

Б.Т.Величковский

Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли

Российский государственный медицинский университет, Москва

B.T.Velichkovsky

Pathogenic classification of occupational respiratory diseases caused by exposure of fibrogenic dust

История вопроса

Впервые классификация заболевания, возникающего под воздействием фиброгенной пыли, была принята в 1930 г. на 1-й Международной конференции по силикозу. В ней на основании рентгенологических изменений в легких и степени нарушения функции дыхания были выделены 3 стадии развития этого заболевания. В 1958 г. Международная организация труда (МОТ) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представили Международную классификацию стойких рентгеновских затемнений в легочных полях, вызываемых вдыханием минеральных пылей (*International classification of persistent radiological opacities in the inhalation of mineral dusts*). С тех пор она несколько раз дополнялась и пересматривалась, последний раз в 1980 году. Каждая новая редакция классификации содержала изменения, основанные на международном опыте использования ее предыдущей версии. Но принцип построения классификации оставался неизменным, основываясь на характеристике обзорных передних рентгеновских снимков грудной клетки. Классификация не определяет патологии пациента, не принимает во внимание его работоспособность и не фиксирует стадию заболевания, при которой должны выплачиваться компенсации. Все эти вопросы должны решаться национальными законодательствами с учетом местных особенностей. Классификация МОД / ВОЗ предназначена для унификации клинико-рентгенологических и эпидемиологических исследований. Условием ее применения является использование набора из 22 стандартных рентгеновских снимков, поставляемого МОД.

Кроме классификации МОД / ВОЗ, пневмокониозы выделены в Международной классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ). В последнем по времени 10-м пересмотре МКБ (1992 г.) в ней значатся 4 вида пневмокониозов, а также пневмокониоз, осложненный туберкулезом:

- J160 – пневмокониоз угольщиков (антракосиликоз, антракоз, легкое угольщика);
- J161 – пневмокониоз, вызванный асбестом (асбестоз);

- J162 – пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей кремний (силикоз, талькоз);
- J163 – пневмокониоз, вызванный другой неорганической пылью (алюминоз, бокситовый фиброз, бериллиоз, графитовый фиброз, сидероз, станиоз);
- J165 – пневмокониоз, связанный с туберкулезом, классифицированным в рубриках A15-A16.

В СССР классификации пневмокониозов были приняты в 1958 г. и 1976 г. [1, 2]. Они основывались главным образом на этиологическом принципе. В классификации 1976 г. в зависимости от вида вдыхаемой пыли выделялось 6 групп пневмокониозов:

- 1) силикоз – от пыли кремнезема;
- 2) силикатозы – от пыли многочисленных разновидностей силикатов;
- 3) карбокониозы – от углеродсодержащей пыли;
- 4) металлокониозы – от любых видов металлической пыли;
- 5) пневмокониозы от органической пыли;
- 6) пневмокониозы от смешанных видов пыли.

При этом в некоторые группы пневмокониозов оказались включенными заболевания, неоднородные по характеру развития патологического процесса. Например, к металлокониозам был отнесен бериллиоз – гиперчувствительный пневмонит, отличающийся тяжелым течением, и пневмокониозы от рентгеноконтрастных видов пыли (сидероз, баритоз и др.), которые, напротив, характеризуются благоприятным течением. В итоге эти классификации в большей мере оказались полезными для гигиенистов, чем для клинических врачей.

Как результат естественного противодействия клиницистов, в 1996 г. в РФ была принята новая классификация пневмокониозов, в основу которой положен не состав вдыхаемой пыли, а эффект ее воздействия и выделены не 6, как раньше, а всего 3 группы пневмокониозов:

- 1) пневмокониозы, вызванные воздействием высоко- и умеренно-фиброгенной пыли, имеющие склонность к прогрессированию фиброзного процесса и осложнению туберкулезной инфекцией;

- 2) пневмокониозы, сформировавшиеся под воздействием слабофиброгенной пыли, которым свойственны умеренно выраженный фиброз, доброкачественное и мало прогрессирующее течение, нередко осложняющееся неспецифической инфекцией и хроническим бронхитом, что главным образом и определяет тяжесть состояния больных;
- 3) пневмокониозы, развившиеся под воздействием аэрозолей токсико-аллергического действия, при которых распространенный интерстициальный и / или гранулематозный процесс в легких отличается своеобразными клиническими проявлениями. В их основе лежит иммунопатологическое состояние, клинически характеризующееся на начальных стадиях картиной хронического бронхо-бронхиолита, альвеолита прогрессирующего течения с исходом диффузного пневмофиброза [2, 3].

Однако выделение в классификации всего 3 градаций пневмокониозов заставило объединить в общую группу все заболевания, вызываемые вдыханием однотипных минералов, например силикатов, в другом – наоборот, такие далекие по своим этиологическим характеристикам аэрозоли, как органические и неорганические виды пыли. В прежние времена, когда заболевания от воздействия органической пыли не были внесены в отечественный список профессиональных болезней, включение их в число пневмокониозов давало возможность установить профессиональную инвалидность лиц, заболевших на производстве экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). Теперь это недоразумение устранено, поэтому искусственное объединение профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием неорганических и органических аэрозолей, потеряло смысл. В МКБ они относятся не к пневмокониозам, а к самостоятельному подклассу "Болезни дыхательных путей, вызванные специфической органической пылью" (код J166-J167). Из-за этой путаницы в современных отечественных руководствах по пульмонологии, например, в изданном в 2008 г. руководстве "Респираторная медицина", гиперчувствительные пневмониты описываются и в главе "Пневмокониозы от аэрозолей токсико-аллергического действия" и в отдельной специальной главе "Гиперчувствительный пневмонит".

