

RESPIRATOORTRAKTI HAIGUSED

*õppevahend ja teejuht
kliinilise patoloogia
kursusel*

Koostaja:

Hannes Tamm 2022

1. ÜLEMISTE HINGAMISTEEDE PÕLETIKUD

1.1. Riniidid ja sinusiidid

1.1.1. Riniit

Riniit ehk nohu (*rhinitis*) on ninalimaskesta põletik, mis võib olla geneesilt nii infektsioosne kui ka mitteinfektsioosne, mõlemal on nii äge kui ka krooniline alavorm.

Äge infektsioosne riniit (*rhinitis acuta infectiosa*) on nädal kuni kaks kestev ninalimaskesta põletikuline haigus, millel eristatakse viiruslikku ja bakteriaalset faasi.

Viirusliku faasi tekitavad peamiselt rino-, gripi- ja paragripiviirused, areneb äge seroos-limane katarraalne põletik, mille korral limaskest tursub, katteepiteel irdub ning eritub rohke limane eksudaat.

Bakteriaalse faasi tekitavad autofloorasse kuuluvad bakterid (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pyogenes*), mis tungivad kudedesse viirustest kahjustatud kudedesse ja mille mõjul ilmuvad katarraalsesse eksudaati neutrofiilsed granulotsüüdid ning kujuneb mädane põletik, kuna drenaaž siinustest on häiritud. Tüsistusena võib tekkida mädane sinusiit.

Krooniline infektsioosne riniit (*rhinitis chronica infectiosa*)

Krooniline nohu on ägeda nohu pikaleveninud vorm, millega võib kaasneda nina-kõrvalurke põletik või allergilised muutused nina limaskestas. Eristatakse järgmisi alaliike:

a) Hüperplastilise ja hüpertroofilise kroonilise riniidi korral on limaskest hüpertrofeerunud, esineb rohke lümfotsütaarne infiltratsioon, võib tekkida põletikuliselt muutunud limaskesta väljasopistusi ehk polüüpe.

b) Atroofilise kroonilise riniidi korral esineb limaskesta atroofia ja sageli katteepiteeli lamerakuline metaplaasia.

c) Granulomatoosse kroonilise riniidi korral võib tegemist olla kas naha tuberkuloosivormi *lupus vulgaris*'ega või rinoskleroomi korral esinevate polüpoossete ja fibroossete vahanditega. Tekitajaks on *Klebsiella rhinoscleromatis*.

Äge mitteinfektsioosne riniit (*rhinitis acuta noninfectiosa*)

a) Allergilise riniidi korral tekib allergeenide mõjul anafülaktiline reaktsioon (I tüüpi ülitundlikkus), mille käigus vabaneb nuumrakkudest ja basofiilsetest granulotsüütidest histamiin ja vallandub seroosne eksudatsioon. Submukoossed limanäärmed suurenevad, tekib basaalmembraani hüaliinne paisumus ja limaskesta pinnale koguneb viskoosne lima. Allergeenideks on sageli õietolmu, leсталiste ja koduloomade irdunud epiteelirakkude sissehingamine.

b) Vasomotoorne riniit on eelmisega sarnane seroos-katarraalne põletik, kuid vallandavateks teguriteks on temperatuuri ja õhuniiskuse muutused, alkohol, psüühilised mõjutused ja hormonaalsed nihked.

Krooniline mitteinfektsioosne riniit (*rhinitis chronica et noninfectiosa*)

a) Wegeneri granulomatoosi korral võivad tekkida granuloomid ja haavandid ülemistes hingamisteedes. Protsess on seotud vaskuliidiga.

b) Eesmine kuiv (atroofilne) krooniline riniit võib olla kollageenhaiguste rühma kuuluva Sjörgreni sündroomi avalduseks.

1.1.2. Sinusiit

Sinusiidid (*sinusitis*) ehk nina-kõrvalurke põletikud on enamikus infektsioosse tekkega nina-kõrvalurke põletikud, mis jaotuvad ägedateks ja kroonilisteks.

Ägedate sinusiitide tekitajateks on samad viirused ja bakterid, mis on osalised ka teiste hingamisteede põletike tekkes. Kroonilist sinusiiti põhjustavad peamiselt anaeroobsed mikroobid, vahel ka seened ja mükobakterid. Lisaks mikroobidele on kroonilise sinusiidi tekkes olulised geneetilised häired (mukovistsidoos) ja immuundefektid (IgA, IgG defitsiit, AIDS jt).

1.2 Larüngiidid ja trahheiidid

Larüngiit ehk kõripõletik (*laryngitis*) ja trahheiid ehk hingetorupõletik (*tracheitis*) jagunevad infektsioosseteks ja mitteinfektsioosseteks ning ägedateks ja kroonilisteks põletikeks.

1.2.1. Äge larüngiit ja trahheiid

Äge larüngiit ja trahheiid (*laryngitis acuta*, *tracheitis acuta*) on ülemiste hingamisteede tavaliste põletikega kaasnev põletik kõris ja trahheas, mis kulgeb analoogselt ägeda riniidiga kahefaasiliselt (viiruslik ja bakteriaalne faas).

Morfoloogilised muutused on samuti analoogsed ägeda riniidi puhustega

Äge obstruktiivne larüngiit ehk krupp ja epiglottiit (*laryngitis acuta obstructiva seu croup, epiglottitis*)

Ägeda obstruktiivse larüngiidi tekitajaks on *Corynebacterium diptheriae* (difteeriatekitaja), ka leetri- ja gripiviirused. Limaskestas tekib krupoosne pseudomembraanidega põletik, kusjuures pseudomembraanid sisaldavad nekrotiseerunud epiteeli, fibriini ja neutrofiile. Iseloomulik on kähe vilistav hingamiskahin, mida nimetatakse *striidoriks*. *Croup* tähendab inglise keeles kähedat, kraaksuvat häält. Sarlakite korral võib kujuneda ka sügavam nekrootiline koekahjustus.

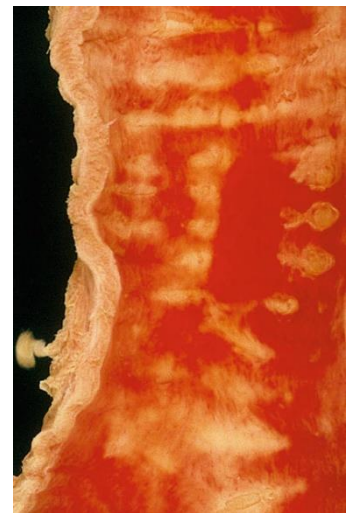


Foto. Äge hemorraagiline viiruslik trahheiid

Pseudokrupp (*laryngitis pseudocrouposa*).

Väikelastel võib paragripi- viiruse mõjul häälepaelte läheduses ja kõripealises tekkida tugeva tursega limaskesta põletik, mis kulgeb lämbumishoogudega koos kraaksuva köha ja striidoriga.

Intubatsioonijärgne larüngiit tekib intubatsiooni või endoskoopia järel komplikatsioonina, kui kõri ja hingetoru on saanud protseduuri käigus vigastada.

Infektsioos-toksiline turse tekib sarlaki- või difteeriatoksiinide toimest.

1.2.2. Krooniline infektsioosne larüngiit ja trahheiid (*laryngitis chronica infectiosa*, *tracheitis chronica infectiosa*)

Ägeda infektsioosse põletiku baasil tekkivad vormid on

- katarraalne vorm, mis tekib koos eksudaadi ja lümfotsütaarse infiltraadiga; ning
- hüperplastiline (hüpertroofilne) vorm epiteeli paksenemise ja sarvestumisega, leukoplaakiaga, fibroosiga, mille foonil võivad tekkida põletikulised pseudotuumorid ja polüübid.

Granulomatoosne vorm tekib kopsutuberkuloosi või süüfilise tüsistusena.

1.2.3. Äge mitteinfektsioosne larüngiit ja trahheiid (*laryngitis et tracheitis acuta noninfectiosa*)

Allergilis-difuusne seroosne põletik tekib inimestel, kel esineb ülitundlikkus ravimite, toitude jm suhtes.

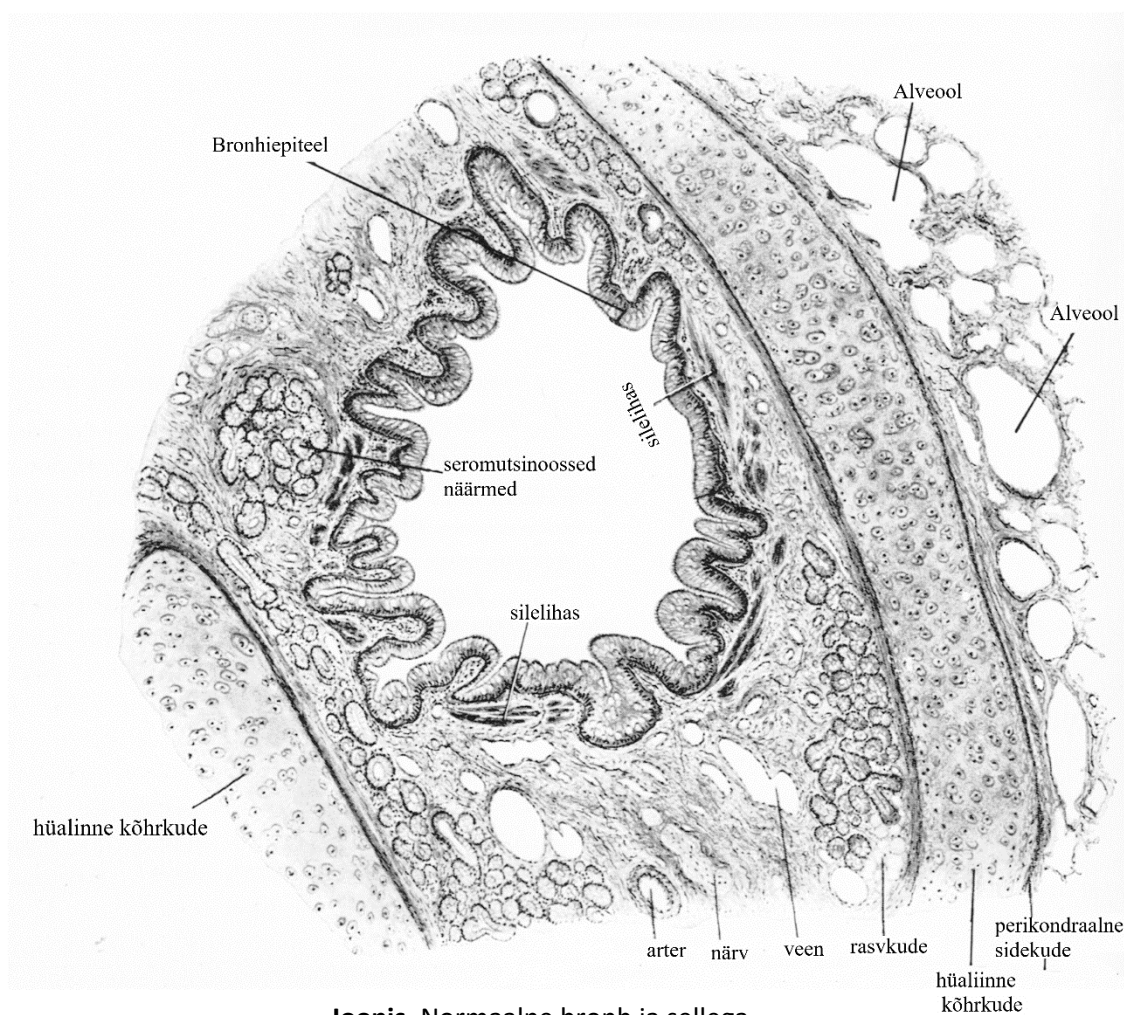
Angioneurootiline (Quincke) ödeem on allergiline reaktsioon, mille korral on veresoonte läbilaskvusvõime suurenenud ja hingamisteedes tekkinud tugev turse ning mis võib olla seotud komplemendisüsteemi C-1 kongenitaalse defektiga.

Füüsikalis-keemiliste tegurite (suits, kuumus, söövitavad gaasid) tekitatud ödeem.

1.2.4. Krooniline mitteinfektsioosne larüngiit ja trahheiid (*laryngitis et tracheitis chronica noninfectiosa*)

Ärrituspõletik on tüüpiline reaktsioon suitsetamisele (nn suitsumeeste köha).

Häälekurdude sõlmekesed ehk noodulid (*noduli plicarum vocalium*) tekivad hääleaparaadi ülekoormuse korral. Histoloogiliselt moodustuvad need limastunud sidekoest, mis on kaetud lameepiteeliga.



Joonis. Normaalne bronh ja sellega piirnevad struktuurid

2 Bronhiidid ja bronhioliidid

2.1 Bronhiidid.

2.1.1 Äge bronhiit

Äge bronhiit (*bronchitis acuta*) on hingamisteede limaskestas põletikuline haigus.

Alumised hingamisteed (bronhid ja bronhioolid) moodustavad morfo-füsioloogiliselt ühtse terviku ülemiste hingamisteedega (trahhea, kõri, ninaõõs), seetõttu esinevad ägedad bronhiidid ja bronhioliidid **tavaliselt** koos larüngo-trahheiidiga, kusjuures haigestumine algab tavaliselt riniidiga.

Etioloogias on olulisteks teguriteks viirus- ja mikrobiaalsed infektsioonid, ärritavad ained (gaasid, tolmu jm) ning külmetamine.

Patomorfoloogilistest muutustest esinevad hüperemia, turse, suurenenud limaeritus ja neutrofiilne põletikuline infiltraat. Põletik võib esineda nii seroosse, katarraalse, mädase kui ka nekrotiseeruva vormina.

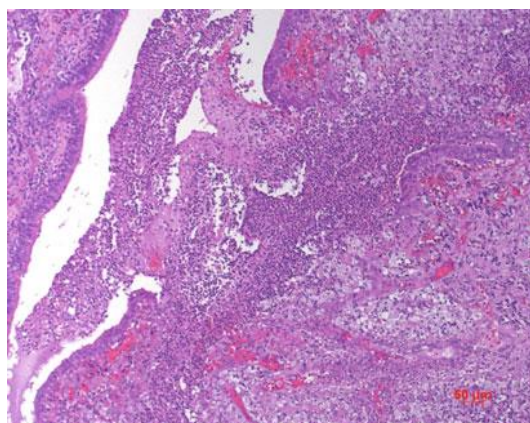


Foto: äge mädane bronhiit



Foto: mädaga täidetud bronhilaiendid

2.1.2 Krooniline bronhiit

Krooniline bronhiit (*bronchitis chronica*) on hingamisteede põletikuline haigus, mille korral tungib põletikuline protsess limaskestas pinnalt sügavamale, tekib bronhide ahenemine, mis viib ventilatsiooni halvenemiseni (arenevad hüpokseemia ja CO₂ peetus). Krooniline bronhiit võib olla kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) üks komponentidest.

Bronhiidi sümptomid köha, rögaeritus ja hingeldus esinevad kroonilise bronhiidi korral vähemalt kolme kuu vältel vähemalt kahel järjestikusel aastal.

Etioloogiliste teguritena tulevad arvesse halvasti ravitud äge bronhiit, suitsetamine (suits halvendab bronhide ripsepiteeli funktsiooni eelkõige ripsmete kahjustuse tõttu, edasi toimub limaskestas paksenemine sekreedi rohkenenud erituse ja selle halvenenud evakuatsiooni tõttu, nii et tekib hommikune köha), korduvad nn külmetushaigused, tolmu sissehingamine, saastunud õhk. Endogeensete teguritena tulevad arvesse antikehade puudulikkus (IgA eelkõige) ja ripsepiteeli primaarne kaasasündinud puudulikkus.

Pato-morfoloogilistest muutustest on iseloomulikud difuusse iseloomuga kogu bronhiaalpuud haarav põletikuline protsess, bronhide limaskestas hüperemia ja turse, bronhiaalnäärmete hüpertroopia, limane või limajas-mädane sekreet. Bronhide limaskest algul hüpertrofeerub, pakseneb, hiljem atrofeerub, õheneb. Epiteelis võib esineda lamerakulist metaplaasiat.

Morfoloogiline leid: Pato-histoloogiliste muutustena on iseloomulik.

- a) Karikrakkude hüperplaasia epiteelis, basaalmembraani paksenemine.
- b) Bronhiseina sero-mutsinoosete ja mutsinoosete näärmete hüperplaasia, näärmevalendike laienemine ja limakorkide teke nendes.
- c) Limaskesta lümfo-plasmatsütaarne infiltratsioon.

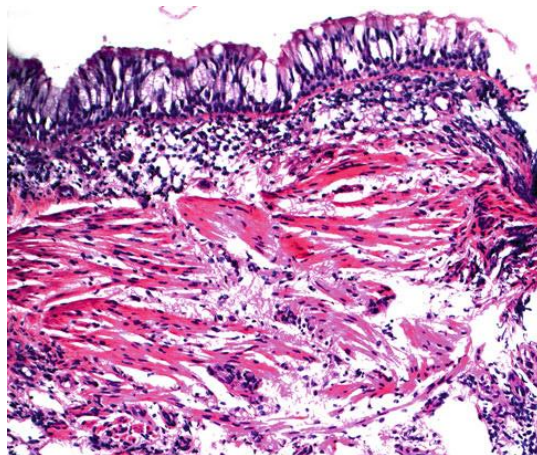
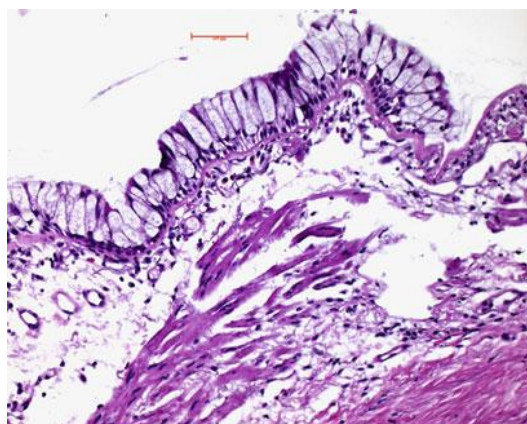
Kroonilise bronhiidi korral muutub lima viskoosseks (pH langusest tingitud fenomen) ja köhimisel seetõttu raskesti eemaldatavaks. Võimalik on pinnaepiteeli lamerakuline metaplaasia, mille tulemusena prismaatiline ripsepiteel läheb üle mitmekihiliseks lameepiteeliks ja mille foonil võib tekkida düsplaasia ning kartsinomatoosne protsess (lamerakuline vähk).

Lõpe. Krooniline põletik viib bronhiseina destruktsiooni ja haavandumiseni ning olulisemate tüsistustena saab nimetada bronhiseina destruktsiooniga kaasnevaid bronhilaieidid (bronheктаasia), kopsuemfüseemi ja kopsuvälise eluohtliku tüsistusena kroonilise pulmo-kardiaalse puudulikkuse (*cor pulmonale*) teket.

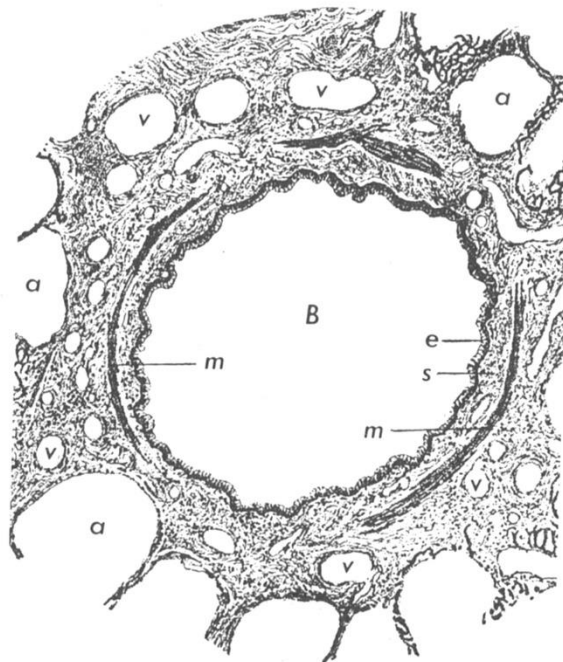
2.2. Bronhioliidid

Bronhioolide mõiste alla liigituvad need kopsusisesed õhuteed, mis algavad alates 16-st bronhide harunemisest ja millede diameeter jääb alla 1 mm.

Bonhiooli ehituslikuks iseärasuseks on kõhrkoelise skeleti puudumine, seinas on esindatud valdavalt silelihas, samuti puuduvad siin limanäärmed ja valendik on suhteliselt lai. Väikese diameetri ja perifeerse paiknemise tõttu on nende morfoloogiline uurimine biopsiamaterjalides raskendatud, tihti saab adekvaatse diagnoosi vaid kopsu diagnostilise väikesemahulise resektiooni (VATS) teel.



MEMBRANOOSNE BRONHIIOOL JA PERIBRONHIAALNE KUDE



B - bronhiool
a - alveoolid
e - epiteel
m - tsirkulaarne silelihas
s - limaskesta pärsikiht /lamina propria/
v - veenid

Põletik bronhioolides on sageli põhjustatud infektsioosse bronhiidi laskumisest, olla seotud näit. bronhiaalastmaga, või organiseeruva pneumooniaga.

Siiski käsitletakse bronhioliite eraldiseisvalt, nad omavad kliinilist koondnimetust kui väikeste õhuteede haigus (*small airway disease*), tuntakse ka idiopaatilisi bronhioliidi vorme, st. bronhioliiti saab käsitleda iseseisva haigusprotsessina.

Hetkeseisuga klassifitseeritakse bronhioliite järgmiselt:

2.2.1 ägedad bronhioliidid ja tema alaliigid.

2.2.2 kroonilised bronhioliidid.

2.2.3 KOK-iga seotud bronhioliit.

2.2.4 bronhioliidi muud vormid.

2.2.1 ägedad bronhioliidid koos alaliikidega.

Etioloogia: peam. respiratoorsed viirused, bakterid, autoimmuunsed haigusprotsessid, aga samuti sisse hingatavad mürgised gaasid jm. toksilised ühendid.

Kui puudub spetsiifiline põletikuline muster, kannab diagnoos nimetust kui täpsustamata äge bronhioliit (*bronchiolitis NOS*).

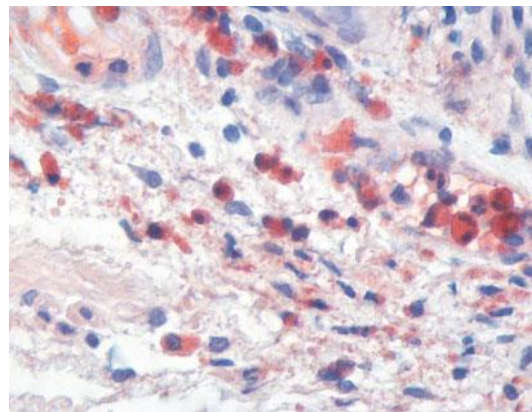
Morfoloogia: leidu iseloomustab tihe granulotsütaarne ja lümfotsütaarne infiltraat kogu bronhioli seina paksuses.

Epiteelis võivad esineda erineval määral nekrobootilised-alteratiivsed muutused, kuid (lamerakuline) metaplaasia ei ole üldiselt iseloomulik. Tavaliselt täidab valendikku granulotsüütide ja nekrootilise detriidi e. rakuprügi segu.

Ägeda bronhioliidi alaliigid:

2.2.1.1 Eosinofiilne ehk astmaatiline bronhioliit

Eosinofiilset või astmaatilist bronhioliiti iseloomustab võrdlemisi segatüüpi põletikulise infiltraadi esinemine bronhioli seinas, iseäranis on esindatud eosinofiilsed granulotsüüdid, nuumrakud, plasmarakud ja lümfotsüüdid. Eosinofiilseid granulotsüüte saab hästi esile tuua muuhulgas histokeemiliselt kongo punase värviga, kus värvuvad eosinofiilsete graanulite tsütotoksilised valgud ja degranulatsioonist tingitud rakuvälised graanulid.



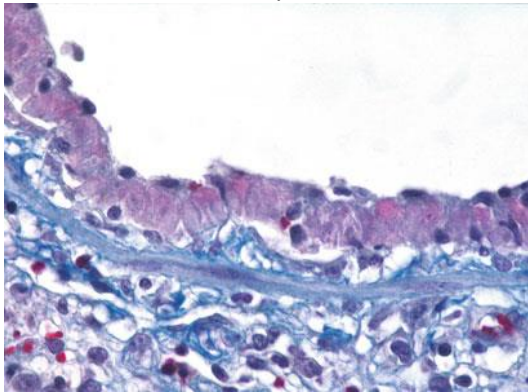
Muud diagnostilised tunnused on: epiteelirakkude (iseäranis kolumnaar- e. sammasrakkude) lahti irdumine basaalkihist rakumembraani adhesioonimolekulide VLA 1-3, 5,6 hävimise tõttu; valendikus paiknevad tihedad limakorgid, Curshmann'i limaspiraamid ja Charcot Leydeni kristallid, samuti on epiteelialune basaalmembraan klaasjalt paksenenud.

Immunohistokeemiliselt saab demonstreerida VCAM-1 adhesioonimolekulide väljendunud ekspressiooni väikeste veresoonte endoteelis, samuti VLA 4 ja ICAM-3 haigusspetsiifilist ekspressiooni lümfotsüütidel ja eosinofiilidel. Silelihaskoes võib esineda nii hüperplaasia kui ka atroofia, sõltuvalt haiguse kestusest.

2.2.1.2 Pseudomembranoosne ja nekrotiseeriv bronhioliit

Iseloomulik on äge epiteelikihtide alteratiivne kahjustus nekroosiga; epiteel on sageli haaratud kogupaksuses, sealh. ka basaalkiht. Põletikulise infiltraadi tüüp varieerub, see sõltub vallandavast faktorist.

- *viiruslikud tekitajad* (gripp, paragripp, herpes). Viirusinfektsioonide korral on infiltraadis valdavalt ülekaalus lümfotsütaarsed põletikurakud, põletik või kujuneda erineva ägeduse astmega, kuid virulentsemad tüved põhjustavad limaskestast nekroosiga iseloomustuvat pseudomembranooset vormi.
- *bakteriaalsed tekitajad* (*B.pertussis*). Läkakõhatekitaja põhjustatud bronhiit/bronhioliit on klassikaline näide nekrotiseeruvast pseudomembranoosest põletikust bronhioolide limaskestas. Tavaliselt ei laiene põletik alveoolide tasandile, need jäävad avatuteks ning intaktseteks
- mürgiste gaaside (vääveloksiidid, lämmastikoksiidid) toime, samuti toksiliste söövitavate kemikaalide aspireerimine näit. maosisu aspiratsiooni korral (Mendelsoni sündroom).



Tulenevalt asjaolust, et põletiku käigus basaalkiht hävineb või vähemalt fokaalselt katkeb, ei parane pseudomembranoosne bronhioliit enamasti „*ad integrum*“, mistõttu põletiku lõppjärgus esineb peribronhiolaarne fibroos ja võib areneda oblitereeruv bronhioliit koos bronhiooli valendiku täieliku või osalise oklusiooniga.

Foto. Maohappe aspiratsioonist põhjustatud nekrotiseeruv bronhioliit.

2.2.1.3 Granulomatoosne bronhioliit / bronhiit.

Etioloogiliselt tekkepõhjuste spekter on väga kirju, esineb mitmesuguste seen- ja mükobakterinfektsioonide korral, samuti ka sarkoidoosi ja veel ka erinevate autoimmuunhaiguste (kollagenooside) puhul ning lisaks tulevad ka veel arvesse keskkondlikud ladestustõved nagu asbestoos, silikoos, antrakoos jt.

Morfoloogia: Seda põletikuliiki iseloomustavad peribronhiolaarsed granuloomid. Nad ilmnevad kas klassikalise sarkoidse granuloomi – või siis palissadeeruva histiotsütaarse granuloomi kujul, sageli võib esineda ka samaaegselt segu mõlemast granuloomitüübist. Nekrootiline komponent (enamasti tsentraalse südamikuna) võib olla väga suuremahuline, vaevumärgatav, või ka hoopis puududa. Põletikurakkudest domineerivad valdavalt histiotsütaarsed-monotsütaarsed rakud. Eosinofiilsete granulotsüütide rohkearvulise esindatus on iseloomulik allergilise bronhopulmonaalne mükoosi (aspergilloos, jt.) korral, kuid neil puhkudel tuleb dif. diagnostiliselt arvesse ja eelnevalt välistada parasiithaigused (*Cryptosporidium*, *Dirofilaria*, *Filaria*, *Paragonimus* jt).

Kui granuloomides domineerivad põletikurakkudena neutrofiilid (neutrofiilsed granulotsüüdid), on kõige tõenäolisemaks tekkepõhjuseks bakteriaalne infektsioon.

2.2.2 Kroonilised bronhioliidid

Etioloogia: tekkepõhjused samad, mis ägedate bronhioliitide korral (respiratorsed viirusinfektsioonid, bakterid, seened), lisaks allergilised reaktsioonid ja autoimmuunhaigused, samuti mürgiste gaaside inhalatsioon (näit. tubakasuitsu toime), siirdatud kopsu korral ka siiriku krooniline äratõukereaktsioon.

Morfoloogia:

Iseloomulik tunnus on epiteelis karikrakkude osakaalu tõus ripsrakkude arvel suhtega kuni 3:1 (normis oleks see 1:6-8), basaalmembraani mõõdukas paksenemine, lümfotsütaarne infiltratsioon limaskestas ja peribrohiolaarses sidekoe ning silelihaskoe hüperplaasia. See viimane tunnus ei ole siiski mitte alati kroonilise bronhioliidi korral esindatud.

Ka eosinofiilid võivad kroonilise bronhioliidi korral olla sageli mittespetsiifiliselt esindatud, kuid VLA 4 ja ICAM-3 ekspressioon sel juhul puudub, see tunnus on jälgitav ainult astma puhul.

2.2.3 Krooniline bronhioliit koos KOK-iga

Krooniline bronhiit/bronhioliit koos tsentrilobulaarse emfüseemiga võimaldab vastava morfoloogilise diagnoosi püstitamist

Kroonilisest obstruktiivsest kopsuhaigusest (KOK) vt. edasiseist materjalist

Foto. Kopsu resektadimaterjalis esineb krooniline bronhiit, bronheктаasia ja emfüseem



2.2.4 Bronhioliidi erivormid

Kõik need variandid tulenevad kas ägedast bronhioliidist või on neil haiguse algusjärgus iseloomulik ägedam faas. Mõnel neist vormidest on kitsas etioloogiliste põhjuste spekter (näit. respiratoorne bronhioliit), teistel on tekkepõhjuste loetelu suurem ja hõlmab mitmesuguseid erinevaid nakkuslikke ning mitteinfektsioosseid haigusprotsesse (näit. oblitereeruva bronhioliidi korral).

Eristatakse variante:

2.2.4.1 oblitereeruv bronhioliit (*bronchiolitis obliterans*, BO)

2.2.4.2 organiseeriva kopsupõletikuga (OP) kombineeritud oblitereeruv bronhioliit.

2.2.4.3 konstriktiivne bronhioliit (CB)

2.2.4.4 respiratoorne bronhioliit (RB)

2.2.4.5 respiratoorne bronhioliit kombineeritud interstitsiaalse kopsuhaigusega (RBILD)

2.2.4.6 follikulaarne bronhioliit, (FB)

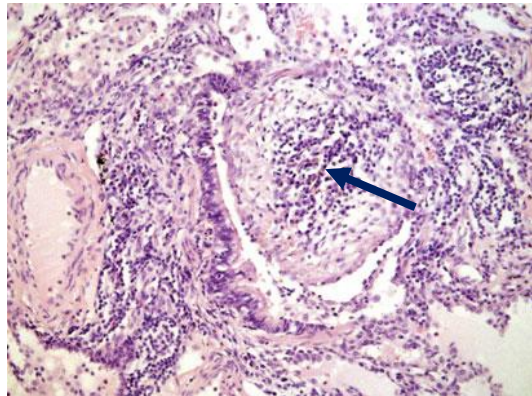
2.2.4.7 difuusne panbronhioliit (DB)

2.2.4.8 kesksete hingamisteede kopsufibroos (ACIF)

2.2.4.1 Oblitereeruv bronhioliit

Etioloogia: mitmesugused autoimmuunsed protsessid, nii kopsusiiriku- kui ka luuüdi transplantatsiooni äratõukereaktsioon, samuti autoimmuunsed kollageenhaigused (reumatoidne artriit, polümüosiit jt.).

Morfoloogia: Algab mõne ägeda bronhioliidi vormina, mille käigus basaalmembraan epiteeli all katkeb, kujuneb limaskestast nekroos, millele järgneb pindmiselt epitelizeeruv granulatsioonkude. See täidab polüüpja massina bronhioli valendiku (nool) ja jätab pilutaolise ava või oblitereerib selle kogu ulatuses, hiljem fibroseerub. Infiltraat koosneb peamiselt makrofaagidest, lümfotsüütidest, (müo)fibroblastidest. Kui granulatsioonkude küpseb, ladestub rohkem matriksivalke, kollageenkiude ja rakuline komponent taandub. Moodustuvad fibrotilised noodulid, mida kutsutakse Massoni' kehadeks. Lõppjärg on bronhioli valendiku osaline või täielik häving. Funktsionaalsest aspektist on õhuvool olulisel määral häiritud. Peribronhiolaarne kiudsidekude üldjoontes säilib.



2.2.4.2 *Organiseeruva pneumooniaga kombineeritud oblitereeruv bronhioliit, (BOOP)*. Nimetatakse nüüd krüptogeenseks organiseeruvaks pneumooniaks (COP). [Tagasi pneumoonia tüsistuse juurde](#)

Haigust iseloomustab lisaks ülalkirjeldatud oblitereeruvale bronhioliidile ka alveolaarse koe haaratus, st. on eelmisest ulatuslikuma levikuga.

Kokkuvõtvalt esineb aktiivne bronhioliit koos interstitsiaalse või alveolaarse pneumooniaga.

Etioloogia: eksudaadi peetumisega tüsistunud infektsioossed pneumooniad, samuti toksiliste gaaside (SO, NO) ja maohappe aspiratsioonist (Mendelson'i haigus) põhjustatud destruktivne toime ning mitmed, sealhulgas ka tsütotoksilised ravimid võivad kopsu kahjustada organiseeruva pneumoonia-laadse mustriks.

Autoimmuunhaigustest tuleb peamiselt arvesse reumatoidartriit, süsteemne luupus, polümüosiit ja harva Wegeneri granulomatoos. Kui kõik süsteemsed haigused saavad välistatud, on diagnoosiks idiopaatiline krüptogeenne organiseeruv pneumoonia.

Morfoloogia: Esiplaanil on nii bronhiooli kui ka alveooli täitvad organiseeruvad granulatsioonkoelised massid, mille teke võib olla reaktsioon otsesele nekrootilisele seinakahjustusele (näit. toksilise gaasi toime) või siis kandub organiseeruv eksudaat passiivselt bronhioolidest perifeersemale ja selle taustal vahetut alveolaarkoe alteratiivset kahjustust ei esine. Hilisemas järgus alveoolid ja bronhioolid täielikult või osaliselt sidekoestuvad - nn. kopsu karnifikatsioon.

Enamikel juhtudel on alati siiski inaktiivsete fibrootiliste muutuste foonil näha aktiivsed fookusi.

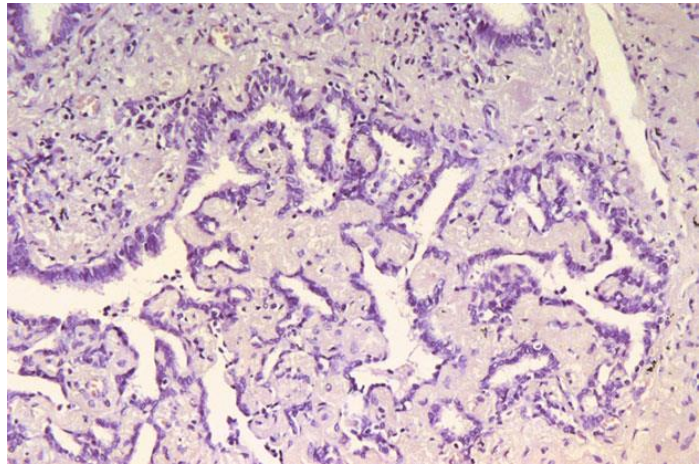
Lõppjärgus nii bronhioolide kui ka alveoolide osaline või täielik obliteratsioon ja fibroseerumine, alveolaarne gaasivahetus olulisel määral häiritud.

