

В.В. Разумов, О.И. Бондарев

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ
ПНЕВМОКОНИОЗА И ПЫЛЕВОГО БРОНХИТА:
ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ**

Новокузнецк, 2012

УДК 616.24-003.661: 616.233-002-003.66

ББК 54.12

Р 178

Разумов В.В. Методологические проблемы изучения пневмокониоза и пылевого бронхита: прошлое и настоящее / В.В. Разумов, О.И. Бондарев. – Новокузнецк, 2012. – 160 с.; 18 рис., 21 табл.

Авторы:

Разумов Владимир Валентинович – докт. мед. наук, профессор заведующий кафедрой профпатологии ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава РФ", академик РАЕН, профессор РАЕ.

Бондарев Олег Иванович – канд. мед. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патанатомии и ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава РФ".

Утверждено учебно-методической комиссией ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава РФ", протокол № 4 от 04 октября 2012 г.

Председатель учебно-методической комиссии
д.м.н., профессор С.Н.Филимонов

ISBN 978-5-91797-094-3

*85-летию Новокузнецкого государственного
института усовершенствования врачей посвящается...*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	7
1. Проблемные аспекты пылевой патологии органов дыхания	11
2. О неоднозначности современных представлений профпатологии и пульмонологии о сущности пневмокониозов	16
3. Трактовка в пульмонологии представлений о хроническом бронхите и взаимоотношения его с пневмосклерозом	35
4. Профпатологические воззрения на связь пневмокониозов с хроническим пылевым бронхитом	59
5. К представлениям общей пульмонологии и профпатологии о вторичной лёгочной артериальной гипертензии при заболеваниях органов дыхания	78
6. Морфометрические показатели состояния бронхов, респираторной ткани и лёгочных артерий при воздействии угольно-породной пыли по результатам собственного исследования	88
Заключение	135
Список литературы	145

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А-II	– ангиотензин-II
ГК	– группа контроля
ГМК	– гладкомышечные клетки
ГШ	– группа шахтёров
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИФА	– идиопатический фиброзирующий альволит
КФ	– кониофаг
МАП	– межальвеолярная перегородка
МКБ	– международная классификация болезней
МКК	– малый круг кровообращения
МПС	– мукополисахариды
МФ	– макрофаг
МЭТ	– мезенхимально-эпителиальная трансформация
ПК	– пневмокониоз
ППОД	– пылевая патология органов дыхания
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС	– симпатoadреналовая система
СП	– собственная пластинка стенки бронха
ЭМТ	– эпителиально-мезенхимальная трансформация
ХНЗЛ	– хронические неспецифические заболевания лёгких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХП	– хроническая пневмония
ХПБ	– хронический пылевой бронхит

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дискутабельные проблемы пылевой патологии органов дыхания неоднократно обсуждались нами на страницах газетных и журнальных публикаций, а также в сборниках и трудах профпатологических конференций, съездов и конгрессов. Однако тезисный и статейный характер публикаций не позволял одновременно проанализировать многочисленные аспекты этой патологии.

Нозологические нововведения в общей и профпатологической пульмонологии последнего времени не означают решения проблем и достижения однозначности в понимании сущности хронического пылевого бронхита и пневмокониозов. По убеждению авторов, корни разночтений уходят в продолжающуюся уже многие десятилетия методологическую несостоятельность философии медицины, усугубляемую дисциплинарным несовершенством общепатологических концептуальных воззрений, ограниченными возможностями патоморфологического исследования начальных стадий заболеваний.

В работе авторы на основании результатов собственного патоморфологического исследования и анализа литературы приходят к выводу о необходимости пересмотра устоявшихся нозологических единиц с позиций представлений о патологии как о клиническом эквиваленте эволюционных закономерностей развития индивидуума.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с первой трети минувшего столетия пульмонологию преследуют нозологические нововведения, претендующие на всё более и более полное выражение сущности бронхолёгочной патологии: "пневмосклероз" [А.Н. Рубель, 1927]; "хроническая неспецифическая лёгочная чахотка" [И.В.Давыдовский, 1939]; "хронические неспецифические заболевания лёгких – ХНЗЛ" [В.Н. Виноградов; XIII Съезд терапевтов СССР, 1947; Ciba Guest Symposium, 1959]; "хроническая пневмония – ХП" [Н.С. Молчанов; Московский (1962), Минский (1964) симпозиумы]; постепенный откат от крайне унифицированного понятия "хроническая пневмония" и вычленение из него ряда самостоятельных нозологических форм, в частности "хронического бронхита" – [решение пленума Всесоюзного научного общества терапевтов, Тбилиси, 1972]; наконец, то ли "хронические обструктивные болезни лёгких – ХОБЛ" [Хронические обструктивные болезни лёгких, 1999], то ли "хроническая обструктивная болезнь лёгких" [Хроническая обструктивная болезнь лёгких, 2004], популяризируемые и проводимые в жизнь в последнее время. К этому следует добавить, что при пересмотрах международной классификации болезней (МКБ), происходящих почти каждые 10 лет, нозологическое содержание раздела по болезням органов дыхания также претерпевает изменения.