Не менее неудачным оказалось отнесение к одной группе пневмокониозов от вдыхания любых силикатов. По расчетам акад. *А.Е.Ферсмана* [4], силикаты составляют более 75 % земной коры. Они представляют собой самую многочисленную и наиболее разнообразную группу минералов. Попытка втиснуть вызываемые ими патологические изменения в одну группу пневмокониозов извратила представление о таком серьезном заболевании, как асбестоз. Он включен в группу пневмокониозов, которым свойственно доброкачественное и мало прогрессирующее течение, и тут же упоминается раннее возникновение гипоксемии – наиболее тяжелой формы дыхательной недостаточности, не говоря уже о канцерогенных свойствах асбестовых волокон. Ко-

нечно, в отношении отечественного хризотил-асбеста предпринята агрессивная попытка вытеснения его с мировых рынков сбыта международными компаниями, производящими химические искусственные волокна. Оружием в этой борьбе служит преувеличенное представление об опасности вдыхания асбестовых волокон. Но "маскировка" путем включения асбеста в группу пневмокониозов, которым свойственно доброкачественное течение, не решает, а лишь запутывает проблему. Как бы то ни было, выделение в классификации только 3 видов пневмокониозов сделало ее чрезмерно размытой по клиническим проявлениям и практически трудно применимой.

Патогенез

Для исследователей, изучающих патогенез пылевых заболеваний, долгие годы неразрешимым оставался вопрос, каким образом мелкодисперсные практически нерастворимые пылевые частицы, не оказывающие ни механического, ни токсического действия, пагубно влияют на органы дыхания? Почему, например, кремнезем, относящийся к наиболее устойчивой и химически инертной части земной коры, вызывает развитие одного из самых тяжелых профессиональных заболеваний легких?

В настоящее время этот парадокс получил свое объяснение. Установлено, что все разнообразие патологических изменений, вызываемых в легких фиброгенной пылью, обусловлено гибелью альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в результате образования в ходе фагоцитоза избыточного количества активных форм кислорода и оксида азота [5–8].

Хронический окислительный стресс – центральное звено развития пылевой патологии

В ходе эволюции легкие приспособились к борьбе с возбудителями инфекции дыхательных путей и в меньшей степени оказались подготовленными к воздействию пыли. При контакте возбудителя инфекции, иммунного комплекса или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода, что это явление получило название "дыхательного взрыва" [9]. При активации макрофагов частицами кварца потребление кислорода увеличивается в 4 раза, частицами угольной пыли или диоксида титана – в 1,5 раза [10]. Практически весь дополнительно поглощенный кислород не используется ни на энергетические, ни на пластические нужды клетки. Особая ферментная система фагоцитов – NADPH-оксидаза, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки – активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал и пероксид водорода) [11–15]. В бактерицидной защите органов дыхания принимает участие и оксид азота (NO). NO· – газ, обладающий свойствами свободного радикала, благодаря непарному электрону на внешней орбитали молекулы. Он

синтезируется фагоцитами из аминокислоты аргинина ферментом NO-синтазой [16–19].

Таким образом, первичный ответ организма на действие пылевого аэрозоля стереотипен и заключается в мобилизации неспецифических бактерицидных систем фагоцитов, которые активируются при контакте поверхности пылинки с клеточной мембраной [20].

Если пылевые частицы подобно асбесту содержат в пограничном слое ионы переходных металлов (главным образом железа), то на таких каталитических центрах может произойти вторичная трансформации образовавшихся свободных радикалов [21]. При этом возникает наиболее агрессивный из всех свободных радикалов — гидроксильный радикал OH^{\cdot} , который запускает цепную реакцию перекисного окисления липидов клеточных мембран и может вызвать окислительную модификацию молекул РНК и ДНК [22–24].

В клетке, поглотившей пылевые частицы (кониофаге), параллельно идут 2 процесса: генерация бактерицидных радикалов и работа молекулярных насосов, восстанавливающих ее ионное и осмотическое равновесие. По этой причине происходит ускоренное расходование энергетической "валюты" — аденозинтрифосфата (АТФ), и в клетке развивается энергодефицитное состояние. Переключение энергетического метаболизма с аэробного на анаэробный тип только временно задерживает возникновение дефицита энергии. Фагоцит продолжает активно продуцировать средства своей бактерицидной защиты — свободные радикалы. Для большинства микробных, вирусных или грибковых возбудителей они губительны [25, 26]. Однако пылевая частица к ним не чувствительна. Эволюционно выработанный стандартный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов не дает эффекта, дефицит энергии возрастает, происходит повреждение митохондрий. При высокой концентрации и / или длительном воздействии пыли ситуация становится опасной как для кониофага, так и для окружающих тканей [27].

При фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли механизм гибели кониофага иной. Клетка, поглотившая большое количество частиц, длительное время остается жизнеспособной и подвижной, увеличивается в объеме. Происходит типичная "рабочая" гипертрофия кониофага на внутриклеточном уровне. Гипертрофированные кониофаги, естественно, нуждаются в потреблении повышенного количества кислорода. Однако с увеличением размеров клетки отношение площади ее поверхности к объему прогрессивно снижается, поскольку масса клетки возрастает пропорционально кубу, а поверхность — квадрату линейных размеров. Потребление кислорода на единицу массы уменьшается, нарушается режим работы митохондрий, кониофаг гибнет [27].

