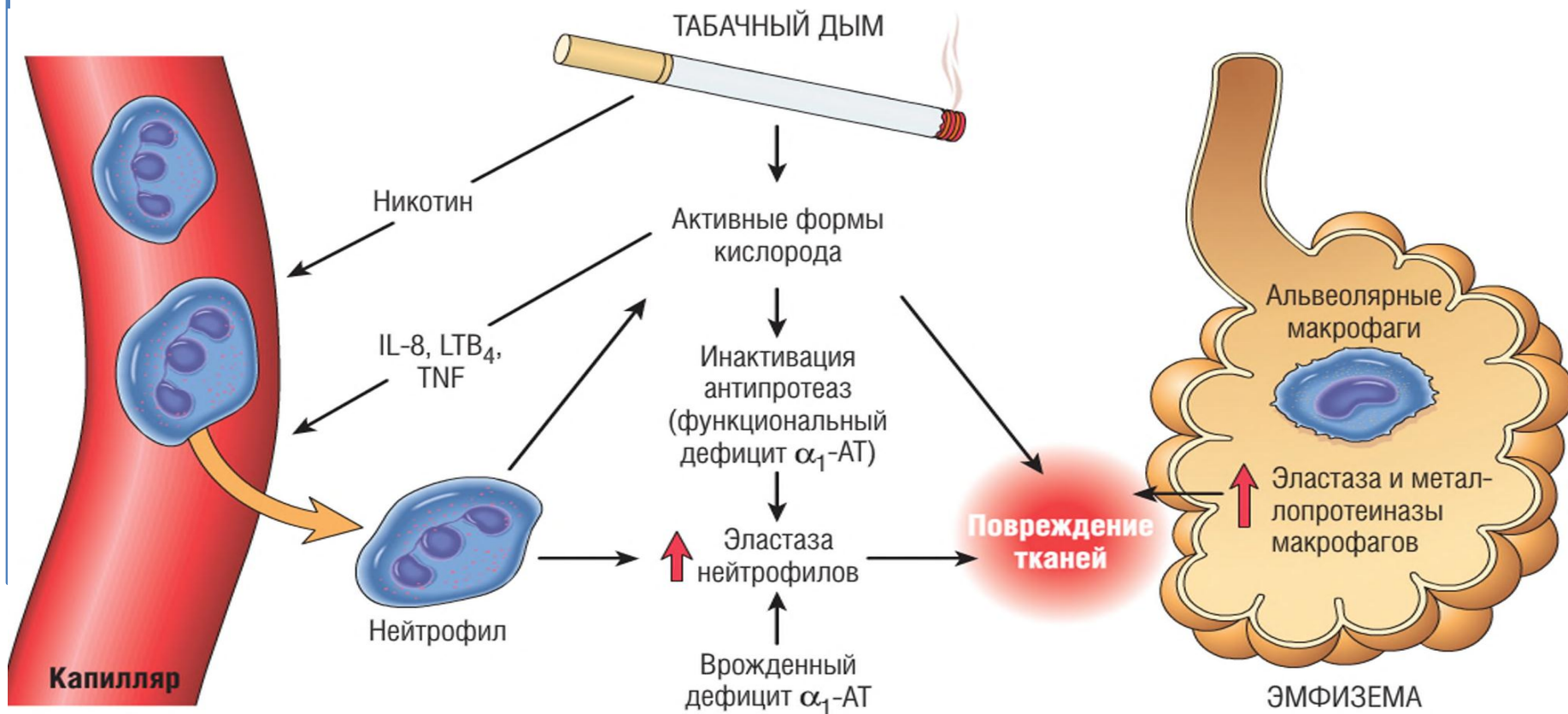
- врожденным (генетическим)
- функциональным, в результате окислительной инактивации антипротеаз (у курящих)



К увеличению эластазы нейтрофилов → повреждение легочной ткани

Дисбаланс оксидантов и антиоксидантов.

