

Ю.А.Лощиллов

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОКОНИОЗА (ИСТОРИЯ ВОПРОСА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ)

НИИ медицины труда РАМН, Москва

Заболевания легких, вызванные воздействием на них пыли, можно объединить под общим термином пневмокониоз. Впервые этот термин для обозначения пылевых заболеваний легких предложил в 1867 году немецкий патологоанатом *F.A.Zenker* [89]. В отечественной литературе первые указания на развитие легочных заболеваний от вдыхания пыли можно найти в работах *М.В.Ломоносова*. Началом систематического изучения патогенеза пневмокониозов следует считать конец XIX века, что связано с бурным развитием горнорудной промышленности. Все многообразие существовавших объяснений патогенеза пылевых болезней легких, в том числе и их наиболее яркого представителя — силикоза, может быть сведено к пяти основным теориям: механической, токсико-химической, поверхностно-активной, иммунологической и свободнорадикальной.

Механическая теория

В основе этой первой теории лежит представление о механическом повреждающем воздействии на клетки легких пылевых частиц. Пыль с воздухом поступает в легкие и, как инородное тело, как “заноза”, поражает ткань органа, а последующие реактивно-пролиферативные процессы обуславливают развитие фиброза. В 1885 году *I.Arnold* впервые высказал эту теорию. Механическую теорию опровергают многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения [22,46,47,50,58,69,71,82].

Токсико-химическая теория (теория растворимости)

Ее основу составляют сведения о медленном растворении под влиянием тканевых жидкостей кристаллической двуокиси кремния с образованием химически активного коллоидного раствора кремниевой кислоты [35,64,67,68,71]. Токсико-химическая теория оставалась ведущей на протяжении более чем 30 лет, однако постепенно накапливались многочисленные факты, противоречащие “теории растворимости” [8,9]. Так, было установлено, что фиброгенное действие кремнезема и силикатов с увеличением растворимости

уменьшается, а не возрастает [18]. Полимеризация кремниевой кислоты и переход в цитотоксическую форму требует высоких концентраций мономера, чему препятствует быстрая элиминация кремниевой кислоты из организма без развития патологических изменений. Не подтвердилось и мнение *Holt* [67,68] о замене полисахаридного компонента коллагена на поликремниевую кислоту [37,55]. Протравливание кварцевой пыли для уничтожения начальной аномально повышенной способности кварца растворяться не снижает, а наоборот увеличивает фиброгенные свойства пыли. Кроме того, пыль элементарного кремния (Si) не вызывает тканевой реакции, характерной для силикоза, хотя при растворении в организме образует кремниевую кислоту [10].

Теория поверхностной активности

Источниками представлений о “поверхностно-активных” процессах на пылевых частицах являлись “пьезоэлектрические теории” силикоза [36,60], теория естественной радиоактивности кварцевой пыли [78], теория полупроводниковых свойств кварца [51] и теория активных точек кристаллической решетки [70,84]. К 60-м годам накопилось около 50 гипотез о механизме действия пылевых частиц [81]. Все это многообразие теорий *R.Schepers* [81] разделяет на три группы: физические, химические и биологические.

Б.Т.Величковский [10] на основании данных об образовании силанольных групп на поверхности кремнезема сформулировал представление о твердой частице кремнезема как своеобразной “коллоидной мицелле”. При ее фагоцитозе происходит перераспределение электролитов, изменение осмотического давления, нарушение ионного коэффициента и биопотенциала клетки. При большой длительности отмеченных внутриклеточных сдвигов наступает гибель клетки, чему способствует уникальная устойчивость коллоидных мицелл кремнезема. В 60-е годы появились первые сообщения о том, что поверхность кварца обладает перекисной активностью [75]. Было показано, что кремнезем катализирует накопление в макрофаге перекисей липидов [17,73]. В основе этого лежат разобшение окисли-