История нозологических пертурбаций освещается в той или иной степени в любой отечественной пульмонологической монографии, но большей частью в эпически-констатирующем стиле. Принято считать, что эволюция нозологических терминологий покоится на научной основе и отражает в целом прогресс медицины, совершающийся в различных её областях: методах диагностики, принципах лечения, научных исследованиях по этиологии и патогенезу, а также в её базовых,

фундаментальных основах – патофизиологии, патоморфологии, генетике, иммунологии, общей патологии.

В действительности же вектор терминологических переворотов далеко не всегда определялся только прогрессом в теоретических обобщениях и философским переосмыслением сущности патологического явления. Так, для объяснения нозологических подвижек в пульмонологии в 30-50-е годы прошлого века А.Г. Чучалин [Хронические обструктивные болезни лёгких, 1999] ссылается на роль идеологического фактора в навязывании научному обществу установочного мировоззрения, хорошо известного отечественной медицине и биологии по периоду господства лысенковщины и гонения на генетику.

В период только ещё начинающих попыток внедрения концепции ХОБЛ в отечественную медицину Н.В.Путовым отмечалась неприемлемость объединительного диагноза типа "обструктивная болезнь лёгких" как способа решения проблемы классификации бронхолёгочной патологии [Руководство по пульмонологии, 1984]. Состояние бронхообструктивности не было кардинальной проблемой пульмонологии, поскольку хроническому бронхиту – а кардинальной нозологией ХОБЛ был и остаётся хронический бронхит – было несвойственно сужение просвета бронхов [Есипова И.К., 1975; Бобков А.Г., 1989; Рябуха Н.А., 1988; Коваленко В.Л. и соавт., 1998].

По Б.Т. Величковскому (2000) "Хронический бронхит представляет собой уникальную нозологическую форму, научное определение которой само по себе препятствует ранней диагностике и своевременной терапии заболевания. Но и принятое сейчас понятие "хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)", хотя и вносит много ценного в вопросы эпидемиологии и лечения, ещё в большей степени отдаляет больного от ранней постановки диагноза".

Эту убийственную характеристику концепции ХОБЛ можно было бы использовать как эпиграф перед её изложением, если бы её явно не науч-

ный, а прагматический характер, что признаётся самими приверженцами этой концепции. По существу, концепция ХОБЛ явилась развитием положений почти 50-летней давности, озвученных на симпозиуме фармацевтической компании Ciba ещё в 1959 г.: "...хроническая, или рецидивирующая чрезмерная секреция слизи в бронхиальном дереве", "необратимая бронхиальная обструкция как распространённое сужение бронхов, которое наблюдается более одного года и не поддаётся лечению бронхорасширяющими средствами, включая кортикостероиды". Выделение ХОБЛ опиралось больше на симптоматический, чем на синдромологический функциональный признак – бронхообструктивность, объединяющую даже в группе ХНЗЛ суженный круг заболеваний, не говоря уже о давно нозологически и дисциплинарно "осумковавшихся" специальностях – фтизиатрии, онкологии и профессиональной патологии. Рождение ХОБЛ ещё раз показывает правоту прежних представлений о том, что принципы классификации патологических состояний, будь то медицинские специальности или нозологические формы, далеко не всегда совпадают с формальной логикой, а вырастают из потребностей практики, из условий врачебной деятельности (Н.А. Вигдорчик), подменяя философский вопрос "почему"? вопросом более низкой категории – "что делать?".

Концепции ХОБЛ больше импонируют ассоциативные, чем причинно-следственные связи. Она игнорирует классический нозологический подход к группировке патологических явлений, покоящийся на морфологическом принципе, создавшем всё здание современной медицины. Содержание этой патологии зависит, оказывается, ещё от того, в каком числе о ней говорится — в единственном или множественном.