- Табачный дым содержит АФК
 - Нейтрофилы, активированные никотином → секретируют АФК
- Истощение антиоксидантных защитных механизмов → повреждение тканей



Хронический бронхит – кашель с продукцией мокроты не менее 3 месяцев в году в течение 2 и более лет при отсутствии другой установленной причины.

Заболевание распространено среди курящих лиц и жителей больших городов.

Симптом хронического бронхита

– персистирующий кашель с выделением мокроты.

Патогенез бронхита

Длительное раздражение слизистой оболочки бронхов вдыхаемыми веществами (табачный дым, пыль от зерна, хлопка, диоксида кремния)



Гипертрофию подслизистых желез и увеличение количества бокаловидных клеток



Протеазы, секретируемые нейтрофилами, стимулируют гиперсекрецию слизи в крупных бронхах и трахеи

Патогенез ХОБЛ

Бронхиальная обструкция формируется за счет обратимого и необратимого компонентов.

Обратимый компонент включает в себя:

- спазм гладкой мускулатуры,
- отек слизистой оболочки бронхов
- гиперсекрецию слизи.

Необратимый компонент возникает и неуклонно прогрессирует за счет:

- склероза стенки бронхиального дерева и перибронхиальной ткани,
- эмфиземы легких с экспираторным коллапсом, являющимся важнейшим механизмом необратимой БО.

Нарушения газообмена приводят к гипоксемии и гиперкапнии и при ХОБЛ бывают обусловлены несколькими механизмами:

- *Ухудшение транспорт кислорода и углекислого газа*
- *Выраженная обструкция и эмфизема легких*
- *Нарушение сократительной способности дыхательных мышц → к повышению нагрузки на дыхательные мышцы*

Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно-перфузионного отношения.

Сосудистые изменения при ХОБЛ - утолщением сосудистой стенки.

Вызвано - накоплением большого количества гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена.

*Развитие **эмфиземы** приводит к редукции сосудистой сети в участках легочной ткани, не способных к газообмену, в результате чего возникают выраженные вентиляционно-перфузионные нарушения.*

Гиперсекреция слизи приводит к хроническому продуктивному кашлю.

Гиперсекреция обусловлена метаплазией слизистой с увеличением количества бокаловидных клеток и размеров подслизистых желез.

Гиперсекреция возникает в ответ на хроническое раздражающее действие на дыхательные пути сигаретного дыма и других вредных агентов.

Легочная гипертензия может развиваться на поздних стадиях ХОБЛ.

Причины:

Спазм мелких артерий легких на фоне гипоксии.

В сосудах наблюдается дисфункция эндотелия и воспалительная реакция.

Повышение давления в легочном круге вызвано обеднением легочного капиллярного кровотока при эмфиземе.

Прогрессирующая легочная гипертензия приводит:

- к гипертрофии правого желудочка
- к правожелудочковой недостаточности.

Хроническая гипоксия ведет к компенсаторному эритроцитозу с соответствующим повышением вязкости крови и нарушениями микроциркуляции, что усугубляет вентиляционно-перфузионный дисбаланс.

Важным компонентом патогенеза ХОБЛ является **утомление дыхательной мускулатуры**, что в свою очередь усугубляет вентиляционные нарушения.

Симптомы

Самыми распространенными симптомами ХОБЛ являются:

- одышка (или ощущение нехватки воздуха),*
- патологическая мокрота (смесь слюны и слизи в дыхательных путях)*
- хронический кашель.*

Кашель - наиболее ранний симптом, появляющийся к 40-50 годам жизни, он может быть ежедневным или носить характер перемежающегося, чаще возникает при нагрузке (подъем, груз).

Одышка - кардинальный признак ХОБЛ.

Одышка, возникающая при физической нагрузке, обычно появляется на 10 лет позже кашля, по мере прогрессирования заболевания, и нарушения функций лёгких становится всё более выраженной.

***Мокрота**, как правило, выделяется в небольшом (редко более 50 мл/сут) количестве по утрам, имеет слизистый характер. Гнойная мокрота и увеличение её количества - признаки обострения заболевания.*

Появление крови в мокроте даёт основание заподозрить рак лёгких, туберкулёз или бронхоэктатическую болезнь, хотя прожилки крови в мокроте возможны и у больного ХОБЛ при упорном кашле вследствие повреждения капилляров.