2.2.4.3 Konstriktiivne bronhioliit (CB), varasema nimega fibroseeruv bronhioliit (FB)

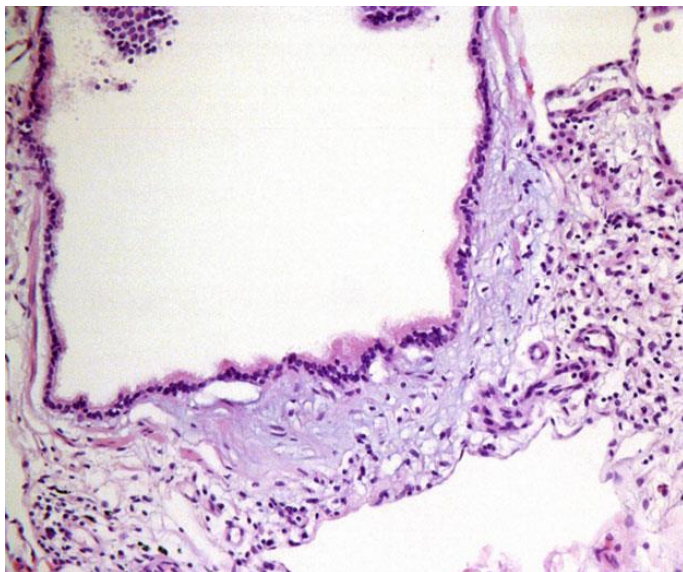
See bronhioliidivorm hõlmab eelistatult membranoosseid e. proksimaalseid bronhiioole.

Etioloogilistest faktoritest tulevad arvesse kopsusiiriku või luuüdi transplantatsiooni äratõukereaktsioon, autoimmuunsed kollageenhaigused, ravimite toksilised kõrvaltoimed (nt kullapreparaatide kõrvaltoime). Lisaks on kirjeldatud Lõuna-Aasias kasvava troopilise taime *sauropus androgynus*'e tarvitamise kõrvalnähuna konstriktiivse bronhioliidi sagedasemat esinemist.

Morfoloogia: paksenenud ja fibroseerunud bronhioolide seinas hajus lümfo-plasmatsütaarne infiltratsioon, millega kaasneb kontsentriline valendiku ahenemine ja limapeetus e. mukostaas. Algfaasis on peribronhiolaarne silelihas hüpertrofeerunud, kuid taandub hiljem ning asendub sidekoega. Hilisemas järgus moodustab valendik tähekujulised kitsad pilud ja tõmbub viimaks kokku.



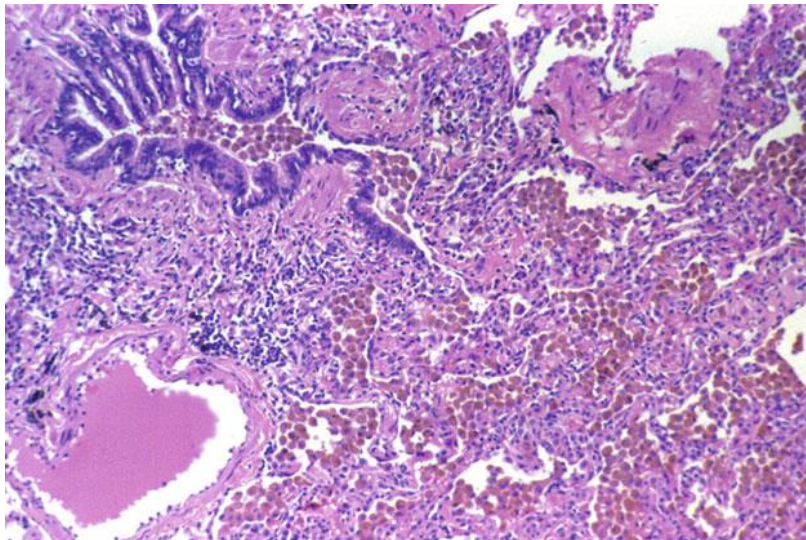
Sauropus'e toimel kujunev bronhioliit algab sidekoe müksoidse tursega, lisandub rohke eosinofiilsete granulotsüütide ja makrofaagide infiltratsioon, epiteel nekrotiseerub, seejärel sein ekstsentriliselt armistub ning tõmbub kokku, valendik sulgub. Toime mehhanism, mille abil *Sauropsuse* mahla koostisosad bronhioolides ja veresoontes maatriksvalkude ainevahetust kahjustad, on ebaselge, kuid arvestades eosinofiilide esinemist infiltraadis, võib eeldada allergilis-toksilist geneesi.



2.2.4.4 , 2.2.4.5 Respiratoorne bronhioliit ja RB-ILD

Etioloogia: RB esineb tavaliselt alla 35-aastastel suitsetajatel, haigust iseloomustab bronhioloalveolaarse piiritsooni haaratusega krooniline põletik.

Morfoloogia: eksudaat koosneb peamiselt pigmenteeritud makrofaagidest ja lümfotsüütidest, protsess haarab sageli ka peribronhiolaarseid alveole.



Epiteel on valdavalt säilinud, rakkudes täheldatakse kergeid degeneratiivseid ja reaktiivseid muutusi, kuid nekroos puudub. Alveolaarsete makrofaagide pigment on peenteraline, värvusega varieeruvalt heledast oliivist kuni tumekollaseni.

On tõestatud, et antud pigment sisaldab tubakasuitsuga seotud ühendite metaboliite ja jäätmeid (CdO jt.) ning elektronmikroskoopiliselt saab makrofaagidest tuvastada peenkristallilisi nõeljad või tennisereketi-taolisi struktuure.

Mõnikord võib lümfotsütaarse infiltraadi osakaal suurened, moodustades aktiveeritud idutsentritega lümfifolliikleid – see osutab täiendavale allergilisele reaktsioonile mõne tubakatoote suhtes.

Erinevalt praegusest on varasematel aegadel RB-d peetud pigem haruldaseks haiguseks – vaatamata asjaolule, et raskeid suitsetajaid on nähtud juba eelmisel sajandil ning varemgi. Nähtuse üheks põhjuseks võib tõenäoliselt pidada suitsetamise alustamist vanuselises lõikes järjest nooremis eagrupid. Nii näiteks ei olnud suitsetamine koolinoorte hulgas tavaline veel XX sajandi 40–60-ndatel aastatel, kuid 80-ndatel seevastu oli juba küllaltki levinud ja on populaarne tänaseni.

Ravi: RB haigusnähte leevendab põletikku alandav kortikosteroidravi ent ainus tõhus ravi on siiski vaid loobumine suitsetamisest.

*Respiratoorse bronhioliidiga seostuv interstitsiaalne kopsuhaigus (RB-ILD) on RB-ga sarnane diagnostiline üksus, kuid makrofaagide akumulatsioon ulatub tsentrilobulaarsetesse alveoolidesse (bronhioli tasandilt distaalsemale), alveoolide seinad osaliselt ruptureeruvad, hilisstaadiumis kujuneb välja fibroos.

Interstitsiaalsete kopsupõletike käesolevas klassifikatsioonis on termin RB-ILD reserveeritud kliinilisele diagnoosile, mis võtab arvesse radioloogia (CT) leidu- s.o peribronhiolaarne fibroos koos tsüstidega ja mattklaasi-tüüpi varjustustega.

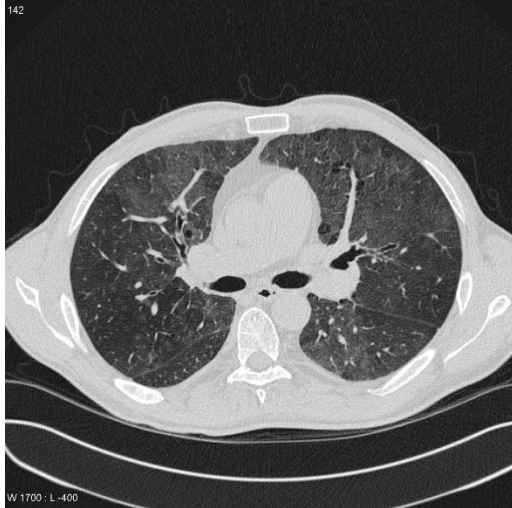


Foto. respiratoorse bronhioliidi avaldumine radioloogilises CT uuringus ([link](#))

2.2.4.6 Follikulaarne bronhioliit

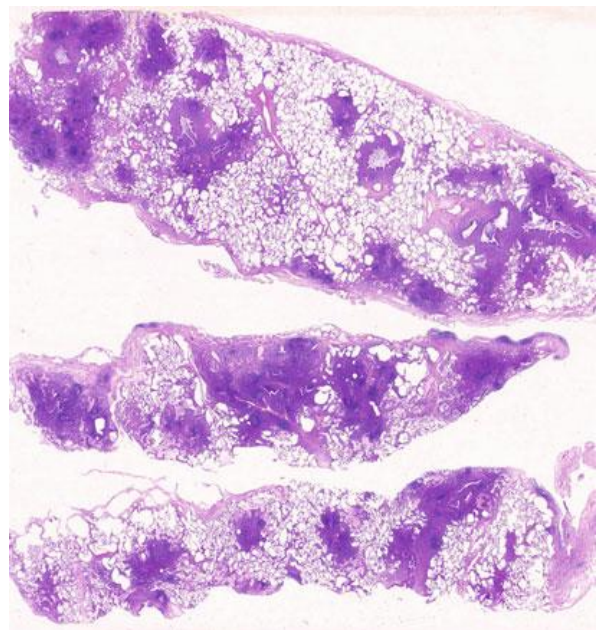
Etioloogia: antud bronhioliidivorm esineb korduvate viirusnakkuste korral, samuti kollageenhaiguste jt. immuunsüsteemi häirete korral.

Morfoloogia: Follikulaarset bronhioliiti iseloomustab hingamisteid ääristava lümfoidefollikulaarne hüperplaasia, folliiklid võivad ahendada seetõttu bronhioolide valendikke, mis soodustab sekundaarse infektsiooni teket.

Follikulaarne bronhioliit ja folliiklite hüperplaasia võib olla sageli lisakomponendina esindatud mitmete teiste bronhioliitide korral, esineda immuun-allergiliste protsesside (näit. hüpersensitiivne pneumoniit) foonil. Ka järgmisena käsitletav difuusne panbronhioliit sisaldab sageli follikulaarse bronhioliidi komponenti. Diagnoosina saab aga FB-d käsitleda vaid sel juhul, kui esineb "puhas" follikulaarne põletik, ilma teiste bronhioliidivormide avaldumiseta.

Diferentsiaal-diagnostiliselt tuleks välistada BALT-lümfoom, mistõttu tuleb teostada lümfotsütaarse infiltradi klonalsusuuring. Follikulaarse bronhioliidi korral on infiltraat erinevalt lümfoomist polükloonaalne.

Lastel esineva follikulaarse bronhioliidi korral on etioloogiline taust prognostilise tähtsusega. Kui anamneesis on korduvad viirusnakkused, on prognoos tavaliselt hea: sekundaarsete infektsioonide vältimine ja ennetav ravi on tavaliselt piisav, vanemaks kasvades immuunsüsteem küpseb ja haigus taandub. Kaasasündinud- või omandatud immunpuudulikkuse korral on aga idiopaatilise follikulaarse bronhioliidi prognoos halvem ja haigus progresseerub vaatamata ravile, sageli esineb letaalne lõpe mõne aasta vältel.



2.2.4.7 Difuusne panbronhioliit

Etioloogia: seostatakse 6. kromosoomis lokaliseeruva HLA klass 1 genoomi eripäraga HLA-BW54, HLA-A11 ja HLA-DRB5 lookustes, mis põhjustab suurenenud vastuvõtlikkust muidu vähevirulentsete bakterite suhtes. Põletik lokaliseerub respiratoorsetes bronhioolides, haaratud on tavaliselt mõlemad kopsud ja esinevad hajutatud ning ebakorrapäraselt kolded. Koos bronhioliidiga esinevad sageli ka nina-kõrvalkoobaste põletikud. Haigust on kirjeldatud peamiselt Lõuna-Aasia päritolu lastel.

Morfoloogia: Bronhioolid on täidetud arvukate makrofaagide- ksantoomirakkudega, milledes tavaliselt on tuvastavad fagotsüteeritud bakterid. Bronhioolide seintes tihe lümfo-plasmatsütaarne infiltraat, tihti kaasnevad infiltraadis hüperplastilised lümfolliklid ja esinevad follikulaarse bronhioliidi elemendid.

Paranemine toimub intrabronhiaalse granulatsioonikoe moodustumisega, mis sarnaneb varajase oblitereeruva bronhioliidiga. Eksudaadist võib tavaliselt isoleerida mitmeid erinevaid baktereid; näib justkui ei suuda haige kopsu sellest bakterimassist täielikult puhastada ja seetõttu kujuneb püsiv krooniline nakkuslik bronhioliit.

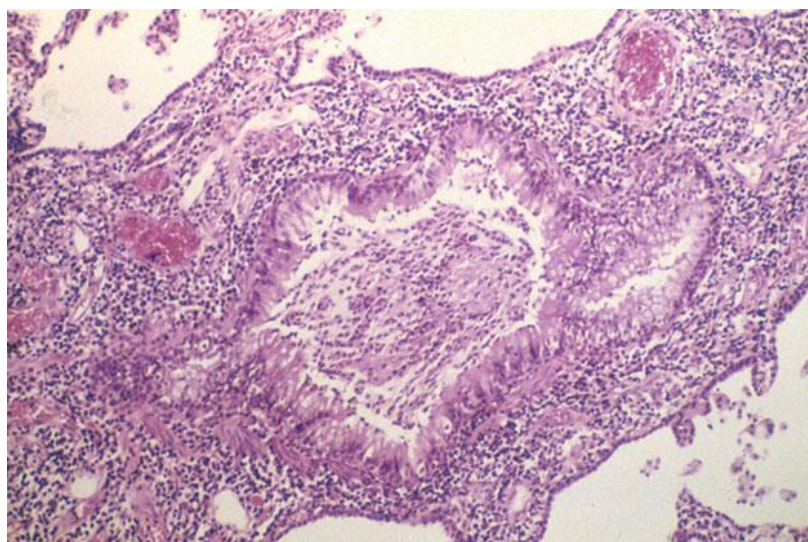
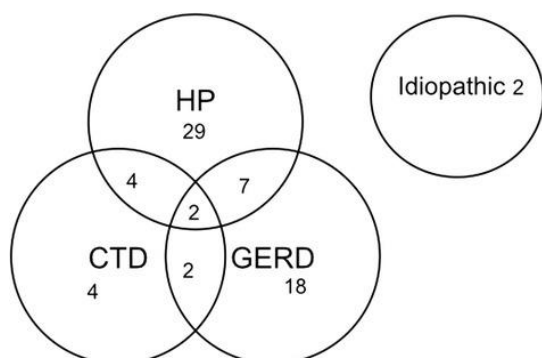


Foto. Difuusne panbronhioliit 4 aastasel lapsel. Anamneesis kinnitatud seos HLA-BW54 -ga. Bronhioolid on infiltrteeritud lümfotsüütide- plasmarakkude- ja makrofaagide poolt, valendik suures osas oblitereerunud.

2.2.4.8 Hingamisteede-keskne interstitsiaalne kopsufibroos /ACIF

Seda haigust on paigutatud ka idiopaatiliste interstitsiaalsete kopsupõletike gruppi, kuid kuna interstitsiaalseid rakulisi infiltraate ei ole kopsus kunagi sel puhul kirjeldatud ning valdavaks leiuks on bronhioolide ja väikesed bronhi ümbritsev keskne interstitsiaalne fibroos koos silelihaskoe hüperplaasiaga, siis leiab antud juhul käsitlemist kui üks bronhioliidi eriliik.

Etioloogia: Tekkepõhjustest on tuvastatud seos gastroösofagiaalse refluksi-, hüpersensitiivsus-pneumoniidi ja autoimmuunsete sidekoehaigustega. Mõnedel juhtudel on põhjus jäänud baselgeks, need juhud liigituvad idiopaatiliseks ACIF-ks ([viide artiklile](#))



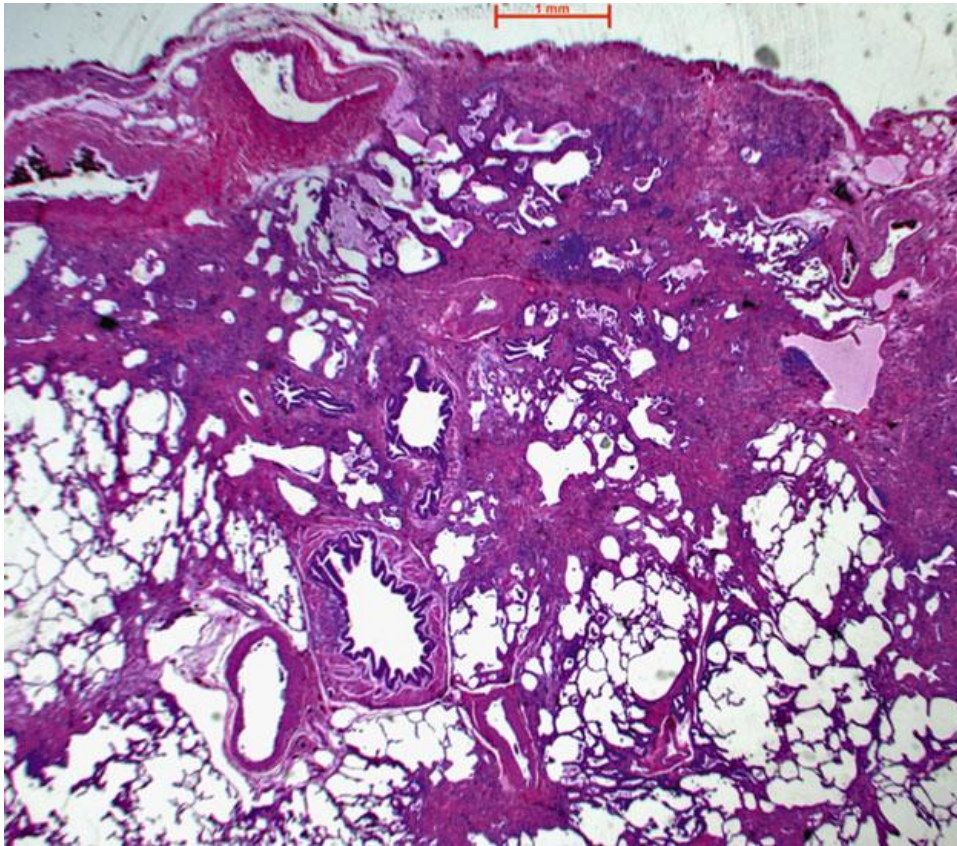
GERD: gastro-ösofagiaalne reflukshaigus

CTD: kollageenhaigus

HP: hüpersensitiivne pneumoniit

Kliiniliselt esineb patsientidel krooniline köha ja progresseeruv düspnoe.

Morfoloogia: Peribronhiolaarne ja peribronhiaalne fibroos, respiratoorse ripsepiteeli lamerakuline metaplaasia.



Ravi on proovitud kortikosteroidide- ja bronhodilataatoritega, kuid tulemus on paljudel juhtudel halb fibroosi- ja sellest tuleneva respiratoorse puudulikkuse süvenemise tõttu.

3. KROONILISED OBSTRUKTIIVSED KOPSUHAIGUSED

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK; *chronic obstructive pulmonary diseases, COPD*) on rühma kopsuhaiguste üldnimetus, mille elementide hulka kuuluvad reeglina krooniline bronhiit/bronhioliit ning tsentrilobulaarset tüüpi emfüseem - ehk siis haigused, mis põhjustavad limaskesta turset, hüpersekretsiooni ja bronhivalendike sulgust (röga, spasm, fibroos), alveooliseinte destruktsiooni.

KOK'i näol on tegemist on kliinilise terminiga, KOK ei ole patomorfoloogiliselt selgelt määratletav ega diagnoositav ([link artiklile](#)). Kliiniliselt baseerub krooniline obstruktiivne kopsuhaigus peamiseks tunnuseks olevale pikaajasele produktiivsele köhale (vähemalt 6 kuud järjest ning vähemalt üks episood kahe järgneva aasta vältel).

Etioloogia seostub suurel määral suitsetamisega, kuid kahjustuse tekkemehhanism ehk patogenees on olemuselt multifaktoriline.

Tubakasuitsu kahjustavad efektid KOK'i väljakujunemisel:

- a) keemilis-toksiline: tubakasuitsus sisalduvad happelised ja aluselised ühendid kahjustavad vahetult limaskesta epiteeli.
- b) mukotsiliaarse transpordisüsteemi häirumine tubakasuitsu kõrge temperatuuri (60-80°C) toime tõttu.
- c) karikrakkude hüperplaasia põhjustab sekreedi konsistentsi suuremat viskoossust, mis samuti häirib mukotsiliaarse transpordisüsteemi tööd.
- d) normaalse fagotsütoosi häirumine (tubakasuitsu kaadmiumiühendite kristalliliste struktuuride peetumine makrofaagides)
- e) oksüdatiivne stress: tubakasuitsu polüaromaatsetest süsivesinikühenditest vabanevad ensüümide (sealh. p450) toime vabad radikaalid, mis täiendavalt kahjustavad bronhi/ bronhioli limaskesta.
- f) T sütotoksiliste rakkude endoteeli ja limaskesta epiteeli kahjustav toime ja metalloproteiinide aktivatsioon (sisuliselt autoimmuunse protsessi).

Kokkuvõttelt: KOK'i etiopatogenees on kompleksne ja paljuski veel ebaselge. Mitte alati ei ole KOK'i patsiendid suitsetajad ja mitte kõigil suitsetajatel ei kujune hilises staadiumis KOK. Kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust on seostatud ka muude haigustega – sageli on mainitud bronhiaalastma (BA) seost ja soodustavat rolli KOK'i väljakujunemisel; see haigus leiab käsitlemist järgmises alapeatükis.

3.1. Bronhiaalastma

Bronhiaalastma (*asthma bronchiale*) on hingamisteede autoimmuunse põletikuline haigus, mille patogeneesis osalevad mitmesugused immuunrakud, nende hulgas T-lümfotsüüdid, bronhilimaskesta dendriitrakud, nuumrakud ja eosinofiilsed granulotsüüdid; autoimmuunse põletikureaktsioonis osalevad arvukad interleukiinid ja erinevad metaboliidid. Haiguspildis on iseloomulik bronhide ahenemisest (bronhospasm, limaskesta turse) ja limaeritusest tingitud õhupuudushood, mille ajal on eriti raskendatud väljahingamine. Astmahoogete võivad vallandada mitmesugused ärritajad.

Eristatakse järgmisi vorme:

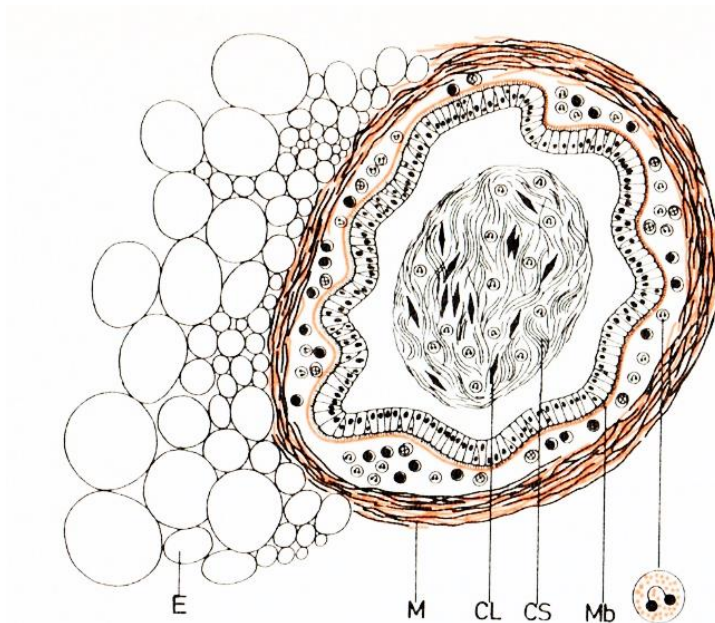
- 3.1.1. Eksogeenne ehk atoopiline bronhiaalastma.
- 3.1.2. Endogeenne ehk mitteatoopiline bronhiaalastma.
- 3.1.3. Segavorm (endogeenne + eksogeenne).

Etiopatogenees: 1) eksogeense ehk atoopilise astma korral toimub sensibiliseerumine väliste allergeenidega nagu elamutolm, koduloomade (kass, koer, hobune) karvad, õietolm, hallitusseened, keemilised ained ja ravimid. Atoopilise astma korral esineb sageli kiire, I tüüpi ülitundlikkusreaktsioon. Esineb sageli lastel.

2) Endogeense astma vallandumisel on olulised infektsioonid, aurud, gaasid, külm õhk, füüsiline pingutus ning mittesteroidsed põletikuvastased ravimid. Organismi sensibiliseerumise tagajärjel tekib bronhide silelihaste spasm ja limaskesta turse. Eritub suurel hulgal viskoosset lima. Nende muutuste tõttu tekib bronhide obstruktsioon.

Morfoloogiline leid

- a) **makroskoopiliselt** on kopsud õhuga liigtäitunud, vahetus surmajärgses lahanguleius on kopsud ebatavaliselt suured, täites kogu rinnaõõne ja katavad eestvaates südamekontuuri kinni. Õhuga liigtäitunud alveoolid on paisunud suureks ja seetõttu palja silmaga vaadeldavad. Umbes tunni aja jooksul pääseb õhk alveoolidest välja, kops tõmbub tagasi normaalsesse suurusesse. Pleura on astmahaigetel ilma iseärasusteta, tavapärane. Kopsu avades tuleb lõikepinnal esile bronhe ja bronhioole täitev rohke viskoosne lima.



Joonis. *Asthma bronchiale* avaldumine väikeses bronhis. Valendik on täidetud limamassidega, milles on eristatavad kristallilised elemendid.

- CL=Charcot-Leyden'i kristallid
- CS= Curschmanni spiraalid
- Mb= paksenenud basaalmembraan
- M= silelihaskoe hüperplaasia
- E= alveoolide õhuga liigtäitumine

- b) **mikroskoopiliselt** esineb bronhi seinas põletikuline infiltraat eosinofiilidega, turse, silelihaskoe hüpertroofia ja võimalik lamerakuline metaplaasia. Submukoosete näärmete hulk suureneb, sekreet muutub viskoosseks, tekivad limakorgid bronhides ja bronhioolides. Bronhiaal-epiteeli basaalmembraan pakseneb, tekib epiteelialune fibroos. Irdunud lameepiteeli rakkudest moodustuvad Curschmanni spiraalid ja eosinofiilide membraanproteiinide kristalloidid Charcot'-Leydeni kristallid.

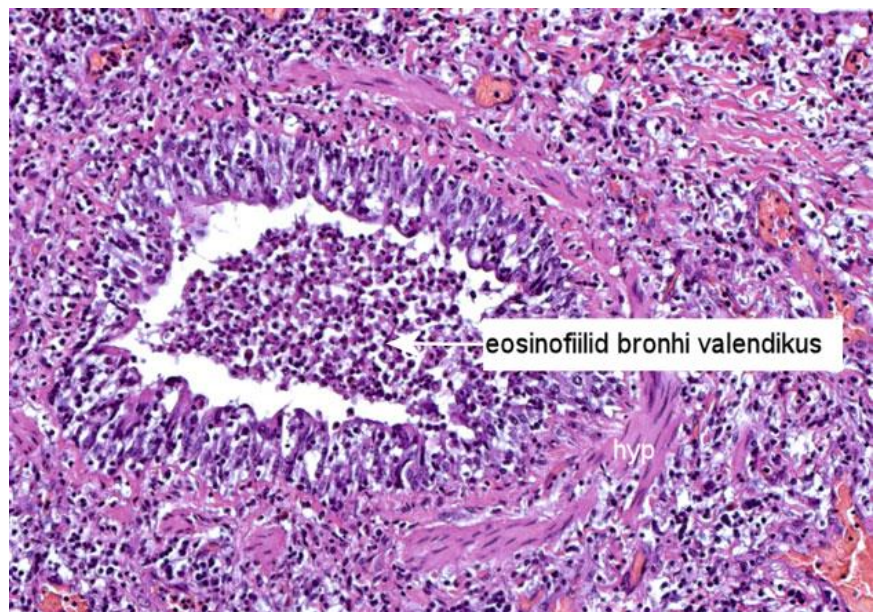


Foto. Leid 2 aastase lapse kopsust, kes lämbus *status asthmaticus*'e tõttu.

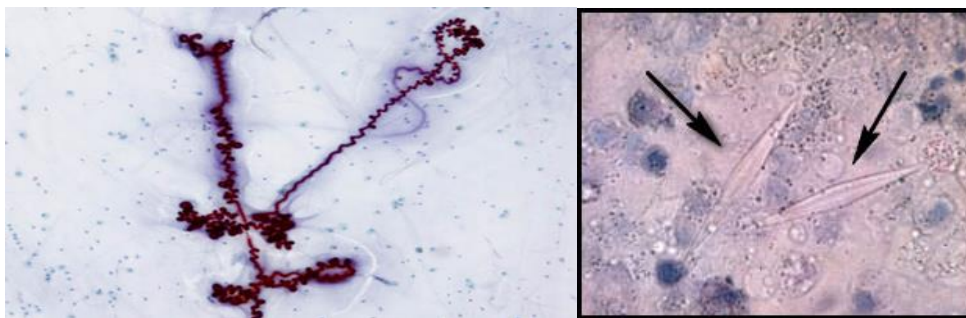


Foto: Curshmanni spiraal
tsütoloogilises preparaadis.
Papanicolaou v.

Foto: Charcot-Leydeni kristall
tsütoloogilises preparaadis. Giemsa v.

Bronhiaalastma raskeim vorm on astmaatiline seisund (*status asthmaticus*), mis võib kesta tunde, viib ägeda hingamispuudulikkuse tekkeni ning võib lõppeda letaalselt.

3.2. Bronheктаasiatõbi

Bronheктаas (bronhoektaas) on bronhiseina destruktsiooni tõttu tekkiv bronhi ebanormaalne laienemine ja deformatsioon. Bronheктаasiatõbi (*bronchiectasia*) on krooniline või retsidiveeruv põletik bronheктаaside foonil.

Etiopatogeneesis on olulised eelnevad bronhide põletikulised protsessid, kui kõik bronhiseina kihid on haaratud põletikust, mille tulemusel nõrgeneb bronhiseina vastupidavus. Oluline on intrabronhiaalse rõhu tõus, mis tekib kaasuva köha ja limakorkide kuhjumise tagajärjel. Bronhi seina elastsus kaob, lihaskiud hävivad ja bronh laieneb. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega kaasnevad fibrootilised muutused venitavad välja bronhi seina ja võivad viia bronheктаaside tekkeni, sama võivad tekitada ka kongenitaalsed defektid (bronhomalaatsia, kõhre ja muko-tsiliaarsüsteemi defektid). Tüsistusena võib laienenud osadesse koguneda limajas sekreet, lisandub mädapõletik, mis võib destrueerida bronhiseina ja levida kopsukoosse, tekib abstsess. Destruktiivsete muutuste foonil vahel granulaatsiooni moodustab kihnu mädakolde ümber, moodustub bronheктаatiline kavern, mille ümber hakkab vahama sidekude - tekib pneumoskleroos. Pneumoskleroosi foonil tekib gaasivahetuse häire hüpoksia, mis koos mädapõletikust tingitud intoksikatsiooniga põhjustab ainevahetushäirete tekke, mille tulemuseks on sekundaarne amüloidoos, kahheksia, trummi-pulksõrmede kujunemine. Tekkida võib ka kopsuemfüseem.

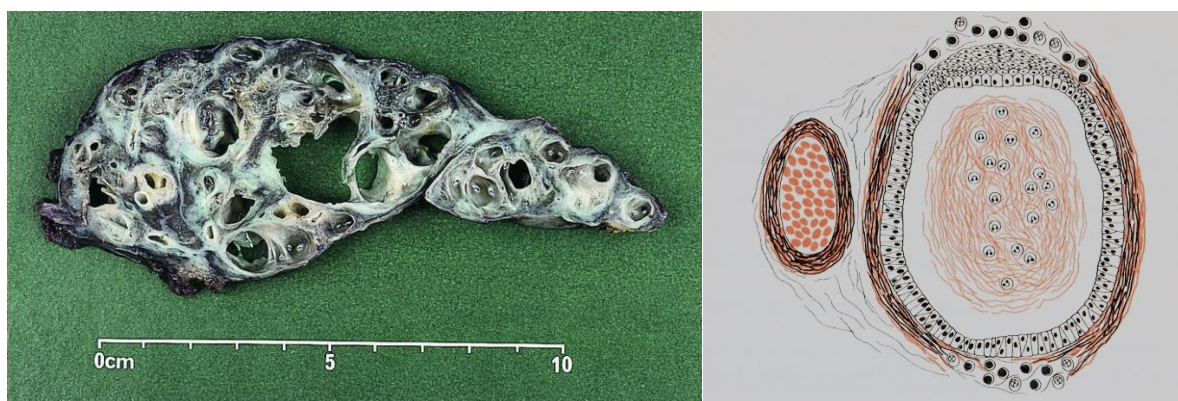


Foto: laienenud (ektaatilised) bronhid kopsu ristlõikel.

Joonis: bronheктаasia skemaatiline olemus

3.3. Kopsuemfüseem e. kopsupuhitus

Kopsuemfüseem (*emphysema pulmonum*) on terminaalsetest bronhioolidest distaalsemal asuva õhuruumi pöördumatu suurenemine, mille põhjuseks on alveoolide vaheseinte destruktsioon. Kopsuemfüseem on obstruktiivsete kopsuhaiguste sage foonhaigus ja tüsistus, mis esineb meestel sagedamini kui naistel.

Etiopatogeneesis on olulise tähtsusega T-rakuline autoimmuun-reaktsioon, bioaktiivsete ensüümide (elastaas, $\alpha 1$ antitrüpsiin) poolt põhjustatud alveoolide kahjustus proteaaside ja antiproteaaside tasakaalu häirimise tõttu. KOK'le iseloomulikult seostub eeskätt tubaka suitsetamisest tingitud pöördumatute tüsistustega.

Morfogenees: Esialgu alveoolide vaheseinad õhenevad, seejärel rebenevad. Õhk pääseb alveooli sisse suhteliselt hästi, kuid väljapääs on raskendatud. Alveoolide sisene rõhk tõuseb, alveoolide vaheseinad rebenevad ja tekivad suured kotjad moodustised. Tagajärjeks on hingamispinna vähenemine ja kopsuvereringe rõhu tõus. Kujuneb südame parema vatsakese ülekoormus ja *cor pulmonale*.

Emfüseemi vormid:

3.3.1. Tsentroatsinaarne – e. tsentrolobulaarne emfüseem. Tekib peamiselt kroonilise bronhiidi-bronhioliidi foonil, on sageli tingitud suitsetamisest või mitmesuguste tolmu sissehingamisest ja haarab difuusselt ülasagaraid. KOK'i (COPD) puhul on valdavalt esindatud just see emfüseemiliik. Emfüsematoosne kahjustus haarab algul vaid terminaalset bronhiooli ja alveolaarjuhasid, mistõttu laienenud on vaid proksimaalsed alveoolid, perifeersemaid alad jäävad normipärasteks. Hilisemas järgus levib protsess perifeersemale ning moodustavad ulatuslikud perifeersed põiendid e. bullad. Kaasneva bronhioliidi tõttu süveneb fibroos ning kokku moodustub KOK'ile iseloomulik morfoloogiline leid.



Foto. Bulloosne emfüseem TÜK patoloogialaboris uuritava preparaadina.