Таким образом, служит ли причиной гибели кониофага энергодефицитное состояние или внутриклеточная гипоксия — происходит развитие асептического воспаления, в становлении которого участвуют как продукты активации фагоцита, так и продукты

его распада [28–30]. Воспалительный отек в силу гравитационного давления всегда наиболее выражен в средних и нижних полях легких. Здесь со временем и происходит преимущественное формирование диффузных склеротических изменений [20, 31, 32].

Полученные данные позволяют сделать важное, с нашей точки зрения, заключение: безвредной пыли нет. Гибель кониофага может произойти под влиянием любых нерастворимых пылевых частиц — необходимыми условиями для этого являются запыленность воздуха различного уровня и различная длительность пребывания в запыленной атмосфере.

Мобилизация адаптационных процессов

Сигналом для начала адаптационных преобразований является дефицит энергии, возникающий в кониофаге. Он служит отправной точкой развития долговременной адаптации [33]. Указанный процесс происходит путем активации генетического аппарата клетки. Об этом можно судить по увеличению содержания в легочной ткани ДНК и РНК, что уже давно было показано в исследованиях *И.В.Павловой* [34] и *Л.И.Слуцкого* [35]. Стимуляция генетического аппарата клетки, прежде всего, преследует цель ликвидации в ней недостатка макроэргов путем образования новых и увеличения размеров существующих митохондрий. Кроме того, новая популяция митохондрий, образующаяся в условиях хронической гипоксии, работает в более эффективном режиме окислительного фосфорилирования. В результате повышается синтез АТФ на единицу массы клетки [11–13].

Возрастающая потребность в энергии, как известно, наиболее успешно восполняется за счет окисления самых высокоэнергетических соединений — свободных жирных кислот. В связи с этим кониофаги усиленно поглощают липиды из крови, протекающей через легочные капилляры. Одновременно в клетке возрастает активность внутриклеточных липаз. В итоге в ней увеличивается концентрация свободных жирных кислот. Существует четкая взаимосвязь между степенью агрессивности пыли и абсолютным и относительным увеличением содержания липидов в органах дыхания. Поэтому показатель накопления липидов в легочной ткани служит одним из ранних и информативных критериев при гигиеническом обосновании предельно допустимой концентрации фиброгенной пыли в эксперименте [36, 37]. С клинических позиций важен факт повышения концентрации свободных жирных кислот и кетоновых тел в крови горнорабочих, не имеющих пылевой патологии, но длительно подвергающихся воздействию кремнеземсодержащей пыли. По указанному признаку могут быть сформированы группы повышенного риска, нуждающиеся в первоочередных профилактических инженерных, организационных и медико-биологических мероприятиях [38].

Второе направление адаптационных процессов заключается в генетически обусловленном повышении в кониофагах синтеза антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, миелопероксидазы,

глутатионпероксидазы) и низкомолекулярных антиоксидантных соединений (глутатиона, убихинона, мочевой кислоты и др.). Следствием активации генетического аппарата кониофагов является также синтез в них биологически активных метаболитов арахидоновой кислоты — эйкозаноидов. Один из них — лейкотриен ЛТВ₄ — является мощным хемотактантом, способствующим переходу лейкоцитов из кровяного русла в легочную ткань, а затем к месту отложения пылевых частиц. В механизме самоподдержания лейкоцитарной инфильтрации принимают участие также синтезируемые кониофагами интерлейкины (IL), в частности, два колонистимулирующих фактора роста (КСФ). М-КСФ усиливает пролиферацию местных, а также костномозговых макрофагов, а Г-КСФ — костномозговую пролиферацию гранулоцитов. Оба КСФ, действуя в различных сочетаниях, обеспечивают оптимальное на каждый момент образование фагоцитирующих клеток [20, 30]. В результате указанных адаптационных процессов происходит повышение энергетического и антиоксидантного потенциала фагоцитов и жизнеспособность их увеличивается. Мобилизация в органы дыхания дополнительного количества фагоцитирующих клеток улучшает процессы самоочистки легких от фиброгенной пыли [28, 39]. Наступает период долговременной адаптации, продолжительность которого в настоящее время в России, к сожалению, не превышает обычно 10–15 лет [1, 2, 40, 41]. За это время в легких накапливается пылевое депо, вызывающее генерацию активных форм кислорода и азота в количестве, превышающих "емкость" антиоксидантной защиты организма [7, 42].

Значение физико-химических свойств пылевых частиц

Фиброгенная пыль способна в разной степени стимулировать фагоциты и вызывать образование активных форм кислорода (АФК) и NO^{*}. Интенсивность этого процесса зависит от дисперсности и концентрации пыли во вдыхаемом воздухе, а также свойств поверхности частиц, определяемых химическим составом и молекулярным строением вещества. Особенности поверхности обуславливают тип взаимодействия пылевой частицы с клеточной мембраной [43–45]. Контакт может осуществляться за счет неспецифических дисперсионных сил, возникающих в результате флуктуации электронной плотности на поверхности частицы. Это наиболее слабый, но универсальный тип притяжения, присущий в той или иной степени любой пылинке. Более сильным является гидрофобное взаимодействие, прижимающее плохо смачиваемую тканевой жидкостью пылевую частицу к поверхности макрофага [46]. Пылевые частицы, характеризующиеся указанными видами взаимодействия, вызывают наиболее физиологичную медленную активацию фагоцитов, которые длительное время сохраняют жизнеспособность и адекватно отвечают на дополнительный стимул [47]. К типичным и распространенным аэрозолям этого рода относится пыль ископаемых углей, углеродных волокон, а также частицы веществ, обла-

дающих совершенной внутренней симметрией: углеродных фуллеренов (имеющих наноразмеры), алмаза, эльбора.

