

Ю.А.Лощилев

Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы

ГУ НИИ медицины труда РАМН, г. Москва

Yu.A.Loshchilov

Lipoproteinosis under the exposure of industrial aerosols as a manifestation of surfactant disorders

Общеклиническое обследование и лечение пациентов в клинике НИИ медицины труда РАМН давно включает методы морфологии. В общей сложности за последние десятилетия были изучены биоптаты легких более 1,5 тыс. пациентов лиц с профессиональной патологией органов дыхания. Посредством методов световой и электронной микроскопии проанализированы около 5 тыс. биоптатов слизистой оболочки бронхов и респираторных отделов легких.

При анализе биоптатов из органов дыхания лиц, подвергавшихся длительному воздействию на легкие различных промышленных аэрозолей — кварцосодержащей, каменноугольной, асбестосодержащей пыли, сварочного аэрозоля обнаружены структурные нарушения на клеточном, тканевом и органном уровнях. При сопоставлении результатов с нарушениями, выявленными в экспериментальном исследовании пылевого воздействия на легкие каменноугольной и кварцосодержащей пыли, были отмечены не только характерные патологические изменения, но и общие закономерности развития пылевой патологии. Морфологически это проявлялось в комплексных нарушениях "линий защиты" органов дыхания.

Первыми визуализируются нарушения в мукоцилиарном аппарате и сурфактантной системе легких. Вне зависимости от характера пылевого воздействия в альвеолах развивается гипертрофия и гиперплазия пневмоцитов II типа. Одновременно увеличивается количество альвеолярных макрофагов. В цитоплазме макрофагов присутствуют фагоцитированные пылевые частицы, которые наиболее отчетливо видны при ингалировании каменноугольной пыли и сварочного аэрозоля. Однако гибель альвеолярных макрофагов максимально выражена при ингалировании кварцосодержащей пыли. Некроз клеток в просветах альвеол приводит к тому, что помимо обычных компонентов сурфактанта к нему добавляется еще и клеточный детрит. В просветах альвеол появляются пенистые клетки, количество которых нарастает особенно быстро при воздействии кварцосодержащей пыли, а также двуядерные и многоядерные клетки с пенистой цитоплазмой. Наиболее выражена гиперплазия и гипертрофия пневмоцитов

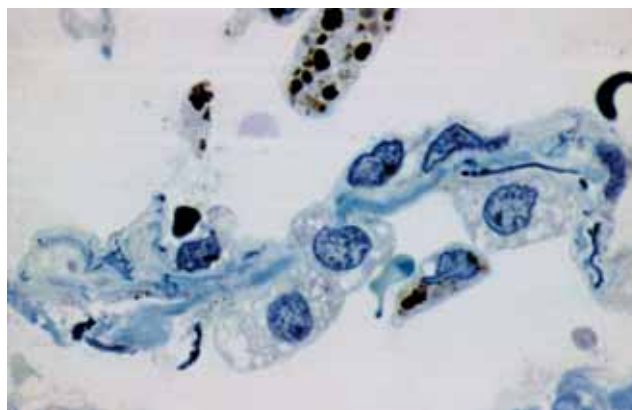


Рис. 1. Гиперплазия и гипертрофия пневмоцитов 2-го типа. Полутонкий срез. Окрашивание альциановым синим; $\times 1\,000$

II типа при влиянии сварочного аэрозоля, особенно при содержании в аэрозоле соединений никеля. В целом указанные изменения развиваются при любом пылевом воздействии и могут быть расценены, как неспецифическая защитная реакция органа. Такие же изменения в системе сурфактанта были обнаружены нами не только в биоптатах легких человека, но и при ингаляции кварцосодержащей и каменноугольной пыли в эксперименте, причем наиболее показательны они в полутонких гистологических срезах из материала, подготовленного для электронной микроскопии (рис. 1).

Прогрессирующую гипертрофию и гиперплазию пневмоцитов II типа при пылевом воздействии на легкие крыс обнаружили B.Miller и L.Dethloff [1]. Они считают, что воздействие пыли кварца, вызывающее гипертрофию и гиперплазию клеток, связано с функциональными особенностями пневмоцитов II типа, которые увеличивают синтез сурфактанта. Аналогичные изменения в альвеолах были обнаружены при запылении кварцосодержащей пылью и рядом других исследователей [2]. Активирует синтез сурфактанта и ингаляция окисью меди, причем ультраструктурные признаки гипертрофии пневмоцитов II типа определяются уже в первые часы после ее начала. Авторы обнаружили, что ультраструктура пневмоцитов II типа и альвеолярных макрофагов свидетельствует о значительном функциональном напряжении клеток. При этом выявлена необычная агрегация альвеолярных