3.3.2. Panatsinaarne emfüseem tekib kaasasündinud α -antitrüpsiini puudulikkusest ja esineb enam sümmeetriliselt alasagarates. Protsess algab kopsusagariku perifeersest tsoonist ja levib üle kogu sagariku, jättes bronhioolid ja alveolaarsed juhad algul intaktseteks, kuid hilisemas faasis siiski kahjustuvad needki. Põletikuline reaktsioon puudub. Kaugele arenenud juhtudel ei ole võimalik tsentroatsinaarset ja panatsinarset varianti teineteisest emfüseemi ulatuse alusel eristada.

3.3.3. Armistumisest tingitud emfüseem (e. armiemfüseem). Selle emfüseemiliigi tekkemehhanism seisneb operatsioonihaava või traumast tingitud kahjustuse sidekoestumises, mis põhjustab bronhioolide ebakorrapärasest kokku tõmbumist ja kortsumist. Sisse- ja väljahingamine põhjustab

bronhioli naabruses paiknevate alveoolide seintes lisapingeid ja rebendeid. Morfoloogiliselt näeb välja sarnaselt tsentrolobulaarse emfüseemi algjärgule, ent on koldelise iseloomuga protsess.

3.3.4. Juveniilne emfüseem on seotud alveoolide kaasasündinud malformatsiooniga, esineb valdavalt teismeliseeas noortel ülasingara subpleuraalses tsoonis, muud foonhaigust kopsudes tavaliselt ei leita. Ebaühtlase fibroosiga ääristatud emfüsematoosse bulla naabruses paikneb tavapärane kopsukude. Kliiniliselt sageli avaldub ootamatu spontaanse pneumotooraksina.

3.3.5. Kaasasündinud emfüseem (lastel). Tegemist on defektse, laienenud alveoolidest koosneva kopsu parenhüümiga, protsess tavaliselt haarab kogu segmendiosa või ka terve singara.

3.3.6. Interstitsiaalne kopsuemfüseem. Arenenud riikides tänapäeval haruldane haigus, mis on enneaegsetel lastel mehaanilise ventilatsiooni käigus iatogeenselt tekitatud. Alveoolide vaheseinte rebenemisel tungib õhk interstitsiaalkoesse ja väljahingamisel lukustub seal. Protsessi süvenemisel surutakse õhk ka keskseinandisse, sealt kaela ja näonaha alla, tekib nahaalne õhkemfüseem.

Emfüseemi kliiniline tähendus. Emfüseemi tulemusena suureneb kopsude residuaalmaht, rasketel juhtudel tekib hingamispuudulikkus, areneb pulmonaalne hüpertensioon, parema vatsakese kompensatoorne hüpertroofia ja *cor pulmonale*.

Suhteliselt kergesti võib tekkida spontaanse pneumotooraks. Ravi võimalusel kirurgiline, koldelistel vormidel (näit juveniilne emfüseem) annab kahjustunud ala kirurgiline resektsioon väga häid tulemusi.

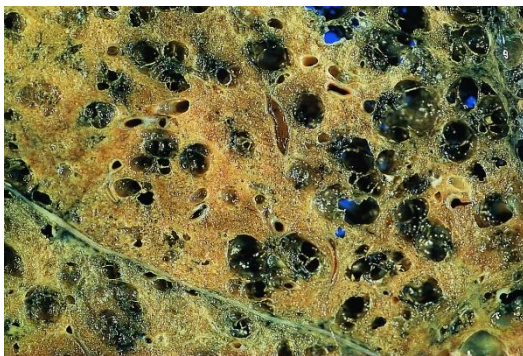


Foto. Tsentrolobulaarne emfüseem

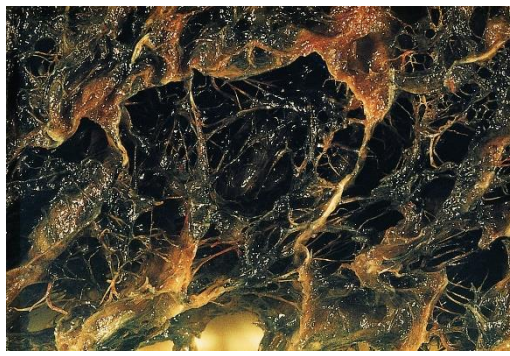


Foto. Panlobulaarne emfüseem



- [Virtuaalne slaid](#)

3.4. Tsüstiline fibroos e. mukovistsidoos /*fibrosis cystica*

Tsüstiline fibroos ehk mukovistsidoos (*fibrosis cystica*) on harva esinev süsteemne geneetiliselt determineeritud haigus, mille korral esineb bronhiaalnäärmete ja pankrease sekretoorse funktsiooni häire. Tulemuseks on sekreeidi ülemäärane viskoossus, mille tõttu tekib väikeste bronhide ja näärmejuhade obstruktsioon ning tsüstilised laiendid.

Etioloogia. Haiguse põhjuseks on päritud retsessiivne geenidefekt, esineb üks haigusjuht 2000 vastsündinu kohta

Patogeneetiliselt tekib bronhiaalnäärmete rakkudes klooriioonide transpordi häire tõttu rohke viskoosne sekreet, mille tõttu näärmed laienevad tsüstiliselt. Viskoosne sekreet topistab väikesi

bronhe ja on raskesti väljaköhitav. Infektsiooni lisandumise korral kujuneb obstruktiivne mukopurulentne bronhiit.

Morfoloogiliselt on näha, kuidas tsüstjalt laienenud näärmete ja obstruktiivse bronhiidi foonil arenevad panatsinaarne emfüseem, bronheктаasid, retsiveeruvad pneumooniad, kopsufibroos ja südame parema poole hüpertroofia.

Analoogselt bronhiaalnäärmete muutustega kaasneb haigusega ka pankrease sekretsioonihäire, näärmed on tsüstiliselt laienenud ja täidetud viskoosse sekreediga, kliiniliselt esinevad seedehäired ja iileus.

Prognosis on halb, enamik haigetest sureb enne 20.-30. eluaastat.

4 Üldpatoloogilised protsessid õhuruumides ja kopsu parenhüümis

4.1 Atelektaas e. kopsukoe kollaps

Atelektaasi (*atelectasis*) all mõistetakse kopsukoe ebapiisavat või puuduvat õhuga täitumist, kopsu kokkulangemist ehk korditust.

Eristatakse järgmisi vorme:

4.1.1 Obstruktsiooniatelektaas on tingitud hingamisteede täielikust sulgusest (tekib bronhiaalastma korral, võõrkeha tõttu või pärast operatsiooni).

4.1.2. Kompressiooniatelektaas on tingitud välisest survest hingamisteedele (kasvaja, õhk või vedelik pleuraõõnes).

4.1.3 Kontraktsiooniatelektaas on tingitud lokaalsest või üldisest kopsufibroosist.

4.1.4 Kaasasündinud /fötaalsed/ atelektaasid tekivad sagedamini vastsündinul lootevee aspireerimisel sünnitusteedest ja on seotud selle foonil tekkiva aspiratsioonipneumooniaga.

Morfoloogiline leid on kõikide vormide korral sarnane. Kollabeerunud pilujad alveoolid on osaliselt kaetud kuubilise alveolaarepiteeliga. Laienenud kapillaarid aga jätavad petliku mulje, nagu oleks rakkude sisaldus kopsukoes suurenenud.

Kliiniline tähendus Atelektaaside tõttu väheneb kopsude hingamispind, tekib oht põletikuliste muutuste lisandumiseks ja pikemat aega kestnud protsessi korral võib tekkida sidekoeline induratsioon. Protsess on üldjuhul pöörduv, välja arvatud kontraktsiooniatelektaaside korral.

4.2 Kopsuturse

Kopsuturse (*oedema pulmonis*) on veenirõhu tõusul tekkiv vedeliku kogunemine kopsukoe rakuvaheruumi ja alveoolidesse. Alveoole täidab rohke, peaaegu rakuvaba proteinoosne vahutav e vedelik.

Kliiniliselt esinevad hingamisraskus, vahuline eritis köhimisel ja tsüanoos.

Vormid ja põhjused:

4.2.1. Hemodünaamilise kopsuturse põhjuseks on suurenenud hüdrostaatiline rõhk, mis omakorda on sageli tingitud südame vasaku poole puudulikkusest, aga ka veremahu suurenemisest või kopsuveenide obstruktsioonist.

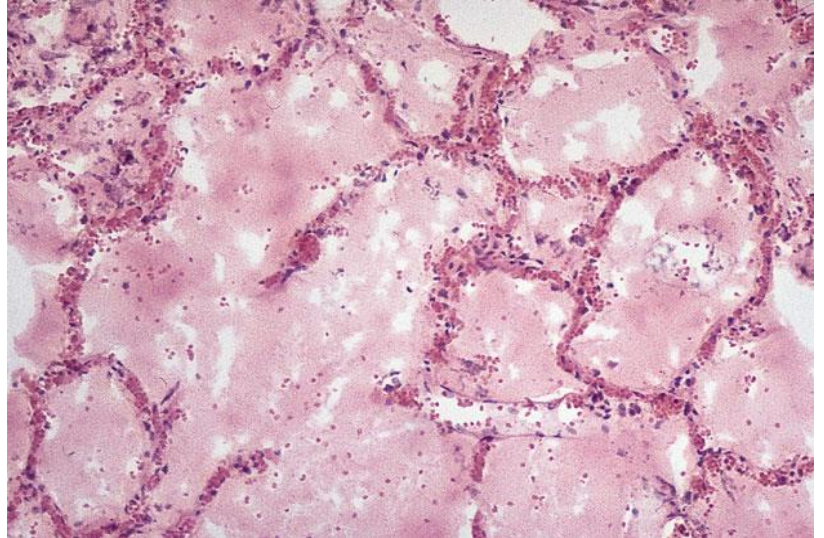
4.2.2. Onkootse rõhu languse põhjuseks võivad olla hüpoalbumineemia, nefrootiline sündroom, maksahaigused, valgukaotus-enteropaatia ja lümfiteede obstruktsioon.

4.2.3. Mikrovaskulaarsest ja alveolaarvaheseinte kahjustusest tingitud turse võivad põhjustada infektsioon (pneumoonia, sepsis - sellisel juhul on intraalveolaarses vedelikus leukotsüüte), inhaleeritud gaasid (puhas hapnik, kloorgaas), aspireeritud vedelikud (vesi, maosisu), ravimid ja kemikaalid (heroiin, bleomütsiin), samuti šokk, trauma, transfusioon ja kiiritus.

4.2.4. Muud keskkondlikud põhjused, näiteks suurtel kõrgustel esinev madal atmosfäärirõhk.

Morfoloogiline leid

Foto. Südamepuudulikkusest tingitud kopsuturse. Kapillaarid on laienenud, alveoole täidab eosinofiilne homogeenne sisaldus ja üksikud hajusalt paigutuvad erütrotsüüdid. Põletikulist reaktsiooni ei esine.

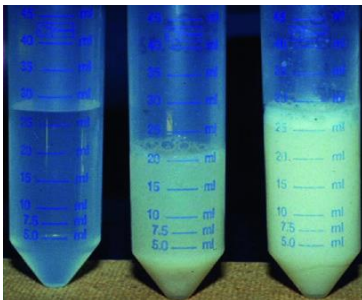


- [Virtuaalne slaid](#)

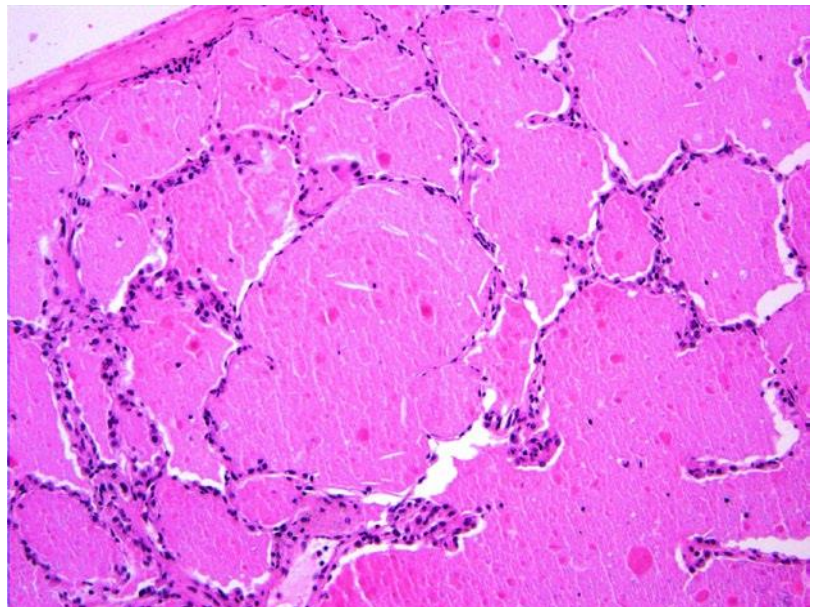
4.3 Alveolaarne proteinoos

Alveolaarproteinoos (*proteinosis alveolaria*) on kopsuhaigus, mille korral alveoolidesse koguneb peengranulaarne valguine, lipiide ja PAS-positiivseid süsivesikuid sisaldav aine. Histoloogiline leid meenutab kopsuturset, kuid on sellest teralisema konsistentsiga ja eosinofiilsem.

Foto. Kopsuturse.



Etiopatogenees. Eristatakse geneetiliselt determineeritud päriliku haigust (lastel) ja täiskasvanutel esinevat sekundaarset haigusseisundit, mida võivad vallandada erinevad põletikud ja infektsioonitekitajad (vt. [artikkel](#)).



Viimasel juhul on põhjuseks surfaktandi degradatsiooni häirumine alveolaarmakrofaagide düsfunktsiooni tõttu, mis on olemuselt tingitud autoimmuunsest reaktsioonist GM-CSF (*granulocyte-monocyte colony stimulating factor*) suhtes.

Foto. Alveolaarne proteinoos

4.4 Vaskulaarse geneesiga isheemilised kopsukahjustused

Kopsuarteri trombemboolia ja kopsuinfarkt

Kopsuarteri trombemboolia (*thrombosis arteriaepulmonalis*) all mõistetakse lahti murdunud ja verevooluga kopsuarterisse kandunud trombi, mis takistab seal edasist verevoolu. Arteri varustusosal, kus verevool on katkenud, tekib nekroosikolle, mida nimetatakse kopsuinfarktiks (*infarctus pulmonis*). Kui sellele lisandub põletik, nimetatakse seda infarktpneumooniaks.

Etiopatogeneetiliselt on sagedamini põhjuseks suure vereringe venoosse süsteemi, eriti reie süvaveenide flebotromboos. Trombid satuvad paremasse südamepoolde ja edasi kopsuarterisse, peatudes tavaliselt keskmistes ja peentes kopsuarterites. Suure kopsuarteri haru sulguse korral verevool katkeb ja järgneb äkksurm, mis on põhjustatud ägedast pulmokardiaalsest puudulikkusest. Trombi teket soodustavateks faktoriteks on venoosne staas, hüübimishäired ja veresoonte kahjustus, aga ka mitmesugused haigused (südamepuudulikkus, alajäsemete veenilaiendid, traumad, pahaloomulised kasvaja, koagulopaatia, operatsioonid suurtel veresoontel ja väikese vaagna elunditel, sünnitusjärgne seisund, kõrge iga ning pärilik antitrombiin III puudulikkus).

Ka COVID-19 infektsiooniga seostuvad mitmesugused trombootilised tüsistused, sealhulgas kopsuarterite trombembooliad ([artikkel](#)). Prognoos on halb, võimalik on retsidiveerumine.



- [Virtuaalne slaid](#)



Foto. Massiivne kopsuarterite trombemboolia. 50 aasta vanune naine, äkksurm.

Suured embolid peetuvad suurtes kopsuarterites ja põhjustavad äkksurma, väiksemad embolid jõuavad enne ummistust kanduda kaugemale perifeersemale, põhjustades seal iseloomuliku hemorraagilise kopsuinfarkti. Hemorraagiline komponent infarktikes tuleneb osalt bronhiaalsetest arteritest, osalt aga ka kopsuveenidest vere tagasivoolu tõttu.

Lisaks trombembooliale esineb kopsus ka teisi embooliaaliike, näit. toruluude lahtise murruga seonduv **rasvemboolia**.



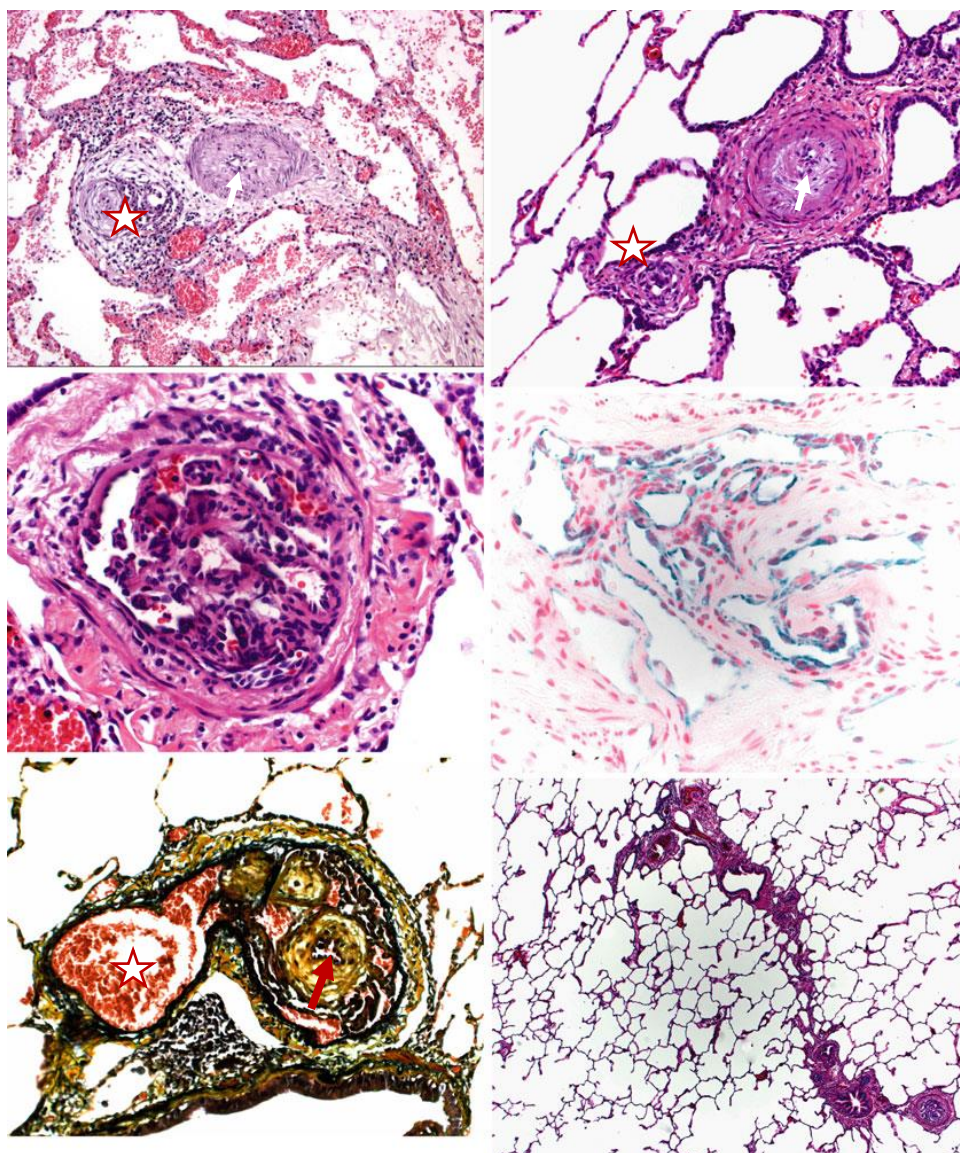
- [virtuaalne slaid](#)

Lahanguleius esineb juhuslik kopsuarterit täitev rasvembol. Tõenäoliselt tuleneb see elustamisel põhjustatud roide lahtisest murrust ja rasvüdi sattumisest vereringesse.

4.5 Kopsude arteriaalne hüpertensioon

Kopsude arteriaalset hüpertensiooni (*hypertensio arterialis pulmonalis*) nimetatakse kliinilises praktikas pulmonaalseks hüpertensiooniks, mis avaldub vererõhu kõrgenemisena >25mmHg.

Morfoloogiliselt esineb nende veresoonte muskulaarne hüpertroofia, intima proliferatsioon, kapillaaride laienemine ja endoteeli põletikulised muutused. Häirub kopsude perfusioon, kliiniliselt tekib hingeldus. Südame parem vatsake hüpertrofeerub ja hiljem kujuneb välja südamepuudulikkus.



Fotod. Idiopaatiline arteriaalne kopsu hüpertensioon. Okluseerunud arteri (nool) läheduses paikneb primitiivsetest endoteliaalsetest rakkudest koosnevad põimikud (tärniga tähistatud)

Fotod. Idiopaatilisele hüpertensioonile iseloomulik endoteelipõimik (vasemal) ja histokeemiline positiivne reaktsioon vaskulaarsetele faktoritele endoteelis (paremal)

Fotod. Idiopaatilisele hüpertensioonile iseloomulik leid on oblitereerunud arter (nool) ja selle kõrval paiknev laienenud veen (tärn). Paremal fotol on kujutatud avanenud arteriovenoosne anastomoos e. šunt.

Kopsuarterite hüpertensiooni etiopatogenees ning kogu sellega seonduv temaatika on väga kompleksne ja suur, mistõttu saame käsitleda seda õppematerjali ainult põgusalt ning pinnapealselt.

Kõik põhjused ja alaliigid võtab kokku [Veneetsia klassifikatsioon](#).

Samuti jäävad siin kompendiumis käsitlemata veresoonte põletikulised haigused (vaskuliidid). Soovi korral leiab materjali lugemiseks [siit](#).

5. INFEKTSIOOSSED KOPSUPÕLETIKUD

5.1. Äge kopsupõletik ehk pneumoonia (ülevaatlikult)

Äge pneumoonia (*pneumonia acuta*) on kopsu alveolaarse parenhüümi äge infektsioosne põletik. Kopsu alveolaarne ruum (kokku hinnanguliselt pindalaga ~100m²) on lakkamatult eksponeeritud aerogeensetele mikroorganismidele, mistõttu infektsioonhaigused on väga levinud. Kopsu alveoolid on rikkaliku (topelt)verevarustusega ning kapillaaride kitsas diameeter (5-6µm) soodustavad igati neutrofiilide ja monotsüütide seostumist endoteeli adhesioonimolekulidega, seega siis valgevereliblede migratsiooni ning eksudaadi teket.

5.1.1 Kopsu kaitsemehhanismid infektsioonhaiguste vastu on:

- mukotsiliaalne eskalaator-süsteem. Efektiivne kaitse bakterite vastu bronhide/bronhioolide tasandil. Bakterid kleepuvad viskoosse lima külge ja ripsrakkude luminaalsel poolel paiknevad rütmiliselt liikuvad kliid e. ripsmed tagavad lima koordineeritud tagasivoolu kõri suunas. Kaitsemehhanismi tähtsusest annab aimu geneetiliselt determineeritud haigus – liikumatu kliia sündroom, mille puhul kopsu infektsioonpõletike sagedus tõuseb olulisel määral.
- mittespetsiifiline immuunsüsteem, mis baseerub komplemendi aktiveerumisel, surfaktandi apoproteiini bakterivastasel toimel ja makrofaagide, neutrofiilide fagotsütoosivõimel.
- adaptatiivne immuunsüsteem (B-lümfotsüüdid, T-lümfotsüüdid ja NK rakud, dendriitrakud e. antigeen-presenteerivad rakud)

Pidevalt kopsus ringi „patrullivad“ makrofaagid mis on suutelised fagotsüteerima peaaegu iga ettejäävat võõrmaterjali, on seega esmaseks kaitsemehhanismiks mistahes infektsioonitekitaja vastu. Teatava koguse bakteritega tulevad nad ise toime, kui aga infektsioonitekitajaid on rohkem, siis kaasab makrofaag neutrofiilsed granulotsüüdid ja moodustub purulentne eksudaat. Võrreldes monotsüütidega, on makrofaagide eluiga pikem (~80 päeva), see efekt saavutatakse [TPEN geeni](#) maha reguleerimise teel. Eosinofiilsed granulotsüüdid on eksudaadis spetsiifiliselt esindatud lisaks bronhiaalastmale ka parasiitinfektsioonide korral; nende koondumine on koordineeritud T-rakkude vahendusel. Bakterivastane roll on ka bronhide/bronhioolide limaskestas leiduvatel IgA-d sekreteeruvatel B-rakkudel. IgA molekul moodustab limaskesta pinnal koos sekretoorse komponendiga kompleksühendi, kuhu kuuluvad albumiin, transferriin, tseruloplasmiin jt. Nende ainete sekretsioon intensiivistub infektsioonide korral, kokkuvõttes toimib IgA [opsoniina](#) paljude erinevate bakterite suhtes, hõlbustades fagotsütoosi. Suitsetajatel on kirjeldatud sekretoorse komponendi defitsiiti, mistõttu IgA opsoniseeriv toime on olulisel määral langenud.

5.1.2 Kliiniline pilt. Kliiniliselt avaldub reeglina kaks-kolm peamist tunnust, milledeks on palavik, köha, nõrkus-jõuetus. Palavik võib teataval määral anda vihje võimaliku tekitaja osas – nii on üle 39,5C° palaviku puhul tõenäoliselt tegemist viirusliku geneesiga, kuna bakteriaalse põletiku korral kehatemperatuur on pigem vahemikus 38-39C°. Köha on valdavalt produktiivne, enamasti purulentne, rasketel juhtudel ka hemorraagiline. Kliiniliselt eristatakse [tüüpilist](#) ja [atüüpilist](#) pneumooniat; sõna „atüüpiline“ võib sisaldada erinevaid tähendusi, kuid enamasti mõeldakse selle all radioloogiliselt avalduvat ebatavalist infiltratsioonimustrit või harvaesineva (haruldase) tekitaja poolt põhjustatud haiguse ebatavalist kliinilist kulgu. Atüüpilise pneumoonia tekitajateks loetakse: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii* (Q-palavik), RSV, paragripi- ja gripiviirused, samuti SARS-CoV. Klassikaliselt eristatakse põletiku kulus ajaliselt determineeritud vastavaid staadiume (leiab kirjeldamist järgmises peatükis). Tüüpiliselt tuntakse kopsu alveolaarse

infektsioonhaigusena kahte vormi – **lobaarne pneumoonia** ja **bronhopneumoonia**. Samad tekitajad põhjustavad persooniti erinevaid põletikutüüpe - see, kas kujuneb sagaraline pneumoonia või bronhopneumoonia, sõltub konkreetse haigusjuhtumi eripärast. Mistõttu diagnostiliselt ja raviotstarbeliselt on kõige olulisem määrata alati tekitaja ja tema tundlikkus antibiootikumide suhtes.

Eksudaadi iseloomu järgi on võimalik eristada seroosset, katarraalset, fibrinoosset, mädast ja hemorraagilist varianti ning nende omavahelisi kombinatsioone. Eksudaadi iseloom sõltub põletiku staadiumist, tõvestava organismi virulentsusest ja lisandunud võimalikest tüsistustest.

Soodsa kulu korral eksudaat resorbeerub ja kopsukoe normaalne ehitus taastub; nooremas eas kiiresti, üle 50-aastastel on taastumisprotsessid aeganõudvamad.

Ebasoodsa kulu korral tekivad tüsistused: karnifikatsioon, kopsuabstsessid, kopsugangreen, mädane pleuriit.

5.2 Lobaarne ehk krupoosne pneumoonia



Lobaarse ehk krupoosse pneumoonia (*pneumonia lobaris seu crouposa*) korral on ägedast põletikulisest protsessist tabatud üks või mitu kopsusagarat kogu ulatuses, põletik on kogu kahjustunud kopsus samale ajaperioodile vastav ning ühetaolise morfoloogilise leiuga (s.o. temporaalselt homogeenne).

Etioloogia: Bakterialsetest tekitajatest tuleb sagedamini ette *Streptococcus pneumoniae* (>90%), aga ka *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* jt. Statistiliselt esineb seda tüüpi põletikku sagedamini vanusegrupis 20-50 aastat, ehk siis peamiselt täiskasvanutel. Kuivõrd on ulatusliku kopsuparenhüümi haaratusega, siis kaasneb enamasti ka eksudatiivne (tihti

fibrinoosne) pleurapõletik, mistõttu saab diagnostiliselt kasutada pleuropneumoonia diagnoosi. Soodustavaks teguriks on organismi resistentsuse nõrgenemine, mille põhjuseks võib olla külmetus, trauma, immuunpuudulikkus vms. Haiguse ebasoodsa kulu korral tekivad intra- ja ekstrapulmonaalsed tüsistused.

Tüsistused: a) Intrapulmonaalsed: kopsuabstsess ehk mädapõletikuline laostus, kopsugangreen ehk roisklaostus, karnifikatsioon ehk fibrinoosse eksudaadi organiseerumine ja asendumine sidekoega.

b) Ekstrapulmonaalsed: pleuraempüem, mädane mediastiniit, mädane perikardiit, mädane peritoniit, mädane meningiit, ajuabstsessid, äge haavandiline endokardiit, mädane artriit.

Tänu efektiivsele antibakteriaalsele ravile on haiguse kliiniline ja morfoloogiline pilt muutunud ning sageli võib esineda abortiivne kulg ja haigus ei läbi kõiki klassikalisi staadiume. Letaalsus on vähenenud 25-30%-lt 3%-ni.

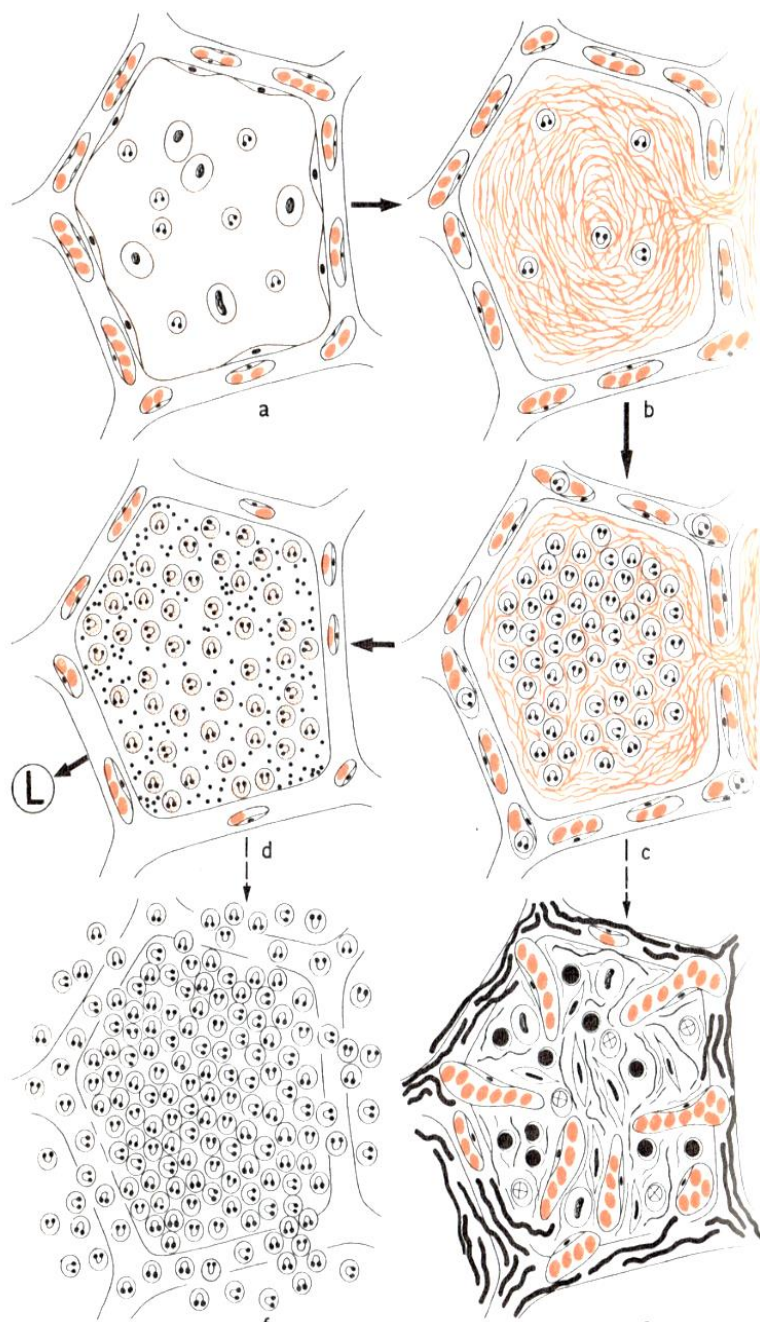
Pato-morfoloogiliselt eristatakse põletiku kulus nelja järku:

1) **Voogus-liigveresus** ehk kongestioon (*congestio*). Koldes esineb tugev põletikuline hüperemeemia. Alveoolid on täidetud seroosse eksudaadiga, milles on üksikud segmenttuumsed granulotsüüdid, mikroobid, irdunud alveolaarepiteelirakud. Makroskoopiliselt on haaratud sagarad mõõtnemelt suurenenud, rasked, normist veidi tihkema konsistentsiga. Kestab 2-3 päeva. **Joonis: a**

2) **Punane maksnemus** ehk hepatisatsioon (*hepatisatio rubra*) tekib ainult haiguse raskema kulu korral nõrgestunud organismis. Kujuneb alates haigestumise teisest päevast, kestab 3-4 päeva. Erütrotsüüdid väljuvad veresoontest, eksudaati väljub fibrinogeen, mis muutub alveoolides fibriniks. Moodustub fibriniiniididest võrgustik, mille silmades on rohkesti erütrotsüüte ja granulotsüüte. Kopsusagar on tihke maksale omase konsistentsiga (fibriin, rohke rakuline infiltraat). Erütrotsüütide tõttu on sagara lõikepind punane, siit ka nimetus punane maksnemus. Haiguse kergema kulu korral järgneb voogus-liigveresusele kohe hall maksnemus. **Joonis: b**

3) **Hall maksnemus** ehk hepatisatsioon (*hepatisatio grisea*) järgneb punasele maksnemusele haiguse 4.-6. päeval või (ravi foonil) kohe voogus-liigveresusele 2.-3. päeval ning kestab ~5-8 päeva. Alveoolides on rohkesti fibrini ja granulotsüüte, mis osalevad mikroobide õgimisel, ise seejuures lüüsumas. Vabanevad lüüdosomaalsed ensüümid võtavad osa fibrini lõhustamisest. Eksudaadis olnud erütrotsüüdid on selleks ajaks juba lüüsunud. Makroskoopiliselt on sagar suurenenud, raske, tihke, lõikepind on fibrinoosse eksudaadi tõttu hallika värvusega, kare, kuivavõitu. Sagarat kattev pleura on ebahürtlase hallika katuga (fibrinoosne pleuriit). Kopsuvärdi lümfisõlmed on põletikust haaratud, suurenenud. **Joonis: c**

4) **Lahendus** ehk resolutsioon (*resolutio*) algab haiguse 9.-11. päeval. Granulotsüütide ensüümide toimel fibrin pehmestub, veeldub ja resorbeerub ning eemaldatakse lümfiteede kaudu või röga. Alveoolides on rohkesti makrofaage, mis võtavad osa eksudaadi elimineerimisest. Makroskoopiliselt on lõikepind niiske ja kollaka värvusega (kollane maksnemus). Kui fibrinooset kattu pleural on vähe, siis see resorbeeritakse; kui kattu on rohkesti, siis see organiseerub ja tekivad liited pleura vistseraalse ja parietaalse lestmeh vahel. Soodsa kulu korral eksudaat elimineeritakse, toimub ennistus. **Joonis: d**



Joonised ägeda kopsupõletiku staadiumitest

a= voogusliigveresus

b= punane maksnevus

c= hall maksnevus

d= resolutsioonifaas

Alumised kaks pilti on tüsistused: abstsedeerumine (vasak) ja karnifikatsioon (paremal)



- [Virtuaalne slaid 1](#)
- [Virtuaalne slaid 2](#)
- [Virtuaalne slaid 3](#)

5.3 Koldeline kopsupõletik ehk bronhopneumoonia

Koldeline ehk bronhopneumoonia (*pneumonia focalis seu bronchopneumonia*) on äge kopsupõletik, mille korral põletikuline protsess on levinud kopsudes suuremate või väiksemate kolletena. Bronhopneumooniaks nimetatakse koldelist kopsupõletikku sellepärast, et põletik algab bronhides (bronhiit) ja bronhioolides (bronhioliit) ning levib sealt kopsukoosse. Erinevalt lobaarsest pneumooniast on bronhopneumoonia kolded ajaliselt tihti erineva vanusega, mistõttu makroskoopiline pilt on värvikas (puna-hallikirju, kohati kollaka varjundiga).



