

УДК 616.233-007.23.24-003.661-092:613.633

## АТРОФИЧЕСКАЯ БРОНХОПАТИЯ КАК РАННИЙ ПРИЗНАК РАЗВИТИЯ ПНЕВМОКОНИОЗА У ШАХТЕРОВ

**Бондарев О.И., Рыкова О.В., Разумов В.В., Черданцев М.В.,  
Таксанов П.А., Бугаева М.С.**

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей;  
НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,  
e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучены особенности структурных изменений бронхов на доклинической (дорентгенологической) стадии развития бронхолегочной пылевой патологии у шахтеров, погибших при техногенной катастрофе. Проведено гистологическое, морфометрическое и цитологическое исследование бронхов различного калибра. Установлено, что специфическим проявлением кониотического процесса является атрофия слизистой оболочки и склеротические изменения бронхов в виде первичной невоспалительной атрофической бронхопатии. Ранним цитологическим признаком атрофической бронхопатии и развивающегося пневмоконииотического процесса является наличие в бронхиальных мазках-отпечатках резко повышенного количества «пылевых» макрофагов («кониофагов»). Ранним прогностическим критерием развивающегося профессионального пневмоконииотического процесса в доклинической стадии может быть обнаружение в бронхиальных мазках-отпечатках четких количественных характеристик в оценке «кониофагов» и их «нагруженности» пылевыми частицами. Выявленные цитологические параметры могут быть использованы при проведении профосмотра шахтеров для раннего выявления бронхолегочной патологии и профилактики профессионального бронхосклероза (пневмоконииоза).

**Ключевые слова:** атрофическая бронхопатия, пневмоконииоз, патоморфология, морфометрия, цитологическая диагностика

## ATROPHIC BRONCHOPATHY AS EARLY FEATURE OF DEVELOPING PNEUMOCONIOSIS IN MINERS

**Bondarev O.I., Rykova O.V., Razumov V.V., Cherdantsev M.V.,  
Taksanov P.A., Bugaeva M.S.**

*Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training;  
Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,  
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Structural changes in the bronchi of miners killed in the man-made accident were studied at the preclinical stages (before the X-ray) of broncho-pulmonary dust pathology development. Investigation of the bronchi of various caliber was done using histological, cytological and morphometric techniques. It is established that bronchial epithelial atrophy and sclerotic changes in the form of a primary atrophic bronchopathy are the specific manifestations of pneumoconiosis. Dramatically increased the number of «dust» macrophages developing pneumoconiosis on bronchial smears is the early cytological sign of the atrophic bronchopathy and developing pneumoconiosis. Early predictor of developing pneumoconiosis in the preclinical stage may be the detection on bronchial smears the clear quantitative characteristics in the evaluation of «conioophage» and it's «loading» by dust particles. Identified cytological parameters can be used during the miners' medical examination for early detection of the broncho-pulmonary pathology and prevention of professional bronchosclerosis (pneumoconiosis).

**Keywords:** atrophic bronchopathy, pneumoconiosis, pathomorphology, morphometry, cytodiagnosis

На протяжении многих лет профзаболеваемость в Кузбассе остается самой высокой в России и в 7–8 раз превышает в целом уровень по стране. До 77,8% случаев профессиональных болезней (ПБ) в Кузбассе приходится на угледобывающие предприятия, на которых в неблагоприятных условиях (III группа по санитарному состоянию) трудятся до 67,9% работников, преимущественно занятых на подземных работах. В структуре профессиональной патологии 1-е место (31,5–42,1%) занимает пылевая патология органов дыхания.

Воздействие угольно-породной пыли на дыхательную систему шахтеров характеризуется развитием изменений практически во всех структурах бронхиальной стенки,

выявляемых при фибробронхоскопии уже на стадии «предбронхита». В большинстве случаев подчеркивается ведущая роль инфекционного фактора в развитии «пылевого бронхита» [4, 6]. Однако другие авторы атрофическую бронхопатию после пылевого воздействия рассматривают как первичную, принципиально отличающуюся от хронического бронхита инфекционной природы [7, 8], о чем свидетельствуют патологоанатомические исследования и морфологические данные секционных судебно-медицинских экспертиз [5].