тельного фосфорилирования и переход биохимических процессов в митохондриях на путь свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот [38,39]. Избыток липоперекисей действует на мембраны лизосом и митохондрий [23,37,43,44] и суммируется с отмеченным выше влиянием на мембраны силанольных групп фагоцитированного кремнезема [48,49]. Еще до изменения проницаемости лизосомальной мембраны происходит нарушение проницаемости мембраны митохондрий, что и выражается в их первичном повреждении [45]. Поддержание осмотического равновесия в клетке, фагоцитировавшей частицы кремнезема, требует затрат большого количества энергии, что приводит к липопексии [5], дополнительному увеличению содержания свободных жирных кислот [3,4,6] и накоплению избытка липоперекисей, которые губительно действуют на мембраны лизосом кониофагов. Участие лизосом в гибели макрофагов, поглотивших частицы кремнезема, было показано еще в работах *Кю де Дюва* [59]. Таким образом, лизосомальный механизм разрушения кониофагов сочетается с рядом других причин.

Иммунологическая теория

Было показано, что фагоцитоз является узловым моментом в инициации пневмокониотического процесса [65,76]. Возникло представление о том, что пылевая частица проявляет свое патогенное действие только будучи фагоцитированной макрофагом. Это послужило ключевым моментом в развитии иммунологического направления в исследовании патогенеза пневмокониозов, которое первоначально опиралось на привычные положения токсико-химической теории [62,63]. Предполагали [80], что благодаря сорбции тканевых белков на пылевых частицах происходят изменения белковой молекулы, благодаря которым белок приобретает антигенные свойства. Поскольку фагоцитирование пылевых частиц, гибель макрофагов и повторное фагоцитирование происходят непрерывно, постольку непрерывно продолжается образование аутоантигена. Это неизбежно приводит ко всем местным и общим изменениям в соединительной ткани, которые и составляют сущность морфологических изменений пневмокониоза. Однако возможность антигенной перестройки белковой молекулы только в результате ее сорбции, без дополнительных источников энергии, сомнительна, поскольку при этом возникают противоречия со “вторым началом термодинамики” [34]. Поэтому основоположники иммунологической теории патогенеза силикоза *Vigliani u Pernis* [85,86] стали рассматривать развитие патологического процесса как следствие высвобождения из гибнущих макрофагов липополисахаридных эндотоксинов, стимулирующих, с одной стороны, иммунологическую реактивность организма, с другой — фиброгенез. В настоящее время схема иммунологической теории патогенеза претерпела существенные, а в ряде моментов и принципиальные изменения. К 80-м годам значительно трансформировались и представления самих основоположников иммунологической теории патогенеза силикоза как центральной модели пневмокониозов. Они выглядели следующим образом:

1. Центральное звено в развитии пылевой патологии занимает уже не погибший макрофаг или продукты его распада, а живая клетка, фагоцитировавшая кварцевые частицы, которые стимулируют ее к синтезу белка — интерлейкина.

2. Интерлейкин вызывает каскад клеточных реакций в двух главных направлениях: активации Т-лимфоцитов и пролиферации фибробластов. Формируется порочный круг взаимной гиперактивации макрофага и Т-лимфоцита, который реализуется через реакции гиперчувствительности замедленного типа и через активацию В-лимфоцитов.