Фазы течения заболевания:

- *стабильное течение,*
- *обострение (связано с присоединением инфекции, характеризуется нарастанием одышки, усилением кашля, увеличением количества мокроты и изменением ее качества – она становится гнойной).*

По совокупности клинических признаков выделяют следующие **типы**

ХОБЛ:

- **эмфизематозный** – худые пациенты с розовым оттенком кожных покровов, преобладающим клиническим проявлением является одышка;

- **бронхитический** – тучные пациенты с синюшным оттенком кожных покровов, преобладающим клиническим проявлением является кашель с выделением мокроты;

- **смешанный.**

При бронхитической форме преобладает:

- продуктивный кашель,*
- наблюдается гипоксия,*
- лёгочная гипертензия и лёгочное сердце.*

Одышка выражена относительно слабо. Для больных этого типа характерны цианоз в сочетании с признаками правожелудочковой недостаточности, в том числе отёками.

При эмфизематозной форме преобладают:

- прогрессирующая одышка при физической нагрузке,*
- потеря массы тела.*

Кашель и отделение мокроты незначительны или отсутствуют.

Гипоксемия, лёгочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность развиваются на поздних стадиях.

У больных этого типа цианоз отсутствует.

Осложнения ХОБЛ

Прогрессирующее течение хронической обструктивной болезни легких может осложняться:

- пневмонией,
- острой или хронической дыхательной недостаточностью,
- спонтанным пневмотораксом,
- пневмосклерозом,
- вторичной полицитемией (эритроцитозом),
- застойной сердечной недостаточностью.

В тяжелой и крайне тяжелой степени ХОБЛ у пациентов развиваются легочная гипертензия и легочное сердце.

Бронхоэктатическая болезнь

— это заболевание, характеризующееся необратимым расширением бронхов и бронхиол (*бронхоэктазы*) вследствие разрушения их гладкомышечной ткани и эластического каркаса на фоне хронической некротизирующей инфекции.

Бронхоэктазы - постоянно существующие расширения бронхов.

Этиология бронхоэктазов:

- Врожденные нарушения (кистозный фиброз)
- Постинфекционные осложнения (при некротизирующей пневмонии)
- Бронхиальная обструкция

обструкция



Нарушается механизм
клиренса



воспаление



Разрушение гладкомышечной ткани и эластического каркаса
Фиброзирование и дилатация бронхов

инфекция



Воспаление с
некрозом и фиброзом



Расширение
дыхательных путей



Разрушение гладкомышечной ткани и эластического каркаса
Фиброзирование и дилатация бронхов

Клинические признаки

- Кашель с отхождением зловонной мокроты (по утрам)
- Иногда кровавая мокрота
- Одышка
- Ортопноэ
- Обструктивная дыхательная недостаточность

Астма

— это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, тяжести в груди и кашля, особенно по ночам и/или ранним утром.

Отличительные признаки:

- повышенная чувствительность дыхательных путей к различным стимулам,
- эпизоды бронхоспазмов,
- воспаление стенок бронхов,
- увеличение секреции слизи.

В воспалительном ответе принимают участие:

- лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные клетки.

Астматический статус - состояние непрекращающегося бронхоспазма.

Виды

Атопическая астма.

- Этот наиболее распространенный тип астмы
- Развивается у пациентов с повышенной чувствительностью к аллергенам
- Отягощен семейный анамнез
- Положительные кожные тесты
- Классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции

Неатопическая астма

- нет повышенной чувствительности к аллергенам
- результаты кожных тестов отрицательные
- семейном анамнезе астма присутствует редко
- триггерами неатопической астмы являются респираторные инфекции
- в основе заболевания лежит повышенная реактивность бронхиального дерева
- вирус-индуцированное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей снижает порог чувствительности субэпителиальных вагусных рецепторов на раздражители

Лекарственная астма.