Раннее патоморфологическое изучение легких и бронхов у людей, подвергавшихся воздействию повышенной промышленной запыленности и не имеющих клинически

манifestных и рентгенологических признаков бронхолегочной патологии и пневмокониоза, затруднено [7]. Выполнение таких исследований возможно только при судебно-медицинских экспертизах погибших в техногенных катастрофах. При этом обнаруживаются признаки не только «хронического пылевого бронхита», но также пневмофиброза и пневмокониоза различной степени выраженности, которые в 70% случаев прижизненно не диагностируются [5].

В клинике изучение пневмокониоза начинается со стадии его рентгенологической манифестации, т.е. фактически с финала кониотического процесса. В литературе имеется немного публикаций о патоморфологии легких на начальных стадиях пневмокониоза [2, 10, 12, 13, 15, 3, 5]. Доказано, что длительное воздействие угольно-породной пыли ведет к развитию патологических изменений в легких, которые вначале не имеют клинических проявлений [1]. Поэтому необходим поиск способов ранней диагностики доклинической (дорентгенологической) бронхолегочной пылевой патологии у шахтеров и работников «пылевых» профессий.

**Цель исследования** – изучить патоморфологические и цитологические изменения бронхов у шахтеров и выявить ранние признаки развития пневмокониотического процесса.

#### Материал и методы исследования

Проведено гистологическое, морфометрическое и цитологическое исследование бронхов, полученных при 29 судебно-медицинских экспертизах группы шахтеров (ГШ), одновременно погибших при техногенной катастрофе в шахте. Все они на профосмотрах были признаны годными к работе и считались практически здоровыми людьми согласно приказу № 90 от 14 марта 1996 г. «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров и регламентах допуска к профессии». Возраст был в диапазоне 22–64 (39,3 ± 2,1) лет, вредный стаж составлял 0,5–30 (16,4 ± 2,0) лет.

Средние значения возраста и стажа ГШ были на 15–10 лет меньше аналогичных показателей при первичной диагностике у 272 шахтеров антракосиликоза и пылевого бронхита в городском центре профпатологии г. Новокузнецка за 2004–2009 гг.: 54,3 ± 0,4 и 27,6 ± 0,4 лет соответственно. Согласно санитарно-гигиеническим характеристикам рабочих мест шахтеров уровень запыленности угольно-породной пылью на рабочих местах всех основных профессий в шахтах Кузбасса превышает ПДК от нескольких раз и до нескольких десятков раз, поэтому относится к 3-му классу вредности 1–4 степени [11].

Контролем служила группа из 12 судебно-медицинских экспертиз мужчин в возрасте до 25 лет, погибших при автодорожной катастрофе и без признаков органической патологии.

Для гистологического и морфометрического исследования использовались бронхи с наружным диа-

метром до 500 м (терминальные бронхиолы), от 500 до 1500 м (внутридольковые бронхи), от 1500 до 3500 м (дольковые бронхи), от 3500 до 5000 м (дольковые и частично субсегментарные бронхи) и свыше 5000 м (субсегментарные и сегментарные бронхи). Всего в контроле исследовано 85 образцов бронхов (средний диаметр – 4263 ± 323 м), у шахтеров – 134 образца бронхов (средний диаметр – 3712 ± 234 м). Гистологические препараты красили гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Гайденгайну, по Массону, по Вейгерту и Гомори, а также PAS-реакцией. Для цитологического изучения отпечатки с поверхности слизистой оболочки бронхов окрашивали по Папентгейму и гематоксилином и эозином.