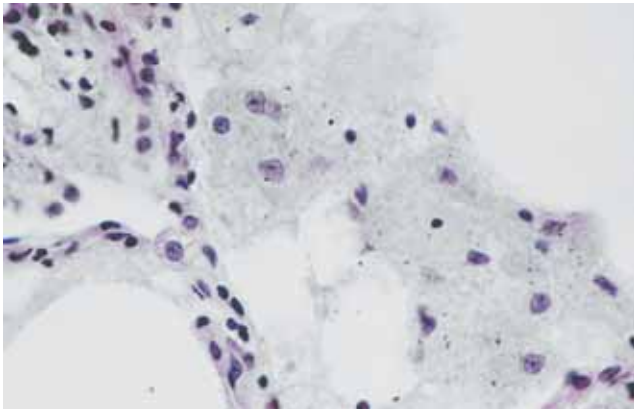


Рис. 2. Формирование альвеолярного липопротеиноза при воздействии кварцосодержащей пыли. Окрашивание гематоксилином и эозином; $\times 400$

макрофагов по 5-6 клеток вместе [3]. Таким образом, сурфактант альвеол первый встречает ингалированную пыль и первый среди структурных линий защиты альвеолярной области легких подвергается изменениям (рис. 2, 3).

Наблюдаемые изменения не выходят за рамки специфических для эпителиальной ткани и их можно рассматривать, как проявление гистологической (или тканевой) аккомодации, при которой эпителий продолжает выполнять присущие ему функции. Характерной чертой таких типичных для гистологической аккомодации изменений является их обратимость.

Первичная реакция эпителиальной выстилки альвеол на ингалирование пыли на светооптическом уровне выглядит как превращение альвеолярного эпителия в кубический. Поскольку просвет альвеол при этом переполняют альвеолярные макрофаги, стремящиеся занять в альвеоле краевое положение, то картина усиливается. Пылевое воздействие на альвеолы структурно напоминает процесс, аналогичный ослизнению мерцательного эпителия, и морфологически проявляется альвеолярным липопротеинозом. Было показано, что при некоторых патологических состояниях в результате гиперфунк-

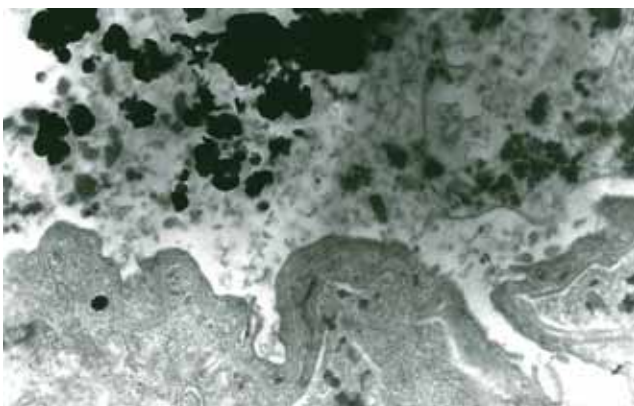


Рис. 3. Формирование альвеолярного липопротеиноза при воздействии сварочного аэрозоля, содержащего соединения никеля. Электронная микрофотография; $\times 10\,000$

ции пневмоцитов II типа на фоне относительной недостаточности альвеолярных макрофагов возникает сурфактанторез [4].

По мнению И.В.Давыдовского, гиперсекреция слизи — очень частое явление при катарах слизистых оболочек. Катаральные процессы характеризуются не только увеличением продукции слизи эпителиальными клетками, но и десквамацией этих клеток и их распадом — десквамативный катар [5]. Десквамативные нарушения — постоянный спутник пылевого воздействия на органы дыхания, посредством ее происходит отторжение гибнущих клеток и в обычных физиологических условиях. Однако при пылевом воздействии этот процесс приобретает катастрофический характер, приводя к очаговому разрушению линий защиты органов дыхания. В альвеолах развиваются гидропические нарушения между базальной мембраной и эпителиальной выстилкой, приводящие к десквамации пневмоцитов и оголению базальной мембраны. Формируются "язвы альвеол" или "проволочные петли", названные так из-за характерного вида межальвеолярных перегородок [6].

Таким образом, при пылевом воздействии на эпителиальную выстилку органов дыхания в ранний период ведущими являются ослизнение и гидропические нарушения. В этот же период в альвеолах нарастают признаки альвеолярного липопротеиноза. Наиболее полную картину заболевания под названием *pulmonary alveolar proteinosis* представили в 1958 г. *Rosen et al.* Как указали авторы, наиболее характерным для нее является накопление в альвеолах аморфного, PAS-положительного вещества [7]. Однако единая этиология при этом не была обнаружена. При этом еще в 1930-е гг. *McDonald* описал 2 секционных случая так называемого "острого" силикоза, когда после воздействия на органы дыхания кварцосодержащей пыли развилась картина альвеолярного липопротеиноза, приведшая к гибели больных. В дальнейшем появились новые сообщения о некоторых формах силикоза, при которых морфологи диагностировали картину альвеолярного липопротеиноза [8]. В 1970-е гг. было высказано предположение о том, что альвеолярный липопротеиноз является неспецифической реакцией органа на внешнее воздействие [9]. В дальнейшем внедрение современных методов обследования больных позволило выявить значительную частоту альвеолярного липопротеиноза при самой различной легочной патологии. Был поставлен вопрос о том, что альвеолярный липопротеиноз может быть морфологическим признаком, сопутствующим различным вирусным, тропическим и грибковым заболеваниям, пневмоцистным инвазиям и другим инфекциям. В связи с этим в клинике начинает преобладать точка зрения, что легочный альвеолярный протеиноз следует расценивать как неспецифическую реакцию на разнообразные повреждающие факторы [10].