Такую астму провоцируют некоторые фармакологические агенты.

Аспирин - чувствительная астма

— редкий тип, развивающийся у некоторых пациентов с рецидивирующим ринитом и назальными полипами.

Характерно:

- чувствительность к малым дозам ацетилсалициловой кислоты, к другим НПВС
- у этих пациентов наблюдаются не только астматические приступы, но и крапивница.

Патогенез аспирин-чувствительной астмы

- ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты
- не влияет на липоксигеназный путь
- усиления синтеза лейкотриенов → стимулирующих бронхоконстрикцию

Рестриктивные заболевания легких

Рестриктивные болезни легких —

гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся преобладанием воспаления и фиброзирования интерстиция легких, преимущественно в периферических отделах, включая интерстиций альвеолярных стенок.

В некоторых случаях присутствует внутриальвеолярный компонент в сочетании с интерстициальным компонентом.

Характерные проявления:

- одышка, тахипное, цианоз
- не сопровождается симптомами обструкции дыхательных путей
- снижение диффузионной способности легких
- уменьшение жизненной емкости легких и объема легких
- на рентгенограмме ОГК выявляют двусторонние инфильтративные поражения
- в исходе заболеваний возникает легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность

Основные группы рестриктивных болезней легких

Острые рестриктивные заболевания:

- респираторный дистресс-синдром взрослых.

Хронические рестриктивные заболевания:

Фиброзирующие

- Идиопатический фиброз легких
- Неспецифическая интерстициальная пневмония
- Патология легких при заболеваниях соединительной ткани
- Пневмокониозы

Гранулематозные

- Саркоидоз
- Пневмонит гиперчувствительности

***Острое повреждение легких
и острый респираторный дистресс-
синдром***

Острое повреждение легких (ОПЛ) (также называемое некардиогенным отеком легких) проявляется внезапной значительной гипоксемией и диффузной легочной инфильтрацией при отсутствии сердечной недостаточности.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

является тяжелым ОПЛ.

ОПЛ и ОРДС характеризуются:

- увеличенной сосудистой проницаемостью,
- гибелью эпителиальных и эндотелиальных клеток,
- связью с воспалительным процессом,
- проявляются *диффузным альвеолярным повреждением*,
- в большинстве случаев связаны с сепсисом.

Состояния, ассоциированные с острым респираторным дистресс-синдромом:

Инфекции

- сепсис
- диффузные легочные инфекции

Физическое повреждение

- утопления
- переломы с жировой эмболией
- ионизирующая радиация

Ингаляционные агенты

- дым
- раздражающие газы и химические вещества

Гематологические факторы

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

Патогенез

Альвеолярная мембрана состоит из двух слоев — сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия, базальной мембраны и интерстициальной ткани.

Повреждения альвеолярного эпителия



Повышение проницаемости → усиление альвеолярного отека



Повреждение пневмоцитов II типа → дефицит сурфактанта

Повреждение эндотелия капилляров



образование микротромбов → ишемическое повреждение легочной паренхимы

Гиалиновые мембраны образуются в результате концентрации богатой белком отечной жидкости и захвата фрагментов некротизированных альвеолярных эпителиальных клеток.

Через 30 мин после острого воздействия альвеолярные макрофаги усиливают синтез **IL-8, IL-1, TNF**



Активация и накопление нейтрофилов в капиллярах, интерстиции и альвеолах, активации эндотелия капилляров



Активированные нейтрофилы секретируют протеазы, фактор активации тромбоцитов (**PAF**), лейкотриены



Повреждение альвеолярного эпителия
Накопление отечной жидкости
Инактивация сурфактанта

Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (**MIF**), секретируемый местно, поддерживает продолжающийся провоспалительный ответ.