И тем не менее представлениям о ХОБЛ удалось выдать из отечественной пульмонологии понятия и о хронических неспецифических заболеваниях лёгких, и о хронической пневмонии. К настоящему времени понятие ХОБЛ проникло и в профпатологию: в перечне профессиональных

заболеваний Приказа № 417н "Об утверждении перечня профессиональных заболеваний" от 24.04.2012 г. "Хроническая обструктивная болезнь лёгких" фигурирует как нозологическая единица.

Этот нозологический переворот не явился прямым или опосредованным следствием достижений последних десятилетий в молекулярной биологии и генетике – наиболее динамично развивающихся фундаментальных разделах медицины.

Из изложенного ясно, что приятие или неприятие нозологического термина должно определяться ни ура-реформаторским или брюзжаще-нигилистическим отношением к нему, а анализом научных положений, приведших к его зарождению и развитию. Поскольку представлениям по ХОБЛ удалось в последнее время из общей пульмонологии проникнуть в профпатологию, долгое время сохранявшую деонтологическую чистоту своего этиологического принципа классификации патологии, тоже далеко не безупречного с научной точки зрения, этот анализ представлялся более всесторонним при параллельном его проведении в профпатологии и общей пульмонологии как ветвей единой, общей патологии.

1. ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Пылевая патология органов дыхания (ППОД) – и это понятие используется только как собирательное – из-за своей распространённости была и остаётся кардинальной в структуре профессиональной заболеваемости России, особенно в регионах с сильно развитыми в них угольно-, рудодобывающими и металлургическими отраслями промышленности, о чём свидетельствуют ежегодные информационные сборники по структуре профессиональной заболеваемости в Российской Федерации.

Актуальность проблемы ППОД определяется не только значительной численностью болеющих и ежегодно заболевающих, но и недостаточной научной разработанностью многих её частных аспектов: продолжительности безопасного стажа работы в условиях запылённости и сроков начала патологии; мер её профилактики; клинических вариантов ППОД; соотношения хронического пылевого бронхита и пневмокониозов; системных проявлений пневмокониозов; времени развития при ней лёгочной гипертензии и трактовки её природы; критериев диагностики заболеваний ППОД и их осложнений.

Решение этих и других частных вопросов ППОД сдерживается отсутствием единого представления о сущности пневмокониозов, составляющих кардинальную часть этой патологии и являющуюся как бы её визитной карточкой. На сегодня в профпатологии существует две альтернативные точки зрения на сущность пневмокониоза.

Одна из них, представленная в работах Ю.А. Лощилова (1995, 1998, 2007, 2008), опирается на "принцип единства патологических нарушений при различных видах пылевого воздействия" и придерживается представлений о том, что "этиологическое многообразие пневмокониозов не находит убедительного морфологического подкрепления". Этот

принцип положен в основу ныне действующей клинической классификации пневмокониозов [Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996], в которой количество групп пневмокониозов, до того исчислявшихся шестью, сведено к трём.

Альтернативная точка зрения, отстаиваемая Б.Т. Величковским (2003), исходит из многообразия свойств поверхности и дисперсности пылевых частиц, определяющих многообразие вариаций "респираторного взрыва", способов образования активных радикалов кислорода и азота, синтеза антиоксидантных ферментов и продуктов перекисного окисления липидов. Это многообразие трансформируется в многообразие клеточных и тканевых ответных реакций, определяющих существование, по мнению Б.Т. Величковского, не менее 5-ти групп клинически различающихся пневмокониотических процессов, которым патоморфологически не соответствует ныне существующая их клиническая группировка. Поэтому, как считает Б.Т. Величковский, ныне действующая классификация пневмокониозов является практически мало приемлемой.

Столь же неоднозначно понимание сущности пневмокониоза и в пульмонологии. По М.М. Ильковичу пневмокониозы относятся к интерстициальным заболеваниям лёгких, среди которых они представлены всего в 2-х группах – фиброзирующих альвеолитах и гранулёматозах. Причём хроническому пылевому бронхиту нет, естественно, места среди интерстициальных заболеваний лёгких [Интерстициальные заболевания лёгких, 2005].