Etiopatogenees:

Koldeline kopsupõletik esineb iseseisva haigusena peamiselt lastel ja vanuritel. Tavaliselt tekib see ohtliku tüsistusena mõne teise haiguse korral, olles sageli vahetuks surmapõhjuseks. Põletikuline protsess levib kopsudes suuremate või väiksemate kolletena, kusjuures kollete suurus varieerub mõnest alveoolist kuni kopsusegmendini. Kollete suuruse alusel eristatakse miliaarset, atsinaarset, lobulaarset, segmentaarset ja laatuvat pneumooniat. Tekitajateks võivad olla erinevad mikroorganismid, sealhulgas ka viirused ja seened. Haiguse teket soodustavad füüsikalised ja keemilised tegurid (tolm, kiiritus, külmetus, toksilised ainevahetusproduktid), samuti reflektorsed vereringehäired pärast operatsioone (postoperatiivne pneumoonia), krooniline venoosne pais kopsude tagumistes osades lamavatel haigetel (hüpostaatiline pneumoonia) ning võõrmaterjalide, näiteks oksemasside sattumine kopsudesse (aspiratsioonpneumoonia). Nõrgestatud organismis tekib sageli autoinfektsioonina. Predisponerivateks teguriteks on eelnev viiruslik põletik, krooniline bronhiit, tsüstiline fibroos jt.

Patomorfoloogia:

Protsess võib olla ühe- või kahepoolne ning haarab sageli kopsude alumisi ja tagumisi osi, kusjuures kolded võivad laotuda (kokku kasvada). Lahangumaterjalis on kolded tuvastatavad õhutühjade tihedate aladena, millest võetud tükikesed vees upuvad. Põletikukolded on lõikepinnast veidi kõrgemad, hallikaspunast värvust, mädase eksudaadi korral hallikaskollased, hemorraagilise eksudaadi korral tumepunased. Eksudaadi iseloom sõltub tekitajast, organismi reaktiivsusest ja põletiku kulust. Üldjoontes kehtivad siin samasugused staadiumid kui lobaarse pneumoonia puhul; kuna aga protsess on koldelise iseloomuga ja ajaliselt heterogeensem, siis maksakoe tihedust meenutavat koondmuutust e. *maksnevust* ei kirjeldata.



- [Virtuaalne slaid 1](#)
- [Virtuaalne slaid 2](#)

5.4. Krooniline kopsupõletik ehk krooniline pneumoonia

Sellist nosoloogilist ühikut ehk sellise nimega diagnoosi ei tunta. Kopsupõletike tüsistustena ja ka idiopaatiliselt esinevad küll mitmed erinevad proliferatiivsed sidekoestuvad haigusprotsessid, aga neid käsitletakse omaette eraldi nimedega (näit. krüptogeenne organiseeruv pneumoonia jt.). Kliinilises diagnostikas eraldiseisev diagnoos „krooniline kopsupõletik“ puudub.

6. Infektsioosete kopsupõletike intrapulmonaalsed tüsistused

6.1. Kopsuabstsess

Kopsuabstsess ehk kopsumädanik (*abscessus pulmonis*) on mäda tekitavatest mikroobidest tingitud kopsukoe piirdunud destruktsioon (mädaga täidetud õõs). Abstsedeeruv pneumoonia on kopsu ulatuslik mädapõletik rohket destruktsioonikolletega.

Abstsessi tekkemehhanismid
(etiopatogenees):

1). *Postpneumooniline abstsess kui kopsupõletiku tüsistus. Enamasti on tekitajaks Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae.*

2) Aspiratsiooniabstsess on statistiliselt kõige sagedasem kopsuabstsessi liik. Tekib maohappe- ja toiduosiste aspireerimisel bronhidesse, millega lisaks söövitavale happelahustusele kaasneb ka veel suuõõne segamikrofloora infektsioosne komponent. Sageli esineb alkoholikutel, aga ka komatooskes seisundis haigetel ja tüsistusena üldanesteesia tingimustes.

3) Embooliline abstsess tekib septilise emboli poolt põhjustatud infarktikolde laostumisel.

4) Traumaatiline abstsess tekib rindkere ja kopsude vigastuste infitseerumisel.

5) Pahaloomulise kasvaja laostumisel.

6) Harvaesinev ilma ühegi teadaoleva algpõhjuseta tekkiv kopsuabstsess kannab nime kui „primaarne krüptogeenne kopsuabstsess“

Morfoloogiliselt on kopsuabstsess tavaliselt ebakorrapärase kujuga. Nekrootilis-põletikuline kolle ümbritsetakse granulatsioonkoelise valliga, abstsessipiirkonna bronhide seinad destrueeritakse. Püdel mädane mass eritub bronhide kaudu, mille järel moodustuvad tühikud ehk kavernid. Abstsessi ümbruses on kopsukude sageli põletikuline. Kohalike tüsistustena võivad välja kujuneda pneumotsirroos ja bronheктаasid.

Täiendavate kaugtüsistustena esinevad mädane pleuriit, püotooraks, püo-pneumotooraks, võimalik verejooks abstsessi seinast, aga ka sepsis ja šokk, mis võivad viia haige surmalõppeni.

Mõistet „krooniline kopsuabstsess“ võib kohaldada siis, kui abstsessikolle püsib üle 2-3 kuu.



6.2. Kopsugangreen

Kopsugangreen (*gangraena pulmonis*) on ulatuslik mädapõletikuline roisubakteritest põhjustatud kopsukoe roisklaostus ehk nekroos ilma piirdumistendentsita. Gangreenile eelneb kopsukoe kärbus ja infitseerumine roisubakteritega. Protsess kaldub levima *per continuitatem*. Abstsessiga võrreldes on gangreen tunduvalt haruldasem tüsistus, esineb immuunkomprimeeritud jt. nõrgestatud üldseisundiga haigetel.

Morfoloogiliselt esinevad kopsukoes ebateravad pruunikasmustad kolded, mida täidab räpashall vinav struktuuritu mass ja mille laostumisel tekivad tühikud. Kopsukoe roisklaostumisel tekivad toksilised ained, mis põhjustavad üldintoksikatsiooni. Ilma adekvaatse ravita letaalse lõppega haigusseisund.

6.3 Pneumooniajärgne organiseeruv sidekoestumine, karnifikatsioon.

Vaata selle kohta lisa ka organiseeruva pneumoonia peatükist [7.2.3](#)

Kopsu alveolaarkoe kahjustusest tingitud difuusne fibroos; etioloogiliselt tuleb arvesse lisaks infektsioonhaigustele veel palju teisigi võimalikke tekkepõhjusti, sealhulgas tuntakse ka idiopaatilist fibroosivormi (vt. tabel). Seetõttu leiab see fenomen põhjalikumalt käsitlemist difuusete interstitsiaalsete kopsuhaiguste rubriigis. Haigusseisundit tuntakse nimetusega krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (COP), vana nimetusega oblitereeruv bronhioliit (*brohchiolitis obliterans*).

Morfoloogiline leid: vahav granulatsioonkude bronhioolide seintes moodustab alveoolidesse ulatuvaid polüüpjaid väljasopistusi (a'la inflammatoorsed polüübid), nende omavahelise liitumise ja peetunud eksudaati tungivate veresoonte tulemusel kujuneb alveoole täitev noor sidekude, selle tulemusel kopsu normipärane alveolaarne struktuur hävib, s.o kasvab jäädavalt kinni.

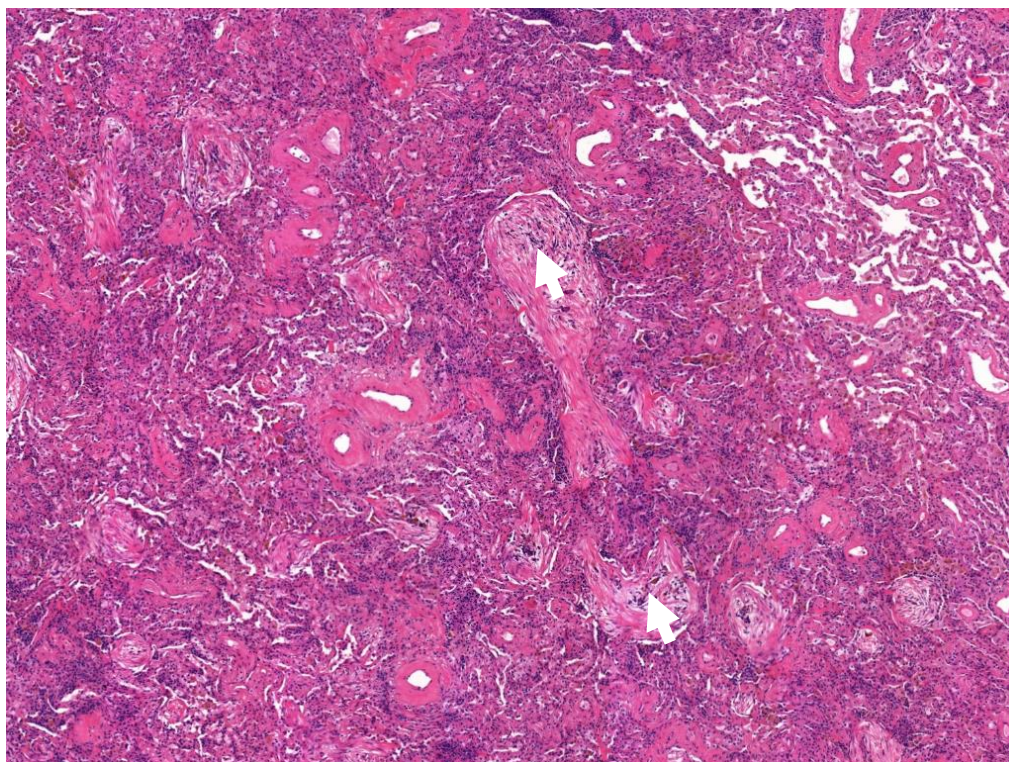


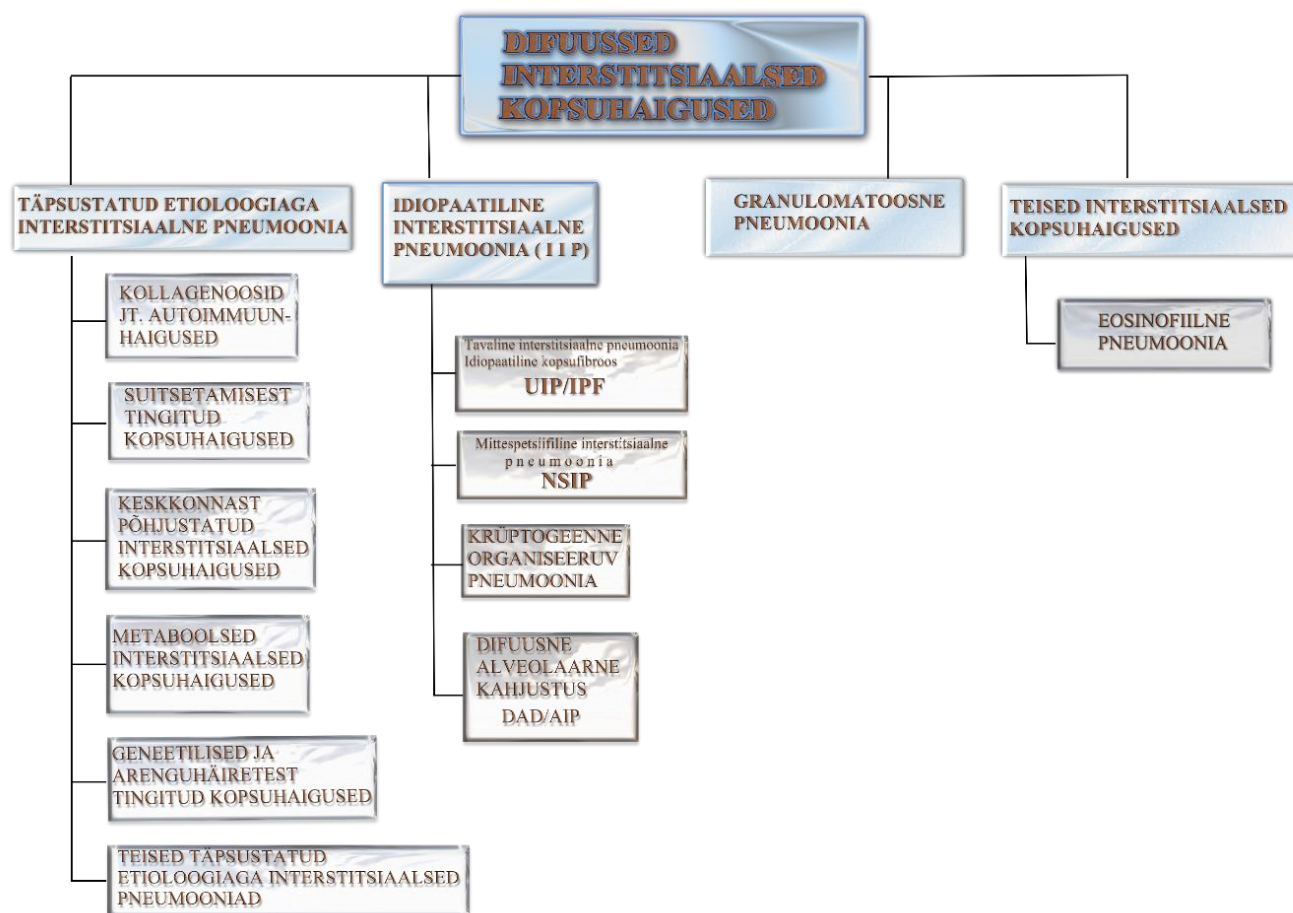
Foto. Organiseeruv pneumoonia Massoni kehadega (noolled)



- [Virtuaalne slaid](#)

7 Interstitsiaalsed kopsuhaigused

Sellesse gruppi kuuluvad haigusprotsesse kutsutakse kokkuvõtvalt ka difuusseteks interstitsiaalseteks kopsuhaigusteks (tabel).



Nagu nähtub, on tabelis ära toodud nimistu kirju ja polüetioloogiline. Siit leiab nii teada-tuntud haiguste või põhjuste (näit. suitsetamine, erinevad autoimmuunhaigused) poolt esile kutsutud protsesse, kui ka neid mille teke ei sõltu otseselt mingist muust haigusest, olles seega olemuslikult idiopaatilised haigused (UIP, NSIP jt). Vaatleme neist olulisemaid ja alustame ägedatest idiopaatilistest haigusprotsessidest.

7.1 Äge kopsukahjustus (*acute lung injury*).

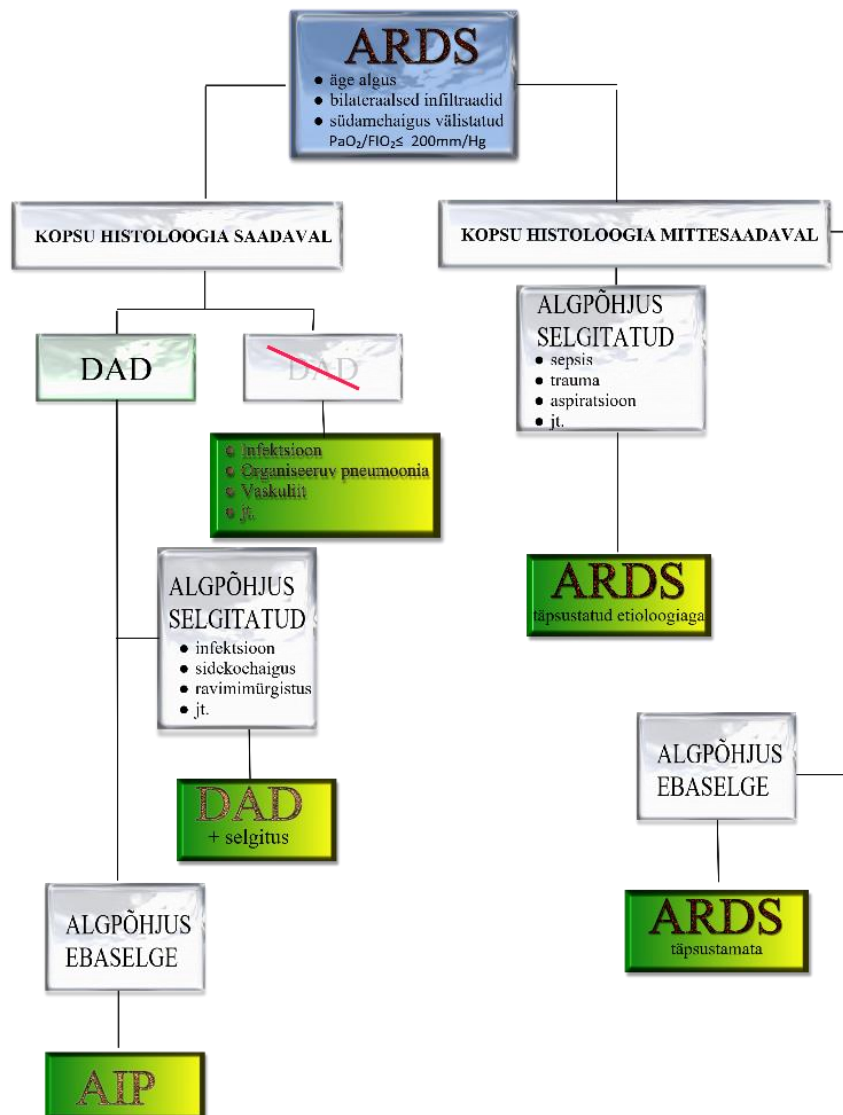
Äge interstitsiaalne pneumoonia ja ARDS. Difuusne alveolaarne kahjustus (DAD).

Tegemist on ligilähedaste mõistetega, mida sageli on kasutatud sünonüümidenä ägeda kopsukahjustuse nimetamisel, sõltub ainult sellest kas vaadelda kliinilisest (ARDS, AIP) või patomorfoloogilisest (DAD) aspektist; DAD on puhtalt patomorfoloogiline diagnoos, mis baseerub kopsu parenhüümi histoloogilistel muutustel. Äge interstitsiaalne pneumoonia (AIP) leiab kasutamist idiopaatilise protsessi puhul, kui aga algpõhjusena on mängus mõni muu teada olev etioloogiline tegur nagu infektsioonhaigus, šokk, mürgistus, maohappe aspiratsioon, mõne muu interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemisfaas, siis AIP-i diagnoosina ei kasutata.

ARDS (täiskasvanute respiratoorne distressi-sündroom) on kliiniline diagnoos, mis baseerub neljal komponendil:

- 1) Äge algus
- 2) $PaO_2/FiO_2 \leq 200\text{mm/Hg}$
- 3) Radioloogiliselt bilateraalne, laatuvalt koldeline või difuusne kopsuhaaratus
- 4) Puudub südamepuudulikkus (rõhk kopsuarteris $\leq 18\text{mm/Hg}$)

Nagu ülaltoodust selgub, ei vaja ARDS diagnoosina morfoloogilist tõestust; samas kui histoloogiline uuring sellegipoolest teha, on vastavaks leiuks mingis staadiumis olev difuusne alveolaarne kahjustus (DAD).



Skeem. ägedate respiratoorse interstitsiaalsete seisundite diagnostika (algoritm)

7.1.1 AIP (Äge interstitsiaalne pneumoonia), varasema nimetusega Hamman-Rich'i sündroom.

Ajalooliselt pärineb nimetus aastast 1935, kui Louis Hamman ja Arnold Rich kirjeldasid neljal patsiendil surmaga lõppenud ägeda kuluga respiratoorset puudulikkust, kusjuures patsientidel ei teatud olevat mingit haigust, mis antud kliinilist leidu oleks põhjendanud. Lahangul tuvastati alveoolides difuusne fibroblastne proliferatsioon – nähtus, mida nüüd käsitletakse kui difuusse alveolaarse kahjustuse DAD organisatsioonistaadiumit. Sellele ägedalt kulgevale ja letaalse lõpuga haigusseisundile anti nimeks Hamman-Rich'i sündroom, mida aastaid hiljem on kasutatud väärtalt mistahes kopsu difuusse ja fibrootiliste haigusseisundite tähisena. Kuid 1986-ndal aastal täpsustati vastavaid diagnostilisi postulaate ümber ja toonitati, et see entiteet peab olema reserveeritud ainult ägeda kuluga ja ebaselge etioloogiaga juhtudele, ühtlasi võeti kasutusele parem ning haiguse olemust täpsemalt kokkuvõttev nimetus –äge interstitsiaalne pneumoonia (AIP) .

AIP diagnostilised kriteeriumid:

- a) kiirelt kujunev hüpoksia, äge respiratoorne puudulikkus, sageli ARDS
- b) radioloogiliselt avaldub samal ajal bilateraalne difuusselt laienev piimklaasjas varjustus.
- c) Histoloogiliselt difuusne alveolaarne kahjustus (DAD).
- d) etioloogiline faktor ei ole tuvastatav.

Kliiniline pilt. retrospektiivselt teostatud statistiliste uuringute järgi jäävad haiged vanuseliselt laia vahemikku (13-79 a), meestel-naistel on haigestumine võrdse tõenäosusega, enamik haigestunud on olnud eelnevalt terved.

Radioloogiliselt avaldusid kahepoolselt laetuv-koldelised kuni difuussed varjustused, mida sageli kirjeldati „alveolaarsete“ varjustustena.

Äge faas kestis kliiniliselt 2-11 päeva, asi algas gripi-laadsete ülemiste hingamisteede haigusnähtudega, millele lisandus üldine kurnatus ning müalgia, seejärel köha ja düspnoe; mõnikord ka palavik. Kõigil haigetel esinesid hüpoksiatunnused, enamik vajab mehaanilist ventilatsiooni. Laboranalüüside tulemused olid mittespetsiifilised (neutrofiiliaga assotsieeritud leukotsütoos).

Haiguse kulg on komplitseeritud, letaalsus kõrge. Eelpool kirjeldatud AIP haigusjuhtude statistilise analüüsi põhjal (158 juhtu) oli surmaga lõppenud juhtude osakaal ~78%

Pato-morfoloogilises post mortem uuringus tuvastati kõigil juhtudel difuusne alveolaarne kahjustus (DAD), mille olemuse täpsemat kirjeldust vaatleme nüüd siin.

7.1.2 DAD (difuusne alveolaarne kahjustus/diffuse alveolar damage)

Ajalises- morfogeneetilises jaotuses eristatakse a) eksudatiivset, b) proliferatiivset ja c) fibrootilist faasi.

a) Eksudatiivne faas (DAD). Ajaliselt 0-7 päeva (1 nädal).

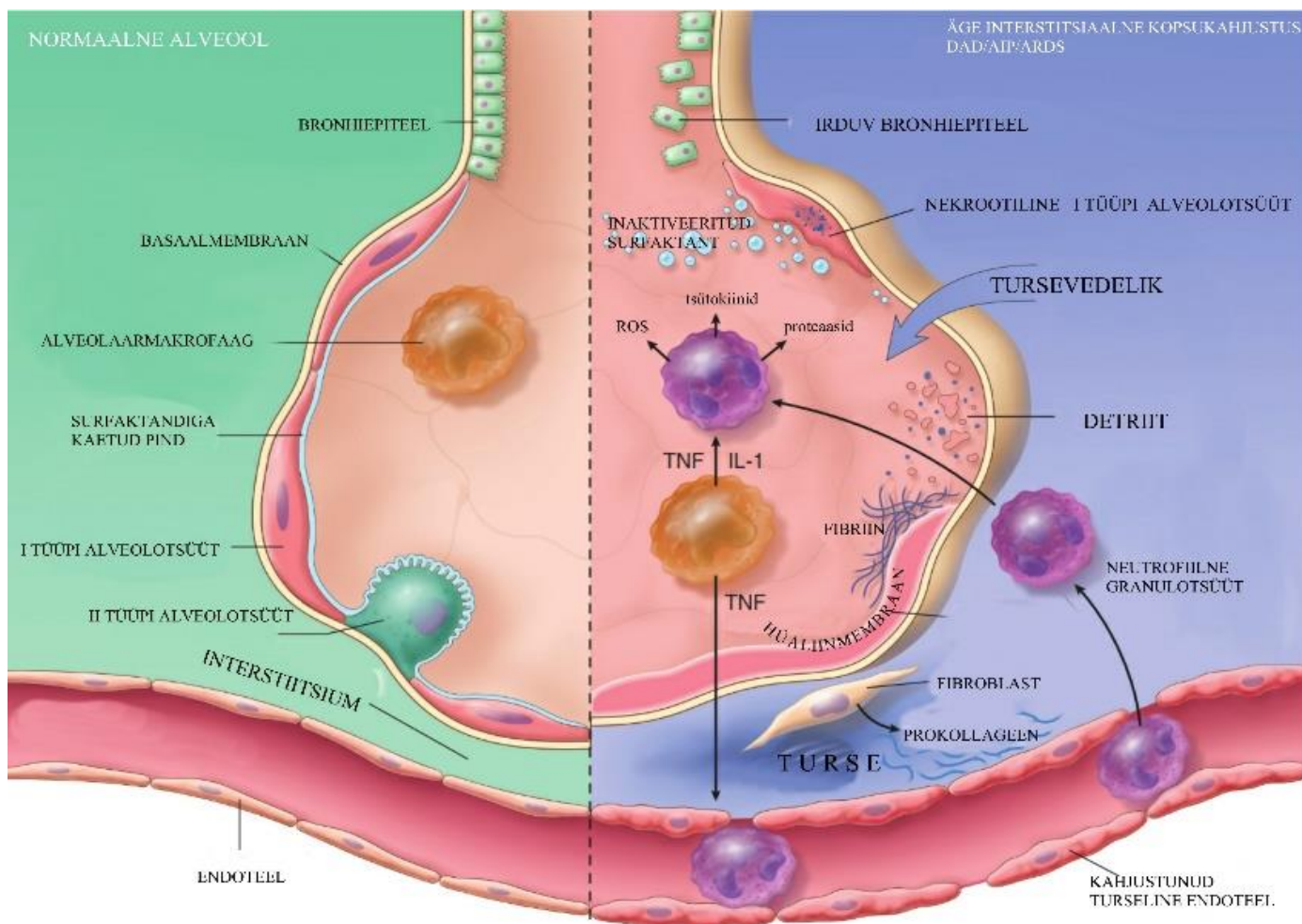
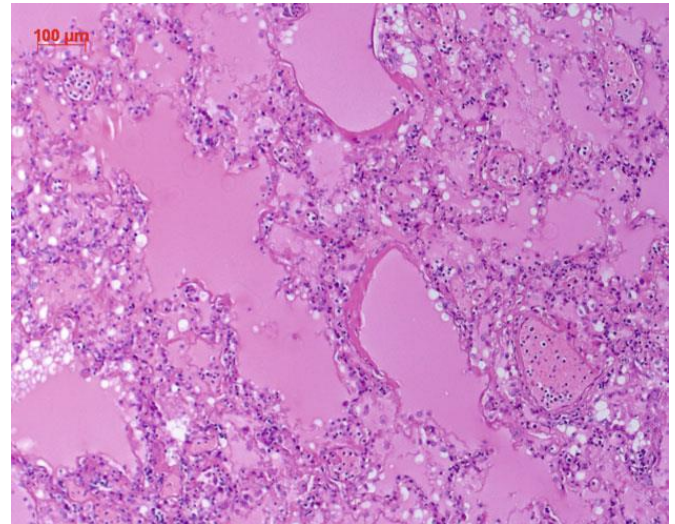
Makroskoopilisel vaatlusel on kops raske, tihke, tumepunane ja meenutab rohkem maksa (nn. „punane maksnemus“).

Mikroskoopilisel alveoolide seintes olevad verekapillaarid hüpereemilised, sisaldades ääreseisus olevaid neutrofiilseid granuloosüüte, võivad esineda mikrotrombid.

Interstitsiaalne sidekude on väga turseline ning hemorraagilise komponendiga (verega segunenud); alveolaarepiteelis esineb nekroos ja sageli kaasneb intraalveolaarne hemorraagia. Hiljem kujunevad alveooli sisse valgunud fibriinist ja detriidist vastu alveoolide sisepindu liibuvad nn. hüaliinsed membraanid. Surfaktandi sünteesi süveneva häire tõttu alveoolid kollabeeruvad, alveoolijuhad dilateeruvad.

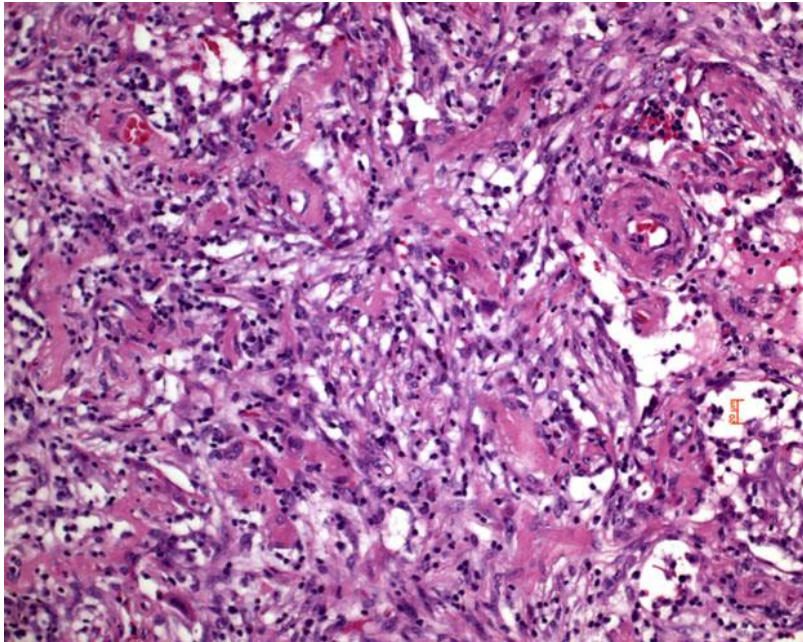
Kokkuvõtvalt võib jaotada muutused järgnevalt:

- Alveolaarne muutus
 - Hüalinsed membraanid alveolaarsetes juhades
 - Interstitsiaalne ja intraalveolaarne turse
 - Kollabeerunud alveoolid
- Epiteliaalne muutus
 - Alveolaarepiteeli nekroos
- Veresoonte muutus
 - Endoteeli nekroos
 - Neutrofiilide agregatsioon
 - Mikrotrombide agregatsioon
 - Hemorraagia
- Hüaliinsed membraanid ilmnevad eksudatiivse faasi hilises järgus (~1 nädal) seoses hingamisega, millest tulenev intraalveolaarne pingeline pressib fibriini ja detriidi vastu alveooli seina hüaliinseks massiks.



Joonis. Äge interstitsiaalne kopsukahjustus. Patogenees.

- b) Proliferatiivses faasis (ajaliselt 1-3 nädal) on kõige iseloomulikumaks leiuks II tüüpi pneumotsüütide proliferatsioon – teadupoolest omavad need rakud peale surfaktandi tootmise lisaks ka märkimisväärsed fagotsütoosi-, regeneratsiooni- ja diferentseerumisvõimet([artikkel](#)), mistõttu nad vastutavad alveolaarse struktuuri taastamise eest. Selles faasis leiab aset hüaliinmembraani fagotsütoos, II tüüpi pneumotsüütide hüperplaasia ja nende hilisem diferentseerumine I tüüpi pneumotsüütideks. Hiljem võib regenereeruvast epiteelis toimuda diferentseerumine ka mõne muu epiteeli (näit. respiratoorse ripsepiteeli või lameepiteeli) suunas – see on iseloomulik eriti SARS COVID-2 infektsioonist tingitud difuusse alveolaarse kahjustuse korral. Alveooliseintes täheldatakse (müo)fibroblastide proliferatiivset aktiivsust ja lümfotsütaarse infiltratsiooni .



Kokkuvõtvalt saab süstematiseerida muutused järgnevalt:

Alveolaarne muutus

Hüaliinmembraanide jäänukid kohatise organiseerumisega. II tüüpi pneumotsüütide proliferatsioon.

Interstitsiaalselt

müofibroblastide proliferatsioon.

Lümfotsütaarne infiltratsioon.

Veresoonte osas

arteriaalne trombemboolia.

- c) Fibroosifaasis esineb müofibroblastide ja fibroblastide jätkuv proliferatsioon intra- ja perialveolaarses ruumis, kollageeni süntees ja kopsu täielik või osaline ümberehitumine e. remodelleerumine.

Kokkuvõtvalt muutused:

- Alveolaarne muutus
 - kollageeni süntees, fibroos
 - alveooliseinte nn “meekärjestumine” (vt. UIP)
 - Venitusest tingitud bronhioloektaasia
- Epiteeliaalne muutus
 - lamerakuline metaplaasia
- Veresoonte muutus
 - arterite remodelleerumine
 - *intima* fibroos
 - keskkihi paksenemine.

Harva esineb DAD multifokaalse, ajaliselt erinevas faasis kulgeva protsessina: äge fibrinoosne eksudatsioon ühes – ja organiseerumine teises lokalisatsioonis.

7.1.3 SARS COVID-2 viirusinfektsioon ägeda kopsukahjustuse näitena.

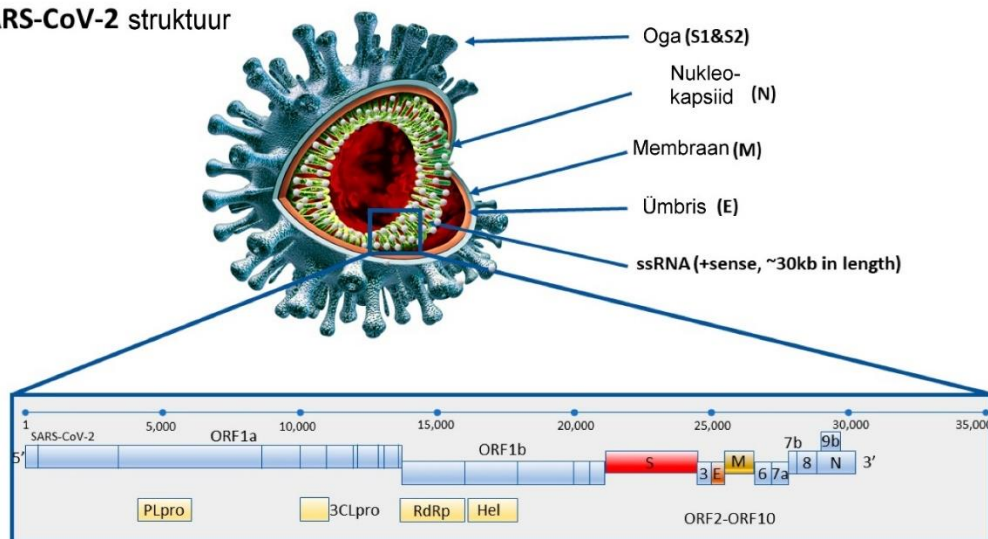


- [Virtuaalne slaid 1](#)
- [Virtuaalne slaid 2](#)

COVID- 2 number tähistab viiruse generatsiooni- e põlvkonda.

Etioloogia. Perekond *Coronavirinae* , alamperekond *Coronaviridae*, tüüp β . COVID-2 on 30 kb RNA viirus, mille nukleokapsiid on eraldi „ümbrik-kattega“ (*envelope*) ümbritsetud, on üks suurimatest teadaolevatest RNA viirustest üldse. Esmane tuvastamine/ilmutamine aastal 2003 Hiinas, Guangdongi provintsis. Nimetati toona SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome-coronavirus). Järgmine kord avaldus homoloogiline viirusetüvi 2012 aastal Kesk-Idas, seejärel 2019 aastal Wuhanis, Hiinas. Mistõttu 2019 aastal alguse saanud pandeemiat võib lugeda juba kolmandaks, ligilähedaselt sama viiruse avaldumiseks.