Самый частый вид взаимодействия — электростатическое связывание. Оно обусловлено неравномерным распределением электронной плотности на поверхности излома, создающим суммарный, эффективный заряд частицы [46]. Чем выше дзета-потенциал такой пылинки, тем больше ее способность активировать фагоциты. Участки электростатического связывания на поверхности клетки универсальны для всех подобных видов пыли. Ими служат, вероятнее всего, фосфолипиды клеточных мембран. Активация фагоцитов, пропорциональная величине дзета-потенциала, характерна, прежде всего, для горных пород, не содержащих кремнезема [43].

Особый тип взаимодействия присущ пыли кристаллического диоксида силиция (кремнезема) — кварца, кристобалита и др. На поверхности кремнезема в водной среде возникают химические структуры (силанольные группы), способные к образованию водородных связей [46]. Поэтому наиболее вероятными участками связывания для кремнеземосодержащей пыли выступают белковые структуры клеточной мембраны — клеточные рецепторы. Пыль кремнезема вызывает быструю и сильную активацию фагоцитов, обуславливающую ее высокую цитотоксичность и фиброгенность [20, 22, 43].

Активация фагоцитов волокнами асбеста и другими видами пыли, имеющими на поверхности каталитические центры, отличается как динамикой процесса, так и составом свободных радикалов в окружении частицы [8, 39, 48, 49]. В итоге действие пыли кварца на организм опосредовано супероксидным анион-радикалом, пероксидом водорода и пероксинитритом [24, 50]. Они, особенно H₂O₂, вызывают окислительную модификацию белковых молекул [51]. Влияние волокон асбеста связано, прежде всего, с образованием гидроксильного радикала и продуктов перекисного окисления липидов [24, 52]. Что касается пыли горных пород, содержащих менее 10 % кварца, то их воздействие также обусловлено супероксидным анион-радикалом, пероксидом водорода и пероксинитритом, но в концентрациях в ≥ 2 раз низких, чем при контакте с пылью кварца той же дисперсности. В гибели кониофагов, подвергающихся воздействию угольной пыли, контактная активация макрофагов и образующиеся при этом свободные радикалы играют еще меньшую роль [20].

При любом характере взаимодействия пылевых частиц с клеточной мембраной для активации фагоцита требуется одновременное многоточечное связывание [53]. Поэтому уровень активации фагоцитов зависит не только от свойств поверхности, но и от дисперсности аэрозолей. Чем выше дисперсность пылевых частиц, тем большее количество мест связывания на поверхности фагоцита занимает весовая единица пыли и, следовательно, тем в большей мере выражен ее активирующий потенциал. Поэтому особенно высокой активирующей способностью отличаются аэрозоли конденсации.

Иммунологические механизмы развития

Преобладание в легочной ткани узелковых или интерстициальных фиброзных изменений определяется иммунологическими механизмами, задействованными в развитии пылевой патологии. Иммунология клинического и экспериментального пневмокониоза изучена весьма подробно [54–56]. Многократно показано, что при этом в организме происходит образование аутоантигенов. Факт этот давно установлен. Однако до последнего времени дискутировался вопрос о том, каким образом фиброгенная пыль вызывает их возникновение. Хорошо известно об образовании в легких специфического аутоантигена при вдыхании бериллийсодержащих пылевых частиц. В этом случае в состав аутоантигена входит растворимый ион бериллия, который, как гаптен, изменяет антигенную структуру белковой молекулы [57]. Но способность фиброгенной пыли вызывать образование аутоантигенов обусловлена не только этим механизмом.

Протекающие в легких под влиянием фиброгенной пыли радикальные процессы обуславливают окисление белков, нуклеиновых кислот, липопротеидов. Окислительные превращения эндогенных макромолекул усиливают их ферментативное переваривание. Это ведет к исчезновению некоторых нормальных антигенных детерминант ткани. Так, при развитии экспериментального силикоза исчезает несколько антигенных детерминант, присущих здоровой легочной ткани. Однако при этом развивается и другой процесс. У части окисленных эндогенных макромолекул изменяются их антигенные свойства, что ведет к возникновению новых, патологических детерминант ткани. Такие окисленные макромолекулы становятся аутоантигенами и вызывают развитие аутоиммунного ответа.

Как показала *О.Г.Алексеева* [28, 54] при развитии экспериментального силикоза, асбестоза и бериллиоза часть нормальных антигенов легких замещается новым антигеном, общим для всех 3 разновидностей пневмокониоза. Общий аутоантиген возникает рано, еще до развития фиброза легких. Поэтому его, по-видимому, можно было бы использовать как критерий формирования групп повышенного риска развития пылевой патологии из лиц, работающих в условиях запыленности воздуха рабочей зоны. Позднее выявляются аутоантигены, специфичные для каждого из этих 3 пневмокониозов.

Возникновение аутоантигенов, специфичных либо для силикоза, либо для асбестоза, обусловлено различием активных форм кислорода и азота, характерных для каждого из данных видов пыли. Так, при воздействии кварцевой пыли в легочной ткани накапливается перекись водорода, обуславливающая окислительную модификацию, прежде всего, белковых макромолекул, а при наличии в воздухе волокон асбеста – гидроксильный радикал и продуктов перекисного окисления липидов, вызывающих окислительную модификацию преимущественно ДНК [58, 59].