Напротив, А.В. Малашенко (2006) по данным патологоанатомических и секционных судебных экспертиз шахтёров, погибших от случайных причин, говорит о единой патогенетической и патоморфологической сущности пневмокониотических проявлений в лёгких и бронхах. Созвучна этим представлениям концепция первично-атрофической бронхопатии [Г.И. Непомнящих, 2005], развивающейся под воздействием различных ксенобиотиков, в том числе и пыли, и принципиально отличающейся от

вторичной атрофической бронхопатии при хронических бронхитах вирусно-бактериальной природы. Но ни Б.Т. Величковский, ни М.М. Илькович, ни современная трактовка хронического пылевого бронхита в профпатологии не признают существования специфического поражения бронхов пневмокониотическим процессом, предполагая другие механизмы развития хронического пылевого бронхита у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей – раздражающее, химическое, аллергенное, радиационное, токсическое.

Ещё один подход к пониманию сущности ППОД представлен попыткой свести все её клинические варианты в единую группу ХОБЛ профессионального генеза [Вострикова Е.А. и соавт., 2005; Шпагина Л.А. и соавт., 2006; Бобров С.В. и соавт., 2008; Глазистов А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., 2008; Бачинский О.Н. и соавт., 2008; Мазитова Н.Н., Хайрутдинова Р.Н., 2006; Полякова И.Н., 2007; Васильева О.С., 2007]. Эта точка зрения ориентирована вообще не на морфологическую сущность заболевания, то есть не на фиброзирующий процесс, издавна считавшийся кардинальным проявлением пневмокониозов.

Очевидную неоднозначность представлений о пневмокониозе можно рассматривать следствием концептуальной несостоятельности пульмонологии в течение последних десятилетий, приведшей к вытеснению из неё концепций ХНЗЛ и ХП концепцией ХОБЛ, а теперь вот проникнувшей и в профпатологию. Хотя пневмокониозы были вынесены за скобки и ХНЗЛ и ХП, такое объяснение представляется правомерным, поскольку профпатологию связывают с пульмонологией единые общепатологические корни. Н.А. Ардаматский (1991) полагал, что несостоятельность концепции ХНЗЛ и ХП состояла в отсутствии системного подхода при попытке создания монического представления о сущности охватываемых ими областей патологии. Г.И. Непомнящих (2005) считает, что в прошлом патоморфологические исследования по болезням органов дыхания освещали проблему с точки зрения характера

повреждения и было мало работ по оценке патоморфологии бронхо-лёгочных заболеваний в свете их компенсаторно-приспособительного содержания. Исследования же по динамике адаптивных реакций лёгких в патологии человека практически отсутствовали.

Однако история пульмонологии, начиная с С.Д. Corrigan и Г.И. Сокольского, свидетельствует о непрерывных попытках научной медицины создать монический подход к трактовке сущности хронических заболеваний органов дыхания. Отечественной медицине, а тем более советского периода, всегда была свойственна обязательная трактовка сущности патологического процесса с позиций его адаптивности и компенсаторно-приспособительного содержания. Поэтому правильнее говорить не об отсутствии в пульмонологии синтетического подхода к изучению бронхолёгочной патологии, а о тех причинах, которые помешали представлениям о ХНЗЛ и ХП стать общепатологическим фундаментом в представлениях о хронических неспецифических бронхо-лёгочных процессах.

Три обстоятельства сопутствуют как профпатологической, так и междисциплинарной неоднозначности представлений о сущности пневмокониозов. Одним из них является изучение пневмокониозов преимущественно экспериментальными методами исследований, данные которых трудно экстраполировать на клиническую ситуацию.

Вытекающим из него вторым обстоятельством является клиническое изучение пневмокониозов со стадии лишь его рентгенологической манифестации, то есть фактически с финала пневмокониотического процесса. В отечественной литературе не набирается даже десятка публикаций о патоморфологических исследованиях клинического пневмокониоза на начальных его стадиях [Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960; Райхлин Н.Т., Шнайрман И.М., 1970; Седов К.Р., Щербицкая В.И., Федорова В.И., 1973; Штукин Э., 1985; Донец И.К., 1986; Суханов В.В., Ткаченко Л.Н., Пола К.А., Любчанская А.Н., 1981; Малашенко А.В.,

2006]. Секционные судебно-медицинские экспертизы работавших шахтёров, погибших от случайных причин, однозначно обнаруживают развитие гистологических признаков пневмокониоза, оставшегося не диагностированным прижизненно в 70% случаев [Малашенко А.В., 2006.]. Компьютерная томография высокого разрешения хотя и увеличивает в среднем на 50% диагностику пневмокониозов по сравнению с рутинным рентгенологическим исследованием лёгких, но тем не менее всё равно уже на стадии развития склеротических изменений. Поэтому считающаяся в профпатологии патогномичность для пневмокониоза только рентгенологических признаков обеспечивает лишь диагностику его поздних стадий.

