

*И.В.Двораковская, Л.Н.Данилов, Б.Г.Лисочкин, Е.С.Лебедева,
Г.П.Орлова, М.Е.Мальшев*

МОРФОГЕНЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЫЛЕВОГО БРОНХИТА

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад.И.П.Павлова

NATURAL HISTORY OF EXPERIMENTAL DUST BRONCHITIS

I.V.Dvorakovskaya, L.N.Danilov, B.G.Lisochkin, E.S.Lebedeva, G.P.Orlova, M.E.Malyshev

Summary

The study performed allowed to reproduce experimentally the dust bronchitis and to show a dynamic development of the pathological process in the lungs. After intratracheal insufflation of fine-dispersed inorganic dust there was a certain morphological dynamics in the lungs. Destructive changes of bronchi, bronchioli and bronchopneumonia were observed at an early stage. A productive macrophage reaction developed at the 7th day with the granuloma formation linked topographically with the dust deposition. When the experience period lengthened up to 14 days, granulomatous process grew, exudative and destructive processes calmed down; a tendency to peribronchial and perivascular sclerosis appeared. At a later stage (12 months) the lungs eliminated the dust, the granulomas amount diminished, the peribronchial and perivascular sclerosis spreaded, and centriacinar emphysema developed.

Резюме

Проведенное исследование позволило воспроизвести в эксперименте пылевой бронхит и установить динамику развития патологического процесса в легких. После внутритрахеального введения мелкодисперсной неорганической пыли морфологические изменения в легких характеризовались определенной динамикой. На ранних сроках преобладали деструктивные изменения бронхов, бронхиол и бронхопневмония. На 7-й день возникала продуктивная макрофагальная реакция с формированием гранул в топографической связи с пылевыми отложениями. С увеличением срока опыта до 14 дней гранулематозные процессы нарастали, а экссудативные и деструктивные, напротив, стихали; появилась тенденция к перибронхиальному и периваскулярному склерозу. В более поздние сроки (12 мес) происходило очищение легких от пыли, уменьшалось число гранул, нарастали перибронхиальные и периваскулярные склеротические процессы, развивалась центриацинарная эмфизема.

В структуре хронических неспецифических заболеваний легких ведущее место занимают профессиональные болезни, связанные с воздействием на дыхательные пути различных агрессивных факторов производственной среды. Исследования, посвященные изучению воздействия на легкие токсических агентов производственного происхождения, отражают преимущественно клинический аспект этого влияния [1,3]. Выявление ранних структурных изменений, возникающих в легких под влиянием пылевого фактора, генез этих изменений во времени возможны только при анализе данных, полученных в эксперименте. Большинство экспериментальных работ посвящены исследованию морфологических изменений легочной ткани после однократного введения в легкие частиц кварца [4,7], волокон асбеста [2,6], керамической пыли [5].

Целью исследования являлось изучение морфологических изменений бронхолегочного аппарата экспериментальных животных в разные сроки после введения в легкие мелкодисперсной многокомпонентной неорганической пыли производственного происхождения.

Исследование выполнено на 50 крысах-самцах линии Вистар, массой тела 180–200 г из питомника лабораторных животных РАМН "Раппалово". Образец пыли просеивали с помощью специального устройства, позволяющего отделять частички размером от 1 до 10 мкм, что обеспечивало проникновение пыли в терминальные бронхиолы и альвеолы. Химический состав пыли (после просеивания) определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии (железо — 39,2%, диоксид кремния — 21,3%, магний — 8,5%, хром и алюминий — по 2,0%, углерод и мар-