Классификация пневмокониозов

Результаты, достигнутые в изучении молекулярных и клеточных механизмов развития пылевой патологии, позволяют в настоящее время сформировать патогенетическую классификацию пневмокониозов. С учетом особенностей этиологического фактора, клинико-рентгенологических, морфологических, аутоиммунных, мутагенных и других патофизиологических механизмов развития заболевания, а также прогноза течения патологического процесса выделено 5 групп профессиональных пылевых патологий органов дыхания.

Первую группу представляет силикоз – пневмокониоз, вызываемый пылью кварца и других кристаллических тетраэдрических разновидностей диоксида кремния – кремнезема. Эта пыль характеризуется высокой цитотоксичностью, поэтому в значительной мере выводится из органов дыхания по лимфатической системе легких. На пути лимфогенного выведения пылевых частиц и развиваются периваскулярный и перибронхиальный фиброз, особенно в средних и нижнемедиальных отделах легких, утолщается междолевая плевра, а также расширяются корни легких. Наиболее характерным рентгенологическим признаком силикоза является силикотический узелок. Тени отдельных узелков имеют неправильно округлую форму и размеры до 4 мм в диаметре [60].

По своей патогенетической сущности силикоз представляет собой аутоиммунный гранулематоз, для которого типично развитие гиперчувствительности замедленного типа и формирование эпителиоидно-клеточных гранулем. В их состав входят лимфоциты, альвеолярные макрофаги, трансформирующиеся из них эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова–Ланганса. Со временем гранулемы превращаются в фиброзные узелки с последующим гиалинозом и / или кальцификацией [32].

Клиническая симптоматика при неосложненном силикозе длительное время может быть очень скудной, не соответствующей рентгенологическим изменениям. Вместе с тем силикозу свойственна повышенная частота осложнения туберкулезом легких, по-видимому, обусловленная иммунологическими особенностями процесса.

Узелковая форма силикоза особенно быстро возникает при отягчающих обстоятельствах. К их числу относятся: высокая запыленность воздуха рабочей зоны, высокое содержание в пыли кристаллического диоксида силиция (кремнезема), относительно повышенное количество ионов двухвалентного железа в пограничном слое пылевой частицы (как в европейском стандарте пыли кварца DQ 12). Имеет значение и состояние организма горнорабочих, в частности гипоксия, возникающая в связи с высокогорным расположением горнодобывающего предприятия, или перегрев в глубоких выработках.

Силикотический узелок – не единственное проявление аутоиммунных изменений у таких больных. Выдающийся отечественный терапевт, акад. РАМН

Е. М. Тареев отметил повышенную частоту развития такой формы коллагеноза, как склеродермия, у больных силикозом [61]. Достоверно установлено, что под воздействием пыли кремнезема в редких, в казуистических случаях возможно развитие даже такого типичного заболевания аллергической природы, как бронхиальная астма (БА) [62].

Процесс свободно-радикального окисления не только лежит в основе появления у больных силикозом изменений, свойственных большим коллагенозам и БА. Он является причиной канцерогенности кварцевой пыли. Международное бюро по изучению рака еще 10 лет назад приняло решение: "Существуют достаточные доказательства канцерогенности для людей кристаллического кремния в форме кварца или кристобалита, вдыхаемых из профессиональных источников" [63].

Силикоз наблюдается у рабочих горнорудной, машиностроительной, металлургической и других отраслей промышленности, которые подвергаются воздействию минеральной пыли, содержащей более 10 % свободного кристаллического кремнезема (кварца). У шахтеров некоторых угольных бассейнов возможно развитие антракосиликоза. Профессии, связанные с воздействием большого количества вновь образованной пыли кристаллического кремнезема и представляющие наибольшую опасность возникновения силикоза, в частности профессия пескоструйщика, сейчас запрещены. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны большинства предприятий существенно снижена. Указанные положительные сдвиги привели к понижению уровня кониозоопасности таких предприятий, и, хотя степень фиброгенности пыли кристаллического кремнезема осталась прежней, видоизменились формы силикоза, его течение, характер и тяжесть осложнений. В настоящее время преобладающими стали не конгломеративные и узелковые изменения, а интерстициальная, диффузно-склеротическая форма заболевания, отличающаяся меньшей склонностью к прогрессированию и реже осложняющаяся туберкулезом. Вместе с тем сохранилась опасность возникновения т. н. "позднего силикоза" у лиц, оставивших "пылевую" профессию [64, 65].

Диффузно-склеротическую форму имеет также силикоз, развивающийся под воздействием аэрозолей конденсации диоксида кремния при электротермической плавке кристаллического кремния и кремнистых ферросплавов. Меньший уровень кониозоопасности этих производств обусловлен не только относительно низким содержанием пыли в воздухе рабочей зоны, в настоящее время обычно не превышающим 3–5 мг/м³, но и повышенной растворимостью субмикроскопических пылевых частиц, а, следовательно, большей скоростью выведения их из органов дыхания [20].