Третьим обстоятельством является фрагментарность изучения пневмокониотического процесса, вычеркивающая бронхи и сосуды МКК из перечня структур, на которых возможно его непосредственное развитие, изменения которых могли бы пролить свет на понимание сущности пневмокониозов. Несмотря на все заверения о системности исследований пневмокониозов, их нельзя назвать даже органо-локалистическими: изучение сведено к тканевому уровню одного органа – к уровню соединительной ткани респираторных структур лёгких.

2. О НЕОДНОЗНАЧНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ПРОФПАТОЛОГИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ О СУЩНОСТИ ПНЕВМОКОНИОЗОВ

Пневмокониоз считается особой формой лёгочного фиброза (склероза), специфические патоморфологические и клинические признаки которого позволили с началом его изучения вычленить его из рамок банального постпневмонического склеротического процесса в нозологическую единицу, устоявшую до последнего времени перед различными концептуальными пертурбациями в профпатологии и пульмонологии, хотя само учение о пневмокониозах претерпевало известное развитие. Так, классификация пневмокониозов от 1956 года содержала 5 групп, классификация от 1976 года – 6 групп, а классификация от 1995 года – 3 группы.

История изучения пневмокониозов говорит о несводимости его к процессу давно изученного развития соединительной ткани, являющегося финалом большинства инфекционно-воспалительных заболеваний лёгких, а отражает смену представлений о различных этапах пневмокониотического динамического процесса. Можно сказать, что в ней чётко обозначилась проблема специфичности как кардинальная, вокруг которой вращалось изучение как частных, так и общих аспектов пневмокониозов, и неоднозначное понимание которой разными исследователями привело к современным разночтениям природы пневмокониозов и пневмокониотического процесса в целом, препятствуя созданию единой концепции его развития.

Первоначальное понимание пневмокониозов механистически связывало специфичность лёгочного фиброза со спецификой этиологического фактора, "напрямую" объяснявшей специфику патологического состояния, что привело к выделению стольких видов пневмокониозов, сколько существовало видов пылей – "чахотка

рудокопов", "чахотка углекопов", "антракоз" (Т. Страттон, 1837 г.), "пневмокониоз", "сидероз" (Ценкер, 1867 г.), "халикоз", "силикоз" (Висконти, 1870 г., Ровида, 1871 г.), «биссеноз» (1875 г.), "алюминоз", "тальковое лёгкое, талькоз" (Торель, 1896 г.), "силикатозы" (Бэдхем, 1929 г.); "бериллиоз" (Вебер и Энгельгардт, 1933 г.; Фаброни, 1935 г.), "багассоз" (Джемисоон и Гопкинс, 1941 г.) и другие. Этот подход хотя и соответствовал кардинальному для профпатологии принципу этиологического подхода, страдал односторонним пониманием специфичности, не видевшим общих закономерностей в развитии патологии лёгких при их запылении.

Однако ничто так не укрепило представления об эксклюзивности пневмокониотического фиброза, как изучение силикоза, вызываемого действием пыли двуокиси кремния (силиций, кремнезём; SiO_2). Светомикроскопическое исследование выявило патогномичность силикотических узелков (гранулём) для этого вида запыления лёгких, не свойственных воздействию на лёгкие никаких других видов пыли, эквивалентом которых (узелков) могли быть сплошные поля диффузного фиброза. Специфичность сформировавшихся силикотических узелков проявлялась по Н.А. Вигдрочику (1948) в локализации их в периальвеолярной лёгочной ткани с её богатой лимфатической системой, то есть в паренхиме лёгкого, и отсутствии при этом гранулёматозного процесса в других органах, несмотря на силициемию.