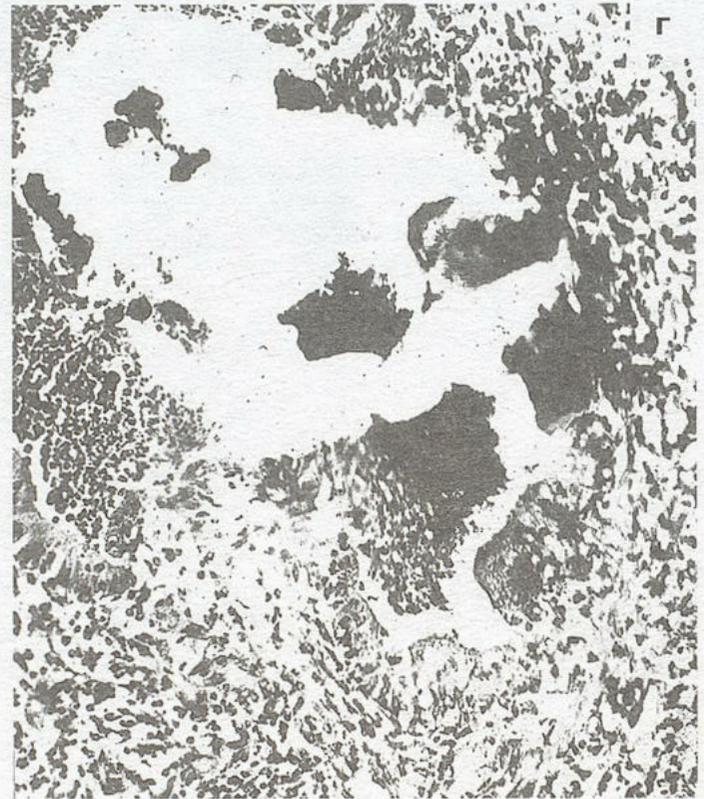
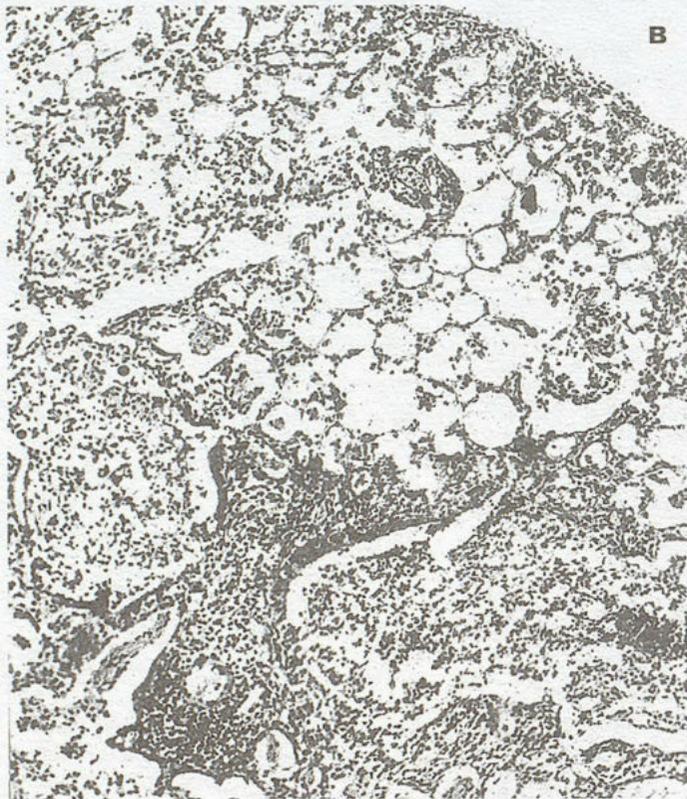
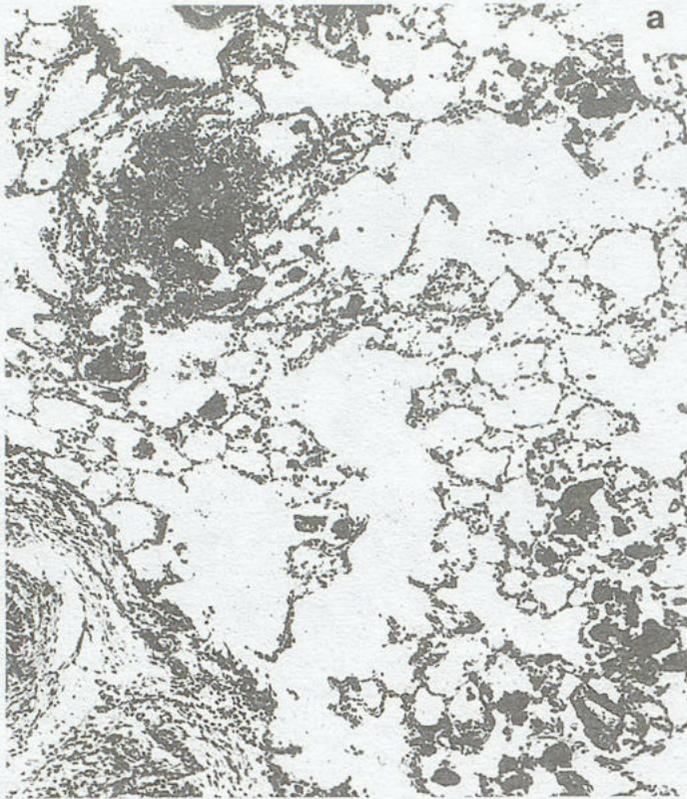


Рис.1. Неравномерное распределение пылевых частиц в ткани легкого (а); бронхит с распространением инфильтрации на перибронхиальную и периваскулярную соединительную ткань (б); бронхиолит (в); разрушение стенки бронха пылевыми частицами (г). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 120$.