Вторую группу представляет антракоз, вызываемый пылью ископаемых углей. Кониозоопасность каменноугольной пыли тем более выражена, чем выше в ней содержание летучих веществ и меньше степень метаморфизма. При добыче угля с высоким

содержанием углерода (антрацит) опасность возникновения антракоза возрастает. Но и в этом случае формируются преимущественно диффузные склеротические изменения в нижних и средних отделах легких. Для угольных аэрозолей типичным также является возникновение профессионального пылевого обструктивного бронхита. Сроки появления и преобладающая форма патологического процесса зависят главным образом от уровня запыленности воздуха рабочей зоны: чем больше концентрация пыли, тем вероятнее развитие в легких антракоза, а не пылевого бронхита [66]. Гипоксемия возникает у таких больных только при далеко зашедшем процессе и может быть компенсирована длительной оксигенотерапией. Иммунологические нарушения при неосложненном антракозе незначительны. Воздействию пыли ископаемых углей в большей мере свойственно изменение местного иммунитета в трахеобронхиальном дереве – вначале усиленная продукция, а затем угнетение синтеза иммуноглобулина А.

Антракоз развивается у горнорабочих очистных забоев угольных шахт, у рабочих углеобогатительных фабрик, заводов угольных электродов и коксовых батарей, а также в производстве графита, технического углерода (сажи), в подготовительных цехах заводов резинотехнических изделий. При получении и использовании технического углерода реальна опасность развития не только пневмокониоза, но и профессионального рака под влиянием бенз(а)пирена, адсорбирующегося на поверхности сажевых частиц. В производстве угольных электродов пыль одной группы исходных материалов – угольного и нефтяного пека – особенно высоко канцерогенна в связи с повышенным количеством бенз(а)пирена. Она отличается даже большей фиброгенностью, чем пыль антрацита, причина которой пока не выяснена.

В случае если пневмокониоз, вызванный воздействием угольной пыли, сочетается с ревматоидным артритом, иммунологическая характеристика и клиническое течение заболевания резко меняются. Подобный сочетанный патологический процесс получил название синдрома Каплана, по имени автора, который впервые описал его в 1955 г., – *A. Caplan* [67]. В рентгенологической классификации МОТ / ВОЗ упоминаются затемнения, характерные для "ревматоидного пневмокониоза". Однако в МКБ 10-го пересмотра указанный синдром не признается пневмокониозом.

Низкой цитотоксичностью и фиброгенностью обладают аэрозоли веществ с полностью симметричной кристаллической решеткой. К их числу относится такая аллотропическая модификация углерода, как алмаз. На поверхности разлома алмаза отсутствуют делокализованные электроны, поэтому пылевая частица может взаимодействовать с клеточной мембраной фагоцитов только за счет неспецифических дисперсионных сил, что и определяет ее относительную биологическую инертность. У графита и нитрата бора на поверхности разлома делокализован один из 4 электронов, поэтому их пыль уже более цитотоксична и фиброгенна. Следовательно, при

переходе одной аллотропической модификации в другую усиление биологической агрессивности пылевых частиц обусловлено появлением на их поверхности делаколизированных электродов [20].

К третьей группе относятся асбестоз и пневмокониозы от воздействия других видов пыли, способных к трансформации свободных радикалов на каталитических центрах поверхности частиц, в частности дым оксида цинка [68]. По своей патогенетической сущности такой пневмокониоз представляет собой экзогенный фиброзирующий альвеолит (ЭФА), приводящий к развитию сотового легкого и ранней, прогрессирующей гипоксемии. Характерны также ранние клинические проявления хронического бронхита в дорентгенологический период. Рано происходит повышение общего легочного сопротивления, увеличение давления в легочной артерии и формирование легочного сердца. Гипоксемия у таких больных не может быть компенсирована длительной оксигенотерапией, т. к. приводит к повышению образования радикала HO^* , ухудшению прогноза и ускорению летального исхода. Следует особо подчеркнуть, что подобные свойства типичны только для свободных волокон асбеста. Пылевые частицы асботехнических изделий, поверхность которых экранирована тем или иным связующим веществом, практически лишены каталитических свойств, а значит, и высокой биологической агрессивности и онкологической опасности [58].

Эпидемиологические исследования распространенности асбестоза и мезотелиом плевры часто выявляют значительные межпрофессиональные различия, достигающие 50-кратных величин. Они обусловлены, в первую очередь, различием в биологической агрессивности свободных волокон асбеста и пыли асботехнических изделий.

По-видимому, к группе пневмокониозов, развивающихся по типу экзогенного фиброзирующего альвеолита, близко примыкают разновидности пневмокониоза, возникающие под влиянием меднорудной, а возможно, и железорудной пыли, содержащей ионы переходных металлов — меди (I) и железа (II), но не пыли полиметаллических руд, в состав которой входят металлы-аллергены [20].

Четвертая группа включает пневмокониозы, вызванные воздействием малорастворимой пыли, содержащей металлы-аллергены. Классическим представителем пневмокониозов такого типа является бериллиоз [57]. Силикоз в результате воздействия пыли полиметаллических руд, а также пневмокониоз электросварщиков, работающих со сталью, легированной металлами-аллергенами — хромом, никелем и др., — имеет некоторые клинические проявления, свойственные бериллиозу [69]. В ряде стран бериллиоз не относится к пневмокониозам, а описывается как аллергическая "бериллиевая болезнь". Однако в отечественной классификации патология, обусловленная воздействием пыли мало растворимых соединений бериллия, традиционно рассматривается вместе с заболеваниями от воздействия фиброгенных видов пыли.