Морфометрическое измерение прямо- и криволинейных линейных размеров структур и их площадей образцов бронхов проводилось на микроскопе «Nikon Eclipse E 200» с цифровой видеокамерой «Nikon digital sight-Fi 1» (Japan) с использованием компьютерной программы фирмы «West Medica HandlungsbH–Bio Vision 4.0», определяющей линейные размеры с точностью до 0,1 м. Компьютерная программа морфометрии позволяла по частичным фрагментам и кривизне сегментарных отрезков бронхов или сосудов измерять размеры и реконструировать их диаметры, а также определять площади объектов, выделяемых вручную или спектрально. Линейные размеры в гистологических образцах измерялись 5–20-кратно, в среднем 10 раз, измерение площадей выполнялось однократно. Морфометрия производилась в структурах без признаков баро-, термо- и травматических воздействий.

В бронхах измерялись: внутренний диаметр (Двнтб); толщина эпителиального слоя (Тэпт); толщина базальной мембраны (Тбмб); толщина собственной пластинки (Тспб); толщина слоя гладкомышечных клеток (Тгмкб); толщина бронхиальных желёз (Тбрж); толщина стенки (Тстб); толщина перибронхиального склероза (Тпбс); площадь внутреннего просвета бронхов (Свнтб); площадь эпителиального слоя (Сэпт); длина стенки бронха, на которую опиралась измеренная Сэпт (Лэпт); площадь бронхиальных желёз (Сбрж); площадь слоя гладкомышечных клеток (Сгмкб); площадь стенки бронха (Сстб).

Расчетно определялись: наружный диаметр бронхов (Днржб):  $Днржб = Двнтрб + 2 \times Тстб$ ; обеспеченность эпителиального слоя бронхиальными железами (Сэпт/Сбрж):  $Сэпт/Сбрж = Сэпт : Сбрж$ ; относительная плотность эпителиального слоя стенки бронха (Сэпт/Лэпт):  $Сэпт/Лэпт = Сэпт \times 1000 : Лэпт$  (как показатель складчатости слизистой оболочки бронхов); относительная толщина стенки бронха, так называемый индекс Керногана (ИКб):  $ИКб = (2 \times Тстб) : Днржб$ . ИКб позволял оценить изменение толщины стенки бронхов, не связанное с изменением калибра, и составить представление о степени бронхообструктивности.

Статистическая обработка выполнялась с использованием критерия t-Стьюдента для парных измерений, а сравнение распределения частот случаев в группах наблюдений – по величине  $\chi^2$ , также выполнялся корреляционный анализ.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Морфометрически различие частот случаев в калибре бронхов между контролем и группой шахтеров было статистически

достоверным ( $\chi^2 = 30,67$ ; d.f. = 4;  $p < 0,001$ ) в связи с большей долей бронхов меньшего калибра в ГШ. Однако, как это будет видно из результатов исследования, это различие не имело принципиального значения. Ко-

личественные показатели перечисленных морфологических структур определялись в бронхах каждого калибра, усредненные данные по каждой группе в целом представлены в таблице.

Количество измерений и значения показателей структур стенки бронхов в контроле и в группе шахтеров

Структуры бронхов	Количество измерений и значения показателей структур ( $\mu$ ) в:				$t(p)$
	контроль		группа шахтеров		
	$n$	$M \pm m$	$n$	$M \pm m$	
Тэпт	841	49,11 ± 0,67	1382	34,05 ± 0,81	14,36 (< 0,001)
Тбмб	687	9,19 ± 0,14	856	23,58 ± 0,45	13,11 (< 0,001)
Тспб	699	45,73 ± 1,01	769	107,7 ± 2,07	26,85 (< 0,001)
Тбрж	570	145,8 ± 5,06	647	235,2 ± 7,22	10,14 (< 0,001)
Сбрж	570	0,129 ± 0,01	647	0,412 ± 0,021	13,38 (< 0,001)
Тгмкб	820	42,41 ± 0,92	1377	86,57 ± 2,22	18,40 (< 0,001)
Тстб	850	151,7 ± 0,92	1405	193,4 ± 2,22	8,05 (< 0,001)
ИКб (%)	850	7,12 ± 0,54	1405	10,42 ± 0,36	5,08 (< 0,001)
Тпбс			577	51,48 ± 1,27	