ганец — по 1,0%, цинк, титан, кобальт, медь, цирконий, свинец — менее 1%, а также следы кадмия и вольфрама). Животным под поверхностным эфирным наркозом через прокол наружной стенки трахеи с помощью шприца вводили в легкие взвесь пыли из расчета 10 мг на 100 г массы тела в 0,5 мл физиологического раствора. Во время инстиляции пыли и в последующие 3 мин краниальная часть туловища животных была приподнята. Исследования проводили через 3, 7, 14, 30 дней, 3, 6 и 12 мес после запыления легких. Под наркозом (тиопентал, 25 мг/кг) вскрывали грудную полость, перевязывали трахею и извлекали легкие. Для светооптического исследования легкие через трахею расправляли 10% раствором формалина и фиксировали в течение 5 сут. Затем вырезали несколько кусочков ткани и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином — эозином по ван-Гизону с докраской на эластик — фуксилитом и на тучные клетки — толуидиновым синим. Для выявления компонентов пыли в гистологических препаратах применяли поляризационное и темнопольное исследование.

В ранние сроки (3–7 дней) после запыления легких в гистологических препаратах мелких бронхов, бронхиолах, альвеолярных ходах и альвеолах, интерстициальной соединительной ткани выявлялось большое количество пылевых частиц разной величины и формы (округлой, игольчатой, кристаллоидной) черного и бурого цвета. При просмотре препаратов в поляризационном микроскопе встречались двоякопреломляющие кристаллы. Пылевые частицы были распределены в легочной ткани неравномерно (рис.1,а). Уже на ранних сроках при исследовании сосудистого русла легких отмечались полнокровие, стазы, краевое стояние лейкоцитов, диапедез клеток, периваскулярный и перибронхиальный отек. В просветах бронхов видны слущенные эпителиальные клетки, слизь, лейкоциты. Изменения в бронхиальном эпителии характеризовались гиперплазией бокаловидных клеток, что свидетельствовало об усилении секреторных процессов. Стенки бронхов и бронхиол были инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами и единичными тучными клетками, инфильтраты распространялись на перибронхиальную и периваскулярную соединительную ткань (рис.1,б). Изредка в респираторных отделах наблюдались признаки бронхопневмонии и бронхиолита (рис.1,в). В участках внедрения крупных пылевых частиц возникали дефекты как в покровном эпителии, так и в собственном слое стенки бронха (рис.1,г). Вокруг пылевых частиц, расположенных в интерстиции и альвеолах, появлялись макрофагальные гранулемы рассасывания инородных тел. Таким образом, на 3–7-й день после внутритрахеального введения пыли развивалась картина бронхита, преимущественно катарального и эрозивного, бронхиолита, очаговой пневмонии и отмечалась тенденция к продуктивной макрофагальной реакции на инородные тела.

Через 14 дней у животных увеличивалось количество гранулем в легких. Гранулемы разной величины образовывались в стенках бронхов, интерстициальной ткани, альвеолах, заполненных организованным экссудатом, причем по периферии в некоторых гранулемах выявлялась фиброзная капсула (рис.2,а). В цитоплазме макрофагов определялись пылевые частицы или мелкие пылевые включения. В респираторной части легких встречались очаги дистелектазов, вздутия, особенно в подплевральных отделах. В очагах дистелектаза возникали лимфоцитарная инфильтрация и мелкие участки бронхопневмонии с васкулитами. Изменения в бронхах характеризовались как катаральный бронхит, местами эрозивный, с появлением продуктивных процессов, ростом грануляционной ткани и папиллярными разрастаниями (рис.2,б,в). В интерстициальной ткани легких преобладали продуктивные гранулематозные изменения. В перибронхиальной ткани развивались участки склероза (рис.2,г).