3. Происходит бласттрансформация клеток с продукцией γ -глобулинов и их преципитацией на коллагеновых волокнах, которые в избытке синтезируют активированные фибробласты. Формируется “пылевой пневмофиброз”. При силикозе в периферической крови определяется гиперактивность В-лимфоцитов, увеличивается содержание иммуноглобулинов (IgG, IgA), усиливается продукция аутоантител, формируются иммунные комплексы [82]. Происходит снижение лимфоцитарной реакции клеток-супрессоров на стимуляцию митогенами, снижается фагоцитарная активность клеток. Последнее происходит на фоне постоянного “рекрутирования” моноцитов из периферической крови с их трансформацией в альвеолярные макрофаги [41, 61,77]. Согласно *G.E.Davis*, силикоз является моделью хронического иммунного воспаления легких [57]. Причем при воздействии кварцсодержащей пыли на человека в реальных производственных условиях массовой гибели макрофагов в альвеолах не происходит [52]. В патогенезе пылевого фиброза легких важную роль играют многочисленные структурные элементы органа. Так, в выработке коллагена кроме фибробластов участвуют клетки миоидного ряда и хондробласты. С самими фибробластами взаимодействует множество иммунокомпетентных клеток и их различных продуктов. Кроме макрофагов и лимфоцитов, это и нейтрофилы, и моноциты, и базофилы, и тучные клетки, и тромбоциты [29,66, 88]. Итогом является стимуляция фибробластов к синтезу фибриллярных компонентов соединительной ткани, то есть пневмофиброзу [40,41]. Однако многие важные аспекты иммунологического направления в теории патогенеза пневмокониозов начинают прорисовываться лишь в последнее время [74]. Было показано, что в механизмах развития аутоиммунных реакций при пневмокониозе главенствующую роль играет подавление функции лимфоцитов (Т-супрессоров), а в прогрессирующем фиброзировании не последнее место занимают гистаминзависимые реакции иммунной системы [1,19,20,21]. Особенно важно, что эти данные получены на клиническом материале. Работами авторов доказано, что вовлечение механизмов иммунной защиты при пневмокониозе приводит к ослаблению противомикробного иммунитета вообще, и к микобактериям туберкулеза в частности [32]. В работах [24,25,26,87] развивается представление о пусковой роли в пылевом фиброзе продуктов разрушения макрофагов, которые активируют первичное иммунное взаимодействие между макрофагом и Т-лимфоцитом, действуя стимулирующе на макрофаг.

В последние 10 лет было показано, что процессы биологической защиты организма, в том числе фагоцитоз, непосредственно связаны с образованием в клетках активных форм кислорода (АФК): синглетного кислорода, гидроксильного радикала, пероксидного радикала, супероксида аниона. При этом одни формы, согласно циклу Хабера/Вейса, могут переходить в другие [33,53]. Этот процесс сопровождается выделением квантов света — хемилюминесценцией. Хемилюминесценция может рассматриваться как факт сопряжения внешнего агента, например частицы кремнезема, с наружной клеточной мембраной [14,15, 73]. Было сделано предположение, что в основе первичного повреждающего воздействия кремнезема на макрофаг лежит процесс ферментативного образования АФК [12,13]. Фиброгенные пыли способны в разной степени стимулировать фагоцитирующие клетки и вызывать генерацию АФК. При этом имеет значение не только количество, но и состав возникающих АФК. Самым сильным из всех известных биологических окислителей является гидроксильный радикал. Мощным повреждающим действием обладает и перекись водорода [7]. Однако мощная бактерицидная способность макрофага оказывается бесполезной в случае фагоцитоза пылевой частицы. Благодаря образованию АФК наступает окислительная деструкция фагоцита. При этом избыточное количество АФК суммируется из трех источников: генерации АФК наружной мембраной клетки, генерации супероксид аниона при разобщении окислительного фосфорилирования и нарушении структуры митохондрий, а также при глубоком распаде АТФ в цитозоле макрофага [11,16,30,31,42,79,83]. Так выглядит сегодня, по литературным данным, главная причина гибели кониофагов в длительной цепи повторного фагоцитирования персистирующих пылевых частиц. Именно этот повторяющийся процесс фагоцитоза пыли и гибели кониофагов запускает иммунные механизмы воспаления [54]. АФК, особенно в присутствии ионов некоторых металлов (Fe^{3+} , Cu^{2+}), вызывают деструкцию белков, что, возможно, обуславливает формирование аутоантигенов [13]. Для этих процессов особенно важна усиленная выработка пероксида водорода, который способен к активной диффузии и окислительной модификации эндогенных макромолекул [2,27,56]. Выработка макрофагами интерлейкина также опосредована АФК [28]. Таким образом, при пылевой патологии легких “респираторный взрыв” фагоцита способен не только разрушить кониофаг, но и запустить аутоиммунные механизмы воспаления. Предложенная выше точка зрения на процессы появления активных форм кислорода при воздействии на клетку пылевой частицы и последующий запуск аутоиммунных механизмов развивается в настоящее время работами школы *Б.Т.Величковского* [13]. На наш взгляд, она является наиболее перспективной, поскольку гармонично соединяет представления о неизбежной гибели кониофага и неотвратимых вслед за этим этапах иммунологической защиты организма от пылевой агрессии.