Морфометрически среднее значение площади эпителиального пласта, приходящейся на 1 мм длины бронхиальной стенки, у шахтеров снижено до  $25507 \pm 1299 \mu^2$ , по сравнению с контролем ( $108479 \pm 6753 \mu^2$ ), что обусловлено развивающейся атрофией слизистой оболочки бронхов, относительным преобладанием площади бронхиальных желез и перибронхиальным фиброзом, который встречался только у шахтеров. По результатам морфометрии можно констатировать, что у шахтеров основные изменения в бронхах заключаются в уменьшении толщины эпителиального слоя и выраженности его складчатости, развитии склероза в стенке бронха в виде утолщения базальной мембраны и собственной пластинки стенки бронха, в гипертрофии бронхиальных желез и гладкомышечных клеток, а также в развитии перибронхиального склероза. Эти процессы развивались на протяжении всего бронхиального дерева и по характеру изменений соответствовали первично атрофической бронхопатии.

Гистологически в бронхах выявлено истончение и нарушение архитектоники эпителиального пласта с неровным («атипичным») расположением клеток, разрыхление и слущивание клеток, увеличение числа бокаловидных клеток, очаговая пролиферация базальных клеток и очаговая метаплазия их в многослойный плоский эпителий, кистозное «перерождение» бронхиальных желез, локальная мононуклеарная инфильтрация и атрофия мышечного слоя, деформация просвета бронха и перибронхиальный склероз.

В респираторной ткани легких у шахтеров обнаружены скопления угольной пыли,

визуализируемые в каждом препарате, тогда как в образцах контрольной группы скопления угольной пыли не встречались. Диапазоны площадей скоплений частиц пыли варьировались между  $188145-491099 \mu^2$ , составляя в среднем  $158200 \mu^2$ , что при определении их диаметра, как сферических образований, соответствовало в среднем  $0,3-0,4$  мм. Поэтому размеры этих скоплений находились за пределами разрешающей способности не только визуальной рентгенографии органов грудной клетки, но и современных методов лучевой диагностики.

При цитологическом исследовании в смывах и мазках-отпечатках слизистой оболочки бронхов в норме встречаются реснитчатые, базальные, бокаловидные, бронхиолярные и плоскоэпителиальные клетки и альвеолярные макрофаги (АМ) – гистиоциты по происхождению [14].

У шахтеров в бронхиальных мазках-отпечатках, по сравнению с нормой, уменьшается разнообразие клеточных элементов, усиливается дистрофия слущенных эпителиоцитов, появляется и возрастает число метаплазированных клеток, резко увеличивается количество активно фагоцитирующих АМ и отсутствуют нейтрофильные гранулоциты, типичные для хронического неспецифического бронхита.

К наиболее характерным признакам дистрофии клеток бронхиального эпителия относится потеря ресничек и разрушение терминальной полоски, неравномерность рисунка ядерного хроматина от разреженного до грубо-сетчатого и тяжистого, снижение интенсивности окрашивания, нечеткость контуров, вакуолизация и/или полное

разрушение цитоплазмы. В ряде случаев цитоплазма выглядит непрозрачной, неравномерно окрашенной, в ядрах нарушена структура хроматина, появляются признаки пикноза, рексиса и лизиса ядер. При выраженной дистрофии выявляются многочисленные крупные «голые» ядра и ядра с узким нечетко контурированным ободком цитоплазмы («рваная» цитоплазма дистрофически измененных клеток).

Цитологическим признаком плоскоклеточной метаплазии в мазках-отпечатках является появление увеличенных клеток округлой, овальной и полигональной формы, с центрально расположенными ядрами с ровными контурами и мелкозернистым хроматином, содержащими одиночные ядрышки. Цитоплазма имеет четкие контуры, полупрозрачная, иногда с характерным «стекловидным» блеском, интенсивно окрашенная, потерявшая «прозрачность», что указывает на ороговение [14]. В мазках-отпечатках метаплазированные клетки размещены поодиночке или в виде скоплений, нередко образуют однослойные пласты. Часто в центре клеточного скопления видны цилиндрические клетки, а по краю локализуются группы метаплазированных клеток с центрально расположенными ядрами, напоминающими плоский эпителий [14].