На 30-е сутки обращало на себя внимание уменьшение в легких числа пылевых частиц. Пыль локализовалась преимущественно в бронхиолах и просветах альвеол с выраженной макрофагальной реакцией. Количество гранул уменьшалось и, как правило, в центре гранул отмечались скопления пылевых частиц в крупные, черные, неправильной формы отложения. Бронхи на большом протяжении были не изменены, лишь в некоторых участках наблюдалась картина катарального бронхита. В интерстициальной ткани легких имелись очаги перерастяжения и центриацинарной эмфиземы, гиперплазия лимфоидной ткани.

Через 3 и 6 мес наблюдалась отчетливая тенденция к "очищению" легких от пыли. Количество пылевых частиц значительно уменьшалось, лишь изредка встречались свободно лежащие в просветах альвеол единичные пылевые частицы, а в легочной ткани — единичные мелкие гранулемы. В бронхах отмечались гиперплазия бокаловидных клеток, местами поверхностные микроэрозии стенки бронха от пыли. Гиперплазия лимфоидной ткани выражена незначительно, умеренный перибронхиальный и периваскулярный склероз, подплевральная и центриацинарная эмфизема и очаги гипотелектаза.

Спустя 12 мес после введения пыли изменения легочной ткани носили принципиально иной характер. Единичные пылевые частицы в периферических отделах долек обнаруживались лишь при просмотре серийных срезов. Вокруг частиц практически отсутствовала тканевая реакция. Столь же редко попадали в поле зрения макрофагальные многоядерные клетки и мелкие гранулемы инородного тела. Изменения в бронхах отличались преимущественно атрофией со скудной инфильтрацией, перибронхиальным и периваскулярным склерозом (рис.3,а). Бронхиолы расширены и выстланы уплощенным дедифференцированным эпителием, местами бронхиолы переходили в расширенные ходы, вокруг которых были видны