Гистологическим проявлением специфичности силикотического фиброза являлись также слоисто-концентрическое или вихреобразное расположение в гранулёмах пучков соединительной ткани, представленной коллагеновыми волокнами и придающих узелку ту или иную степень сферичности; подверженность гиалинозу отдельных волокон или всего узелка; скопления между пучками соединительной ткани пылевых клеток и свободно лежащих пылевых частиц, больше расположенных на периферии узелка и между узелками. Узелки имели значительную, порой

каменистую плотность. На месте образования силикотического узелка эластическая ткань лёгких погибала. В центре узелка со временем могли развиваться некротические процессы с образованием полостей (каверн). Нередко в центре узелка располагались сдавленные мелкие сосуды, а по некоторым авторам [Давыдовский И.В., 1958] – и мелкие бронхиолы. Зрелые узелки обычно не содержали клеток. Узелки локализовались в зонах максимального скопления кониофагов – альвеолах, альвеолярных ходах, терминальных бронхиолах, перибронхиально, периваскулярно, плеврально, в лимфатических сосудах и лимфатических узлах, достигали величины булавочной головки и обладали способностью к слиянию с образованием гиалинизированных полей. В этой специфичности более существенным, чем геометрическая (узелковая, сферическая) форма склероза, была явная избыточность ответной реакции соединительной ткани по отношению к количеству пыли, в противоположность действию инертных пылей, вокруг скопления которых развивалась лишь скудная фибротическая реакция в виде редкой сети тонких коллагеновых волокон, потенциальных развитием клинически значимого пневмосклероза лишь при крайне массивном запылении лёгких. Специфичность гистологической картины силикотического пневмосклероза клинически усиливалась продолжительной бессимптомностью его течения, а также выраженной склонностью его к сочетанию с туберкулезом лёгких, но не с банальными вирусно-бактериальными их воспалениями.

Признание патогномичности только силикотических узелков воздействию пыли кремнезёма было оборотной стороной гипертрофированных представлений о специфичности пневмокониотического процесса, которые на какое-то время пришли в противоречие с представлениями об этиологическом разнообразии пневмокониозов и привели к ревизии представлений об их полиэтиологичности. Ортодоксальным пониманием специфичности пневмокониозов были представления Н.А. Вигдорчика (1948), который

признавал существование только одного вида пневмокониоза – силикоза, полагал, что без силикоза нет пневмокониоза, и относился к другим видам пневмокониозов как "продукту кабинетной спекуляции".

Причиной актуальности для того времени патологии лёгких, связанной с воздействием кварцевой, а не угольной и угольно-породной пыли, несмотря на тяжёлые и опасные условия труда шахтёров, была слабая механизация процесса добычи угля. Тяжёлый физический труд шахтёров того времени протекал в условиях недостаточной освещённости, слабой вентиляции, большой опасности кровлеобрушения, но малой запылённости крупнодисперсной пылью, обладающей слабой фиброгенностью.

Техническое перевооружение угольной промышленности привело к значительной запылённости рабочих мест шахтёров мелкодисперсной пылью, обладающей высокой фиброгенностью. Улучшение условий труда и уменьшение распространённости силикоза, появление новых видов производств, механизация и химизация их, а также развитие медицины привели к пересмотру представлений о специфичности лёгочного фиброза при пневмокониотическом процессе. И.В. Давыдовский (1958), П.П. Движков (1965) писали, что узелковая форма пневмосклероза хотя и является патогномичной для силикоза, но не является единственной его формой. Другой формой, другим вариантом фиброзных изменений при силикозе стала считаться диффузно-склеротическая (межуточная, интерстициальная), на фоне которой силикотические узелки либо отсутствовали, либо имелись в незначительном количестве. К этому времени ортодоксальные представления Н.А. Вигдорчика о пневмокониозе были оставлены; окончательно завершилась более чем 100-летняя дискуссия о способности угольной пыли как таковой вызывать развитие специфического лёгочного фиброза и антракоз (антракосиликоз) получил статус нозологической единицы [Эньякова П.А., 1963; Движков П.П., 1965]. Классификация пневмокониозов от 1958 г. состояла из 5 групп,

включая и антракоз, при которых лёгочный фиброз протекал с различной степенью выраженности диффузно-склеротического процесса.

Произошедшая эволюция гистологических представлений о сущности пневмокониозов и расширение его до 5-ти (в последующем – до 6-ти) групп при существовании значительного разнообразия видов пылей означали отход от ортодоксальных представлений о специфичности и признание существования известной неспецифичности, стереотипности в развитии пневмокониотического фиброза. Всё последующее развитие учения о пневмокониозах по настоящее время совершалось в пределах обозначенных полярных воззрений на специфичность пневмокониотического процесса – от первоначальных представлений об исключительности силикоза до почти полного отрицания этиологических особенностей пневмокониотического фиброза, хотя взгляд на пневмокониоз как на нозологическую единицу в целом сохранялся.