Наиболее характерным в бронхиальных мазках-отпечатках у шахтеров является обнаружение большего числа АМ в виде клеток с несколькими ядрами и обильной цитоплазмой, в разной степени «загруженной» пылевыми и угольными частицами. Светооптически они выглядят буро-оранжево-черными «пятнами» типа «нафаршированной кляксы» с остатками нуклеолеммы («пылевые макрофаги» или «кониофаги»). В цитоплазме АМ также обнаруживаются многочисленные мелкие округлые, непрозрачные и дымчато-серые частицы. Площади кониофагов колебались в контроле от 120,4 до 324,4  $\mu^2$ , составляя в среднем 171,3  $\mu^2$ , а в группе шахтеров – от 174,9 до 552,1  $\mu^2$ , в среднем – 374,6  $\mu^2$ .

Таким образом, у шахтеров изменения бронхов заключаются в невоспалительном уменьшении толщины эпителия и нарушении его архитектоники, в гипертрофии бронхиальных желез и атрофии гладкомышечных клеток, в развитии бронхиального и перибронхиального склероза, что соответствует первичной атрофической бронхопатии [9]. Резкое увеличение количества, размеров и «нагруженности» пылевыми частицами цитоплазмы АМ («кониофагов»), обнаруженное при цитологическом анализе, указывает на развитие пневмокониотического процесса, несмотря на отсутствие

клинических проявлений патологии. Поэтому исследование цитологического материала при бронхо-альвеолярном лаваже при проведении профосмотров у шахтеров позволит выявить ранние признаки развивающейся бронхолегочной патологии, что необходимо как для более объективного установления диагноза, так и для определения распространенности патологического процесса по бронхиальному дереву с целью возможной профилактики профессионального бронхосклероза (пневмокониоза).

### Выводы

1. Специфическим проявлением кониотического процесса являются атрофия слизистой оболочки и склеротические изменения бронхов в виде первичной невоспалительной «атрофической бронхопатии».
2. Ранним цитологическим признаком «атрофической бронхопатии» и развивающегося пневмокониотического процесса является наличие в бронхиальных мазках-отпечатках резко повышенного количества «пылевых» макрофагов («кониофагов»).
3. Ранним прогностическим критерием установления развивающегося профессионального пневмокониотического процесса в доклинической стадии может быть обнаружение в бронхиальных мазках-отпечатках четких количественных параметров в оценке «кониофагов» и их «нагруженности» пылевыми частицами.

### Список литературы

1. Бондарев О.И. Патологическая анатомия изменений воздухопроводящей, гемодинамической и респираторной систем легких у шахтеров: методические рекомендации. – Новокузнецк, 2010. – 34 с.
2. Движков П.П., Эльяшев Л.И. Начальные изменения в лёгких людей под влиянием пыли, содержащей двуокись кремния // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1960. – № 8. – С. 17–23.
3. Донец И.К. Влияние пылевой нагрузки на развитие пневмокониоза у проходчиков угольных шахт Донбасса // Гигиена труда. – 1986. – № 2. – С. 10–12.
4. Зерцалова В.И., Полагушина А.И. Пылевой бронхит // Руководство по профессиональным заболеваниям / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1983. – Т. 2. – С. 112–132.
5. Малашенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии лёгких // Мед. труда. – 2006. – № 1. – С. 22–26.
6. Милишников В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите // Мед. труда. – 2004. – № 1. – С. 16–21.
7. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 384 с.
8. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфология и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических воспалительных процессов в легких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 7–16.
9. Разумов В.В., Бондарев О.И. Количественная характеристика патоморфологических изменений бронхов

и сосудов системы легочной артерии на дорентгенологической стадии антракосиликоза у шахтеров // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 5. – С. 31–36.