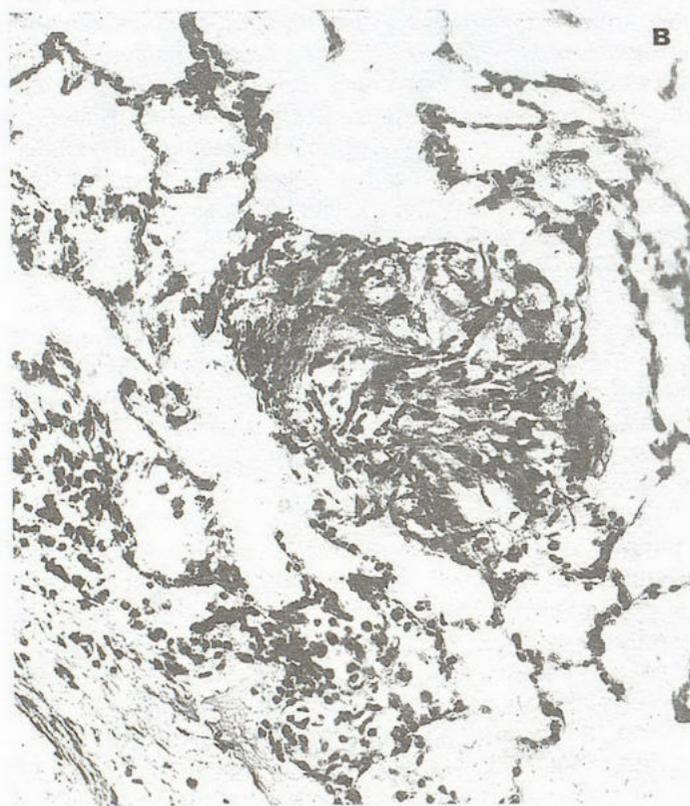
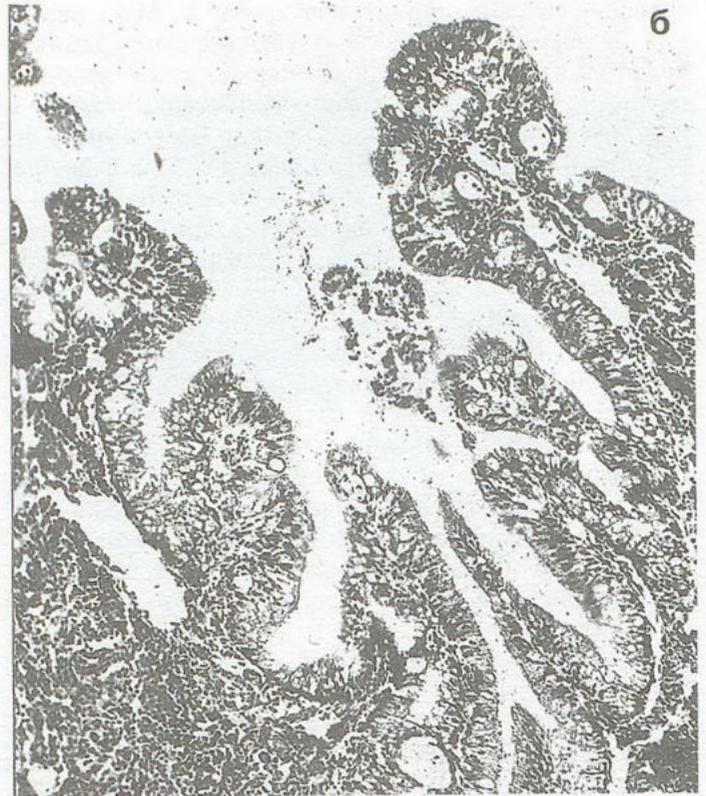
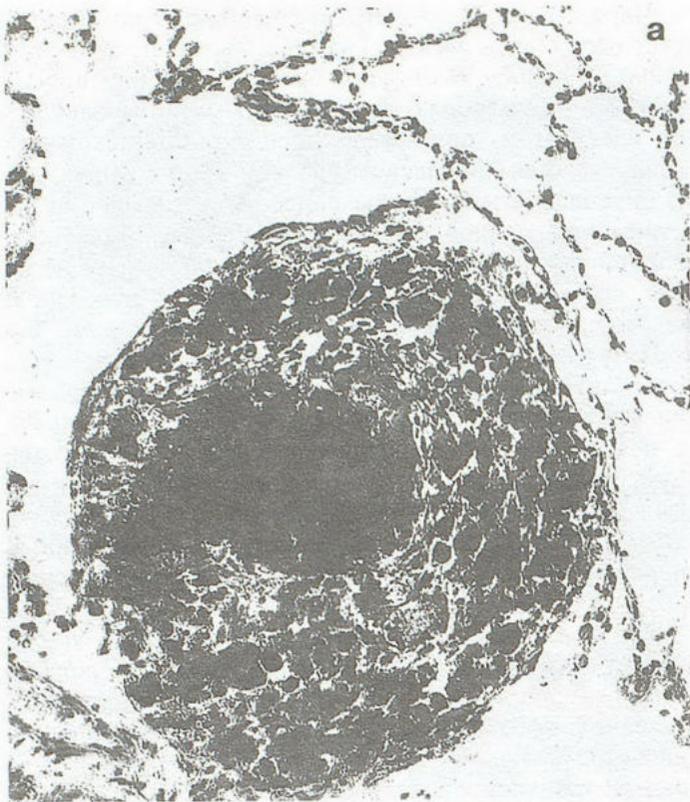


Рис.2. Гранулема рассасывания инородных тел: скопления пылевых частиц (а); папиллярные разрастания слизистой бронха, продуктивные гранулематозные изменения (б); гранулема с очагом фиброизирования (в); участки склероза в перибронхиальной ткани (г). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 120$.