1. *Алексеева О.Г.* Иммунология экспериментальных пневмокозиозов // Пневмокозиозы: патогенез и биологическая профилактика. — Екатеринбург, 1995. — С.103—138.
2. *Арчаков А.И.* Оксигеназы биологических мембран. — М.: Наука, 1983. — 55 с.
3. *Бабушкина Л.Г.* Роль легких в жировом обмене и нарушения его при силикозе // Арх.пат.— 1966.— № 7.— С.3—9.
4. *Бабушкина Л.Г., Русяева Л.В.* Влияние жировой перегрузки на развитие силикоза // Вопр. мед. химии.— 1976.— № 5.— С.678—681.
5. *Бабушкина Л.Г., Величковский Б.Т.* Роль липидов в механизме гибели кониофагов // Гиг. труда.— 1980.— № 5.— С.25—28.
6. *Бабушкина Л.Г., Кацнельсон Б.А., Кислицина Н.О.* К биохимическому анализу некоторых свободнорадикальных процессов при экспериментальном силикозе // Профессиональные болезни пылевой этиологии.— М., 1982.— С.54.
7. *Беклемишев Н.Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях).— М.: Медицина, 1986.— 256 с.
8. *Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А.* Некоторые теоретические и экспериментальные предпосылки к изучению патогенеза силикоза // Арх. пат.— 1964.— № 6.— С.18—25.
9. *Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А.* Этиология и патогенез силикоза.— М.: Медицина, 1964.— 180 с.
10. *Величковский Б.Т.* Фиброгенные пыли: особенности строения и механизма биологического действия.— Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980.— 159 с.
11. *Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Черемисина З.П., Сусллова Т.Б.* Механизм иницирования и роль свободных радикалов в цитотоксическом воздействии фиброгенных пылей на макрофаги // Борьба с силикозом.— М.: Наука, 1986.— С.174—187.
12. *Величковский Б.Т.* О механизме воздействия фиброгенной пыли на организм // Гиг. и сан.— 1994.— № 2.— С.4—10.
13. *Величковский Б.Т.* Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Пульмонология.— 1995.— № 1.— С.6—16.
14. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
15. *Владимиров Ю.А., Оленев В.И., Сусллова Т.В.* Механизм перекисного окисления липидов и его действие на биологические мембраны // Биофизика. Т. 5. Молекулярная патология мембранных структур.— М.: ВИНТИ, 1975.— С.56—117.
16. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др.* Свободные радикалы в живых системах.— М.: ВИНТИ, 1991.— 248 с.
17. *Гельфон И.А., Кулакова М.К.* Перекисное окисление липидов при пневмокозиозах (обзор) // Гиг. труда.— 1979.— № 1.— С.30—32.
18. *Городенская Е.Н.* Роль коллоидной двуокиси кремния в механизме возникновения силикоза // Силикоз.— М., 1951.— Т.17.— С.12—28.
19. *Гришина Т.И., Алексеева О.Г., Айзина Н.Л. и др.* Механизмы развития иммунозависимого воспаления при силикозе // Вестн. АМН СССР.— 1990.— № 2.— С.58—61.
20. *Гришина Т.И.* Иммунные механизмы патогенеза профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1992.
21. *Гришина Т.И., Алексеева О.Г.* Иммунология различных клинических вариантов пневмокозиозов // Пневмокозиозы: патогенез и биологическая профилактика.— Екатеринбург, 1995.— С.139—175.
22. *Иванов В.И.* Роль некоторых биохимических реакций организма в патогенезе силикоза // Симпозиум про проблеме пневмокозиозов (этиология и патогенез): Труды — М.: Медицина, 1959.— С.43—49.
23. *Иванова А.С., Архипова О.Г., Купина Л.М., Павловская Л.В.* Роль свободнорадикальных окислительных реакций в патогенезе силикоза // Вопр. мед. химии.— 1980.— № 5.— С.595—598.
24. *Кацнельсон Б.А.* Обзор зарубежной литературы последних лет по вопросам патогенеза силикоза // Гиг. труда.— 1962.— № 4.— С.41—46.
25. *Кацнельсон Б.А.* Отложение, элиминация и задержка пыли в легких // Токсикология.— М., 1976.— С.7—24.