НОРМАЛЬНАЯ АЛЬВЕОЛА

Бронхиолярный эпителий

Пневмоцит I типа

Альвеолярный макрофаг

Альвеола

Пневмоцит II типа

Капилляр

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ

Слущенный бронхиолярный эпителий

Некротизированный пневмоцит I типа

Лейкотриены

PAF

Протеазы

Отечная жидкость

Клеточный детрит

TNF

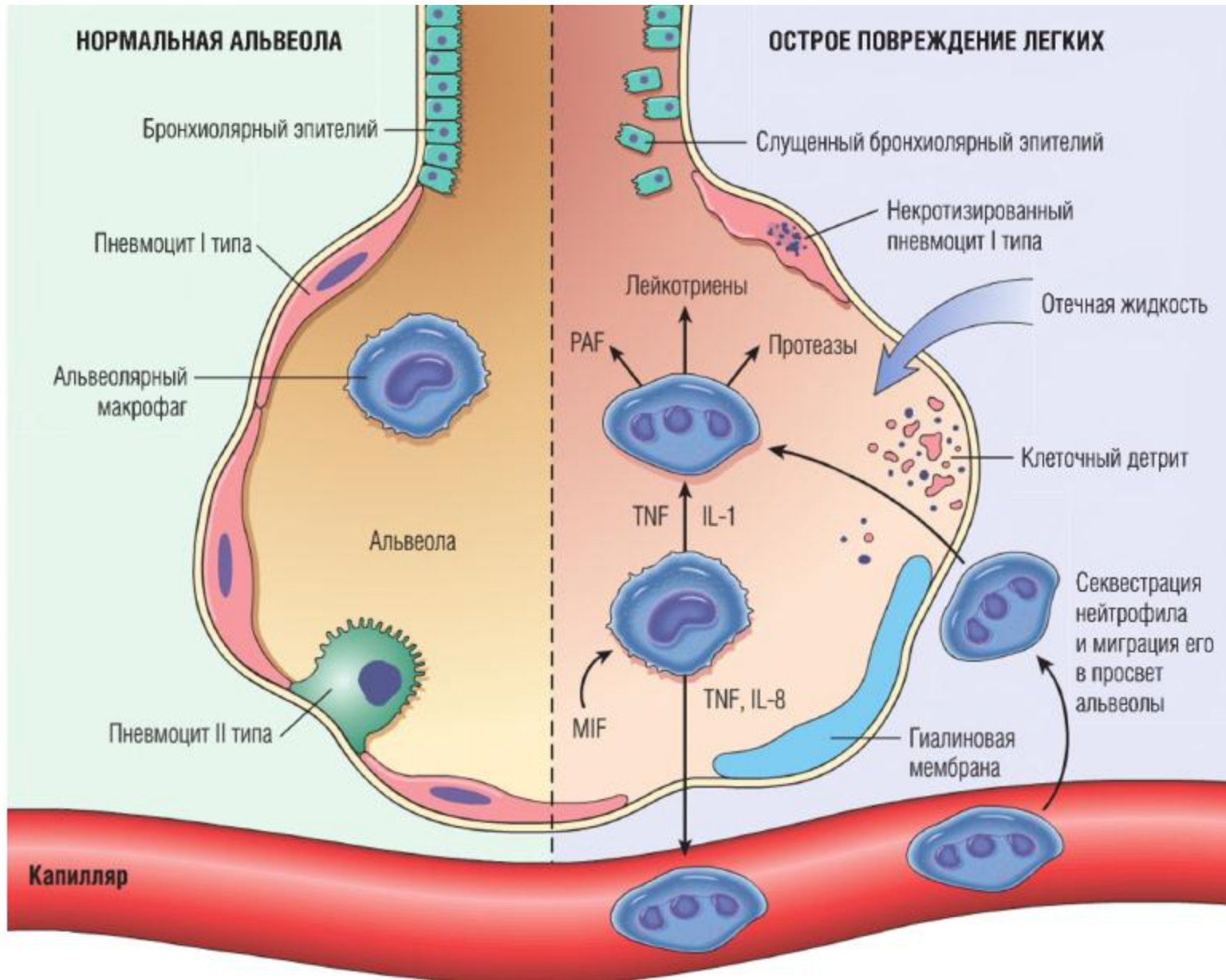
IL-1

Секвестрация нейтрофила и миграция его в просвет альвеолы

Гиалиновая мембрана

MIF

TNF, IL-8



Клинические признаки

- тяжелая одышка и тахипноэ
- цианоз, гипоксемия, дыхательная недостаточность
- при рентгенографии определяются двухсторонние диффузные инфильтраты
- вентиляционно-перфузионного несоответствия,
- респираторный ацидоз
- легкие становятся «жесткими» из-за потери сурфактанта
- экссудат и тканевый детрит не рассасываются, что приводит к фиброзу легких

ФИБРОЗИРУЮЩИЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Идиопатический фиброз легких

Патогенез.

В настоящее время причины ИФЛ неизвестны.

Характерны циклически повторяющимися эпизоды активации и повреждения эпителия, при которых возникает воспаление и индуцируется ответ Тн2-клеток.

Воспаление характеризуется наличием эозинофилов, тучных клеток и продукцией IL-4 и IL-13.

Патологическая репарация эпителиальных клеток в очагах поражения приводит к избыточной фибробластической пролиферации.

Клинические признаки.

- Первые признаки ИФЛ — постепенно усиливающаяся при физической нагрузке одышка и сухой кашель.
- На поздних стадиях заболевания отмечаются гипоксемия, цианоз и симптом «барабанных палочек».
- Острое течение заболевания характеризуется быстрым прогрессированием симптомов.
- Средняя продолжительность жизни больных ИФЛ составляет 3 года или меньше.

Патология легких при заболеваниях соединительной ткани

➤ ревматоидный артрит

У 30-40% пациентов наблюдается поражение легких:

- хронический плеврит с выпотом или без него;
- диффузный интерстициальный пневмонит и фиброз;
- внутрилегочные ревматоидные узелки;
- легочная гипертензия;

➤ системный склероз (склеродермия)

- диффузный интерстициальный фиброз;

➤ системная красная волчанка

- пятнистый интерстициальный фиброз,
- переходные паренхиматозные инфильтраты,
- тяжелый волчаночный пневмонит.

Пневмокониозы

заболевания, вызываемые вдыханием различных поллютантов: органическими и неорганическими частицами, химическими агентами в испарениях и парах.

Патогенез.

Развитие пневмокониоза зависит от:

- количества накопившейся пыли в легких и дыхательных путях;
- размера, формы и, следовательно, распространения частиц внутри легкого;
- растворимости частиц и их физико-химических свойств;
- дополнительных эффектов других раздражителей (например, курения табака).

Патогенез

- В нормальных условиях внутриальвеолярные макрофаги захватывают частицы пыли и доставляют их в лимфатические узлы.
- На место ушедших макрофагов приходят новые.
- Фагоцитарная активность макрофагов подавляется при большой пылевой нагрузке и химических взаимодействиях частиц пыли с клетками.

- Растворимость и цитотоксичность частиц пыли в значительной степени зависят от их размера и могут влиять на характер реакции легких.
- Чем меньше частицы пыли и чем больше их растворимость, тем выше вероятность, что они быстрее появятся в жидких средах легочной ткани и достигнут токсичных концентраций.
- Мелкие частицы, как правило, вызывают острое повреждение легких. Более крупные частицы плохо поддаются растворению и могут персистировать в легочной паренхиме в течение многих лет и вызывают фиброзные коллагеновые пневмонии.
-

- частицы пыли могут достигать лимфатических узлов по лимфатическим сосудам или в составе мигрирующих макрофагов и тем самым инициировать иммунный ответ как к компонентам частицы пыли, так и к собственным белкам организма-хозяина, модифицированным в результате взаимодействия с частицами пыли,
- растворенные вещества из вдыхаемых частиц пыли могут попасть в кровь, тогда воспаление ткани легких будет сопровождаться системным ответом .

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Саркоидоз

- системное заболевание неустановленной этиологии, характеризуется развитием неказеозных гранул во многих тканях и органах.

Саркоидоз имеет множество клинических вариантов, но в 90% случаев определяется двухсторонняя лимфаденопатия в области ворот легких или поражение легких, выявляемое на рентгенограмме грудной клетки.