Несмотря на развенчанность узелкового фиброза как патогномоничного проявления силикоза, представления об исключительности последнего и состоянии его как *sei generis* среди остальных пневмокониозов цепко держались в головах исследователей. Именно убеждение в существовании каких-то специфических, "биологических" по Н.Т. Райхлину и И.М. Шнайдеману (1970), особенностях пыли кремнезёма объясняет упорство, с которым только у пыли силиция, как ни у какой другой, дотошно изучались все "небиологические" её свойства. Доказать специфичность силикотического пневмофиброза пытались биохимическими особенностями развивающейся при нём соединительной ткани, поскольку коллагеновые волокна силикотического узла обладали некоторыми тинкториальными особенностями – были пикринофильны, а не фуксинофильны, а экспериментальные исследования обнаруживали в зоне формирующегося склероза значительную деполимеризацию кислых мукополисахаридов (МПС); повышенное образование нейтральных МПС; избыточное

накопление аминокислот коллагенового ряда – пролина, оксипролина, аланина, глицина, лизина, тирозина – и суммарных липидов. Л.И. Слуцкий же (1969) отрицал существование биохимических особенностей у коллагена и его фибрилл в силикотических узелках при экспериментальном силикозе у крыс. К настоящему времени не представлено "биохимической формулы" не только силикотического, но и пневмокониотического фиброза вообще, по которой его можно было бы идентифицировать среди других видов лёгочного фиброза, хотя, естественно, соединительная ткань, развивающаяся в зоне воспаления, дистрофии и инволюции, отличается от нормальной [Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981].

Данью представлениям об исключительности силикоза и силикотических узелков можно считать трактовку пневмокониоза как патологии только лёгких. П.П. Движков описывал при силикозе не только силицемию, но и развитие мелкоочаговых зон межлочечкового склероза практически во всех органах – в миокарде, нервной системе, органах пищеварения, печени, селезёнке, костном мозге, почках, железах внутренней секреции. Но П.П. Движков даже не поднимал вопроса о возможно системной природе силикоза и пневмокониотического процесса, несмотря на то, что Н.А. Вигдорчик такую постановку вопроса полагал правомерной, хотя всё же считал силикоз заболеванием только лёгких. Отсутствие узелкового фиброза в других органах было основным аргументом против системной сущности пневмокониотического процесса.

Представления об исключительности силикоза лёгких продержались до наших дней. Ю.А. Лоцилов, точка зрения которого на пневмокониозы является официальной и отражена в ныне действующих методических рекомендациях по пневмокониозам [Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996], полагает, что "... необходимо отметить отличие морфогенеза при силикозе и пневмокониозах, вызванных воздействием малофиброгенной пыли с небольшим

содержанием диоксида кремния или не содержащей его. Ему могут быть изначально присущи черты гранулёматозного воспаления. При силикозе встречается формирование в альвеолярной области зрелых макрофагальных гранулём с высоким уровнем активности клеток. Это позволяет выделить патогистологические изменения при силикозе в особый вид морфогенеза пневмокониозов" [Лощилов Ю.А., 1998, 2007]. Таким образом, гранулёматозность силикотического процесса, а вместе с ней и сам силикоз, вновь, как и много десятилетий назад, противопоставляются пневмокониозам от других видов пылей, что не способствует созданию единой концепции их развития.

Однако И.В. Давыдовский (1962) использовал неспецифичность гранулёматозного процесса по отношению к этиологическому фактору (туберкулёз, сифилис, лепра, бруцеллёз) как пример несостоятельности определения специфичности по отдельным фрагментам целого. Узелковые формы силикоза, как и ревматические Ашоф-Таллалаевский гранулёмы, "бугорки" при туберкулезе лёгких, ушли в прошлое, отражая изменившийся характер взаимодействия между этиологическим фактором и организмом, хотя свойства пыли, неэффективность фагоцитоза её макрофагами и персистенция раздражителя в тканях, а также облигатность развития хронического макрофагального воспаления остались прежними. Хроническое макрофагальное воспаление остаётся проблемой общей патологии [Шкурупий В.А., 2002], и прежние подходы к его изучению в аспектах аутоиммунитета и гиперчувствительности замедленного типа нуждаются, вероятно, в расширении их с позиций существования обширного класса медиаторов межклеточных взаимодействий, причастных к регуляции гомеостаза как непосредственно-местно, так и опосредованно – через нервную, эндокринную и иммунную системы [Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995; Хавинсон В.Х. и соавт., 2003; Молекулярная биология клетки, 2003].