26. *Качнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В.* Пневмоконозы: патогенез и биологическая профилактика.— Екатеринбург, 1995.— 328 с.
27. *Ковалев И.Е., Полевал О.Ю.* Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным биологическим соединениям.— М.: Наука, 1985.— 302 с.
28. *Коркина Л.Г., Величковский Б.Т.* Роль свободных радикалов кислорода в пылевой патологии легких // Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине.— Рига, 1988.— С.153—162.
29. *Механизмы иммунопатологии* / Под ред. С.Коена, П.А.Уорда, Р.Т.Мак-Клаена.— М.: Медицина, 1983.— 400 с.
30. *Павлова И.В., Мухина С.Т., Веретинская А.С., Гельфон И.А.* Основные метаболические изменения в легких и их значение в патогенезе силикоза // Патогенез пневмоконозов.— Караганда, 1978.— С.82—87.
31. *Павлова И.В., Арутюнов В.Д., Мухина С.Т. и др.* Современные представления о патогенезе силикоза // Гиг. труда.— 1979.— № 5.— С.42—44.
32. *Палагушина А.И., Гришина Т.И., Чонбашева Ч.К.* Вопросы дифференциальной диагностики инфекционных осложнений при силикозе // Профилактика профессиональных заболеваний пылевой этиологии.— Саратов, 1988.— С.151.
33. *Панченко Л.Ф., Герасимов А.М., Антоненков В.Д.* Роль перексисом в патологии клетки.— М.: Медицина, 1981.— 207 с.
34. *Пасынский А.Г.* Биофизическая химия.— М.: Высшая школа, 1968.— 432 с.
35. *Пейсахович И.М.* Экспериментальный силикоз // Арх. пат. анат. и пат. физиол.— 1936.— № 3.— С.91—102.
36. *Разумов М.И., Скирко Б.К., Грубина А.Ю., Ежова Е.Н.* Значение кристаллической и аморфной разновидности двуокиси силиция в этиологии и патогенезе силикоза // Арх. пат.— 1960.— № 2.— С.38—46.
37. *Райхлин Н.Т., Шнайман И.М.* Гистохимия соединительной ткани при силикозе.— М.: Медицина, 1970.— 248 с.
38. *Скулачев В.П.* Аккумуляция энергии в клетке.— М.: Наука, 1969.— 180 с.
39. *Скулачев В.П.* Трансформация энергии в биомембранах.— М.: Наука, 1972.— 282 с.
40. *Слинченко Н.З.* К патогенезу пневмосклероза у горнорабочих // Патогенез пневмоконозов.— Свердловск, 1970.— С.247—255.
41. *Слинченко Н.З.* Патогенез и патогенетическая профилактика сидеросиликоза, как актуальная проблема профессиональной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1988.
42. *Храмцов А.В., Пескин А.В., Морозов И.А., Земсков В.М., Збарский И.Б.* Демонстрация образования кислородных радикалов фагоцитирующими макрофагами с помощью гистохимического метода // Докл. АН СССР.— 1983.— Т.269, № 5.— С.1272—1274.
43. *Шнайман И.М.* Материалы к гистохимическому изучению легких при экспериментальном силикозе // Гиг. труда.— 1965.— № 6.— С.35—40.
44. *Шнайман И.М.* Механизмы структурно-функциональной перестройки кониофага под влиянием фиброгенной пыли // Патогенез пневмоконозов.— Караганда, 1978.— С.70—75.
45. *Шнайман И.М.* Морфогенез силикоза и изыскание путей его патогенетической профилактики и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1984.
46. *Юделес А.Л., Казанцева Т.И.* К изучению явлений общетоксического действия кремниевой кислоты и способов его обезвреживания // Борьба с силикозом.— М.: Изд-во АН СССР, 1953.— Т.1.— С.301—308.
47. *Юделес А.Л.* К обсуждению вопросов патогенеза силикоза // Вопросы гигиены труда.— Свердловск, 1958.— Т.2.— С.407.
48. *Allison A.C., Harrington J.S., Birbeck M.* An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages // J. Exp. Med.— 1966.— Vol.124, № 2.— P.141—154.
49. *Allison A.C.* Lysosomes and the toxicity of particulate pollutants // Arch. Intern. Med.— 1917.— Vol.128, № 1.— P.131—139.
50. *Antweiler H.* Uber die Funktion des Flimmerepithels der Luftwege, ins besondere unter Staubbelastung // Beitr. Silikose-Forsch.— 1958.— Bd 3.— S.509—511.
51. *Boose C., Klosterkotter W., Robock V.* Halbleitereigenschaften und cytopathogene Wirkung von Quarz // Med. Lavoro.— 1965.— Vol.56.— P.6—7.
52. *Brody A.R., Roc M.W., Evans J.N., Davis G.S.* Deposition and translocation of inhaled silica in rats. Quantification of particle distribution macrophage participation and function // Lab. Invest.— 1983.— Vol.47.— P.533—541.