Этиология и патогенез.

Этиология саркоидоза до сих пор остается неизвестной, однако есть доказательства, подтверждающие связь этого заболевания с нарушениями иммунной регуляции у генетически предрасположенных лиц, подвергшихся воздействию определенных факторов окружающей среды.

➤ *Иммунологические факторы.*

При формировании гранулем саркоидного типа отмечены нарушения местного иммунитета, которые предположительно приводят к развитию клеточной иммунной реакции на неизвестный антиген. Процесс регулируется хелперными Т-клетками CD4+.

➤ *Генетические факторы.*

Подтверждением влияния генетических факторов служат наблюдения семейного саркоидоза, которые ассоциируются с определенным генотипом HLA.

➤ *Факторы окружающей среды.*

Подозрение падает на микроорганизмы: микобактерии, *Rickettsia* spp. Однако однозначных доказательств, что саркоидоз вызывают инфекционные агенты, не получено.

Клинические признаки.

- рентгенографии грудной клетки - двухсторонняя внутригрудная лимфаденопатия или периферической лимфаденопатии,
 - поражениям кожи и глаз,
 - спленомегалии и гепатомегалии,
 - нарастающие дыхательные нарушения (одышки, кашля, боли в груди, кровохарканья),
 - общие симптомы (лихорадка, утомляемость, потеря массы тела, анорексия, ночноепотоотделение).
- 10-15% пациентов умирают от прогрессирующего фиброза легких (в большинстве случаев), сердечной недостаточности или нарушений центральной нервной системы.

Пневмония – воспаление лёгочной паренхимы.

Развитию пневмонии способствуют

Снижение резистентности всего макроорганизма



- Наличие хронических заболеваний
- Иммунодефицит
- Лечение иммунодепрессантами
- Лейкопения

Ослабление местных защитных механизмов



- Потеря или подавление кашлевого рефлекса
- Повреждение мукоцилиарного аппарата или нарушение функции ресничек
- Накопление секрета
- Снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов
- Отек легких

Внебольничная острая пневмония

Этиология:

- Пневмококк (*S. pneumoniae*)
- Гемофильная палочка (*H. influenzae*)
- Золотистый стафилококк (*S. aureus*)
- Клебсиелла (*K. pneumoniae*)
- Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*)

Факторы риска:

- Детский и пожилой возраст
- Хронические заболевания (ХСН, ХОБЛ, СД)
- иммунодефицит

Инвазия легочной паренхимы бактериями приводит к заполнению альвеол воспалительным экссудатом, что обуславливает уплотнение легочной ткани.

Характерно:

- Острое начало с лихорадкой, ознобом
- Продуктивный кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты
- При фибринозно-гнойном плеврите возникает острая боль на стороне поражения

Внебольничная атипичная пневмония

Этиология:

- Микоплазменная инфекция
- Хламидийная инфекция
- Аденовирус, риновирус, вирус кори, вирус парагриппа

Характерно:

- Часто маскируется под ОРЗ
- Не всегда имеется местная симптоматика
- Лихорадка, головная и мышечная боль
- Мягкое течение
- Умеренное количество мокроты
- Умеренное повышение количества лейкоцитов

Внутрибольничная пневмония

- это легочная инфекция, приобретенная во время пребывания в больнице.

Факторы риска:

- Наличие тяжелого основного заболевания
- Снижение иммунитета
- Длительная терапия антибиотиками
- Использование инвазивных устройств

Этиология:

- Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*)
- Золотистый стафилококк (*S. aureus*)
- Клебсиелла (*K. pneumoniae*)

Аспирационная пневмония - результат химического повреждения ткани легких (кислотой желудочного сока) и бактериальной инфекции (микрофлоры полости рта)

Возникает у ослабленных больных после аспирации содержимого желудка.

Факторы риска:

- Бессознательное состояние
- Многократная рвота

Характерно:

- Развитие некроза легочной ткани
- Молниеносное течение
- Частое осложнение – абсцесс легких