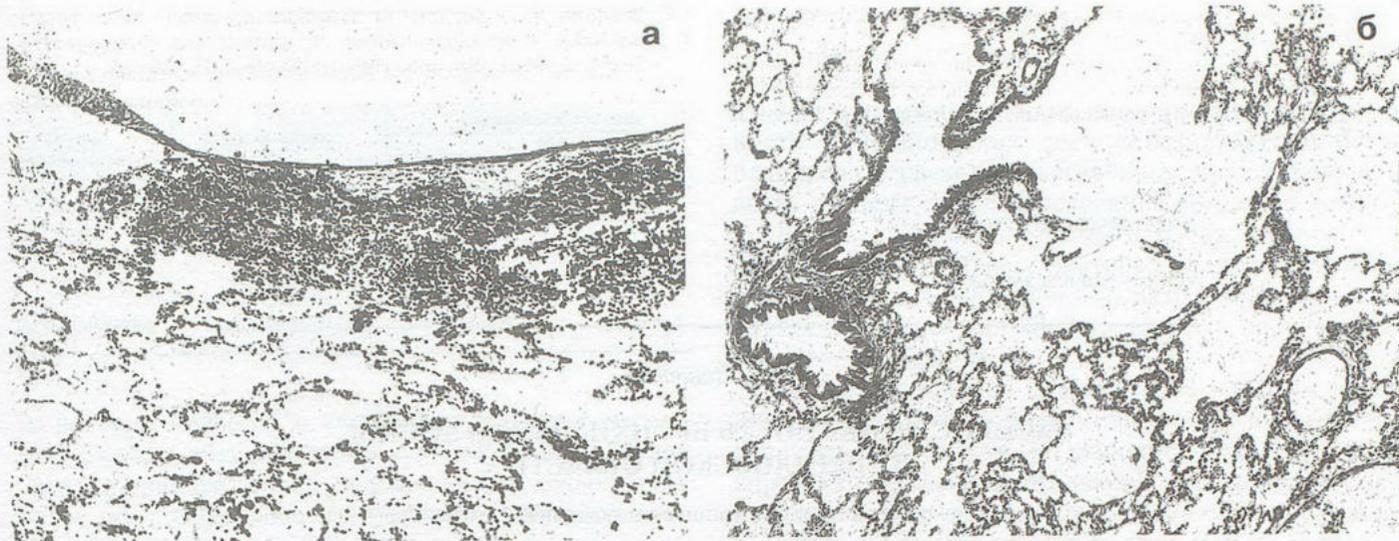


Рис.3. Атрофический бронхит (а); центриацинарная эмфизема (б). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 10$.

расширенные альвеолы (рис.4,б). Таким образом, через год после попадания в легкие пыли проявления воспалительной реакции стихали и преобладали склеротические изменения вокруг бронхов и сосудов. Кроме того, формировались единичные бронхоэктазы и развивалась центриацинарная эмфизема. Изменения в бронхах приобретали характер атрофического бронхита.

Заключение

Однократное интратрахеальное введение мелкодисперсной неорганической пыли приводило к повреждению воздухоносных путей и паренхимы легких. Реакция этих структур на введение пыли характеризовалась несколькими последовательными стадиями развития. Особенности каждой из этих стадий определялись как токсическим влиянием пыли, так и выраженностью защитных реакций организма. В ранние сроки преобладали язвенно-деструктивные повреждения бронхов и бронхиол, в респираторном отделе легких выявлялись признаки бронхопневмонии, очаги дистелектаза и острого вздутия в субплевральных участках. Количество пылевых частиц в перибронхиальной и альвеолярной зонах было значительным. Характерно раннее (на 7-й и особенно на 14-й день) развитие гранулематозного процесса с постепенным формированием гранул инородных тел. К 30-му дню наблюдалась хронизация воспалительного процесса: в бронхах развивались хронический катаральный бронхит с эпителизацией зон деструкции, перибронхит и умеренно выраженный периваскулярный склероз, значительно уменьшались воспалительная инфильтрация, отек, количество гранул. В этот период происходило формирование ретенционных бронхоэктазий, расширение бронхиол, острое вздутие альвеол. Отчетливо наблюдался про-

цесс очищения легочной ткани от пылевых частиц. Удаление мелкодисперсной пыли осуществлялось при участии альвеолярных и интерстициальных макрофагов, некоторое увеличение их накопления отмечалось и в перибронхиальной лимфоидной ткани. Крупные частицы пыли удалялись, по-видимому, при участии кашлевого рефлекса. Через 3 и 6 мес, несмотря на выраженное очищение легочной ткани от пылевых частиц, признаки хронического бронхита с преобладанием лимфоидной инфильтрации и перестройки поверхностного эпителия прогрессировали — отмечалась гиперплазия бокаловидных клеток, местами эпителий был атрофичен, встречались мелкие поверхностные эрозии и участки перибронхиального склероза. Паренхиматозная часть легкого перестроена по типу центриацинарной эмфиземы. Через год, несмотря на значительное очищение легких от пыли, сохранялись нерегулярные единичные участки с мелкими пылевыми частицами и единичными макрофагальными гранулами; формировались атрофический бронхит, перибронхиальный и периваскулярный склероз и центриацинарная эмфизема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brichet A., Salez F., Lamblin C., Wallaert B. Coal workers' pneumoconiosis and silicosis. Occupational lung disorders: Eur. Respir. Monograph. 1999; chap. 7: 136-157.
2. Broser M., Zhang Y., Aston C. et al. Elevated interleukin-8 in the alveolitis of individuals with asbestos exposure. Intern. Arch. Occup. Environ. Hlth 1996; 68 (3): 109-114.
3. Dalal N.S., Newman J., Pack D. et al. Hydroxyl radical generation by coal mine dust: possible implication to coal workers' pneumoconiosis (CWP). Free Radic. Biol. Med. 1995; 18 (1): 11-20.
4. Guo W.X., Li G.H., Zheng S.Q., Lin Z.N. Effects of silica on serum phospholipid, lipid peroxide and morphological characteristics of rat lung. Biomed. Environ. Sci. 1995; 8 (3): 169-175.
5. Hesterberg T.W., Müller W.C., Thevenaz P., Anderson R. Chronic inhalation studies of man-made vitreous fibres: charac-