53. *Chance B., Sies H., Boveris A.* Hydroperoxide metabolism in mammalian organs // Physiol. Rev.— 1979.— Vol.59, № 3.— P.527—605.
54. *Charbonnier J., Collet A.* A propos, de la theorie de la solubilité dans la pathogenic de la silicose // Arch. Mal. Prof.— 1960.— Vol.21, № 9.— P.534—543.
55. *Chvapil M.* Old-New Problems of Silicotic Fibrosis.— New York, 1978.— P.381—391.
56. *Cross C.E., Halliwell B.* Consideration of free radical injury in C.F. // Pediatr. Pulmonol.— 1993.— Vol.15, № 9.— P.112—113.
57. *Davis G.S.* Pathogenesis of silicosis current concepts and hypotheses (review) // Lung.— 1986.— Vol.164, № 3.— P.139—154.
58. *Denny J., Robson W., Irwin D.* The prevention of silicosis by metallic aluminium // Can. Med. Assoc. J.— 1937.— Vol.37.— P.1—11.
59. *de Duve C.* The lysosome in retrospect // Lysosomes in Biology and Pathology.— Amsterdam, 1969.— Vol.1.— P.3—40.
60. *Evans S., Zeit W.* Tissue responses to physical forces // J. Lab. Clin. Med.— 1949.— Vol.34, № 5.— P.610—616.
61. *Fischer G.L., Wilson F.D.* The effects of coal fly ash and silica inhalation on macrophage function and progenitors // J. Reticuloendothel. Soc.— 1980.— Vol.27.— P.513.
62. *Gross P.* The mechanism of dust clearance from lung. A theory // Am. J. Clin. Pathol.— 1953.— Vol.23, № 1.— P.116—120.
63. *Gross P.* An immunological approach to the pneumoconioses // Am. Industr. Hlth.— 1960.— Vol.21, № 3.— P.228—232.
64. *Gye W., Purdy W.* The poisons properties of colloidal silica // Br. J. Exp. Pathol.— 1922.— Vol.3.— P.75—85.
65. *Harrington J.S., Allison A.C.* Lysosomal enzymes in relation to the toxicity of silica // Med. Lavoro.— 1965.— Vol.56, № 6—7.— P.471—484.
66. *Henderson D.W.* The morphogenesis and classification of diffuse interstitial lung diseases: a clinicopathological approach based on tissue reaction patterns // Austr. N. Z. J. Med.— 1984.— Vol.14, № 5.— P.735—748.
67. *Holt P.F., Osborne S.G.* Audience on the nature of silicosis: the effect of silica acid on connective tissue // Br. J. Industr. Med.— 1953.— Vol.10, № 3.— P.152—156.
68. *Holt P.F.* Pneumoconiosis.— London, 1957.— 200 p.
69. *Irwin D.A., Gibson C.S.* Experimental study of toxicity of various types of Quartz // Can. Med. Assoc. J.— 1938.— Vol.39.— P.348.
70. *Jager R., Muller J.* Zur Theorie der Silikose: Staublungenerkrankungen.— Leipzig, 1958.— S.109—123.
71. *Kettle E.H.* Experimental silicosis // J. Industr. Hyg.— 1926.— Vol.8, № 11.— P.491—495.
72. *King K.J., Maquire B.A., Nagelschmidt G.* Further studies of the dust in lungs of coal miners // Br. J. Industr. Hyg.— 1956.— Vol.13, № 1.— P.9—23.
73. *Klosterkotter W., Robock K.* 1975 Yant Memorial lecture. New aspects on dust and pneumoconiosis research // Am. Industr. Hyg. Assoc. J.— 1975.— Vol.36, № 9.— P.659—668.
74. *Lundahl J., Eklund A., Hallgren M., Tornling G.* Up-regulation of antigens on alveolar macrophages in quartz exposed rats // Inflammation.— 1995.— Vol.19, № 5.— P.543—548.
75. *Marasas L.W., Harrington J.S.* Some oxidative and hydroxidative actions of quartz: their possible relationship to the development of silicosis // Nature.— 1960.— Vol.188, № 4757.— P.1173—1174.
76. *Marks J., Nagelschmidt G.* Study of the toxicity of dust with use of the in vitro dehydrogenase technique // Arch. Industr. Health.— 1959.— Vol.20, № 5.— P.383—389.
77. *Miller K., Kagan E.* The in vitro effects quartz on alveolar macrophage membrane topography and on the characteristics of the intrapulmonary cell populations // J. Reticuloendothel. Sci.— 1977.— Vol.21.— P.307.
78. *Robock K.* Zytotoxizitat von Staube // Prax. Pneumol.— 1974.— № 28.— S.803—813.
79. *Ryrfeldt A., Bannenberg G., Moldeus P.* Free radicals and lung disease // Brt. Med. Buil.— 1993.— Vol.49, № 3.— P.588—603.
80. *Scheel L.D.* Andy of surface properties of quartz dust // Arch. Industr. Hlth.— 1955.— Vol.12, № 3.— P.262—265.