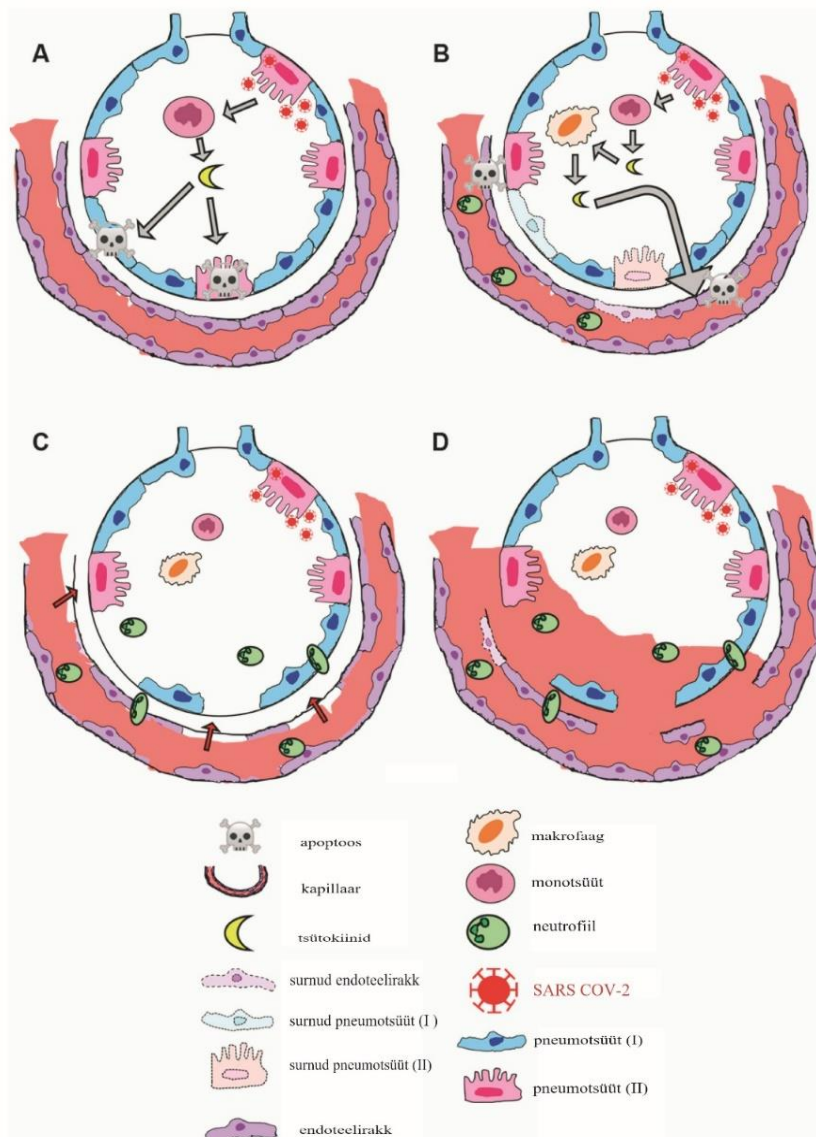
SARS-CoV-2 struktuur



Viirusel on väline membraan ja ümbris ogajätketega, mille kahest alaühikust üks (S1) osaleb seostumises ACE2 retseptoriga epiteeli pinnal ja vastutab sellele järgneva viiruse sissetungi eest peremeesrakku. Seega toimub rünnak kõikide rakkude vastu, mis sisaldavad ACE2 retseptorit, enimkahjustatud organid on kops, neerud, gastrointestinaaltrakt. Rakusiseselt oma katted kaotanult viirus replitseerub, seejärel moodustab taas ümbriku ja läbistades raku plasmamembraani, väljub ekstratsellulaarsesse ruumi.

Kliiniline sümptomaatika. Haigustunnused avalduvad algjärgus valdavalt gripilaadsete üldiste sümptomitega, kuid haiguse progresseerudes süveneb kiiresti õhupuudus (düspnoe), avalduvad kliinilis-radioloogilised viirusliku interstitsiaalse kopsupõletiku e pneumoniidi tunnused, raskel juhul areneb ARDS.

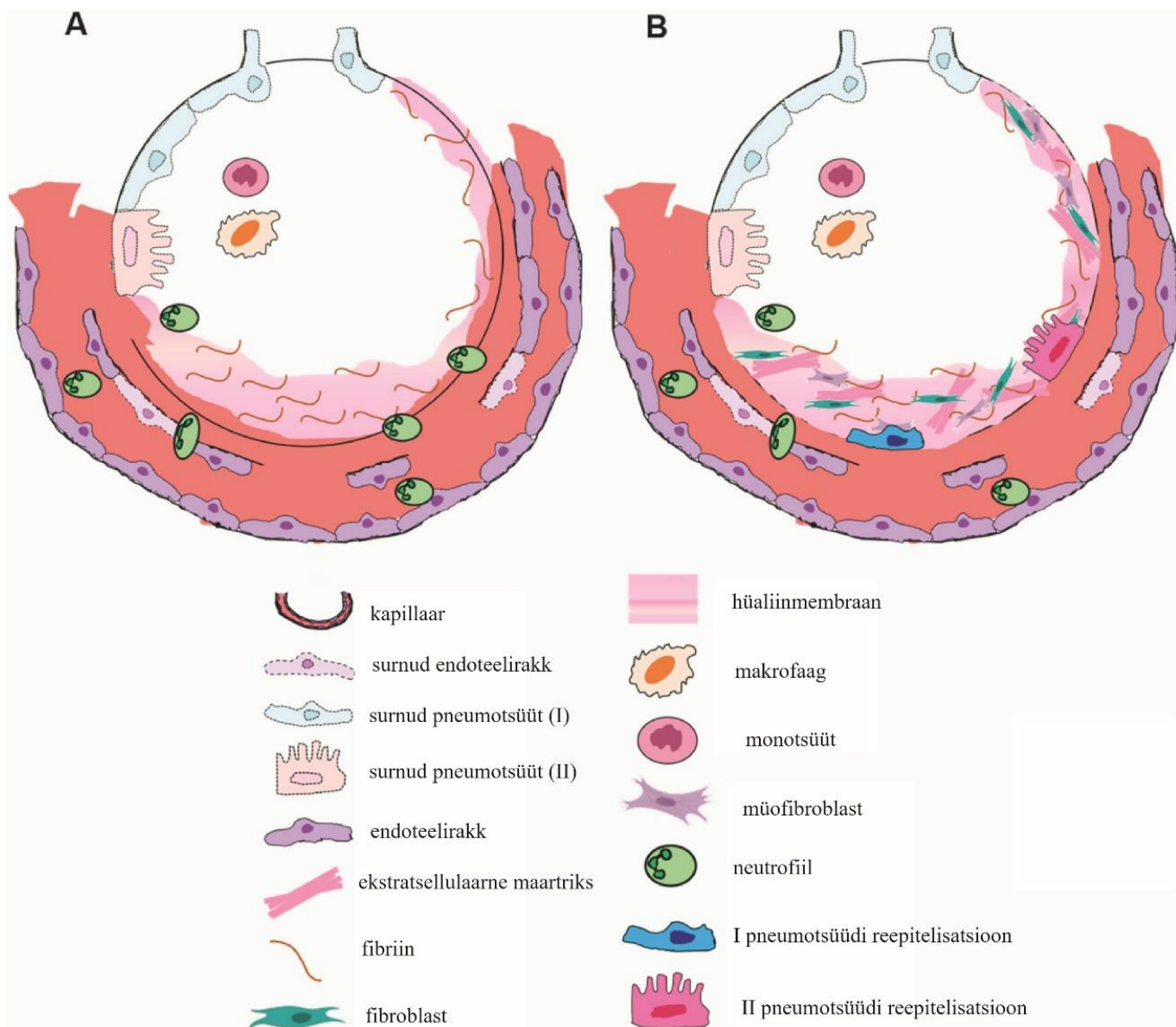
Patognees SARS-CoV-2 seostumisel alveolotsüütide ACE2 ning mõnede teiste (*Toll-like*) retseptoriga aktiveerub immuunsüsteem, tootes erinevaid tsütokiine, kemokiine; sams ka toimub antigeen-presenteerivate strooma dendriitrakkude küpsemine. Protsessi skemaatiline olemus on kujutatud järgneval joonisel.



Kokkuvõtvalt toimub monotsüütide tungimine intra-alveolaarsesse ruumi, kus nendest vabanevad mitmed tsütokiinid, sealhulgas IFN- γ ja TNF- α , mis põhjustavad alveolotsüütide apoptoosi-retseptorite ekspressiooni ja rakud seeläbi surevad (a); samas ka suureneb makrofaagide toime verekapillaaride permeaabelsusele ja kohale saavad neutrofiilsed granulo-tsüüdid (b ja c). Nende ägeda faasi põletikurakkude toksiline degranulatsioon põhjustab alveooli pöördumatu destruktsiooni, alveolaar-kapillaarne barjäär seeläbi katkeb, vereplasma valgulised (fibrinogeen jt.) ning rakulised komponendid satuvad alveoolidesse (d). Kogu protsess on fulminantne ja kontrollimatult ägenev.

Morfoloogia

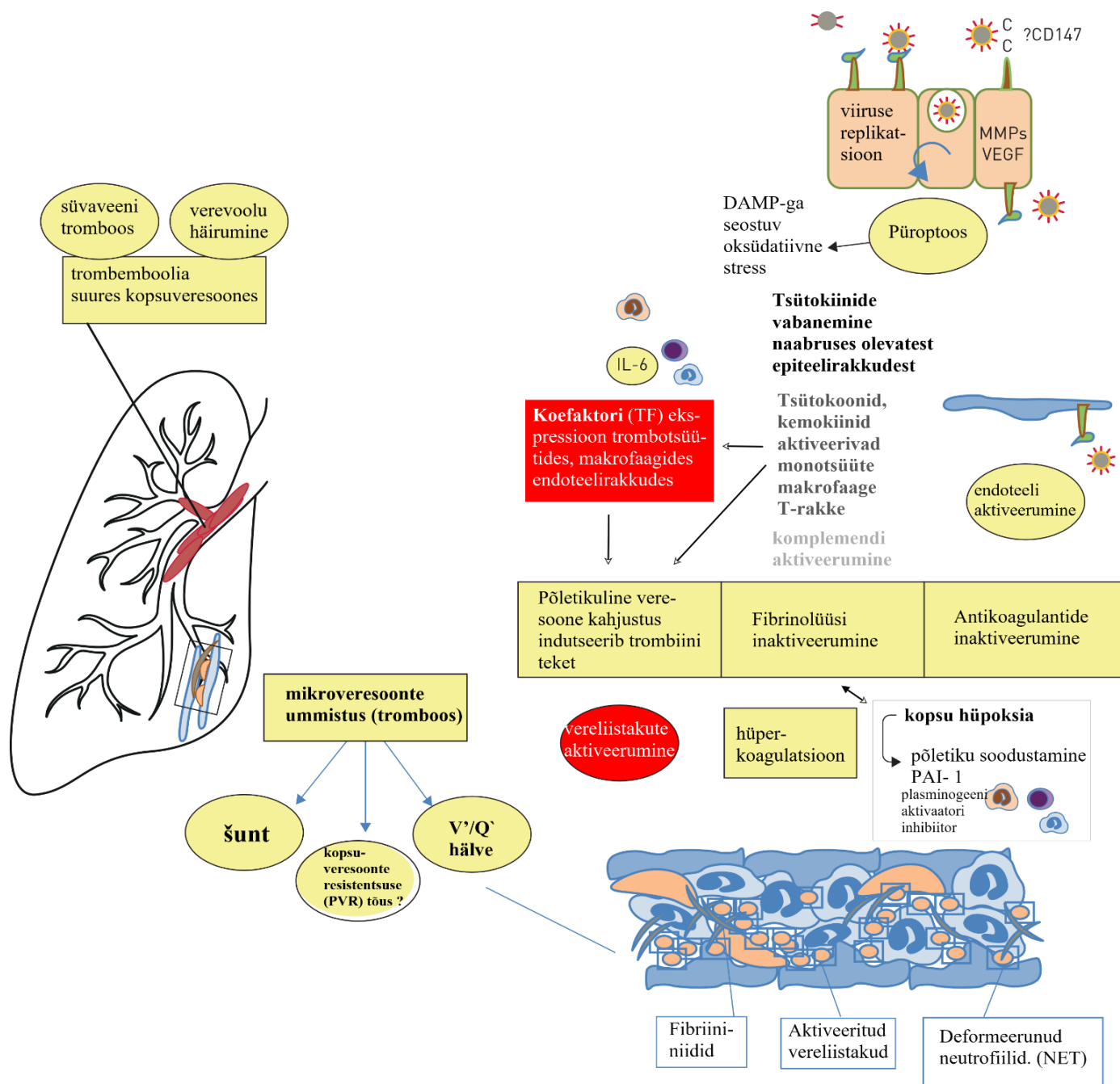
Histoloogilises uuringus on iseloomulikuks leiuks difuusne alveolaarne kahjustus, milles eristatakse klassikaliselt kolme faasi ehk järku. Siinkohal toome joonisel välja kaks esimest: eksudatiivne (A) ja proliferatiivne (B). COVID infektsioonile on sageli iseloomulik ajaliselt segatüüpi staadiumide koosinemine (temporaalne heterogeensus).



A) eksudatiivne faas. Esimese 10 päeva kestel kujunevad välja alveoolides verplasma lekkest ja fibriini polümerisatsioonist tingitud hüaliinsed membraanid, koos leukotsütaarse infiltratsiooniga.

B) Proliferatiivne faas. fibroblastide, müofibroblastide proliferatsioon, mille foonil kujuneb krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (COP) ja fibroos. Alveolotsüütides võib esineda ulatuslik lamerakuline metaplaasia.

Lisaks kirjeldatakse SARS COV-2 infektsiooni korral sageli kopsuveresoonte trombootilisi tüsistusi, mis haaravad eelkõige väiksemaid veresooni (arterioole). Selle täpne mehhanism on veel ebaselge, kuid järgneval skeemil on toodud graafiliselt välja mõnede uuringute tulemused ja nendest lähtunud hüpoteesid.



Skeem:

Teoreetiline selgitus sellest, mil viisil COVID-19 infektsioon põhjustab kopsuveresoonte trombembooliat ja mikrotsirkulatoorse süsteemi tromboosi.

SARS-CoV-2 ühinemine ACE-2 retseptoriga võimaldab viirusel tungida epiteelirakku ja seal replitseeruda; sellele järgneb peremeesraku püroptoos, vallandub DAMP (damage associated molecular pattern). Kujuneb oksüdatiivne stress, mistõttu vabanevad naaber-epiteelirakkudest, makrofaagidest bioaktiivsed tsütokiinid- need aga omakorda aktiveerivad leukotsüüte ning seega luuakse eeldus põletikulise infiltradi tekkeks. Endoteeli kahjustus vallandab koefaktori (TF) vabanemise, samuti võib käivituda komplemmendi kaskaad ja antikoagulatsiooni ja fibrinolüüsi pidurdumine. Lisaks on perifeersetes kopsuveresoontes fibriin- ja koagulatsioonifaktorite sisaldumise tõttu neutrofiilsetel granuloosüütidel soodne seal peetuda (NET= neutrophil extracellular trap), mis on tugeva antimikrobiaalse kaitsekohastumusliku efektiga, kuid mõnede autorite järgi suurendab see trombitekke riski. Ka paratamatult süvenev hüpoksia võimaldab fibrinolüüsi inhibiitorit (PAI-1) ja seega suurendab trombide tekke tõenäosust.

7.2 Kroonilised interstitsiaalsed kopsuhaigused (*chronic interstitial lung disease*) e. fibroseeruvad interstitsiaalsed pneumooniad.

Kliinilises ja patomorfoloogilises diagnostikas võib esineda erinevusi mõistetes ja nimetustes, kuigi mõeldakse ühte ja sedasama haigust. AIP ja DAD'i osas juba sai seda aspekti käsitletud. Aga on ka teisi sarnaseid näiteid. Järgnev tabel võtab kokku:

KLIINILIS-RADIOLOOGILINE DIAGNOOS	MORFOLOOGILINE DIAGNOOS
Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)	Tavaline interstitsiaalne pneumoonia (UIP)
Mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia (NSIP)	Mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia (NSIP)
Krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (COP)	Organiseeruv pneumoonia (OP)
Äge interstitsiaalne pneumoonia (AIP)	Difuusne alveolaarne kahjustus (DAD)

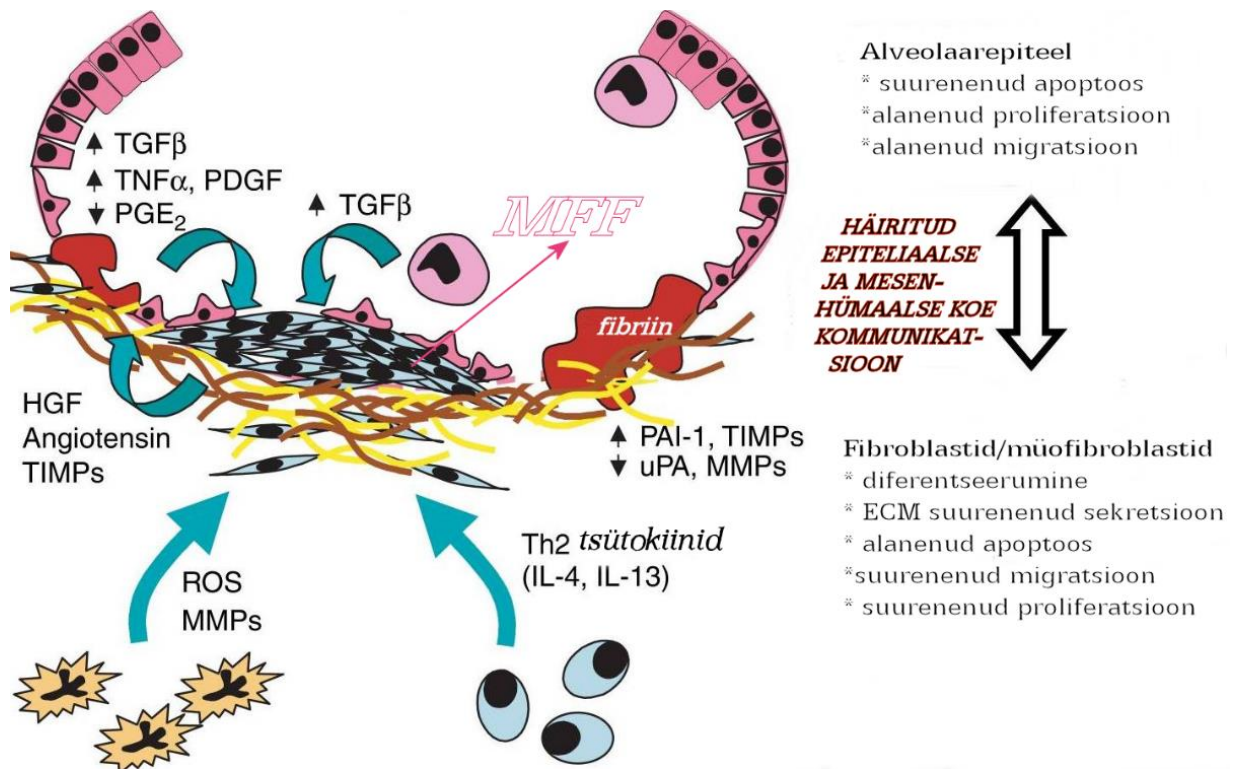
Tabel. Kliinilis-radioloogilised diagnoosid ja nende morfoloogilised vastavused difuussete interstitsiaalsete kopsuhaiguste korral.

7.2.1 Tavaline interstitsiaalne pneumoonia / *usual interstitial pneumonia* (UIP) = Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

Epidemioloogia : UIP on Kõige levinuim interstitsiaalse pneumoonia liik (55%) , olemuselt kroonilise kuluga idiopaatiline fibroseeruv kopsuhaigus, mis haarab keskealiste vanuserühma, mehed haigestuvad sagedamini kui naised (suhe 2 : 1). Kõige sagedamini (75% juhtudest) esineb neid suitsetajatel. Algas tavaliselt 40-50 -ndatel eluaastatel, haigestumuse tipp vanuses 50+ , Euroopa Liidus on hinnanguliselt haigestumise sagedus 1:120 000 kohta. Haigus on raskesti ravitav ja halva prognoosiga, surmalõpe saabub enamasti 3-5 aastat peale diagnoosimist.

Patogenees : paljuski veel hüpoteetiline, on teada, et haigus algab täpsustamata teguri poolt tekitatud alveolaarepiteeli kahjustusest, millele järgneb pneumotsüütide apoptoos; surevatest rakkudest lähtuvad molekulaarsed signaalid kutsuvad esile müofibroblastide ja fibroblastide proliferatsiooni. Sellest tulenevalt moodustub alveooli seinas UIP-le iseloomulik müofibroblastne fookus (MFF). On tuvastatud ka IPF perekondlik/pärilik vorm, mille olemuseks on defektne surfaktandi poolt toodetav apoproteiin C ja A2, seeläbi kujuneb II tüüpi pneumotsüüdis endoplasmaatiline stressreaktsioon, häirub raku tavapärane regeneratoorne võimekus. Sellest

tulenevalt mistahes toksilise aine juhuslik inhalatsioon võib esile kutsuda ulatusliku oksüdatiivse stressi koos pneumotsüütide massilise suremise – ja häiritud regenereerumisega. See seletab miks UIP esineb nii suurel määral just suitsetajatel – põhjuseks krooniline oksüdatiivne stress. Patogeneesimehhanismis on olulisel kohal rakkude epiteliaalset- mesenhümaalset tüüpi transformatsiooni võime – on näiteid pneumotsüütide diferentseerumisest müofibroblastideks, lisaks kanduvad kahjustuskoldeesse ka luuüdi lähete primitiivsed mesenhümaalsed rakud, kus need küpsevad kollageeni tootvateks fibroblastideks. Skemaatiline kokkuvõte patogeneetilistest mehhanismidest on kujutatud järgmisel joonisel.



Joonise selgitus: esineb alveolotsüütide kahjustus ja surm, kuid aeglustunud re-epitelisatsiooni tõttu kinnitub basaalmembraanile esmalt fibriin, mis loob edasise keskkonna angiogeneesiks, mesenhümaalse rakkude proliferatsiooniks. Erinevad leukotsütaarsed põletikurakud toodavad mitmeid virgatsaineid e. tsütokiine (sealh. IL4, IL13), mis moduleerivad põletiku noore sidekoe proliferatsiooni kasuks, fibroblastidest lähtuv ekstratsellulaarne maatriks (ECM) ja angiotensiin II süntees soodustavad täiendavalt epiteeli apoptoosi ja see omakorda taastoodab fibroosi (positiivne tagasiside). Tulemuseks on alveooli seinas formeeruv müofibroblastne fookus (MFF).

Kliiniliselt esinevad mittespetsiifilised haigustunnused nagu õhupuudus, hingeldus, mullilised räginaid kopsude allosas, hiljem kaasneb koos kopsumahu vähenemise ja difusioonihäire süvenemisega tsüanoos.

Radioloogiliselt (CT) esineb algstaadiumis peenkoldeline disseminatsioon, lõppstaadiumis kõrgjas kopsujoonis subpleuraalse konsolideerumisega.

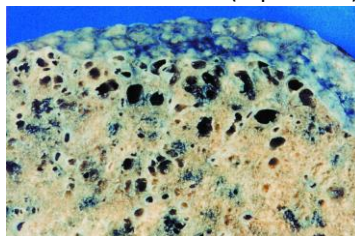




Morfoloogia

Makroskoopiline leid (foto)

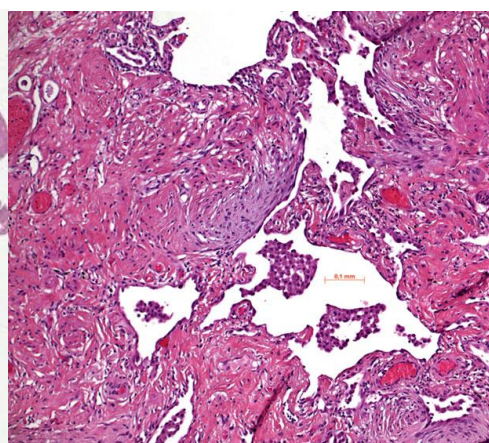
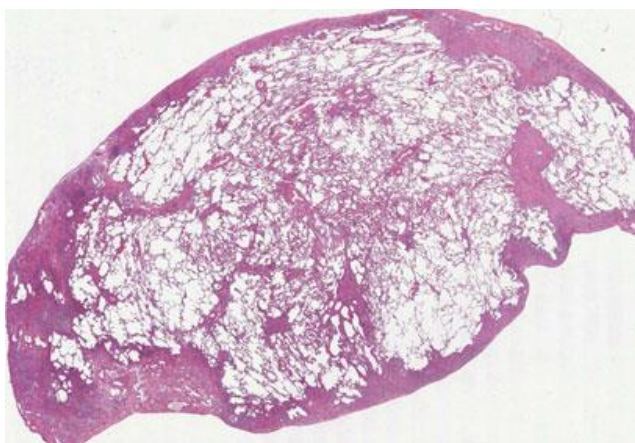
Esineb ebaühtlane subpleuraalne konsolidatsioon koos tsüstiliste meekärge meenutavate muutustega (üksik nool). Ebaühtlasest fibroosist tingitud pinge põhjustab sekundaarselt bronhide laienemist (topeltnool).



Histoloogiline leid

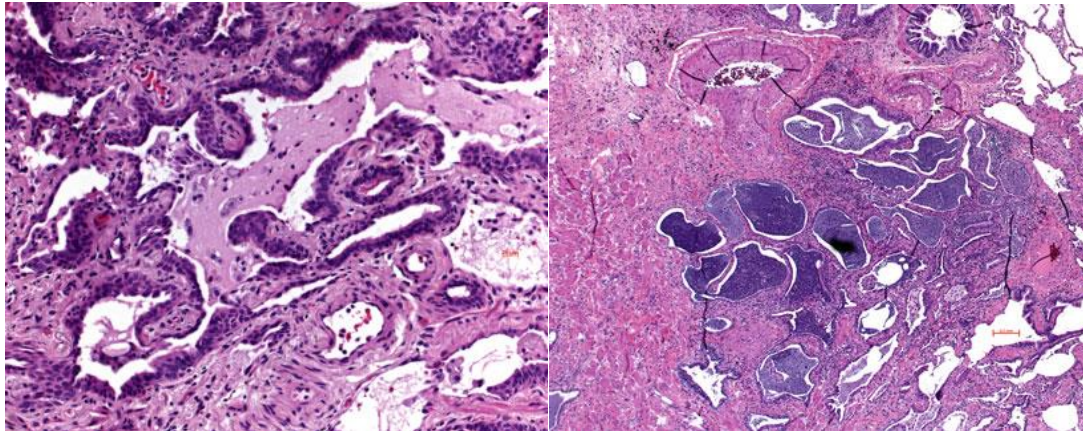
Mikroskoopiline leid on väga varieeruv, kus säilinud ja normipärane kopsuparenhüüm vaheldub nii vanade fibrootiliste kahjustuste- kui ka värske, alles veel käigus oleva fibroseeruva põletikuga. Teiste sõnadega: pilt on temporaalselt heterogeenne. Olulised morfoloogilised tunnused on:

- ulatuslik fibroos koos alveoolide meekärje-laadse tsüstilise ümberehitumisega (vana lesioon).
- müofibroblastid fookused (värske lesioon).
- varieeruv alveolaarepiteeli bronhiolaarne metaplaasia.
- protsess on bilateraalne, kõige enam on haaratud kopsukelme alune(subpleuraalne) ja bronho-vaskulaarne tsoon.
- olla ei tohi granulomatooset põletikukomponenti.
- rakuline lümfotsütaarne põletikureaktsioon võib kaasneda vähesel määral;



Müofibroblastne aktiivne fookus on sageli ilma pindmise epiteelita paljas kühm alveooli seinas, mis aja jooksul küpseb ja muutub seeläbi tihedamaks ning kollageenirikkamaks. Pinnale kasvav epiteel koosneb regenereeruvatest II tüüpi alveolotsüütidest, milles võib tekkida kergelt silinder-rakuline bronhiolaarne metaplaasia.

Meekärjestumine on sekundaarset sagarikku haarav tsüstiline kahjustus, mille tulemusel suurem osa alveolaarsetest aatsinustest hävib, asendudes tsentraalse broniooli ümber kujuneva õõnsusega. Fibrootiline tsüstisein sageli laatub ümbritsevate massiivsete fibrootiliste väljadega, tsüsti valendikku täidab limajas substants ja seina vooderdab metaplastiline bronhiaalset tüüpi epiteel.



Diagnostika

Rahvusvahelised kopsuhaiguste organisatsioonid nagu ATS (American Thoracic Society) ja ERS (European Respiratory Society) jt. soovivad IPF diagnostikas rakednada kliinilise pulmonoloogia, radioloogia ja patoloogia ekspertide (CRP) ühist interdistsiplinaarset lähenemist. Esineb 5 kategooriat

- **Kindel IPF:** kõik kolm valdkonda toetavad IPF diagnoosi, st. pato-morfoloogilises leius sisaldub UIP, radioloogias ja kliinilises pildis on IPF -le spetsiifilised tunnused.
- **Tõenäoline IPF:** kui üks klassikalistest tunnustest puudub, näit. puudub UIP muster patoloogias või puudub vastav radioloogiline CT leid.
- **Võimalik IPF:** kui puuduvad mitmed CT või histoloogia diagnostilised kriteeriumid.
- **Tõenäoliselt mitte IPF:** kui esineb ainult kliiniline hüpotees, kuid CT ja patoloogia leid ei vasta sellele.
- **Kindel mitte IPF**

Lõpe

Progresseeruv hingamispuudulikkus ja surm ~3-5 aasta vältel, ravi on sageli ebaefektiivne. Patsiendid kuuluvad vastavate eeltingimuste täitmise korral kopsude siirdamisele. Haiguse kulus võib esineda ägenemisperioode e. ekstserbatsioone, mis on sageli seotud sekundaarsete infektsioonhaiguse lisandumisega.



- [Virtuaalne slaid 1](#)
- [Virtuaalne slaid 2](#)

7.2.2 Mittespetsiifiline interstitsiaalne pneumoonia/*Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)*

Epidemioloogia. NSIP on olemuselt difuusne krooniline fibroseeruv põletik, mis erineb eelmises peatükis kirjeldatud UIP-st nii radioloogilise- kui ka morfoloogilise leiu poolest, lisaks on haigete profiil erinev: statistiliselt puudub seos suitsetamisega, esineb sageli naistel ja keskmine vanus <50 eluaasta.

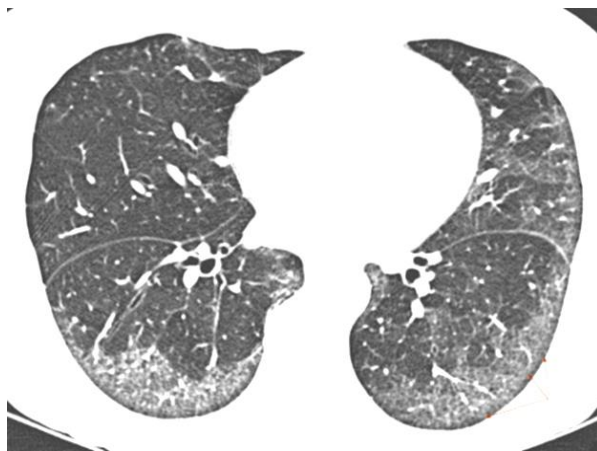
Etioloogia: Siiani ei ole tuvastatud NSIP'i tekkele viivaid spetsiifilisi geneetilisi faktoreid. Kuigi, vaatamata sellele, et NSIP'i loetakse idiopaatiliseks fibroseeruvaks haiguseks, esineb rohkelt seoseid paljude teiste haigustega, nagu näiteks:

- HIV tõbi
- autoimmuunsed kollageenhaigused, vaskuliidid.
- ravimtekkelised kopsukahjustused
- allergilised hüpersensitiivsed põletikud (hüpersensitiivne pneumoniit)

Kokkuleppeliselt liigituvad diagnoosi püstitamisel NSIP'ks vaid need juhud, kus iseloomulik leid radioloogiliselt-morfoloogiliselt küll esineb, kuid patsiendil ei ole (veel) teada mõnda neist eespool toodud haigustest.

Kliiniline haiguspilt on sarnane IPF-le: aastaid kestev köha ja progresseeruv düspnoe. Kuid haigus allub kortikosteroidravile IPF-ga võrreldes tunduvalt paremini, seega on õige diagnoos haiguse kulu ja prognoosi ennustamiseks olulise tähtsusega.

Radioloogia



Subpleuraalsed ja basilaarsed piimklaas-varjustused. NSIP-le on iseloomulik vahetus pleuraga kontaktis oleva kopsu parenhüümi suhteline säilimine (noolled)

Foto: Harold R. Collard, MD

Morfoloogia: Difusse haaratusega interstitsiaalne pneumoonia, millega kaasneb alveoolide seintes hajus lümfotsütaarne ja histiotsütaarne infiltratsioon kombineeritult süveneva fibroosiga. Puuduvad UIP-le iseloomulik ajaline heterogeensus ja müofibroblastsed fookused koos tsüstiliste destruktiivsete muutustega. Alveoolide struktuur valdavalt säilib.

Eristatakse kahte alatüüpi, mis on arvatavasti omavahel ajalises järjestuses:

- 1) rakurikas e. tsellulaarne variant
- 2) fibrootiline variant.

Erisused on illustreeritud järgnevatel fotodel.

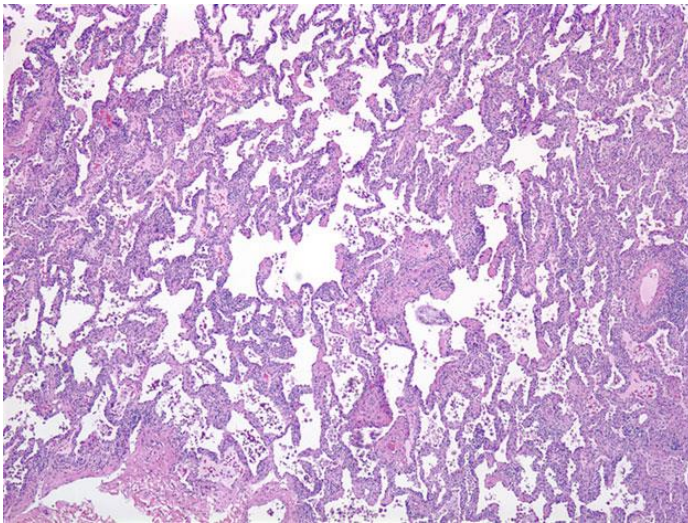


Foto: NSIP, rakurikas variant. Kopsu alveolaarne struktuur on säilinud, alveooliseintes esineb hajus rakuline (peam. lümfotsütaarne) põletikureaktsioon, samuti algav sidekoe rohkenemine e. fibroos.

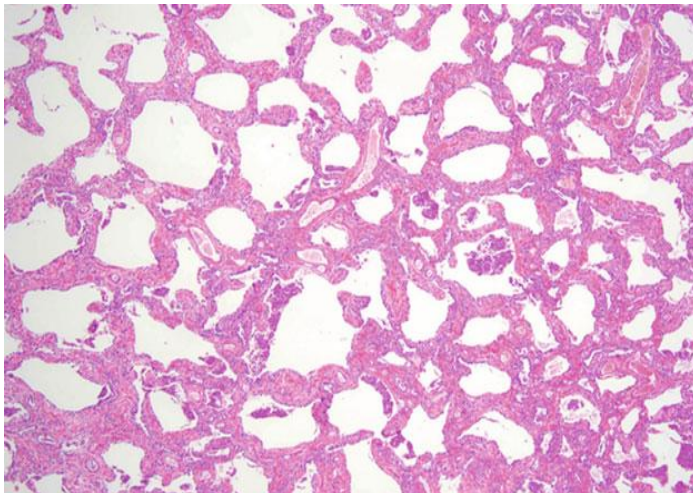


Foto: NSIP, fibrootiline variant.