В эксперименте было установлено, что в ответ на пылевое воздействие в альвеолах накапливаются

компоненты сурфактанта, частицы кварца и макрофаги. Все это сочетается с усиленной секрецией пролиферирующих пневмоцитов II типа и появлением большого количества пенистых клеток — альвеолярных макрофагов, переполненных фосфолипидами сурфактантной системы. Обилие пенистых клеток было обнаружено нами при ингалировании не только пыли кварца, но и каменноугольной. Однако расположение в просветах альвеол этих клеток при различных видах пыли и различных способах введения пыли отличается. Так, интратрахеальное ингалирование кварцевой пыли вызывает полную обструкцию просвета альвеол и сопровождается чаще краевым (маргинальным) расположением пенистых клеток в альвеоле. Так же, маргинально, пенистые клетки выстилают альвеолу и при введении каменноугольной пыли.

В биопатах ткани легких мы встречали морфологические признаки альвеолярного липопроотеиноза при различных видах пылевого воздействия: и при ингалировании кварцосодержащей пыли, и каменноугольной пыли, и пыли асбеста, и сварочного аэрозоля. Однако степень выраженности этого процесса была максимальной при воздействии сварочного аэрозоля и кварцосодержащей пыли. Отличалась и степень заполнения просвета альвеол альвеолярными макрофагами. В целом процесс носил диффузный характер, однако его интенсивность в различных легочных долях была различной. Одни доли содержали альвеолы, полностью заполненные пенистыми клетками, в то время как в соседних альвеолах было заметно лишь маргинальное расположение альвеолярных макрофагов, а центральное пространство было свободным.

Альвеолярные макрофаги, фагоцитировавшие частицы пыли, постоянно разрушаются в просветах альвеол. Интенсивность их гибели во многом зависит от характера воздействующего фактора. Наиболее губительным является фагоцитоз кварцосодержащей пыли. В результате разрушения макрофагов в альвеолах накапливаются продукты разрушения макрофагов (ПРМ), которые вновь фагоцитируются рекрутированными макрофагами и т. д. В силу ряда причин выведение ПРМ из альвеол может быть затруднено. Важное место среди них занимают поломки мукоцилиарного эскалатора — нарушения в ресничках эпителиоцитов, ослизнение эпителия, гидropическая дистрофия эпителия, десквамация,

метаплазия. Накапливающиеся в результате этого ПРМ создают в альвеолах картину альвеолярного липопроотеиноза. В них видны скопления зернистых PAS-положительных эозинофильных масс. Вовлечение альвеолярных макрофагов в нарастающий процесс фагоцитоза пылевых частиц и ПРМ включает популяцию альвеолярных макрофагов в "порочный круг" незавершенной элиминации пылевых частиц. Борьба с пылью полностью поглощает макрофаги и нарушает катаболизм сурфактанта, причем на фоне его гиперпродукции пневмоцитами II типа. Это еще более нарушает альвеолярный клиренс и создает условия, благоприятные для накопления в альвеолах зернистых, эозинофильных масс, т. е. для формирования альвеолярного липопроотеиноза.

Литература

1. Bruce E., Lloyd A. Progression of type II cell hypertrophy and hyperplasia during silica — induced pulmonary inflammation. *Lab. Invest.* 1987; 57 (5): 546—554.
2. Yang Shien-Cling, Chi E., Kohler J.K. Scanning and transmission electron microscopy of rat lung chronically exposed to quartz particles. *J. Electron. Microsc.* 1986; 35 (4): 3543—3544.
3. Топурия З.М., Милованов А.П., Алексеевских Ю.Г. Морфология аэрогематического барьера. Тбилиси; 1991. 144.
4. Романова Л.К. Особенности ультраструктурной организации сурфактантной системы легкого в норме и при действии некоторых патогенных факторов. *Вестн. АМН СССР* 1983; 11: 44—53.
5. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина; 1969.
6. Kissler W., Morgenroth K., Scherbeck W. Electron microscopic investigations on dust penetration into the pulmonary interstitium in experimental pneumoconiosis. *Respiration* 1982; 43: 114—126.
7. Rosen S.H., Castlemen B., Liebow A.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258: 1123—1142.
8. Benchner H., Ansari A. Acute silicoproteinosis. *Dis. Chest* 1969; 55: 274—284.
9. Heppleston A.G., Fletcher K., Wyatt Y. Changes in the composition of lung lipids and the "turnover" of dipalmitoyl lecithin in experimental alveolar lipo-proteinosis induced by inhaled quartz. *Brit. J. Pathol.* 1974; 55: 384—395.
10. Harris J.O. Pulmonary alveolar proteinosis. Specific or non-specific response? *Chest* 1983; 84: 1—2.

Поступила 10.10.06
© Лощилов Ю.А., 2007
УДК 616.24-092-07