81. *Schepers G.W.H.* Theories of the causes of silicosis // *Industr. Med. Surg.*— 1960.— Vol.1, № 7.— P.326—333.
82. *Stankus R.P., Daniel B.S.* Immunologic alterations in silicosis // *Semin. Respir. Med.*— 1984.— Vol.5, № 3.— P.282—288.
83. *Vallyathan V., Castrova V., Pack D. et al.* Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation: Potential role of free radicals // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152, № 2.— P.1003—1009.
84. *Venturello O.* Meccanismo chimico-fisico del processo silicotigeno // *Med. Lavoro.*— 1957.— Vol.48, № 12.— P.669—680.
85. *Vigliani E.C., Pernis B.* Recenti acquisizione sulla pathogenesi della silicosi // *Ibid.*— 1960.— Vol.51, № 6—7.— P.427—441.
86. *Vigliani E.C., Pernis B.* Studies uber die Pathogenesi der Silikose // *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*— 1962.— Bd 19, № 5.— S.507—528.
87. *Vigliani E.C.* La patogenesi della silicosi // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1983.— Bd 113, Suppl.15.— S.43—46.
88. *Virelisier J.L., Arenzana-Seisdedos F.* Immunological functions of macrophages and their regulation by interferons // *Med. Biol.*— 1985.— Vol.64, № 4.— P.149—159.
89. *Zenker F.A.* Uber Staubinhalationkrankheiten der Lungen // *Dtsch. Arch. Klin. Med.*— 1867.— № 2.— S.116—172.