Põletikulist infiltraati on jäänud väheks, kuid seevastu esineb nüüd alveoolide seintes väljendunud fibrootiline komponent.

Juhul kui NSIP esineb immuun-allergilise hüpersensitiivse pneumoniidi foonil, võivad interstitsiaalse fibroosiga kaasneda ka iseloomulikud granulomatoossed põletikuelemendid.

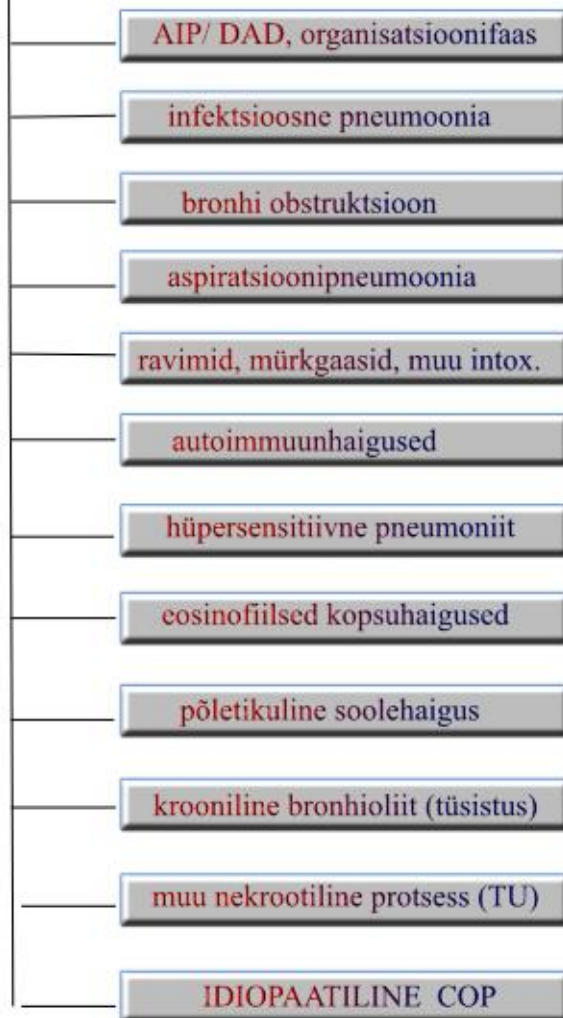
Haiguse lõpe. Võrreldes UIP-ga on haiguse kulg kergem ja ravi efektiivsem, samas – arvestades NSIP etioloogiat, võib määravaks osutada hoopis foonhaiguse (HIV, autoimmuunne vaskuliit jt.) käitumine ja ravivõimalused. [Link artiklile](#)

7.2.3 Krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (*cryptogenic organizing pneumonia*) COP

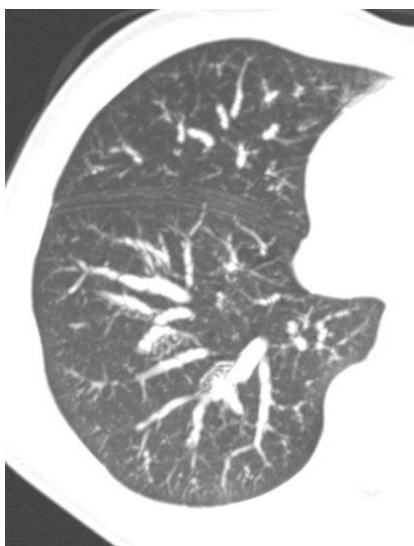
Sünonüüm ja varem kasutusel olnud nimetus: oblitereeruva bronhioliidi tüüpi organiseeruv pneumoonia (bronchiolitis obliterans-organizing pneumoonia/BOOP) Selle pneumoonialiigi peamist elementi- oblitereeruvat bronhioliiti on kirjeldatud antud õppevahendis juba korra ka bronhioliitide alajaotuses.

Etioloogia ja epidemioloogia. Tegemist on kopsumuutusega, mille tekkepõhjus on muljetavaldavalt polüetioloogiline. Parafraseerides väljendit kõik teed viivad Rooma, võiks kopsupatoloog väita, et kõik kopsuhaigused viivad organiseeruva pneumoonia (OP) leiu ilmnemiseni – kui mitte difuusselt, siis vähemalt kusagil fokaalse leiuna ikka.

ORGANISEERUV PNEUMOONIA (etioloogia)



Seega on idiopaatiline krüptogeenne organiseeruv pneumoonia diagnoos, mida kohaldatakse viimases järjekorras, peale seda kui diferentsiaaldiagnostiliselt on kõik eelnevad tabelis toodud haigused välistatud.



Radioloogia. Difuusse protsessi korral esinevad kombineeritult piimklaas-varjustused ja konsolideerumised koos iseloomulike punguvate puuoksa-taoliste (*tree in bud*) muutustega. See leid vastab intralobulaarsete bronhioolide ja bronhide laienemisele ning eksudaadi organiseerumisele.

Foto: Krüptogeenne organiseeruv pneumoonia. [Link](#) foto algallikale



Morfoloogia ja patogenees. Peamine histoloogiline tunnus on Massoni kehaks nimetatud intraalveolaarne- ja bronhiolaarne organiseeruv granulatsioonkude (vt. foto). See koosneb prolifereruvatest fibroblastidest, müofibroblastidest, segarakulisest põletikuinfiltraadist (neutrofiilsed granulotsüüdid, lümfotsüüdid, makrofaagid jt.) Protsess algab bronhi-, bronhioli- või alveooli seinas, vallandavaks teguriks epiteeli ja basaalmembraani tasandil toimunud kahjustus või defekt. Erinevalt tavalisest reparatiivsest protsessist granulatsioonkoe kasv jätkub, kuni ta täidab eksofüütsete polüüpjate vahanditena õhuteed, neid osaliselt või täiel määral ummistades.

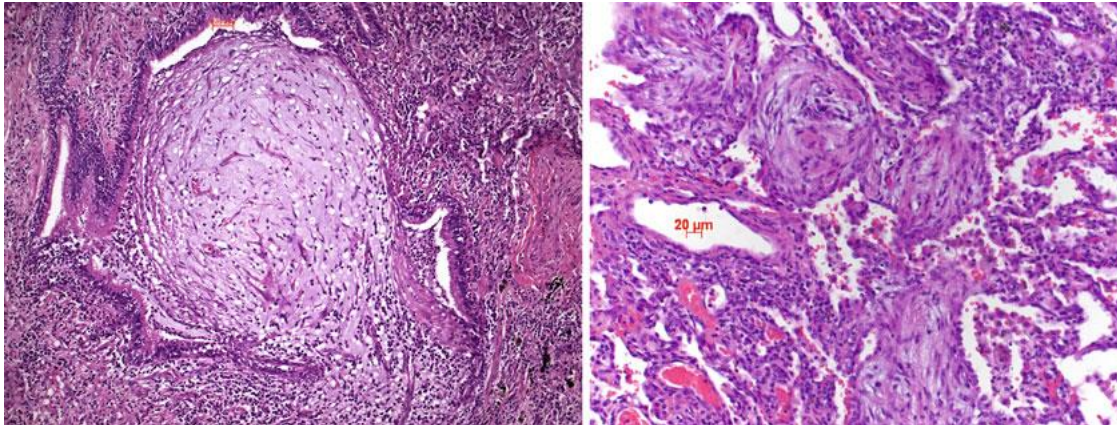


Foto: intrabronhiolaarne (vasakul) valendikku täitev granulatsioonkude e. Masson'i keha. Paremal on kujutatud alveoolides sarnased, kuid hilisemale järgule iseloomulikult fibrootilised granulatsioonkoe kogumikud.



- [Virtuaalne slaid](#)

Märkame, et erinevalt UIP'i müofibroblastsetest fookustest ei paikne Masson'i kehad mitte niivõrd alveoolide seintes, vaid lokaliseeruvad valendikes.

Lõpe ja ravi. Prognoos on hea, [kirjanduse](#) andmetel allub efektiivselt kortikosteroidravile 60-80% ulatuses.

7.2.4 Lümfotsütaarne interstitsiaalne pneumoonia/*Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)*

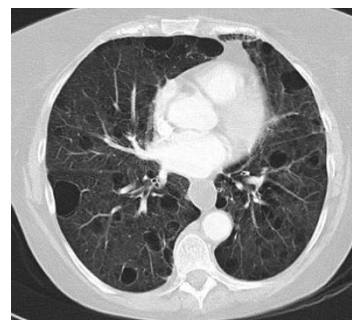
*Märkus: suurel määral haakub nii etioloogiliselt ja morfoloogiliselt mittespetsiifilise interstitsiaalse pneumooniaga (NSIP), kuid esineb viimasest tunduvalt harvem. Erinevus NSIP'st seisneb väljendunud interstitsiaalses lümfofollikulaarses hüperplaasias.

Epidemioloogia, etioloogia: esineb sagedamini naistel vanuses 40-70a, seos suitsetamisega puudub. Sageli võib seostuda teiste autoimmuunhaigustega nagu Sjögreni tõbi, RA, SLE, aga ka mitmesuguste infektsioonitekitajatega (legionella, Mycoplasma, Chlamydia), samuti viiruslike tekitajatega nagu EBV ja HIV. Täpne etioloogiline mehhanism on ebaselge.

Kliiniline pilt mittespetsiifiline, väga aeglane progresseerumine. Võib avalduda kuiva köha ja progresseeruva väsimuse ja õhupuudusega.

Radioloogiliselt võib sageli avalduda tsüste meenutavate lesionidega, piimklaasvarjustustega.

[Link artiklile](#)



Morfoloogia Interstiitsiumis hajus lümfotsüütide ja plasmarakkude infiltratsioon koos idutsentreid moodustavate lümfifolliklitega ([BALT](#) hüperplaasia). Peamiselt domineerivad infiltraadis polükloonaalsed T-lümfotsüüdid (nii CD4+ kui ka CD8+ rakud). Protsess lokaliseerub bronho-vaskulaarses sidekoes ja sagarikevahelistes septides veenide ümber – seega paiknevad infiltraadid peamiselt perivaskulaarses koes, nii arterite kui ka veenide naabruses. Alveolaarne struktuur on üldjuhul destrueeritud ja fibrootiline. Võib esineda ekstsentriline perivaskulaarne fibroos – märk immuunkomplekside veresoonesisest ladestumisest.

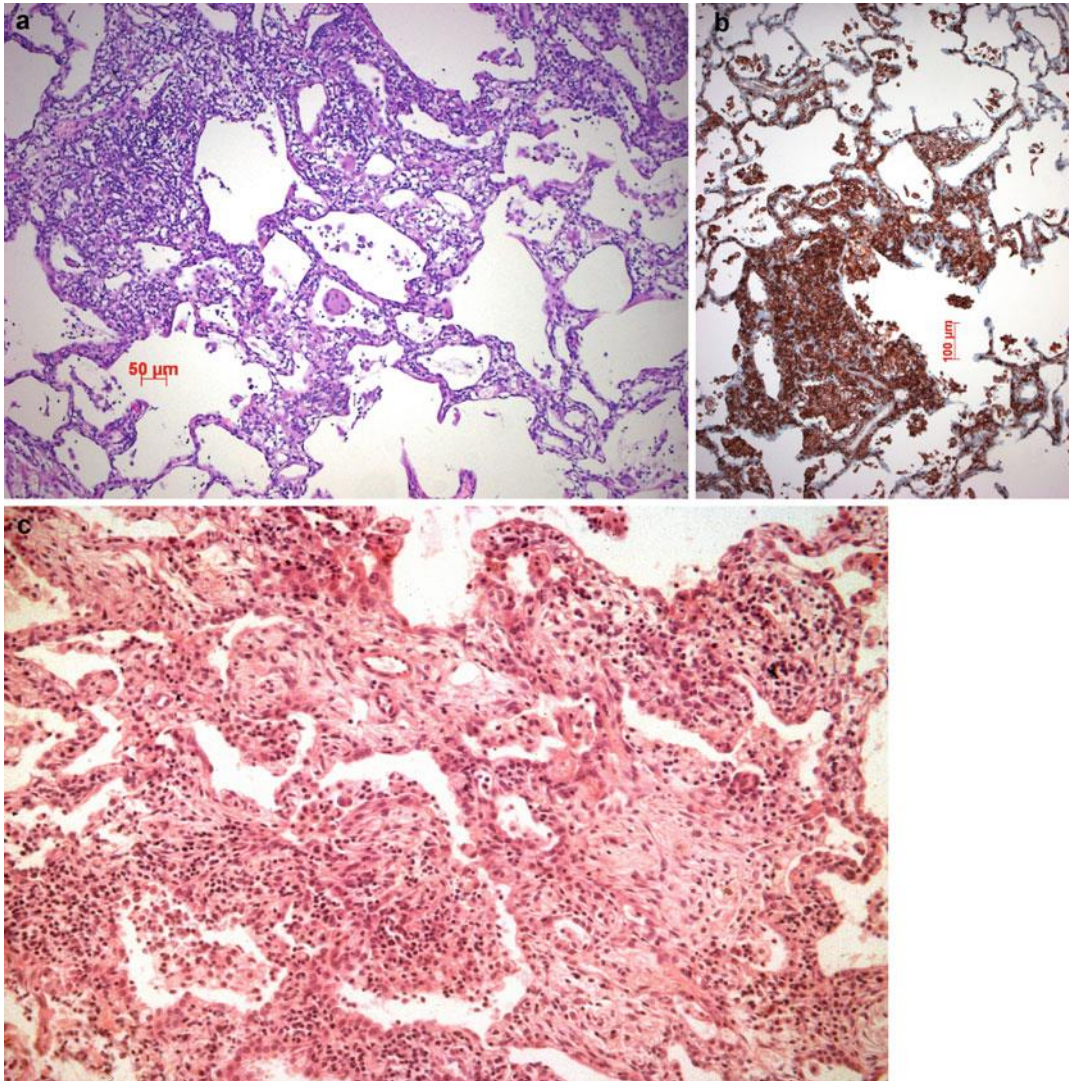


Foto. LIP.

Interstiitsiumis esineb tihe
lümfotsütaarne ja histio-
tsütaarne infiltratsioon.

Rakud infiltraadis valdavalt CD4+(IHK)

7.2.5 Deskvamatiivne interstitsiaalne pneumoonia/*Desquamative interstitial pneumonia (DIP)*

Märkus* Nimetus „deskvamatiivne pneumoonia“ on olemuselt eksitav, kuna viitab epiteeli irdumisest e. deskvamatsioonist tingitud kahjustusele. Nimetus DIP võeti kasutusele 1965-ndal aastal [Liebow](#)’i poolt, enne täiendavate histoloogiliste uurimismeetodite kasutuselevõttu; nüüdseks on tõestatud, et alveoole täitvad epitelioidsete rakkude massid ei ole mitte irdunud alveolotsüüdid vaid makrofaagid. See selgitati välja 1977 aastal elektronmikroskoopilise uuringu käigus.

Etioloogia. Enamik DIP diagnoosiga patsientidest on staažikad „kõvad suitsetajad (60-90%), mistõttu peetakse suitsetamist kõige olulisemaks teguriks DIP’i kujunemisel. Teiste põhjustena tuleb arvesse kaasasündinud surfaktandi eripära/anomaalia (lastel) ja mõnede ravimite või toksiinide toime.

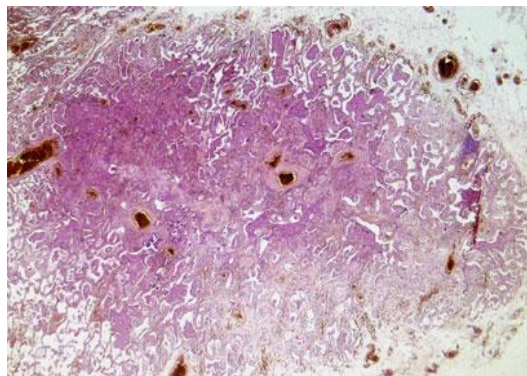
Patogenees. tubakasuitsust vm toksiinist põhjustatud GM-CSF – i sekretsiooni tõus, millele lisanduda võib infektsioon vms. aktiveerib alveolaarseid makrofaage. Seostatakse suurel määral respiratoorse bronhioliidiga, võimalikuks peetakse sedagi, et DIP ja RB-ILD on üks ja see sama haigus.

Kliiniline leid. Kerge krooniline respiratoorne puudulikkus. Kuiv köha, kaalukaotus, mõnikord „trummipulk-sõrmed“, ebanormaalne auskultatsioonileid.

Radioloogia



CT leius domineerib segatüüpi piimklaasjas varjustus koos kerge võrkja taustamustriga (retikulaarsus).



Morfoloogiliselt on tegemist nn. suitsetaja-tüüpi makrofaagide intraalveolaarse akumulatsiooniga, alveooliseintes võib esineda kerge fibroos.

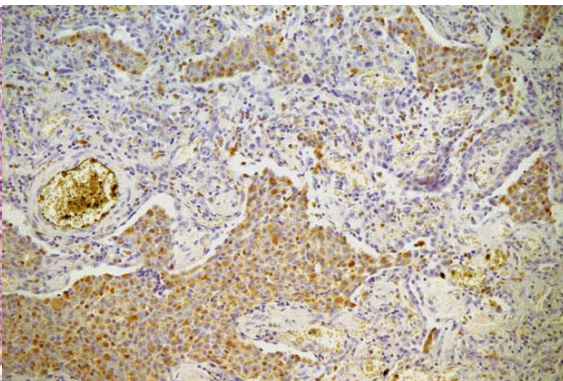
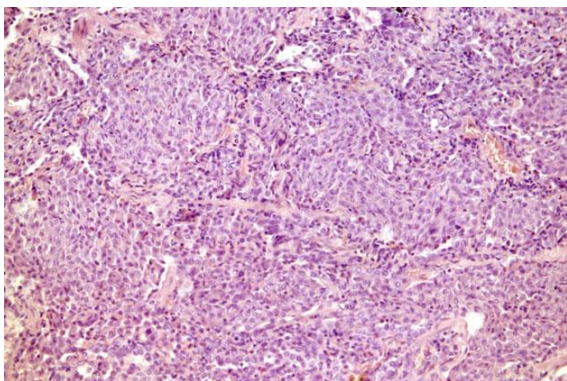


Foto: DIP. Immuunmarker CD68 värvib positiivselt alveoolides paiknevaid makrofaage

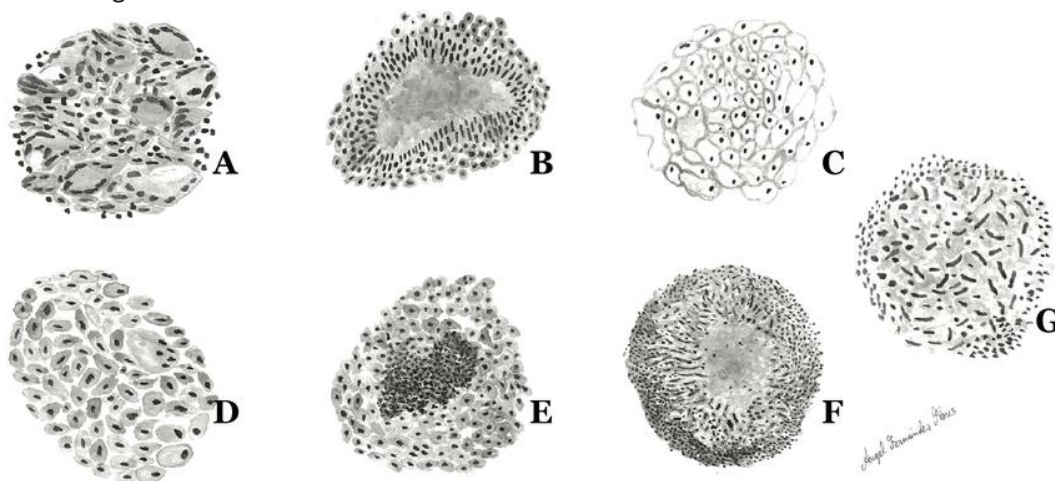
- [Virtuaalne slaid](#)



8 Granulomatoossed pneumooniad

Mõni sõna sissejuhatuseks.

Mõiste „granuloom“ e. *granulum* tähistab ladina keeles teravilja, -m (ma) on kreeka keelne vaste ja tähistab sõlmelist paisumust. Kokkuvõtvalt on granuloom sõlmeline, enamasti põletikulise geneesiga, selgelt piiratud makroskoopiline struktuurimuutus vaadeldavas koes. Granuloomi moodustumist peetakse fülogeneetiliselt üheks vanimaks kaitsekohastumuse liigiks, mille käigus organism kaitseb ennast põletikulise kaitsevalliga mürgiste ühendite või mikroobide vastu, protsessis osalevad peamiselt fagotsüteerivad makrofaagid ja mittespetsiifiline immuunsüsteem. Eristatakse mitmeid granuloomiliike:



(A) võõrkeha-tüüpi granuloom; (B) Palisaat- granuloom; (C) Ksantogranuloom; (D) Sarkoid-granuloom; (E) Supuratiivne granuloom; (F) Tuberkuloid- granuloom; (G) Segatüüpi granuloom.

Granuloomi formeerumise eelduseks on kahjustava partikli või antigeeni peetumine makrofaagis, mis peale raku surma ja degradatsiooni taas vabanevad ja uusi makrofaage ning lümfotsüüte kohale suunavad. Mitmete vabanevate tsüto- ja kemokiinide toimel transformeeruvad makrofaagid iseloomulikeks epitelioidseteks rakkudeks, sealsamas formeeruvad histiotsütaarsed hiidrakud tekitavad nende rakkude omavahelise liitumise ja/või intensiivistunud tuumade jagunemise teel. Algselt moodustunud võõrkeha-tüüpi hiidrakud transformeeruvad hilisemas järgus Langhans'i tüüpi rakkudeks – viimaseid iseloomustab tuumade reastuv paigutus fagotsütoositooni vastaspoolusel.

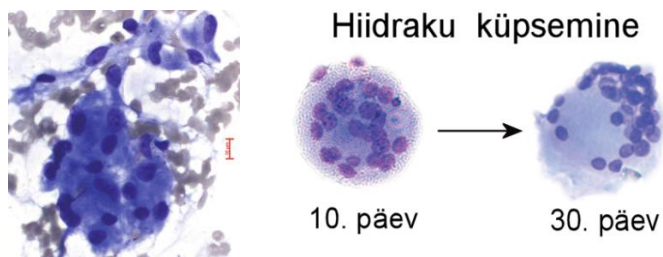


Foto: epitelioidsed rakud ja formeeruvad hiidrakud. Giemsa värving

Oluline immuunmodulaator granuloomi moodustumiseks on T_H - lümfotsüütidest vabanev IFN γ . Immuunpuudulikkust põdevatel haigetel on IFN γ defitsiidi tõttu granuloomide formeerumine pärsitud.

Granuloomi tekkes eristatakse mitmeid staadiume

- 1) esimeses faasis paiknevad rakud hajusalt, infiltraadi koostis on segarakuline, esindatud on nii lümfotsüüdid, monotsüüdid kui ka granulotsüüdid.
- 2) Granuloomi piirjoon muutub selgemaks, rakkudest domineerivad epitelioidsed histiotsüüdid ja T-lümfotsüüdid. Võib esineda tsentraalne nekroos.
- 3) Granuloom kasvab kinni, fibroseerub, tõmbub kokku.

Tekkegeneesi alusel jaotub granulomatoosne pneumoonia infektsioosseks ja mitteinfektsioosseks. Alustame ülevaadet viimasest.

8. 1 Mitteinfektsioosne granulomatoosne pneumoonia. Sellesse gruppi kuuluvad

1. sarkoidoos
2. Eksogeense päritoluga ja allergilised kroonilised põletikud
 - silikoos, antrakoos, asbestoos, berüllioos, metalloosid jt.
3. allergiline hüpersensitiivsus-pneumoonia

8.1.1 Sarkoidoos

SARKOIDOOS

Olemus, epidemioloogia ja etioloogia. Sarkoidoos (*sarcoidosis*) on ebaselge etioloogiaga multisüsteemne granulomatoosne haigus, mis kahjustab eriti lümfisõlmi, aga ka kopsu ning teisi vistseraalorganeid, nahka ja silmi. Vanuseliselt avaldub pigem nooremapoolses eagrupid (~20-40 a) ja sagedamini naistel. Üldises populatsioonis on esinemissagedus ~10:100 000, neegritel on see arv kõrgem - 80:100 000. Etioloogia ei ole teada, kuid perekonniti võib esineda teatud geneetiline eelsoodumus.

Patogeneesis vallanduvad tundmatu antigeeni mõjul immunoloogilised reaktsioonid, kus makrofaagide ja T_H-rakkude toimel ning IL-2 osavõtul toimuvad kopsukoes lokaalsed granulomatoossed muutused. Aktiveeritud alveolaarmakrofaagid sekreteerivad fibroblastide kasvufaktoreid, mille tagajärjel võib areneda kopsufibroos. Eksisteerib hüpotees teatavate mükobakteritüvede osaluse kohta sarkoidoosi tekkes.

Kliiniliselt: pooltel juhtudel võib olla asümptomaatiline, respiratoorsetest kaebustest domineerib pikaajaline köha ning düspnoe. Kopsuväliseks leiuks on iseloomulik lümfadenopaatia, erinevad naha- ja silmakahjustused.



Vasakul joonisel on kujutatud dr. J. Hutchinsoni poolt esimene sarkoidoosi diagnoosiga patsient, kellel avaldusid iseloomulikud haigustunnused nahal. All oleval fotol sarkoidoosi erütematoosne nahalesioon

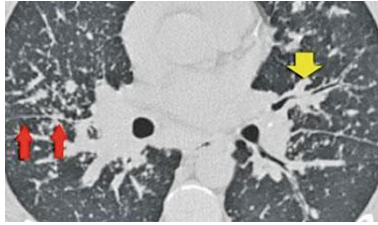


Sarkoidoos võib esineda ka isoleeritult ainult ühe organsüsteemi haaratusega. Ainult kopsukahjustusega (ilma lümfadenopaatia) sarkoidoosi loetakse prognostilisest aspektist halvima. Diagnoos on olemuselt välistamisdiagnoos, st. ennekõike tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt välistada teised granulomatoossed haigused, aga ka kasvaja.

Radioloogia



Fotod: sarkoidoosile iseloomulik leid (CT). Esineb hajus sõlmeline jaotus. Punane nool tähistab väikseid sõlmi bronhovaskulaarses kimbus, kollane nool koondisi.



Morfoloogia epitelioidsetest histiotsüütidest, võõrkehataüpi hiidrakkudest ning peamiselt T-lümfotsüütidest koosnevad põletikulised rakukoondised (granuloomid), nekrootilist komponenti ei esine.

Granuloomi kirjeldus detailsemalt:

Varajases faasis:

- a) Tsentraalne tsirkulaarne kogum epitelioidseid rakke koos...
- b) ...Langhans'i ja võõrkeha-tüüpi hiidrakkudega.
- c) Perifeersemaal kitsas vöönd T-lümfotsüüte.
- d) Välist serva ääristab õhuke kiudsidekude (see aja jooksul laieneb).

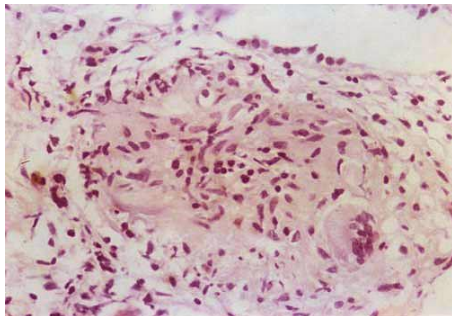


Foto: sarkoidoosigranuloom varajases staadiumis

Hilisemas faasis:

- e) hiidrakud sisaldavad inklusioone ([asteroidkehad](#) ja [Schaumann'i](#) kehad).
- f) süvenev fibroos ja hüalinoos

Nekroosi ja kaltsifikaate sarkoidoosi puhul ei teki või kui – siis väga harva.

8.1.2 Eksogeensetest ainetest põhjustatud granulomatoossed protsessid.

PNEUMOKONIOOS

Pneumokonioos ehk kopsutolmustus (*pneumoconiosis*) on kopsuhaigus, mis tekib anorgaanilise mineraalse tolmu sissehingamise tagajärjel ja on tavaliselt seotud kutsetööga. Kopsudes esinevad kahjustused võivad olla nii granulomatoossed, aga ka difuussed interstitsiaalsed, mõnikord koguni eksudatiivsed (alveolaarne proteinoos). Mõned eksogeensed ained on kantserogeensed (asbest), teised põhjustavad astma-laadseid nähte ([isotsüanaat](#), mõned metalliaurud).

KOPSU HAIGUSSEISUNDID	SEDA TEKITAVAD AINED
Astma	Isotsüanaat, mõned metallilised ühendid
Bronhioliit	Lämmastikoksiid (NO)
Granulomatoosne pneumokonioos	Kivistüsi, räniühendid
Granulomatoosne pneumoonia	Berüllium
Difuusne interstitsiaalne fibroos	Asbest
Difuusne alveolaarne kahjustus (DAD)	Mürgised raskemetalli aurud
Hüpersensitiivsusneumpoonia	Isotsüanaadid, kroom, nikkel
Hüdrakuline interstitsiaalne pneumoonia	Raskemetallid, koobalt
Alveolaarne proteinoos	Räniühendid
Emfüseem	Kivistüsi, kaadmium, kroom
Pleura fibrootilised naastud	Asbest
Pahaloomuline kasvaja	Asbest, nikkel, arseen

Haigusi nimetatakse, lähtudes sisse hingatud tolmust. Selles peatükis käsitleme granulomatoosse pneumokonioosi näitena silikoosi.

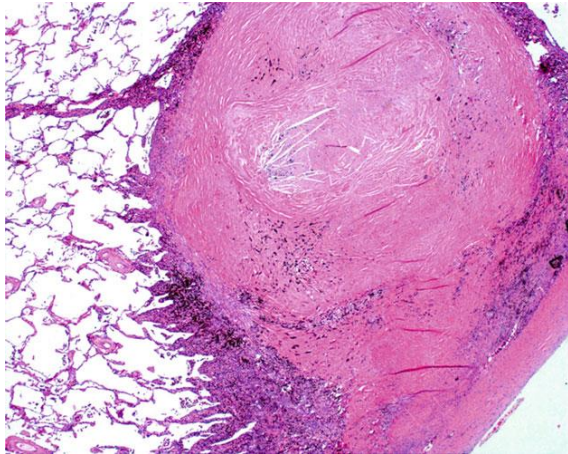
Silikoos

Silikoos (*silicosis*) on kopsutolmustusega kulgev kopsuhaigus, mis on põhjustatud ränitolmu kestva sissehingamisest ja esineb seetõttu kutsehaigusena kaevuritel, keraamikutel, skulptoritel ja kiviraiujatel.

Silikoosi põhjustab kristalliline ränitolm (kvarts) või SiO_2 ühendid, mis hingatakse sisse peene tolmana. Tolmuosakesed fagotsüteeritakse alveolaarmakrofaagide poolt, seejuures osa rakke hävib. Vallandub fibroblastne reaktsioon.

Morfoloogiliselt tekivad interstitsiaalkoes sõlmed, mis sisaldavad tolmuosakestega makrofaage ja kollageenkiududega sidekude. Nende silikootiliste sõlmekeste keskosas on nekrootilised muutused, mille ümber on hüaliniseerunud sidekoeline vöönd. Sellest perifeersemal on noorem sidekude makrofaagide ja ränikristalle sisaldavate võõrkehahiidrakkudega. Protsess lokaliseerub peamiselt kopsude kesk- ja ülaväljades ning kopsuväratite lümfisõlmedes.

Lõpe: Sõlmed armistuvad, selle foonil tekib perifokaalne emfüseem.



Fotol on kujutatud tüüpiline silikoosi granuloom.

Keskel on küllaltki rakuvaene ja fibroseeruv nekrootiline ala, servades sisalduvad arvukad pigmenteerunud makrofaagid ja ränikristallid.

Tüsistustena esinevad infektsioonid, peamiselt krooniline obstruktiivne bronhiit, pneumoonia, samuti emfüseem ja lõpuks *cor pulmonale*.

Prognosis on suhteliselt halb. Haigusnähud kujunevad 10-15 aastaga. Kahjustava teguri mõju lakkamisel protsess ei peatu, vaid progresseerub edasi.

8.1.3 Hüpersensitiivsuspneumoniit HP (*extrinsic allergic alveolitis* /EAA)

Etioloogia. Olemuselt granulomatoosne kopsuhaigus, mille vallandajaks on allergiline reaktsioon alveolaarsel tasandil inhaleeritud seeneeoste, õietolmu, erinevate loomsete või taimsete valkude suhtes. Reaktsiooni tekitavad osakesed on küllaltki väikesed, läbimõõdus ca 1-5µm

HP on sageli kutsehaiguse üks liikidest, seotud sagedase allergeeni kokkupuutega hobi- või tööalase tegevuse käigus. Sõltuvalt professionist tuntakse variante nagu

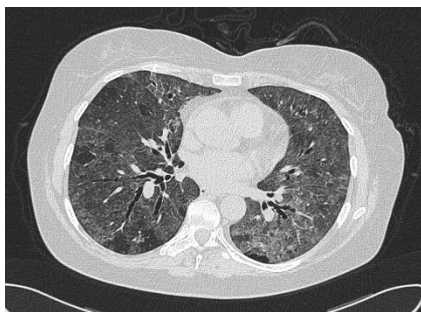
- farmerikops - põhjustaja *Micropolyspora faeni*
- juustupesija kops - põhjustaja *Penicillium casei*
- tuvipidaja/linnuarmastaja:) kops - põhjustajaks *linnult erituv valguline sekreet*
- seenekorjaja kops - põhjustajateks *erinevate seente eosed*
- jpt. – põhjustajateks veel keemilised ühendid, isotsüanaadid, (õie)tolmuosakesed, ja paljud muud bakterid- seened.

Patogenees III (immuunkompleks-tüüpi) ja IV (aeglast tüüpi) immuunreaktsioon kehaväliste allergeenide suhtes.

Kliiniline pilt on varieeruv, haiguse kulus tuntakse ägedat ja kroonilist varianti.

- a) äge (4-8 tundi peale allergeeniga kokkupuudet): palavik, köha, düspnoe.
- b) krooniline : lisandub pikaajaline düskomfort, kaalulangus. Hilisemas faasis võib kujuneda järjest süvenev hingamispuudulikkus.

Radioloogia



Radioloogiline leid on sageli mittespetsiifiline. Diagnostikat on soovituslik viia läbi interdistsiplinaarse (kliinik, radioloogia, patoloogia) ühise aruteluna.

Morfoloogia peamiselt kopsu perifeersemaid alasid hõlmav perivaskulaarse ja perilümfaatilise paigutusega lümfotsütaarne infiltratsioon koos ebaselgelt jaotunud, kohati ka vaid aimatavate histiotsütaarse granuloomidega. Sarkoidoosiga võrreldes on HP granuloomid vähem esile tulevad, on hõredamad ja ääristatud laiema lümfotsütaarse vööndiga. Lümfotsüütidest domineerivad T_{CD8+} tsütotoksilised rakud, brohiaalveolaarse loputusvedeliku (BAL) suspensioonis määratavate CD4/CD8 rakkude suhe peab olema $<0,8$.

Kroonilise kuluga HP korral võib morfoloogilises leius kohata mitmete erinevate interstitsiaalsete põletike omavahelist kombinatoorikat (sealh. NSIP, UIP ja OP elemente), mistõttu diagnostika on sel puhul sageli raskendatud.