В 5-ю группу входят и пневмокониозы, возникающие под влиянием пыли минералов, не содержащих кремнезема (доломит, известняк, каолин, муллит и др.). Цитотоксичность и фиброгенность их различна и соотносится с величиной дзета-потенциала, но всегда меньше, чем пыли кварца. Большой удельный вес в 6-й группе пневмокониозов занимают силикатозы, развивающиеся под влиянием пыли многочисленных силикатов и алюмосиликатов, не обладающих каталитическими свойствами свободных асбестовых волокон. Поэтому именно к этой группе, а не к асбестозу, следует относить пневмокониозы, вызываемые пылью асботехнических изделий, получаемых с применением различных связующих веществ. К этой группе относится и пневмокониоз от пыли минерала стишовита, в котором валентность аниона кремния равняется не 4, а 6 и кристаллическая решетка состоит не из кремнекислородных тетраэдров, а из кремнекислородных октаэдров, поэтому поверхность таких пылевых частиц не способна к образованию водородных связей [20].

Литература

1. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. М.: Медицина; 1988.
2. Профессиональные заболевания органов дыхания пылевой этиологии. В кн.: Измеров Н.Ф. (ред.). Руководство по профессиональным заболеваниям. М.: Медицина; 1983: т. 2: 3–132.
3. Пневмокониозы. В кн.: Измеров Н.Ф. (ред.). Российская энциклопедия по медицине труда. М.: Медицина; 2005. 342–349.
4. Ферсман А.Е. Геохимия. М.: Наука; 1939; т. 4.
5. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии: Часть 1: От эксперимента к концепции. Мед. труда. 1998; 10: 28–38.
6. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии: Часть 2: От концепции к практике. Мед. труда. 1999; 8: 20–27.
7. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии: Актовая речь. М.: РГМУ; 1997.
8. Черемисина З.П., Суслова Т.Б., Коркина Л.Г. и др. Хемилюминесцентное исследование окислительного метаболизма лейкоцитов крови при пылевых заболеваниях органов дыхания. Гиг. и сан. 1992; 2: 25–27.
9. Мануилов Б.М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизма этого явления в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1994.
10. Яхьяев А.В., Осипов А.Н., Азизова О.А. и др. Измерение скорости потребления O_2 перитонеальными макрофагами методом электронного парамагнитного резонанса. Бюл. эксперим. биол. мед. 1985; 4: 443–445.
11. Афанасьев И.Б. Свободнорадикальные ингибиторы и промоторы в биологических процессах. В кн.: Кислородные радикалы в химии, биологии, медицине. Рига: РМИ; 1988. 9–25.
12. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43–51.

13. Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами. М.: Наука; 1982.
14. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах. В кн.: Итоги науки и техники. М.: ВИНТИ; 1991; т. 29: 250.
15. Прайор У. (ред.). Свободные радикалы в биологии. Пер. с англ. М.: Мир; 1979; т. 1: 318; т. 2: 328.
16. Вознесенский Н.А., Дулин К.С., Сахарова Г.М. и др. Оксид азота и монооксид углерода при патологии легких. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. М.: ВНО пульмонологов; 2000. 738–746.
17. Bredt D.S., Hwang P.M., Snyder S.H. Localization of nitric oxide synthase indicating a role for nitric oxide. Nature 1990; 347 (6295): 768–770.
18. Marletta M.A. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J. Biol. Chem. 1993; 268 (17): 12231–12234.
19. Yotes D.H., Kharitonov S.A., Robbins R.A. et al. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on an exhaled nitric oxide. Am. J. Respir. 1995; 152 (3): 892–896.
20. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Пульмонология 1991; 1: 47–51.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. FEBS Lett. 1992; 307 (1): 108–112.
22. Ватолина О.Е., Гусев В.А. Исследование активации кислородзависимой бактерицидной системы моноцитов человека и кролика пылью с различной степенью фиброгенности. Гигиена труда 1990; 10: 37–39.
23. Величковский Б.Т., Черемисина З.П., Коркина Л.Г., Сусллова Т.Б. Механизмы иницирования и роль свободных радикалов в цитотоксическом воздействии фиброгенной пыли на макрофаги. В кн.: Борьба с силикозом. М.: Наука; 1986; т. ХП: 174–187.
24. Соодаева С.К., Коркина Л.Г., Величковский Б.Т., Клегерис А.И. Образование активных форм кислорода перитонеальными макрофагами крыс под влиянием цитотоксических пылей. Бюл. эксперим. биол. мед. 1991; 9: 252–254.
25. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука; 1989.
26. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press; 1986.
27. Коркина Л.Г., Ильинская О.П., Величковский Б.Т. Биolumинесцентное определение АТФ в перитонеальных макрофагах, фагоцитирующих пылевые частицы. Гигиена труда 1983; 3: 22–26.
28. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: УрОРАН; 1995.
29. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Осипенко А.В. О роли продуктов разрушения макрофагов в реакции альвеолярного фагоцитоза. Бюл. эксперим. биол. мед. 1977; 3: 342–345.
30. Привалова Л.И., Осипенко А.В., Фраш В.Н. О роли продуктов деструкции тканевых макрофагов в регуляции гранулоцитопоза. Бюл. эксперим. биол. мед. 1976; 12: 1480–1482.
31. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Сусллова Т.Б. и др. Основные молекулярные механизмы цитотоксического действия фиброгенных пылей. Вестник АМН СССР 1988; 1: 7–14.
32. Движков П.П. Пневмокониозы: Этиология, патологическая анатомия, патогенез. М.: Медицина; 1965.
33. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина. Аконцепция долговременной адаптации. М.: Дело; 1993.
34. Павлова И.В. Значение нарушений метаболизма легочной ткани в патогенезе силикоза. В кн.: Патогенез пневмокониозов: Труды симпозиума. Свердловск; 1970. 109–117.
35. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. М.: Медицина; 1969.
36. Кацнельсон Б.А., Бабушкина Л.Г., Величковский Б.Т. Изменение суммарного содержания липидов в легких крыс при экспериментальном силикозе. Бюл. эксперим. биол. мед. 1964; 6: 49–54.
37. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т. Макрофаги в регуляции липидного обмена при пневмокониозах. Пульмонология 1993; 1: 23–26.
38. Бабушкина Л.Г. Роль легких в жировом обмене и нарушениях его при силикозе. Арх. пат. 1966; 7: 3–9.
39. Кацнельсон Б.А. Отложения, элиминация и задержка пыли в легких. М.: ВИНТИ; 1976; т. 7: 7–24.
40. Вигдорчик Н.А. Лекции по профессиональным болезням. М.–Л.: Медгиз; 1940.
41. Летавет А.А. (ред.). Профессиональные болезни: Руководство для врачей. М.: Медгиз; 1957.
42. Коган А.Х. Фагоцитоззависимые кислородные свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестн. РАМН 1999; 2: 3–10.
43. Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли: Особенности строения и механизма биологического действия. Горький: Волго-Вятское. книжное изд-во; 1980. — С. 160
44. Величковский Б.Т., Аронова Г.В., Старков П.С. и др. Сравнительно – экспериментальные исследования зависимости фиброгенности кремнезема от механизма образования и дисперсности пылевых частиц. В кн.: Борьба с силикозом. М.: Наука; 1970; т. УШ: 191–198.
45. Яхъяев А.В., Величковский Б.Т., Деева И.Б. и др. Биологическое значение поверхностных свойств фиброгенных пылей. Гиг. и сан. 1986; 6: 34–36.
46. Киселев А.В. Межмолекулярные взаимодействия в адсорбции и хроматографии. М.: Высшая школа; 1986.
47. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Сусллова Т.Б. Определение цитотоксичности пыли методом хемилюминесценции. Гигиена труда 1983; 5: 31–34.
48. Korкина L.G., Suslova T.B., Cheremisina Z.P., Velichkovski B.T. Catalytic properties of asbestos fibers and their biological activity. Stud. Biophys. 1988; 126 (2): 99–104.
49. Weismann S.A., Graceffa P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxide radical generation from hydrogen peroxide. Arch. Biochem. Biophys. 1984; 228 (1): 373–376.
50. Radi R., Beckman J., Bush K.M., Freeman B. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch. Biochem. Biophys. 1991; 288 (2): 481–487.
51. Дубинина Е.Е., Шугалай И.В. Окислительная модификация белков. Усп. совр. биол. 1993; 113 (1): 71–81.
52. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены: Скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. М.: Медицина; 1998.
53. Коркина Л.Г., Сусллова Т.Б., Гуляева Ж.Г. и др. Хемилюминесценция перитонеальных макрофагов, активированных не природными полиэлектролитами. Докл. АН СССР 1985; 282 (1): 206–209.
54. Алексеева О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний. М.: Медицина; 1987.
55. Гришина Т.И., Алексеева О.Г., Айзина Н.Л. и др. Механизмы развития иммунозависимого воспаления при силикозе. Вестн. АМН СССР 1990; 1: 7–12.

56. *Китаев М.И.* Иммунология силикоза и силикотуберкулеза. Фрунзе: Кыргызстан; 1968.
57. *Рпашевская А.М., Молоканов К.П., Орлова А.А.* Бериллиоз (клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности). М.: Медицина; 1965.
58. *Коган Ф.М.* Асбестосодержащие пыли и меры предупреждения их вредного влияния на здоровье работающих. Свердловск; 1975.
59. *Cadet J., Delatour T., Douki T. et al.* Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutat. Res.* 1999; 424 (1–2): 9–21.
60. *Молоканов К.П.* Основы рентгенодиагностики силикоза и других пневмокониозов. М.: АН СССР; 1956.
61. *Тареев Е.М.* Неспецифические синдромы при профессиональных заболеваниях. *Сов. мед.* 1959; 12: 49–51.
62. *Снегова Е.А.* Клинико-патогенетические особенности профессиональной бронхиальной астмы от промышленных веществ неаллергенного действия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1990.
63. IARC monographs on the evaluation of car cinogenic risks to humans. V. 68: Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibrils. Lyon: IARC; 1997.
64. *Гольдельман А.Г., Зислин Д.М.* Силикотуберкулез как клиническая проблема. Свердловск: изд-во Урал. ун-та; 1989.
65. *Сенкевич Н.А.* Клинические формы силикоза и силикотуберкулеза. М.: Медицина; 1974.
66. *Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т.* Структурно-функциональные изменения макрофагов при фагоцитозе частиц каменного угля. *Гиг. и сан.* 1986; 3: 20–23.
67. *Caplan A.* Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. *Torax* 1955; 8 (3): 29–37.
68. *Вознесенский Н.К., Величковский Б.Т.* Профессиональные заболевания от воздействия дыма оксида цинка (литейная лихорадка, экзогенный фиброзирующий альвеолит). Киров: БМС; 2000.
69. *Чонбашева Ч.К.* Клинико-иммунологические аспекты пневмокониозов. *Мед. труда.* 1997; 10: 3–8.

Поступила 30.06.08
© Величковский Б.Т., 2008
УДК 616.24-003.656-057-092