Поступила 25.03.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-002.8

К.И.Волкова, А.Н.Кокосов

СПИД: ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) — инфекционное заболевание, вызываемое Т-лимфотропным человеческим ретровирусом 3-го типа (вирус иммунодефицита человека — ВИЧ), которое клинически проявляется генерализованной лимфоаденопатией, различными вторичными инфекциями и опухолевидными поражениями. Проблема имеет социальное значение в связи с быстрым распространением инфекции, экспоненциальным ростом пораженности населения и чрезвычайно высокой летальностью. Будучи впервые зарегистрирован как самостоятельное заболевание в США в 1981 г., в последующем СПИД охватил практически все континенты земного шара: по данным ВОЗ (1994), заболеваемость СПИДом в настоящее время приобрела масштабы пандемии [4,80]. Возбудитель СПИДа имеет выраженный тропизм к Т-лимфоцитам, а именно — к клеткам с антигенной формулой ОКТ4 (Т-хелперы), что очень быстро приводит к глубоким нарушениям всей иммунной системы больного человека.

По прогнозу к 2000 г., СПИД как последняя стадия ВИЧ-инфекции количественно возрастет с 2 млн. пораженных в настоящее время до 12—18 млн., а общее число инфицированных составит 30—40 млн. человек. При этом 5—10 млн. детей родятся ВИЧ-инфицированными [4]. Новый случай ВИЧ-инфекции сейчас возникает каждые 15—20 сек. [80]. В настоящее время 30—50% больных СПИДом в развивающихся странах больны также туберкулезом [80]. Следует отметить, что в России в 1995 г. заболеваемость СПИДом увеличилась в 2 раза по сравнению с 1994 г. [18]. Пульмонологам и фтизиатрам важно знать эту патологию, так как при СПИДе более 50% больных имеют легочные осложнения [72,75,78], чаще в виде пневмоцистной пневмонии у 80—85% [35,50,53,61] и легочной формы саркомы Капоши у 8—32% [8]; за последние годы увеличилось и число больных туберкулезом легких [71,81].

Клинически СПИД протекает в разных формах — легочной, кишечной, церебральной, диссеминированной, стертой (атипичной). Но первая среди них — легочная встречается настолько часто, что может быть клиническим маркером СПИДа; пневмоцистная пневмония и саркома Капоши составляют около 9/10 всех вторичных проявлений СПИДа [2]. Однако клинические наблюдения за больными СПИДом в отечественной литературе освещены лишь в единичных публикациях.

Впервые в 1985 г. *В.М.Жданов и соавт.* [10] сообщили о 2 случаях СПИДа; в 1987 г. *В.В.Покровский и соавт.* описали 2 случая [15], а *Ю.И.Зимин и соавт.* [11] — 1 наблюдение СПИДа у иностранных граждан из Африки и только в 1988 г. — *В.И.Покровский и соавт.* [17] диагностировали первый случай СПИДа у гражданина СССР. В 1989 г. *А.Г.Рахманова и соавт.* [19] зарегистрировали и описали первый случай смерти от СПИДа гражданина СССР. При этом у всех больных СПИД проявлялся саркомой Капоши.

В отечественной литературе *К.И.Волкова* в 1992 г. впервые описала случай необычно злокачественного течения туберкулеза легких, развившегося на фоне пневмоцистной пневмонии, отметив одновременно клинические особенности пневмоцистной пневмонии [5]. Выявленный в США и других странах в период эпидемии СПИДа рост заболеваемости туберкулезом [67,71,78,81] послужил причиной создания новой программы “СПИД и туберкулез” в рамках ВОЗ и в нашей стране [8]. По данным *F.P.Duncanson et al.* [40], туберкулез встречается у 2,5-11% больных СПИДом. *S.Cosin et al.* [36] указывают, что в США, Испании и других странах отмечена более высокая (14—25%) заболеваемость туберкулезом больных СПИДом. До 1/3 больных с впервые выявленным туберкулезом в Заире оказались сероположительными к ВИЧ [9]. *S.H.Tanne* [80], по данным ВОЗ, сообщает, что в