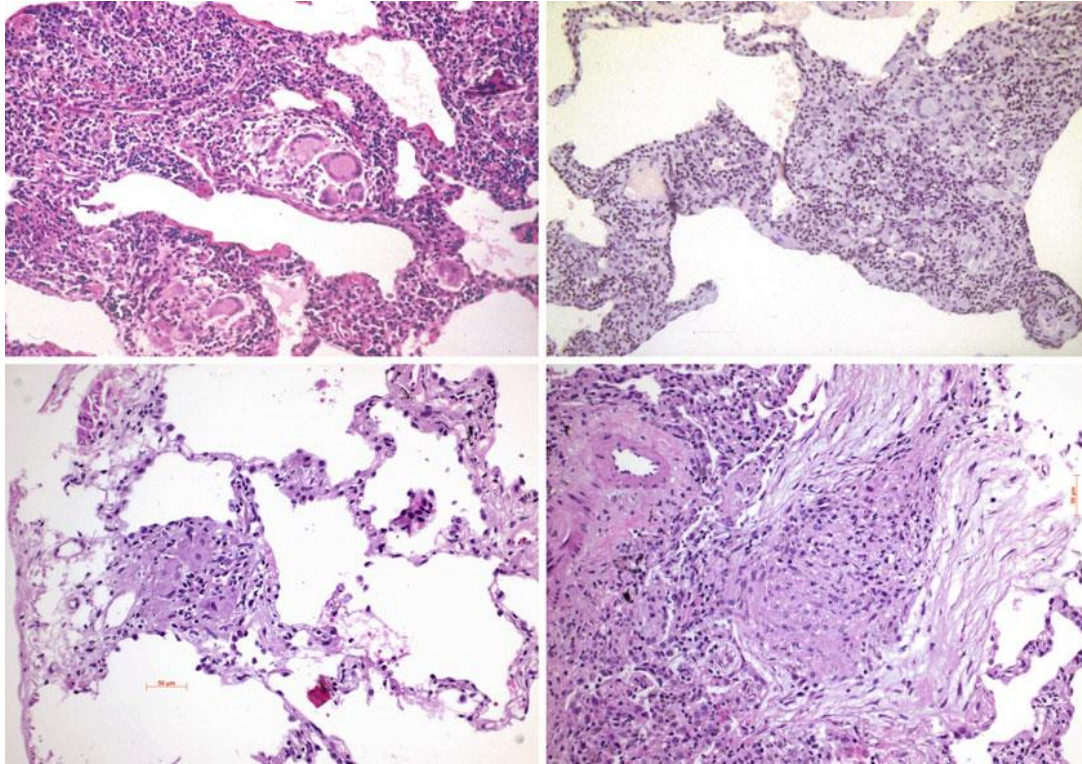


Foto. Neli pilti HP-le iseloomulikust granulomatoossest põletikulisest muutustest.

8. 2 Infektsioosne granulomatoosne pneumoonia

1. tuberkuloos
2. teised infektsioonhaigused (seeninfektsioonid)

8. 2.1 Tuberkuloos.



- [virtuaalne slaid 1](#)
- [virtuaalne slaid 2](#)

Etioloogia, epidemioloogia Tuberkuloos (*tuberculosis*) on nakkushaigus, mille tekitajaks on tuberkuloosi mükobakter, sagedamini *Mycobacterium tuberculosis*, harva *Mycobacterium bovis*. Kõige sagedamini kahjustab tuberkuloos kopsu, kuid võib tabada ka urogenitaaltrakti, luuliigesüsteemi, nahka ja teisi elundeid.

Etiopatogeneetilisel toimub nakatumine peamiselt arogeenselt (95%) tolm- ja piisknakkusena, harvem ka alimantaarselt (5%), peamiselt piimaga. Nakatumisel mängib olulist osa organismi

reaktiivsus, immunoloogiline staatus ja ka toitumine. Haigustekitajad võivad olla organismis aastaid, enne kui järgneb haigestumine. Igal aastal haigestub maailmas tuberkuloosi 8-10 miljonit inimest ja sureb 2-3 miljonit inimest.

Tuberkuloosi kliinilis-morfoloogilised vormid

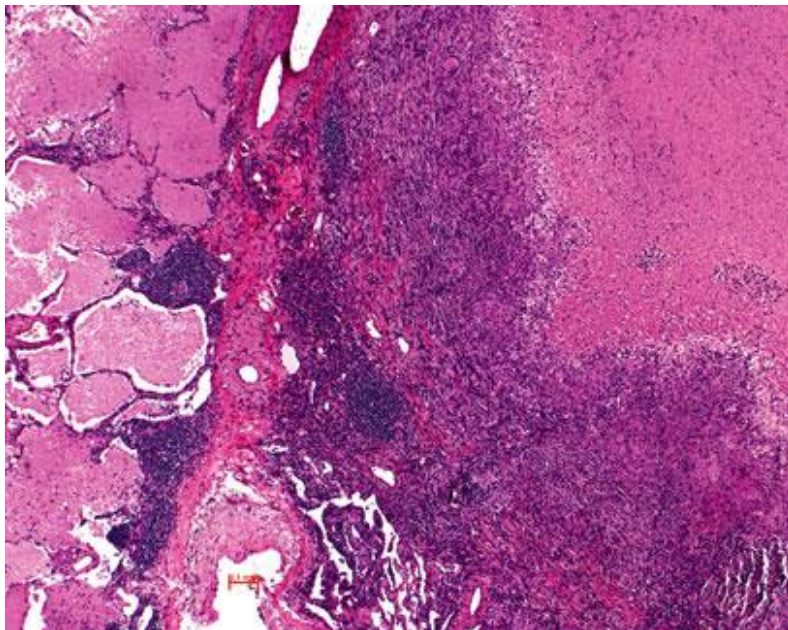
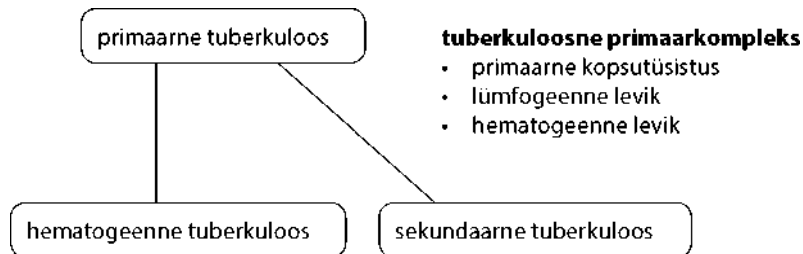


Foto. Väljendunud tsentraalse nekroosialaga tuberkuloosne granuloom (vasakul), millest lähtunud alveolaarne proteinoos (paremal) Leid viitab massiivsele mükobakterite levikule kopsus.

Primaarne tuberkuloos

Haiguse kulg. Primaarne tuberkuloos (*tuberculosis primaria*) tekib organismi esmasel kokkupuutel tekitajaga, sageli juba lapseeas. Tavaliselt kulgeb haigus märkamatuks, selle läbipõdemist jääb näitama positiivne tuberkuliiniproov.

Primaarne kopsutuberkuloos lokaliseerub kõige sagedamini kopsu tippu, kus tekib pleura alla kuni 1 cm suurune eksudatiivne seroosne põletikukolle, edasi tekib kolde kuivnekroos, nekrotiseerunud kolle omandab valkja värvuse, meenutab kohupiima ning seetõttu nimetatakse protsessi juustundumiseks e. kaseoosiks. Nekroosi ümber moodustub perifokaalne põletikuline vöönd. Sellist kollet tervikuna nimetatakse **primaarafektiks**. Viimasest levivad mükobakterid lümfisoonte kaudu regionaalsete lümfisõlmede suunas, tekib tuberkuloosne **lümfangiit**, mis levib edasi kopsuvärdi lümfisõlmedesse, kus tekib tuberkuloosne **lümfadeniit** koos kaseoosse nekroosiga.

Need kolm patomorfoloogilist muutust (primaarafekt, lümfangiit ja lümfadeniit) moodustavad koos tuberkuloosse primaarkompleksi.

See primaarkompleks paraneb tavaliselt ravita. Eksudaat primaarafekti perifeerses osas resorbeerub, nekroosikolde ümber hakkab vohama spetsiifiline granulatsioonkude. Nekrootiline mass ümbritsetakse fibroosse kihnuga, milles võib metaplaasia teel tekkida isegi luustumine e. ossifikatsioon. Nekrootilisse massi ladestuvad lubisoolad, tekib düstroofiline kaltsinoos.

Lubjastunud ja luustunud primaarafekti nimetatakse Ghoni koldeks (austria patoloog Anton Ghoni (1866-1936) järgi).

Mõnevõrra aeglasemalt, aga analoogselt paranevad ka kaseossete muutustega lümfisõlmed. Lubjastunud primaarafekt ja lümfisõlmed osutavad sellele, et inimene on primaarse tuberkuloosi läbi põdenud. Oluline on teada, et sellistes kapseldunud ja lubjastunud kolletes säilitavad mükobakterid eluvõime aastateks ja isegi aastakümneteks. Ebasoodsates tingimustes primaarne kopsutuberkuloos progresseerub, primaarafekt suureneb, toimub lümfogeenne või hematogeenne levik.

Lümfogeenne levik

Kopsuvärati lümfisõlmede kahjustuse korral võivad tuberkuloositekitajad levida lümfisooni pidi teistesse lümfisõlmedesse. Leviku korral keskseinandisse areneb seal spetsiifiline tuberkuloosne põletik kaseosse nekroosiga. Kaela lümfisõlmede haaratuse korral võivad nekrootilised massid kaelal läbi murda nahapinnale ja tekitada seal fistuleid ehk uuriseid. Tavaliselt on kulg küllaltki soodne, lõpeb nekrootiliste masside kapseldumise ja lubjastumisega, kuid see protsess toimub pika aja jooksul.

Hematogeenne levik

Tuberkuloositekitajad võivad sattuda verre primaarse, tuberkuloosikoldes tekkinud veresoonesseina kahjustuse kaudu ja levida nii laialdaselt organismis, tekitades hulgaliselt erineva suurusega tuberkuloosikoldeid kopsudes, maksas, põrnas, neerudes, luuüdis, ajukelmetel. Kollete suuruse alusel eristatakse kaht disseminatsiooni:

a) väikesekoldeline disseminatsioon
Sel korral on kollete suurus ligikaudu 1 mm, iga kolle kujutab endast spetsiifilist tuberkulooset granuloomi - väikest kõbrukest ehk tuberkulit (*tuberculum*). Makroskoopiliselt meenutab selline väike kolle hirsitera (*milium*), seepärast nimetatakse sellist haigusvormi miliaarseks tuberkuloosiks (*tuberculosis miliaris*). Selliseid koldeid leidub tabatud kopsus massiliselt. Tuberkulid moodustuvad kopsutuberkuloosi produktiivsete vormide korral. Tuberkulid on kollakasvalkjad, kuna sisaldavad sidekude ja nekroosi.



b) suurekoldeline disseminatsioon
Sel korral on kahjustuskolded herneterasuurused või isegi suuremad, kuni 1 cm läbimõõduga. See vorm tekib sagedamini kopsutipu piirkonnas üksikute kolletena, mis inkapsuleerunult võivad hiljem olla postprimaarse tuberkuloosi tekke aluseks.

Postprimaarne tuberkuloos

Hematogeenne tuberkuloos

Kahjustused on ühtaegu mitmes elundis või kogu organismis. Nii võib esineda mitmes elundis korraga miliaarne tuberkuloos hirsiterataoliste tuberkulitega. Nõrgestatud haigetel on tuberkuloosikolded sageli suuremad kui 1 cm. Eriti raske kulu korral meenutab kliiniline pilt sepsist ning seda vormi nimetatakse tuberkuloosseks sepsiseks (*sepsis tuberculosa*), mis tavaliselt lõpeb letaalselt.

Hematogeenne tuberkuloos (*tuberculosis haematogena*) on üks post- primaarse tuberkuloosi vorme, mis tekib aastaid hiljem pärast primaarse tuberkuloosi läbipõdemist, kui organismi üldseisundi halvenedes pääsevad inkapsuleerunud nekroosikoldest eluvõimelised tuberkuloositekitajad verre ja põhjustavad nii hematogeensesse tuberkuloosi haigestumise.

Sellel vorm ei ole midagi ühist primaarse tuberkuloosi hematogeense levikuga.

Sekundaarne tuberkuloos

Sekundaarne tuberkuloos (*tuberculosis secundaria*) on hematogeense tuberkuloosi kõrval teiseks postprimaarseks vormiks, mis tekib aastaid pärast primaarse tuberkuloosi põdemist. Põhjuseks on massiline tuberkuloositekitajate sattumine organismi ekso- või endogeensel teel, eeltingimuseks on lokaalsete või üldiste kaitsereaktsioonide nõrgenemine, tegemist on seega reinfektsiooniga.

Erinevalt primaarsest tuberkuloosist ei haara sekundaarne tuberkuloos lümfisõlmi, vaid piirdub kopsude kahjustusega. Sagedamini aktiveerub vana tuberkuloosikolle, sealt vabanevad mükobakterid, mis levivad bronhide kaudu intrakanalikulaarselt. Kliinilis-morfoloogiliste muutuste pilt on heterogeenne ja polümorfne, esineb mitmeid erinevaid vorme.

Sekundaarse tuberkuloosi varased vormid:

- Äge koldeline tuberkuloos (*tuberculosis focalis acuta*). Tavaliselt tekib parema kopsu I-II segmendis bronhi tuberkuloosne põletik, mis levib edasi kopsukoosse. Morfoloogiliselt moodustuvad 1-2 kuni 1 cm suurust tuberkuloosikollet spetsiifilise granulatsioonkoelise valliga ümber nekroosikolde. Soodsa kulu korral granulatsioonkude valmib, moodustab fibroosse kihnu ümber nekroosikolde, millesse ladestuvad lubisoolad. Neid inkapsuleerunud lubikoldeid nimetatakse Aschoffi-Phuli kolleteks (saksa patoloogi Ludwig Aschoffi (1866-1942) ja saksa kirurgi H. Phuli (1895-1943) järgi).
- Fibrooskoldeline tuberkuloos (*tuberculosis focalis fibrosa*). Eba-soodsa kulu korral läheb äge koldeline tuberkuloos üle fibrooskoldedeliseks tuberkuloosiks, kus pärast ägeda koldelise tuberkuloosse protsessi vaibumist toimub uus ägenemine. Bronhogeense leviku teel tekivad uued tuberkuloosse põletiku kolded ainult I-II kopsusegmenendis. Morfoloogiliselt kolded nekrotiseeruvad, kaseossete masside ümber vohab granulatsioonkude, mis hiljem muutub fibroosseks. Soodsa kulu korral ladestuvad kaseossetesse massidesse lubisoolad ja moodustuvad Aschoffi-Phuli kolded.
- Infiltratiivne tuberkuloos (*tuberculosis infiltrativa*) tekib eelkirjeldatud vormide alusel või ebasoodsates tingimustes. Kahjustuskolle on tavaliselt ülasagaras. Morfoloogiliselt on iseloomulikuks tunnuseks ulatusliku mittespetsiifilise eksudatiivse põletiku teke suhteliselt väikese põletikukolde ümber, mis mõõtmelt on suurem kopsusagarikust või isegi kopsusegmendist. Eksudatiivne põletik on seroosse või ka deskvamatiivse iseloomuga. Soodsa kulu korral eksudaat imendub, kaseosse nekroosikolde ümber vohab granulatsioonkude ning protsess omandab taas fibrooskoldelisele tuberkuloosile iseloomuliku vormi.

- Tuberkuloom (*tuberculoma*). Infiltratiivse kopsutuberkuloosi ebasoodsa kulu korral nekrootilised muutused laienevad. Morfoloogiliselt ulatub sellise juustundunud kaseosse nekroosi kolde suurus 2-5 cm-ni ja seda ümbritseb õhuke kih. Sellist kollet nimetatakse tuberkuloomiks. Niisugused kolded võivad püsida muutusteta pikemat aega, radioloogiliselt meenutavad nad kasvajat. Tuberkuloomi kaseosse nekroosikolde sisaldab massiliselt mükobaktereid.



- Kaseosne pneumoonia (*pneumonia caseosa*) tekib infiltratiivse tuberkuloosi või tuberkuloomi foonil organismi immuunkaitse reaktiivsuse vähenemise tõttu. Morfoloogiliselt tekib eksudatiivsete muutuste alusel ulatuslik kopsukoe nekroos, mis võib haarata terve kopsusagara. Histoloogiliselt on põletikulisel foonil näha suuremaid ja väiksemaid nekroosialasid. Spetsiifilised põletiku tunnused puuduvad.

Sekundaarse tuberkuloosi hilisvorme iseloomustab kopsukoe destruktsioon ja tühikute ehk kavernide teke.

- Äge kavernoosne tuberkuloos (*tuberculosis cavernosa acuta*) tekib infiltratiivse tuberkuloosi või tuberkuloomi ägedal destrueerumisel, kusjuures laostumisprotsessi soodustab mädapõletiku lisandumine. Morfoloogiliselt eemaldatakse laostunud massid bronhide kaudu, kopsu- koes moodustub ümar õhukese seinaga tühik ehk kavern suurusega 2 cm ja enam, lokaliseerudes tavaliselt ülasingaral. Kaverni õhukesed seinad võivad kokku langeda ja sidekoeliseks kokku kasvada, moodustades armi. Kuna kavern on sageli ühenduses segmentaarbronhi valendikuga, siis infiltreeritud lagumassid satuvad köhimisel ja hingamisliigutustega teistesse bronhiharudesse, allpool asuvatesse kopsuosadesse ning teise kopsu, kus samuti tekivad tuberkuloossed põletikukolded. Eritades rögaga tuberkuloositekitajaid, on sellised haiged epidemioloogiliselt ohtlikud.
- Fibrokavernoosne tuberkuloos (*tuberculosis fibrocavernosa*) tekib ebasoodsa kuluga ägeda kavernoosse tuberkuloosi korral, mis ei parane, nii et protsess omandab pikaldase kroonilise kulu. Levides bronhogeenselt, haarab fibrokavernoosne tuberkuloos asümmeetriliselt mõlemat kopsu, kusjuures vanemad ja suuremad kolded asuvad paremas kopsus, nooremad ja vähem ulatuslikud kolded aga vasemas kopsus. Morfoloogiliselt moodustuvad kõva rütmilise seinaga ja ebakorrapärase kujuga kavernid kolmekihilise seinaga: sisemise seina moodustab püogeenne nekrootiline mass, keskmise spetsiifiline granulatsioonkude ja välise seina tihe fibrooskude. Kõige kaugemale arenenud kolded on ülasingaral, eriti paremas kopsus. Teistes kopsuosades on rohkesti erineva vanuse ja iseloomuga tuberkuloosikoldeid, kus võivad prevaleerida nii eksudatiivsed kui ka produktiivsed muutused. Protsessi ägenemise korral on ülekaalus eksudatiivsed ja alteratiivsed muutused kaseosse nekroosi ja kavernide tekkega, vaibumise korral aga spetsiifilise granulatsioonkoe vahang fibroossete muutustega.
- Tsiirrootiline tuberkuloos (*tuberculosis cirrhotica*) tekib fibrokavernoosse tuberkuloosi foonil. Morfoloogiliselt tekib põletikukolletes rohkesti fibroosset kude kavernide ümber ja samuti ulatuslike liidetena pleuraalsetmete vahele. Võib tekkida pleuraõõne obliteratsioon paksu armkoelise pleurakamaraga, millesse plaatjate moodustistena ladestub lubisoolasid. Kopsud tihkestuvad ja deformeeruvad, moodustuvad rohked bronhektasid. Kopsukapillaaride

redutseerumise tõttu areneb väikeses vereringes hüpertensioon, mis omakorda tingib *cor pulmonale* tekke.

Sekundaarse tuberkuloosi tüsistused

Sekundaarse tuberkuloosi tüsistustena on olulisemad kopsuverejooks, empüem, pneumotooraks (kaverni läbimurdmisel pleuraõõnde), pulmokardiaalne puudulikkus, sekundaarne amüloidoos, kõrituberkuloos ja sooletuberkuloos (esinevad haavandid risti soole pikiteljega).

Teised mükobakterioosid

Tekitajateks on atüüpilised mükobakterid. Oluline on märkida, et mükobakterioosid võivad tekkida varem kahjustatud kopsus (fibroos, tuberkuloos, AIDS). Olulist osa nende tekkes etendab immuunpuudulikkus. Haigus lokaliseerub sagedamini kopsus, kuid võib esineda ka lümfisõlmedes, nahas jm. Iseärasuseks on see, et mükobakterioos ei ole nakkusohtlik piisknakkusena. Haigustekitajad võivad küll paikneda hingamisteedes, kuid nakkuse levikut nad ei põhjusta. Haigestumise eelduseks on kõige sagedamini immuunpuudulikkus (AIDS). Kliiniline pilt on tuberkuloosiga sarnane, samuti röntgenipilt. AIDSi korral on iseärasuseks dissemineerunud mükobakteriooside esinemine, haiguse kiire kulg ja halb prognoos.

8.2.2 Mükooosid on seente tekitatud haigused, mis mõnikord võivad avalduda granuloomidena.

Aspergilloos

Aspergilloos (*aspergillosis*) on saprofüütse *Aspergillus*-seene tekitatav infektsioonhaigus.

Aspergillus on looduses laialt levinud. Tavaliselt tekib see haigus mingi raske haiguse (lümfoom, tuberkuloos, AIDS, bronheктаasiatõbi, kopsuabstsess jt) tõttu nõrgenenud immuunsüsteemiga haigetel.

Morfoloogiliselt võib *Aspergillus* tekitada nakkuskoldes mütsetoomi (aspergilloomi). Mütsetoom koosneb tihedast hüüfide ehk seeneniitide võrgustikust, milles hüüfid jagunevad 35-45-kraadise nurga all. Elusad on ainult mütsetoomi välimise kihi hüüfid, seesmiste kihtide hüüfid on surnud, moodustades koos lagunenu koega pruunika massi. Aspergilloomi ümbritseb ringjalt eosinofiilne mass, mida omakorda piirab kroonilisele põletikule iseloomulik granulatsioonkude eosinofiilidega.



- [Virtuaalne slaid](#)

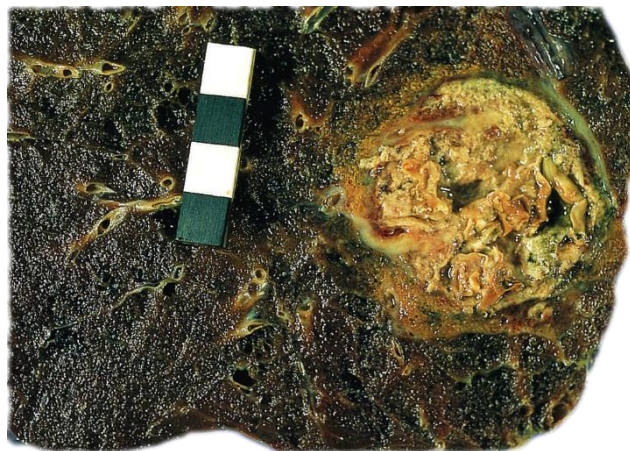


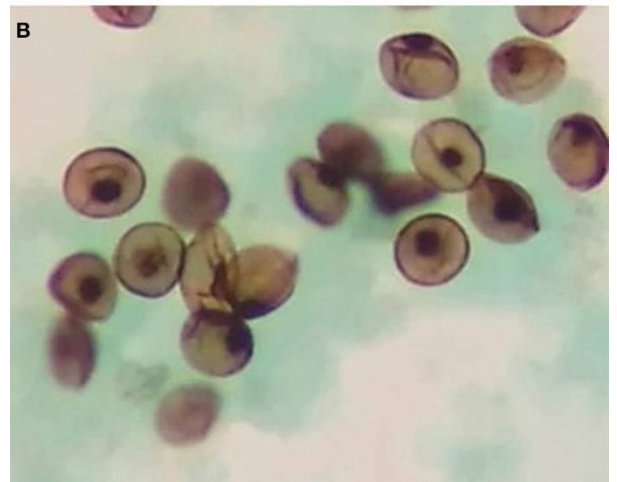
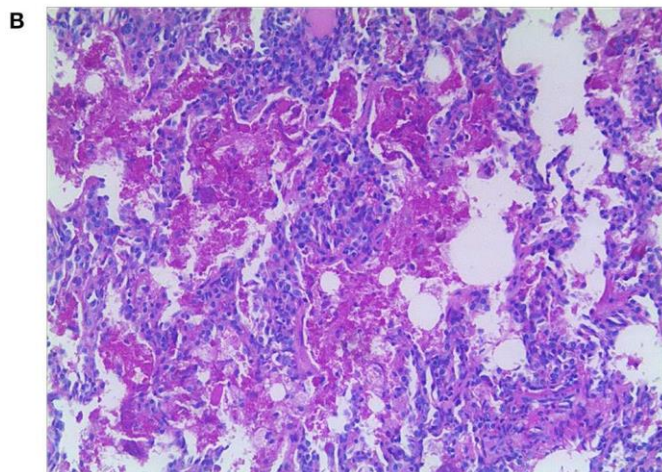
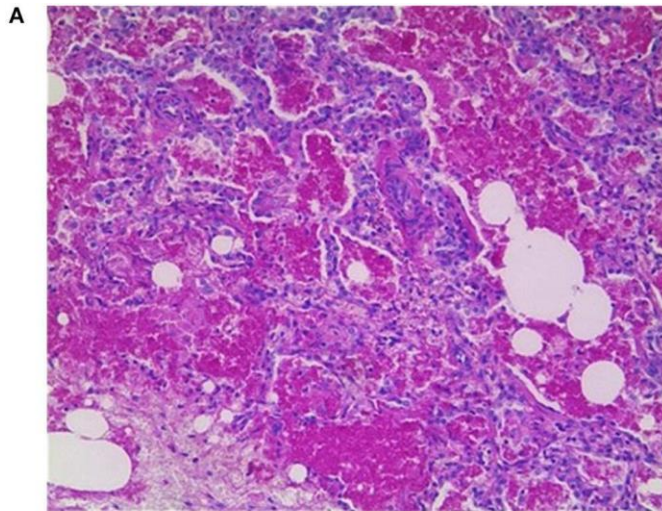
Foto. Aspergilloom kopsus



Pneumocystis jirovecii põhjustatud pneumoonia.

- [Virtuaalne slaid](#)

Hinda preparaati, tuvasta alveolaarse proteinoosi leid



Fotod. Vaadeldavas pildiseerias esineb alveoole täitev valgurohke (kergelt piimjas ja vahutav) eksudaat. Paremal ülemine foto tähistab bronho-alveolaarse lavaaži teel saadud vedelikku, selle all erivärvingus (Grocott) nähtavad *Pneumocystis jirovecii* organismid. Vasakul on histoloogiline leid kopsu alveoolidest, milles esinevad alveolaarse proteinoosi tunnused.

9. Kopsukasvadjad

Kasvaja (*neoplasmae*) ehk uudismoodustis kopsus on viimase kompleksset ehitust arvestades väga lai teema, hõlmates endas suurt hulka kõige erinevamatest koeliikidest lähtuvaid protsesse.

Samas- võttes arvesse üldpatoloogia kursusel varem õpitut – ei ole kopsus põhimõtteliselt midagi teistmoodi, kui mistahes muus organis. Kasvajad jagunevad ka siin lähtekoe alusel epiteliaalseteks ning mesenhümaalseteks, eraldi gruppi kuuluvad ka lümfooidkoe kasvadjad. Kliinilise kulu alusel jaotatakse neid hea- ja pahaloomulisteks ning vahepealseteks e. piirpahaloomulisteks. Üks kindel valdkond on alati ka kasvaja eelsed muutused (*carcinoma in situ*, atüüpiline hüperplaasia). Järgnev WHO kasvajate tabel annab täieliku ülevaate kõigist nimistusse kantud kasvajalistest protsessidest.

ICD-O coding of tumours of the lung

Epithelial tumours

Papillomas

- 8052/0 Squamous cell papilloma, NOS
- 8053/0 Squamous cell papilloma, inverted
- 8260/0 Glandular papilloma
- 8560/0 Mixed squamous cell and glandular papilloma

Adenomas

- 8832/0 Sclerosing pneumocytoma
- 8251/0 Alveolar adenoma
- 8260/0 Papillary adenoma
- 8140/0 Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour[†]
- 8470/0 Mucinous cystadenoma
- 8480/0 Mucous gland adenoma

Precursor glandular lesions

- 8250/0 Atypical adenomatous hyperplasia
- Adenocarcinoma in situ*
- 8250/2 Adenocarcinoma in situ, non-mucinous
- 8253/2 Adenocarcinoma in situ, mucinous

Adenocarcinomas

- Minimally invasive adenocarcinoma*
- 8256/3 Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous
- 8257/3 Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous
- Invasive non-mucinous adenocarcinoma*
- 8250/3 Lepidic adenocarcinoma
- 8551/3 Acinar adenocarcinoma
- 8260/3 Papillary adenocarcinoma
- 8265/3 Micropapillary adenocarcinoma
- 8230/3 Solid adenocarcinoma
- 8253/3 Invasive mucinous adenocarcinoma
- 8254/3 Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma
- 8480/3 Colloid adenocarcinoma
- 8333/3 Fetal adenocarcinoma
- 8144/3 Adenocarcinoma, enteric-type
- 8140/3 Adenocarcinoma, NOS

Squamous precursor lesions

- 8070/2 Squamous cell carcinoma in situ
- 8077/0 Mild squamous dysplasia
- 8077/2 Moderate squamous dysplasia
- 8077/2 Severe squamous dysplasia

Squamous cell carcinomas

- 8070/3 Squamous cell carcinoma, NOS
- 8071/3 Squamous cell carcinoma, keratinizing
- 8072/3 Squamous cell carcinoma, non-keratinizing
- 8083/3 Basaloid squamous cell carcinoma
- 8082/3 Lymphoepithelial carcinoma

Large cell carcinomas

- 8012/3 Large cell carcinoma

Adenosquamous carcinomas

- 8560/3 Adenosquamous carcinoma

Sarcomatoid carcinomas

- 8022/3 Pleomorphic carcinoma
- 8031/3 Giant cell carcinoma
- 8032/3 Spindle cell carcinoma
- 8972/3 Pulmonary blastoma
- 8980/3 Carcinosarcoma

Other epithelial tumours

- 8023/3 NUT carcinoma
- 8044/3 Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour[†]

Salivary gland-type tumours

- 8940/0 Pleomorphic adenoma
- 8200/3 Adenoid cystic carcinoma
- 8562/3 Epithelial-myoepithelial carcinoma
- 8430/3 Mucoepidermoid carcinoma
- 8310/3 Hyalinizing clear cell carcinoma[†]
- 8982/0 Myoepithelioma
- 8982/3 Myoepithelial carcinoma

Lung neuroendocrine neoplasms

Precursor lesion

- 8040/0 Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia

Neuroendocrine tumours

- 8240/3 Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS
- 8240/3 Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1
- 8249/3 Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2

Neuroendocrine carcinomas

- 8041/3 Small cell carcinoma
- 8045/3 Combined small cell carcinoma
- 8013/3 Large cell neuroendocrine carcinoma
- 8013/3 Combined large cell neuroendocrine carcinoma

Tumours of ectopic tissues

- 8720/3 Melanoma
- 9530/0 Meningioma

Mesenchymal tumours specific to the lung

- 8992/0 Pulmonary hamartoma
- 9220/0 Chondroma
- 9170/3 Diffuse lymphangiomatosis[†]
- 8973/3 Pleuropulmonary blastoma
- 9137/3 Intimal sarcoma
- 8827/1 Congenital peribronchial myofibroblastic tumour
- 8842/3 Pulmonary myxoid sarcoma with *EWSR1-CREB1* fusion

PEComatous tumours

- 9174/3* Lymphangiomyomatosis
- 8714/0 PEComa, benign
- 8714/3 PEComa, malignant

Haematolymphoid tumours

9699/3	MALT lymphoma
9680/3	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
9766/1	Lymphomatoid granulomatosis, NOS
9766/1	Lymphomatoid granulomatosis, grade 1
9766/1	Lymphomatoid granulomatosis, grade 2
9766/3	Lymphomatoid granulomatosis, grade 3
9712/3	Intravascular large B-cell lymphoma
9751/1	Langerhans cell histiocytosis
9749/3	Erdheim–Chester disease

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) (1256). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site; and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

Subtype labels are indented.

* Codes marked with an asterisk were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O at its meeting in October 2020.

† Labels marked with a dagger constitute a change in terminology of a previous code.

Vaatleme mõningaid lähemalt, pöörates rohkem tähelepanu neile, mille kohta on seminari raames ette valmistatud õppepreparaadid.

9.1 Kasvajaeelsed (näärme)epiteelimuutused /precursor (glandular) lesions.

- **Atüüpiline adenomatoosne hüperplaasia /hyperplasia adenomatosa atypica 8250/0**

AAH on olemuselt koldeliselt avaldunud alveolaarepiteeli düsplastiline transformatsioon, mille diameeter jääb alla 5 mm. Lokaliseerub tavaliselt kopsu perifeerias, sageli pleuraaluses koes. Radioloogiliselt raskesti tuvastatav, morfoloogilises uuringus sageli juhuleid.



- [Virtuaalne slaid](#)

Selles preparaadis sisaldub lahangul juhuslikult esile tulnud AAH kolle, foonil normleid.

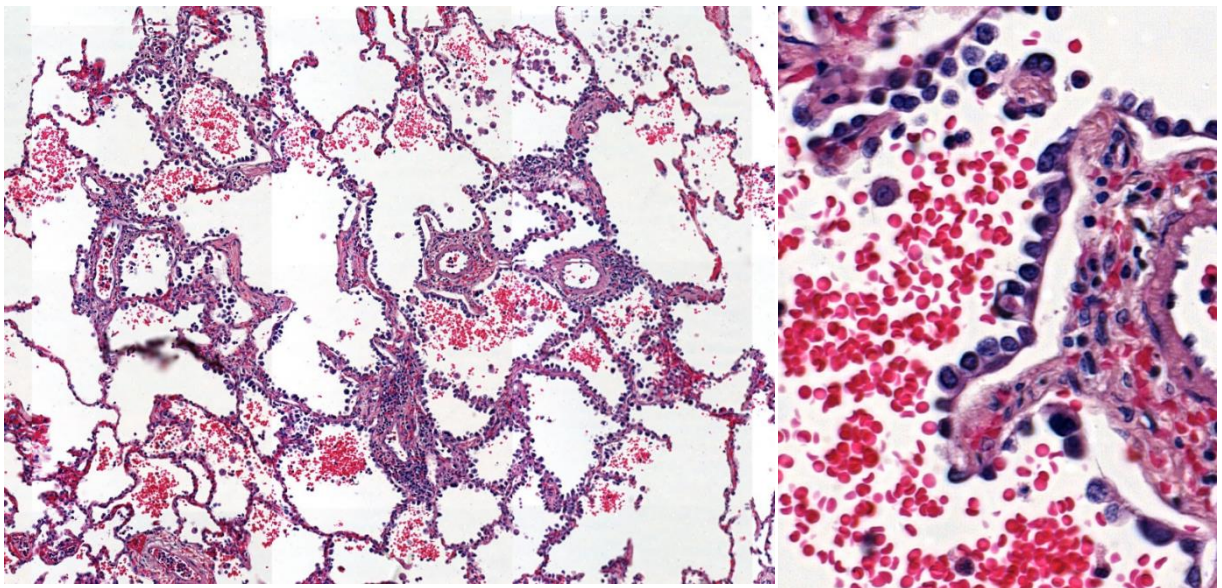
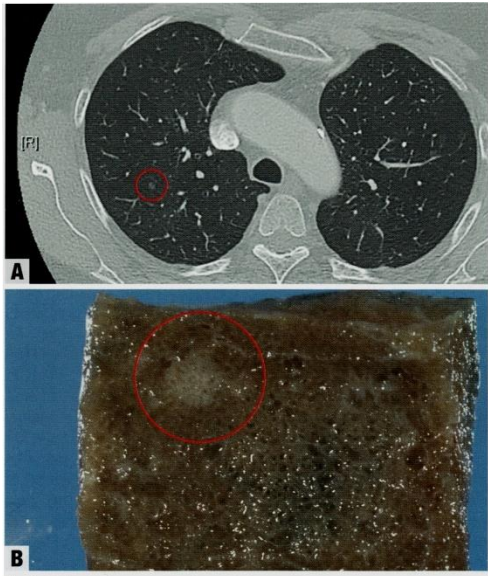


Foto. Morfoloogiliselt on normaalne epiteel asendunud üherealiselt atüüpiliste II tüüpi pneumotsüütide või kuubiliste rakkudega, millede vahele jääb iseloomulik pilutaoline ava (gap). Lähemal vaatlusel tulevad esile suurenenud rakutuumad ning nendes olevad tuumakesed. Kohati nähtavad inklusioonid vastavad lõksu jäänud surfaktandi apoproteiini elementidele.