terization of fibres in the exposure aerosol and lungs. *Ann. Occup. Hyg.* 1995; 39 (5): 637-653.

6. *Lemaire I.* Characterization of the bronchoalveolar cellular response in experimental asbestosis. Different reactions depending on the fibrogenic potential. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (1): 144-149.

7. *Williams A.O., Saffiotti U.* Transforming growth factor beta 1, ras and p53 in silica-induced fibrogenesis and carcinogenesis. *Scand. J. Work, Environ. Hlth* 1995; suppl. 21: 30-34.

Поступила 29.05.2000

© ЛЕЩЕНКО И.В., 2001

УДК 616.248-036.2(470.54)

И.В.Лещенко

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

BRONCHIAL ASTHMA PREVALENCE AT SVERDLOVSK REGION

I.V.Leshchenko

Summary

The aim: to reveal bronchial asthma (BA) spread on the basis of different risk factors for the disease and of regional features, to develop an algorithm for determination of BA prevalence at a large industrial region. We asked 2045 citizens using the random method and the verifying questionnaire *ECRHS*. Answers were given by 1572 (76.9%) respondents, their mean age was 40.1 ± 0.3 years, 837 females were among them. Air pollutants (NO_2 , SO_2 , CO) concentrations were detected. Bronchial hyperreactivity (BHR) and bronchial obstruction (BO) were estimated in 288 subjects. The most typical asthma-like symptom was "loaded or sibilant breathing during the last year" (31.3% of the positive answers). A dependence of asthma-like symptoms frequency on the air pollutants concentration and nose allergic diseases was determined. BO and BHR were revealed in 14.3% of the cases. The BA spread at the large industrial region was 6.2% in total (6.9% for males and 5.5% for females). An optimized method for BA prevalence detection at a large industrial region was developed.

Резюме

Цель исследования: выявить распространенность бронхиальной астмы (БА) с учетом различных факторов риска заболевания и региональных особенностей, разработать алгоритм определения распространенности БА в крупном промышленном регионе. Методом случайной выборки, используя проверочный опросник *ECRHS*, проведено анкетирование 2045 городских жителей. На вопросы анкеты ответили 1572 человека (76,9%), средний возраст $40,1 \pm 0,3$ года, женщин было 837. Определяли концентрацию аэро-поллютантов (NO_2 , SO_2 , CO). У 288 (18,3%) пациентов оценивали гиперреактивность бронхов (ГРБ) и бронхиальную обструкцию (БО). Наиболее типичным астмаподобным симптомом у респондентов является "затрудненное или свистящее дыхание в течение последнего года" (31,3% положительных ответов). Установлена зависимость частоты астмаподобных симптомов от концентрации аэрополлютантов и аллергических заболеваний носа. БО и ГРБ выявлены у 14,3% респондентов. Распространенность БА составляет в крупном промышленном регионе 6,2%, среди мужчин 6,9%, среди женщин 5,5%. Разработан оптимизированный метод определения распространенности БА в крупном промышленном регионе.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) чрезвычайно варьирует в странах и регионах и составляет в различных популяциях от 0 до 24% [2,8]. Необходимо проведение эпидемиологических исследований с учетом региональных особенностей, основанных на рекомендациях Европейского респираторного и Американского торакального обществ. В России имеются единичные исследования по изучению распространенности БА среди взрослого населения [1].

При эпидемиологических исследованиях применяется определение "имеющаяся астма" [11]. Определение "имеющаяся астма", как наличие комплекса симптомов болезни в течение последнего года, ассоциированного с гиперреактивностью дыхательных путей, является наиболее полезным, поскольку позволяет выделить группу лиц с клинически значимой БА [8].

Свердловская область — это крупный промышленный регион с населением более 4,6 млн человек,