10. Райхлин Н.Т., Шнайман И.М. Гистохимия соединительной ткани при силикозе. – М., 1970. – 248 с.

11. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда (Р.2.2.2006-05.). – М., 2006. – 205 с.

12. Седов К.Р., Щербицкая З.Я., Федорова В.И. Клинико-морфологическая характеристика пневмокоптоза от пыли мрамора слюдянского месторождения // Гигиена труда. – 1973. – № 10. – С. 47–49.

13. Количественная характеристика патоморфологических изменений в лёгких шахтеров при воздействии угольной пыли / В.В. Суханов, Л.Н. Ткаченко, К.А. Пола, А.Н. Любчанская // Врачебное дело. – 1981. – № 7. – С. 103–105.

14. Шапиро Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний легких. – М., 2005. – 208 с.

15. Штукин Э. Патоморфологическая характеристика и классификация бронхитов горнорабочих очистных забоев угольных шахт // Архив патологии. – 1985. – № 5. – С. 55–61.

### References

1. Bondarev O.I. *Patologicheskaya anatomiya izmeneniy vozdukhoprovodnyashey, gemodinamicheskoy i respiratornoy system legkikh u shakhterov: Metodicheskie rekomendatsii* [Pathoanatomy of changes the conducting airway, circulatory dynamics and respiratory system of lung in miners: Methodical guidelines]. Novokuznetsk, 2010. 34 p.

2. Dvizhkov P.P., Elyashev L.I. *Gigiena truda i professionalnye zabolevaniya*. 1960. no 8. pp. 17–23.

3. Donets I.K. *Gigiena truda*. 1986. no 2. pp. 10–12.

4. Zertsalova V.I., Polagushina A.I. *Pylevoy bronkhit. Kn. 2: Rukovodstvo po professionalnym zabolevaniyam* [Guideline for professional diseases]. Moscow, 1983. Vol. 2. pp. 112–132.

5. Malashenko A.V. *Meditsina truda*. 2006. no 1. pp. 22–26.

6. Milishnikova V.V. *Meditsina truda*. 2004. no 1. pp. 16–21

7. Nepomnyashchikh G.I. *Biopsiya bronkhov: morfogenez obshepatologicheskikh protsessov v legkikh* [Bronchial biopsy: Morphogenesis of general pathologic processes in lungs]. Moscow, 2005. 384 p.

8. Nepomnyashchikh G.I., Nepomnyashchikh L.M. *Pulmonologiya*. 1997. no 2. pp. 7–16.

9. Razumov V.V., Bondarev O.I. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010. no 5. pp. 31–36.

10. Raykhlin N.T., Shnaydman I.M. *Gistokhimiya soedinitelnoy tkani pri silikoze* [Histochemistry of connective tissue in silicosis]. Moscow, 1970. 248 p.

11. *Rukovodstvo po gigienicheskoy otsenke faktorov rabochey sredy i trudovogo protsesssa. Kriterii i klassifikatsiya usloviy truda (R.2.2.2006-05)* [Guidelines for hygienic estimation of the factors at working environment and labor process. Criteria and classification of labor conditions (R.2.2.2006-05)]. Moscow, 2006. 205 p.

12. Sedov K.R., Scherbitskaya Z.Y., Fedorova V.I. *Gigiena truda*. 1973. no 10. pp. 47–49.

13. Suhanov V.V., Tkachenko L.N., Pola K.A., Lyubchanskaya A.N. *Vrachebnoe delo*. 1981. no 7. pp. 103–105.

14. Shapiro N.A. *Tsytopologicheskaya diagnostika zabolevaniy legkikh* [Cytodiagnosis of pulmonary diseases]. Moscow, 2005. 208 p.

15. Shtukin E. *Arkhiv patologii* 1985. no 5. pp. 55–61.

### Рецензенты:

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Новосибирск;

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 18.05.2012.