Fotol on kujutatud AAH radioloogilise leiuna (ainult suuremad lesioonid on mingil määral nähtavad) ning sellele vastav makroskoopiline leid kopsukoes.

AAH kasvajaalne muutus on ligilähedane järgmise astmega, milleks on *adenocarcinoma in situ*. WHO poolt on püstitatud 5mm piir; ehk siis kui lesiooni mõõtmed ületavad selle, tuleks nimetada teda AIS diagnoosiga.

Antud käsitlus on saanud ka kriitikat, sest kuna erisused AAH ja AIS vahel on juba morfoloogiliselt sedastatavad, siis võiks arvestada ka nende kriteeriumitega. Lisaks on 5mm liialt väikene suurus, mis - arvestades koe töötlemisel tekkivat paratamatut retraktsiooni - on pealegi ebatäpne (prof. [Helmut Popper](#)).

- ***Adenocarcinoma in situ (AIS) /näärmevähi eelne seisund. 8250/2, 8253/2***

Olemus. Lokaalne, tihti ebaselgelt piiritletud kasvajaalne muutus perifeerses kopsukoes, läbimõõduga ≤ 30 mm. Kujunemisel eelneb talle AAH, järgmine aste on minimaalse invasiooniga adenokartsinoom (MIA).

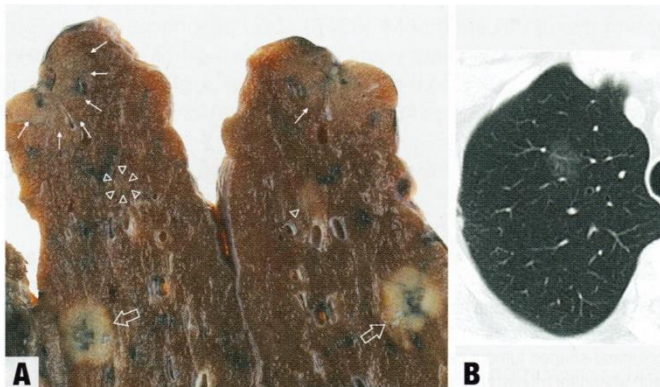
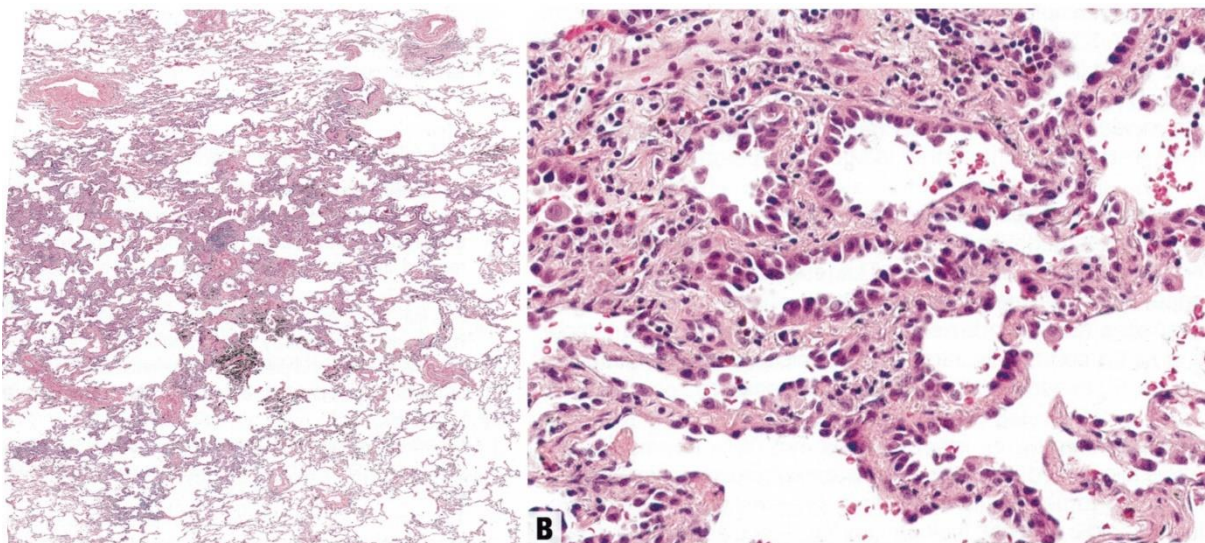


Foto. Radioloogilises leius esineb ümar ebaselgelt piiritletud piimklaasjas lesioon.

Foto. Histoloogilises leius esineb atüüpiline kuid mitteinvasiivne, ebaselgelt piiritletud alveolaarse epiteeli proliferatsioon. Kaasneb fibroos alveoolide seintes, juhuslikud atelektaasid.



9.2 Kopsu adenokartsinoom /adenocarcinoma pulmonis/lung adenocarcinoma

Eestis on adenokartsinoom kõige sagedasem vähiliik (~35%) kopsudes. Kasvuviisilt võib eristada väga mitmesuguseid variante, olulisimad tüübid on: lepiidne, atsinaarne, papillaarne ja soliidne*.

*See viimane sõna kõlas võib-olla naljakalt, eriti kui kasvaja teema käsitlusest on mõni aeg juba möödas. Lisan [lingi](#), siit saab kopsu adenokartsinoomide ja morfoloogiliste mõistete kohta lisateavet.

- **Adenokartsinoom minimaalse invasiooniga/*minimally invasive adenocarcinoma* 8256/3, 8257/3**



- [Virtuaalne slaid](#) MIA, mitte-limatootlik variant.

Leia üles kasvaja invasiivne- ja mitteinvasiivne kasvukomponent.

Olemus: Valdavalt *lepiidse* kasvuviisiga kõrgelt diferentseerunud näärmevähk, mille peamiseks kriteeriumiks on kaks tunnust. 1) läbimõõt ei tohi ületada 3 cm (30mm) ja 2) infiltratiivne komponent selles ei tohi ületada 0,5 cm (5mm). Eristatakse limatootlikku (mutsinooset) ja mitte-limatootlikku varianti.



Foto. Radioloogilises leius segatüüpi piimklaas-varjustus koos solidiseerunud koldega.



Foto. Makroskoopilises leius esineb tsentraalne tumedam soliidne komponent, mille ümber paikneb heledam, ebaselgelt piirdunud lepiidne foon.

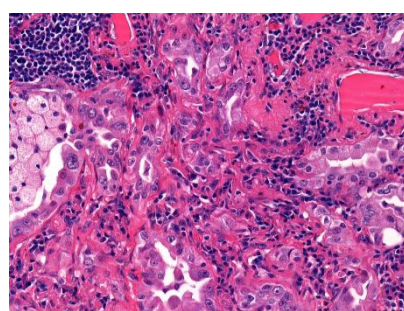
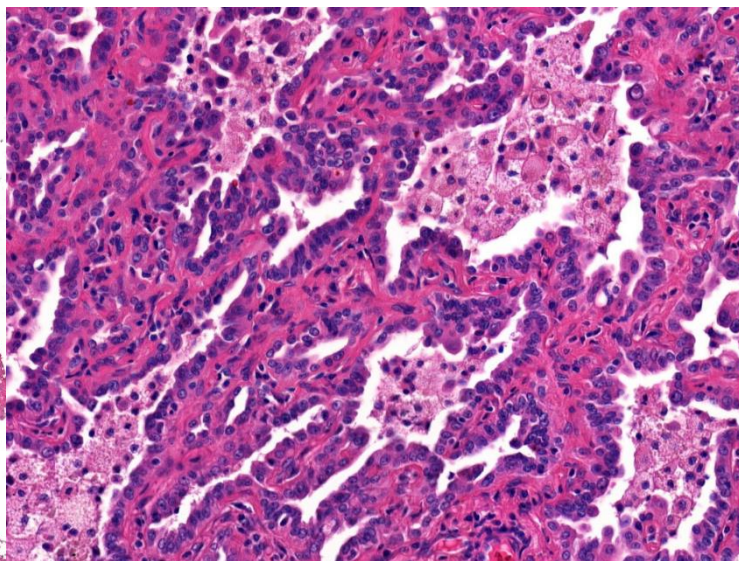
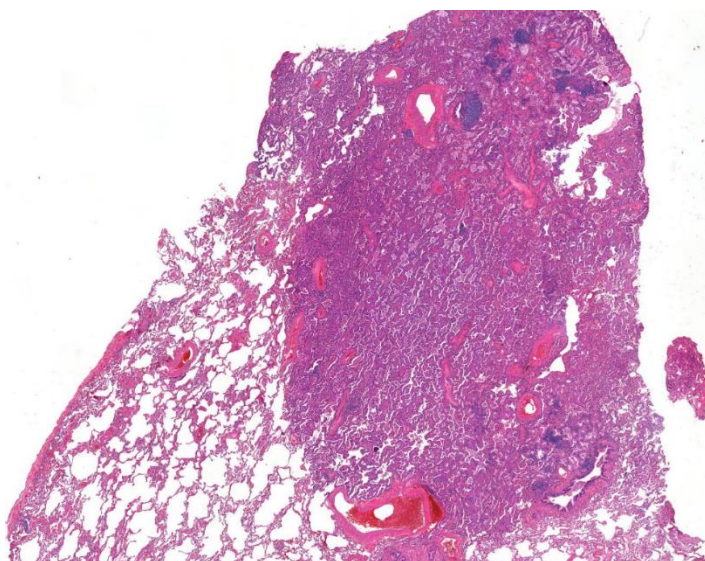


Foto. Histoloogia kasvaja tihedamast keskosast. Infiltratiivsed atsinaarsed vähinäärmed ja strooma.



Fotodel on kujutatud MIA; parempoolsel pildil lähivaates avalduva lepiidse, mitteinvasiivse kasvukomponendiga.

- **Papillaarne adenokartsinoom /*papillary adenocarcinoma* /8260/3**

Seda adenokartsinoomi tüüpi iseloomustab alveolaarse koe asendamine kasvajaliste fibro-papillaarsete struktuuridega, millele vähikud ühes või mitmes reas kinnituvad. Harva esineb see liik puhtal kujul, enamasti sisaldub adenokartsinoomi koes korraga mitmeid erinevaid alaliike, st. kasvajas on esindatud segatüüpi koestruktuurid. Nii näiteks on sageli omavahel kombineerunud atsinaarne ja papillaarne kasvuvähi. Rakud on prismaatilised, meenutavad II tüüpi pneumotsüüte.



- [Virtuaalne slaid](#)



- [Virtuaalne slaid](#)

Antud õppepreparaadis on tegemist kopsu kõrgelt diferentseerunud adenokartsinoomiga, mille ~60% ulatuses esineb papillaarne kasvuvähi; väikesemas osakaalus on esindatud lisaks ka atsinaarsed struktuurid. Tähelepanu tasub pöörata kasvaja infiltratiivsele tungimisele vistseraalsesse pleurasse. Seda aspekti tuleb arvestada staadiumi määramisel [TNM](#)-klassifikatsioonis.

Sama preparaati, kuid värvingus on kasutatud kopsukoele spetsiifilist immuunmarkerit TTF1. Kasvajakoe positiivne värvumine kinnitab kasvaja lähtumise kopsu alveolaarsest epiteelist. [Link](#) toredale ja ülevaatlikule IHK uuringute saidile *vademecum*.

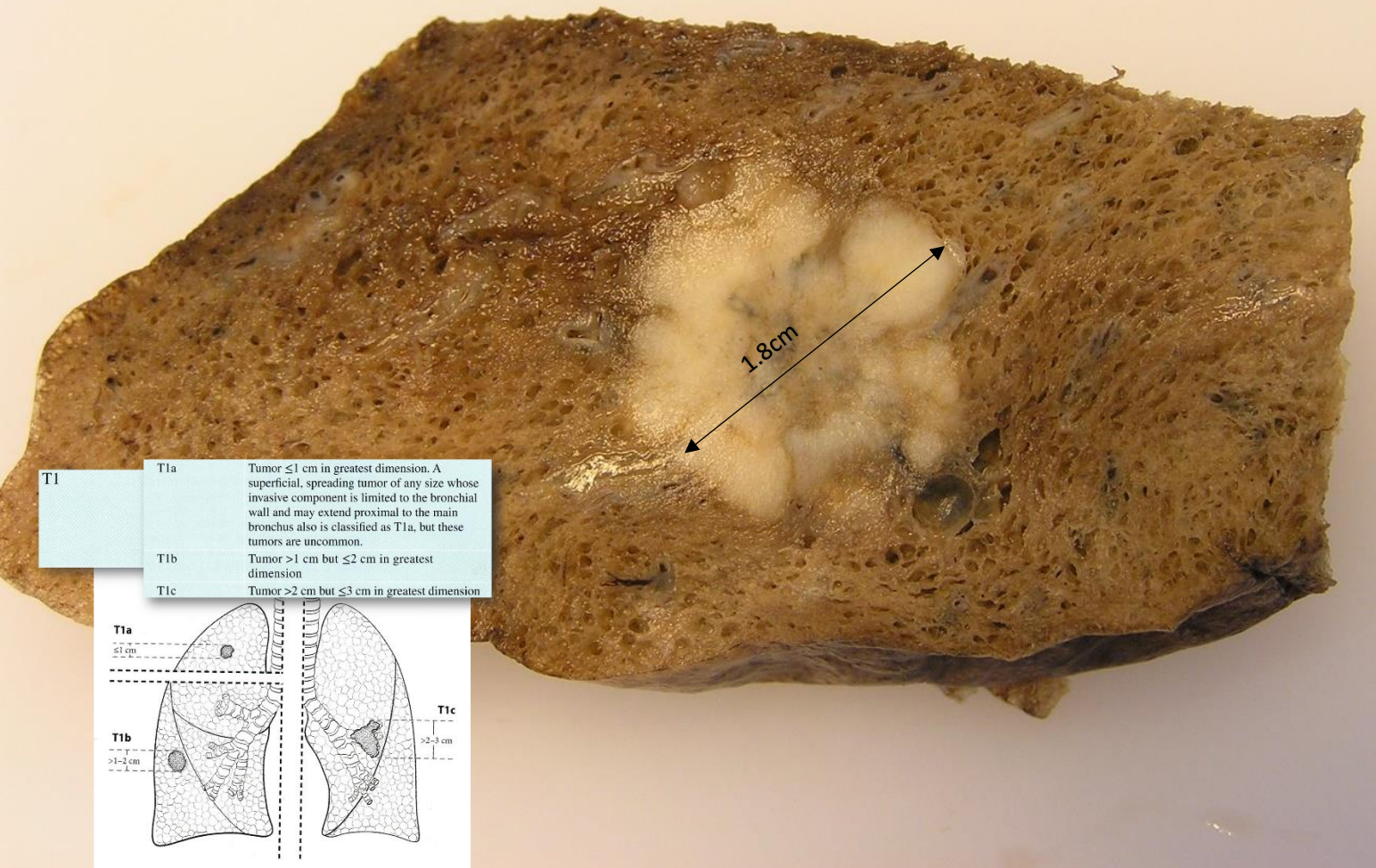


Foto. 65 a vanune mees. Resetseeritud kopsusagar, milles sisaldub pT1b staadiumi papillaarne adenokartsinoom

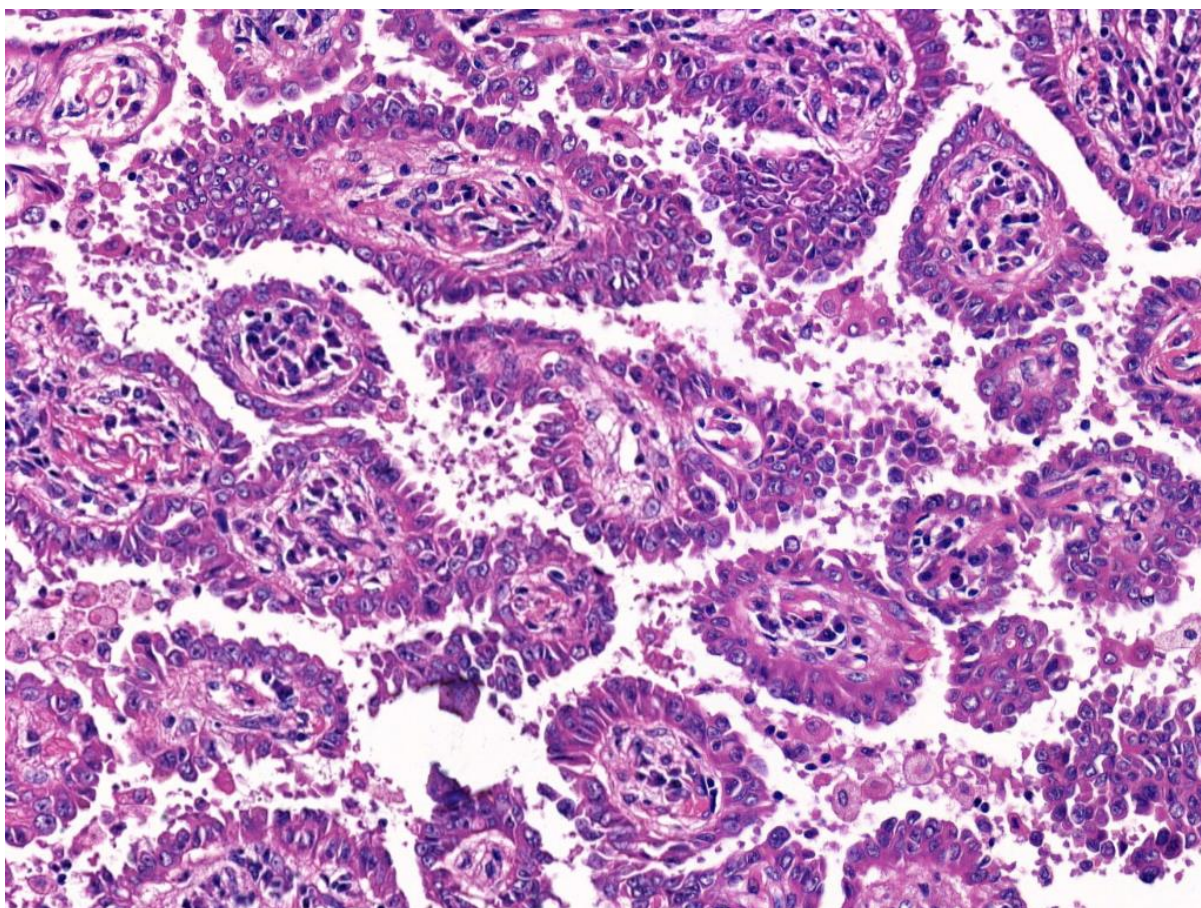


Foto. Kasvajalised papillaarsed struktuurid. Kopsu papillaarne adenokartsinoom G2.

9.3 kopsu lamerakuline kartsinoom /*carcinoma squamocellulare/squamous cell carcinoma 8070/3*

- **LAMERAKULINE KARTSINOOM**

Lamerakulist kartsinoomi iseloomustab sageli tsentraalne peribronhiaalne paiknemine, rakkudes esineb diferentseerumine lameepiteeli suunas, mis avaldub lameepiteelile tüüpilistes rakuvaheliste desmosoomsillakeste ilmnemises, rakukuju plaatjas välimuses ja immunohistokeemiliselt avalduvates lameepiteeli-spetsiifilistes (CK5, p63, p40) positiivsetes värvingutulemustes. Kasvuviisid domineerib pesastuv või solidiseeruv tüüp. Sageduselt kopsus teisel kohal pahaloomuliste kasvaja loetelus.



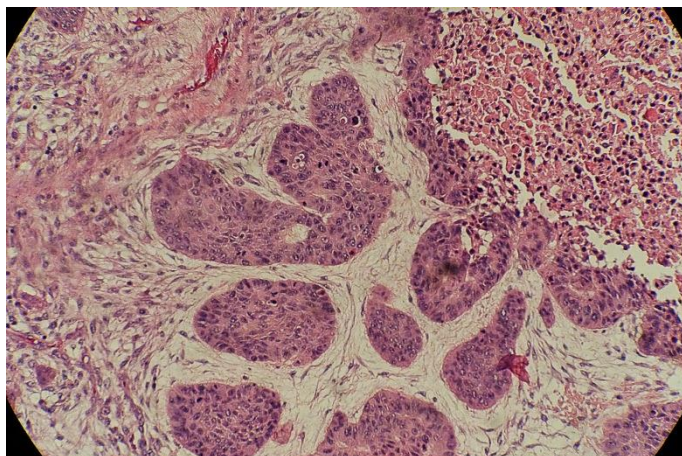
- **Virtuaalne slaid**

Selles õppepreparaadis esineb bronhi seinale infiltreeriv fokaalne sarvestumise lamerakuline kartsinoom G2. Kasvajaga kontaktis oleval bronhil on sedastatav pinnaepiteeli metaplastiline muutus koos väljendunud rakulise atüüpismiga (metaplaasia+düsplaasia). Leia üles!

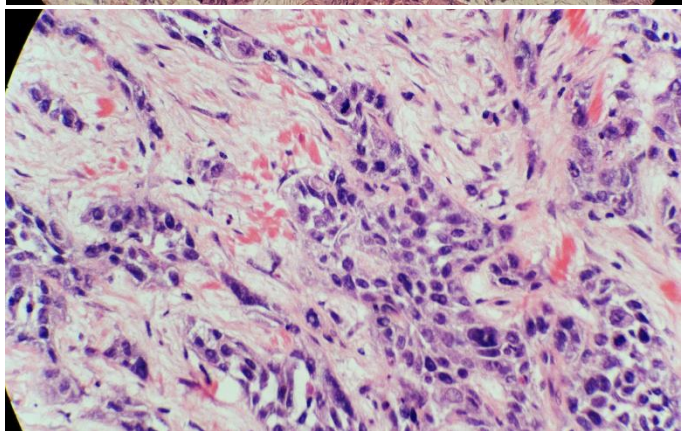


Foto. Lamerakuline kartsinoom lähtub tüüpiliselt bronhi seinast seda infiltreerides ja sulgedes.

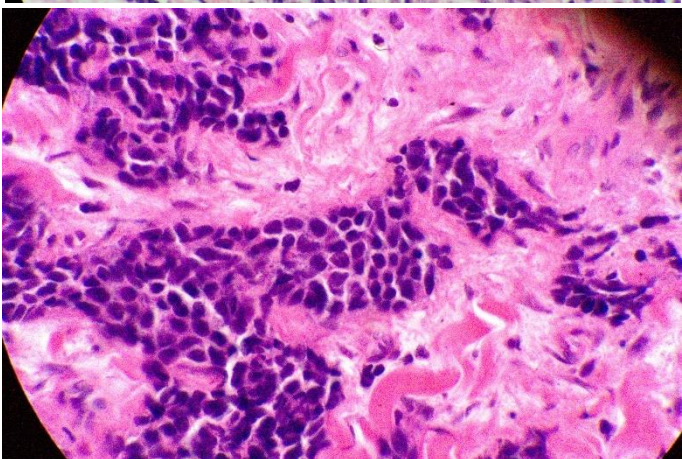
FOTOD. Mõningaid näiteid lamerakulise kartsinoomi võimalikest variantidest ja kasvuvälistest



Antud kasvaja koelises ehituses domineerib pesastuv-infiltratiivne kasv. Kasvaja on mõõdukalt diferentseerunud (G2), parenhüüm koosneb suhteliselt suurtest ja valdavalt mittersarvestuvatest rakkudest. Paremal ülaosas on nähtav nekrootiline ala. Strooma on võrdlemisi hõre ja turseline. Niisugune kasvaja rohkem purustab lähiümbrust, metastaase ei pruugi anda.



Siin on tegemist lamerakulise kartsinoomi eelmisest näitest madalama diferentseerumisega (G2-3) ja agressiivsema kasvumustriga. Vähirakud infiltreerivad stroomat läbi pilukujuliste lümfo-vaskulaarsete kanalite. Metastaasid regionaalsetesse lümfisõlmedesse tõenäolised, samuti võimalikud kaugmetastaasid.



Selles preparaadis on lamerakuline kartsinoom basaloidse diferentseeringuga (G3) – üks agressiivsemaid lamerakulise vähi variantidest. Rakud on väikesed ja mitootiliselt aktiivsed, agressiivselt vere- ja lümfisoontesse tungivad. Metastaasid regionaalsetesse lümfisõlmedesse tõenäolised, samuti võimalikud kaugmetastaasid.

*Seda liiki lamerakuline vähk vajab IHK lisavärvinguid eristamaks teda neuroendokriinsest väikerakulisest kartsinoomist.



Mõnikord võib lamerakuline kartsinoom kasvada eksofüütse komponendina bronhi valendikku, seda oma massiga täites. Infiltratiivne kasv on tuvastatav, kuid mitte domineeriv.

9.4. Neuroendokriinrakulised kasvaja/ *neuroendocrine tumors*

Siia gruppi kuuluvad kasvaja lähtuvad bronhi- ja bronhioolide seintes paiknevatest neuroendokriinsetest rakkudest ja tüvirakkudest, kliinilise kulu poolest tuntakse nii madala pahaloomulisuse potentsiaaliga (*low grade*), kui ka väga agressiivsed *kõrgmaliignseid (high grade)* kasvaja.

Tehakse vahet diferentseerunud neuroendokriinrakulistel vormidel..

- tüüpiline kartsinoid
- atüüpiline kartsinoid

...ja otse tüvirakkudest lähtuvatel agressiivsetel vormidel

- neuroendokriinne väikserakuline kartsinoom
- neuroendokriinne suurerakuline kartsinoom
- neuroendokriinne kombineeritud kartsinoom

9.4.1 Kartsinoidkasvaja e. kartsinoid /*tumor carcinoides/carcinoid tumor 8240/3*

Kartsinoid-tuumor (*tumor carcinoides*) on madala maliignsuspotentsiaaliga neuroendokriinne kasvaja, mille korral esineb iseloomuliku organoidse ja trabekulaarse kasvumustriga neuroendokriinsete rakkude proliferatsioon.

Histoloogiliselt moodustavad väikesed hüperkroomsed kasvajakarakud kitsaste sidekoeliste septidega eraldatud kogumikke. Kasvaja on tavaliselt ümbritsetud fibroosse kapsliga ja kinnitub bronhiseinale. Nekroosi ei leidu. Harva esineb metastaseerumist. Tuntakse kahte alaliiki.

Tüüpilisel kartsinoidil on mitootiline aktiivsus <2 mitoosi/2mm² koepindala kohta, nekroosi ei esine.

Atüüpilisel kartsinoidil on mitootiline aktiivsus lubatud 2-10 mitoosi/2mm² koepindala kohta, nekroosi võib esineda.

Õppepreparaat: tüüpiline kartsinoidtuumor



H&E



Chromogranin



Ki67

- [Virtuaalne slaid](#)

- [Virtuaalne slaid](#)

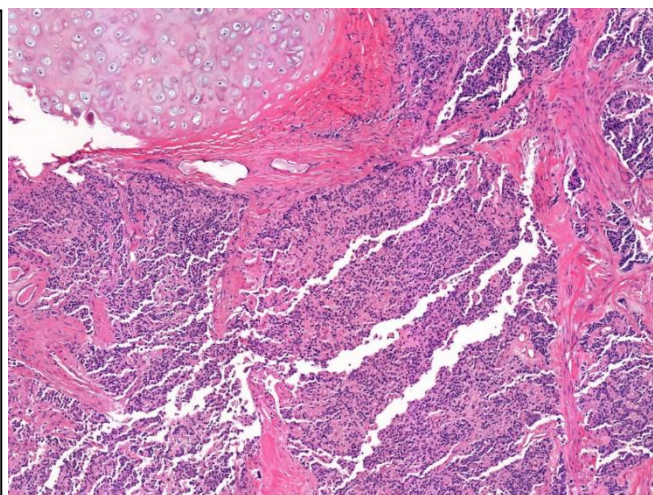
- [Virtuaalne slaid](#)

Mis markerid need on?

[Link](#) saidile *vademecum*.

vaadeldav kartsinoid-tuumor paikneb bronhiseinas, kus ta moodustab hajusaid organoidseid struktuure. Püüa neid eristada lümfifolliiklist ja hajusalt laiali olevatest lümfotsüütidest. Seda aitab teha IHK lisavärving kromograniiniga.

Viimaks hinda proliferatiivsuse indeksit (positiivsete rakkude arv 100 raku kohta) markeriga Ki67.



9.4.2 Väikerakk-kartsinoom (*carcinoma parvocellulare*) on bronhiaalpuu tüvirakkudest lähtuv agressiivne kasvaja. Lokaliseerub peamiselt suurtes õhuteedes, on väga kiire kasvuga, metastaseerub kiiresti, sealjuures küllaltki sageli ka hematogeenselt ajju. Kuna ta on neuroendokriinse diferentseeringuga kasvaja, võib see vallandada paraneoplastilisi sündroome (nt Cushingi tõvele iseloomulikke sümptomeid).

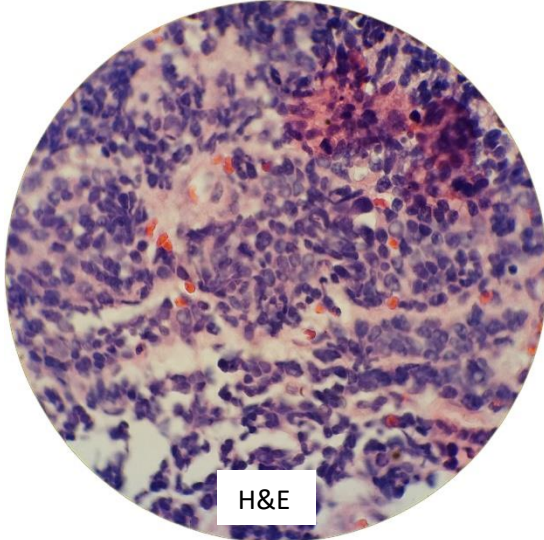


Foto. Patomorfoloogiliselt koosneb kasvaja suhteliselt väikestest hüperkroomse tuuma ja seda ääristava kitsa tsütoplasmaribaga atüüpilistest rakkudest. Tuuma kuju võib olla nii ümar kui ka piklik (kaeratera taoline), läbimõõt vahemikus 16-23µm. Tuumakesed tavaliselt puuduvad. Iseloomulik on kõrge mitootiline indeks, tuumade kergest purunemisest tingitud tolmas sinine taust (H&E). Organoidset struktuuri esineb (vastandina kartsinoidile) harva.

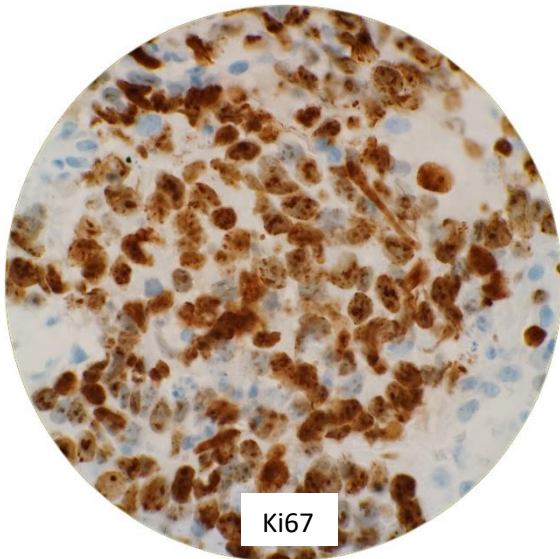


Foto. väikerakulisele kartsinoomile on iseloomulik kõrge proliferatsiooniindeks, mida saab määratleda immuno-histokeemilises värvingus (Ki67). Positiivsete rakkude määr on sageli >90% (nagu antud fotolgi näha on).



Foto. väikerakulisele kartsinoomile on iseloomulik tsentraalne peribronhiaalne paiknemine ja infiltratiivne kasv. Sageli jääb kasvaja algkoldes küllaltki väikeseks ning märkamatuks, ent on vaatamata sellele jõudnud ulatuslikult juba kuhugi metastaseeruda.

9.5 Kopsuspetsiifilised mesenhümaalsed kasvajakud

8992/0 Hamartoom/*hamartoma*

Hamartoomid on ühed sagedasemad kopsudes esinevad healoomulised kasvajakud, moodustades nendest ligikaudu 10%. On seotud geneetilise mutatsiooniga.

Histoloogiliselt koosneb kasvaja mesenhümaalsetest kudedest (hüaliinkõhr, fibroosne ja fibromüksoidne kude, luukude ja silelihaskude) ning on kaetud üherealise bronhiaalepiteeliga, mis invagineerudes jagab kasvaja lobulaarseteks struktuurideks. Makroskoopiliselt on tegemist hästi piirdunud, valkjaga, suhteliselt kõva konsistentsiga, 1-3 cm suuruse sõlmega.



- [Virtuaalne slaid](#)

Leia preparaadist hamartoomile iseloomulikud koelised elemendid

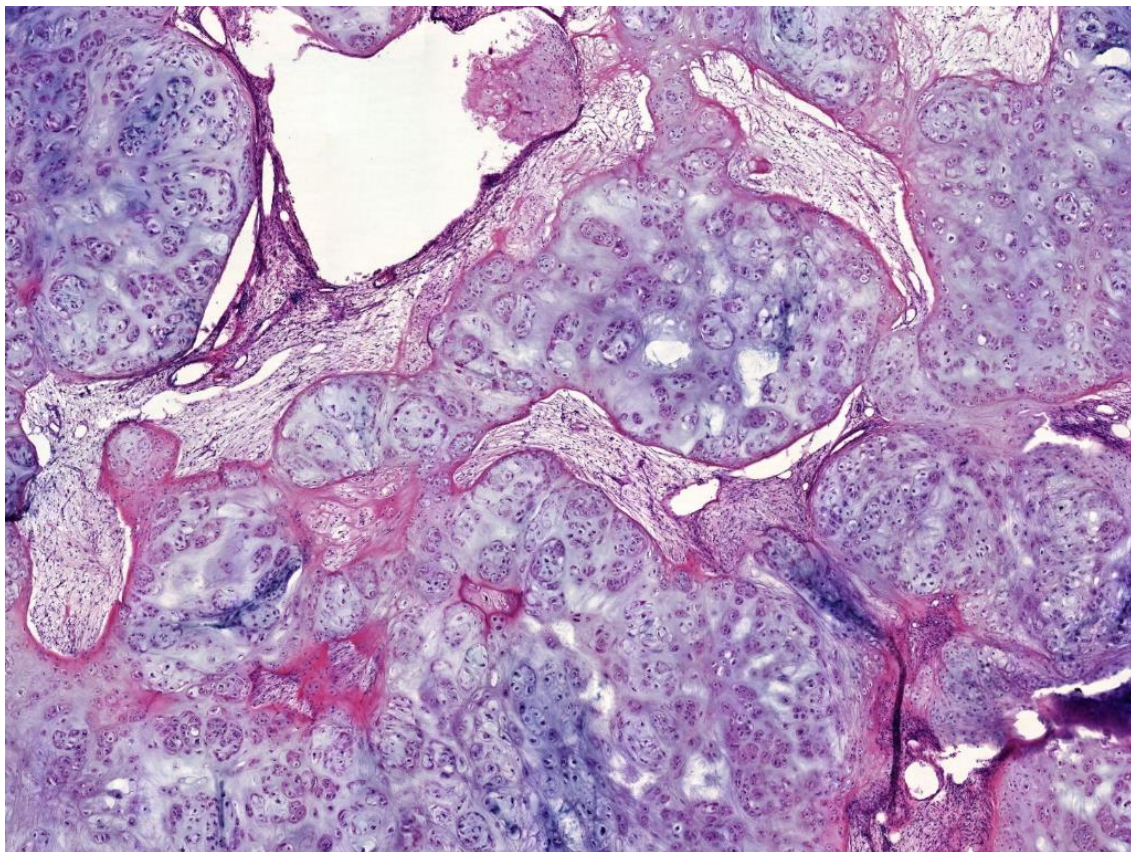


Foto. Hamartoomile iseloomulik morfoloogiline leid: lobuleeritud ehitusega kude, milles paiknevad küpsed, atüüpiseta kõhrelised koeelemendid ja nende vahele kulgevad bronhiaalse primitiivse epiteeliga vooderdatud pilud.