Эволюция точки зрения на специфичность пневмокониотического процесса привела к существенному ограничению представлений о полиэтиологичности пневмокониозов. Эта точка зрения, представленная в работах Ю.А. Лощилова (1995, 1998, 2007, 2008), опирается на "принцип единства патологических нарушений при различных видах пылевого воздействия" и постулирует теперь представления о том, что "этиологическое многообразие ПК не находит убедительного морфологического подкрепления", что порождает иллюзию отхода от представлений строгой специфичности пневмокониотического процесса. Этот принцип положен в основу ныне действующей клинической классификации пневмокониозов [Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996], в которой количество групп пневмокониозов, до того исчислявшихся шестью, было сведено к трём, а точнее – к двум: к пневмокониозам, развивающимся от воздействия высоко- и умеренно фиброгенных пылей и от воздействия слабофиброгенной пыли. Третья форма пневмокониозов – от воздействия аэрозолей токсико-аллергенного действия – фактически апеллирует не к пневмосклерозу как сути пневмокониотического процесса, как таковому, а к клинической картине бронхо-бронхиолита и альвеолита.

Однако современная оценка пневмокониотической патогенности пылей проводится через призму содержания в них силициума: $>10\%$ – пыли высоко- и умеренно фиброгенные; $\leq 10\%$ силициума – пыли слабо фиброгенные. Это перечеркивание давно установленной способности многих пылей вызывать фиброзирование в лёгких независимо от содержания в них SiO_2 фактически является ностальгией по представлениям Н.А. Вигдорчика о том, что без силикоза нет пневмокониоза, возвращает отношение к другим пылям как к "инертным", приводящим к простому запылению лёгких, способному вызывать вокруг себя реактивный склероз лишь слабой степени выраженности, и качественно и количественно отличающийся от силикотического и

клинически ощутимый лишь при накоплении в лёгких достаточно большой критической массы пыли. Таким образом, официальная точка зрения фактически явилась модификацией прежних представлений о специфичности пневмокониотического процесса, обусловленной спецификой кремнезёма, но никак не взвешенным пониманием соотношения специфического и неспецифического в пневмокониотическом патологическом процессе, как это представляется с первого взгляда.

Сосредоточенностью внимания на специфичности кварцевой пыли как на причинности специфичности пневмокониотического фиброза объясняются лапидарность освещения этой концепцией самого процесса пневмокониотического фиброзирования. Предполагается, что удаление пыли из респираторной части лёгких осуществляется клиренсом кониофагов из просветов альвеол и ацинусов, которым удалось достигнуть терминальных отделов бронхиального тракта и начинающихся в этом же месте лимфатических путей, простирающихся по стенкам внутривенных вен, бронхов и артерий. Удаляющаяся пыль блокирует лимфатические коллекторы, что приводит к развитию лимфатического ангиита, являющегося движущей силой пневмокониотического процесса и объясняющего развитие перивенулярного, периартериального и перибронхиального фиброза. "... первыми в патологический процесс вовлекаются лимфатические сосуды вокруг посткапиллярных венул лёгочных долек. Именно это является центральным звеном в формировании пылевой патологии лёгких. В дальнейшем процесс приобретает прогрессирующий характер и ведёт к диффузному пневмофиброзу" [Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996; Лоцилов Ю.А., 1998, 2007, 2008].

Таким образом, здесь повторяется высказанная почти 50 лет назад лимфогенная теория силикотического фиброзирования [Движков П.П., 1965]. Однако П.П. Движков и другие исследователи пневмокониозов того

времени полагали, что соединительная ткань образуется из белковых масс лимфатического транссудата, почему отрицали и клеточное образование склероза, и воспалительную природу пневмокониоза [Движков П.П., 1965; Ранние стадии силикоза, 1968]. Ошибочность представлений о внеклеточном образовании склероза и отрицания воспалительной природы пневмокониоза теперь общепризнанны [Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Маянский Д.Н., 1991].

Современные сторонники лимфогенной теории пневмокониотического фиброза трактуют пневмокониоз как хроническое воспаление, совершающееся в два периода. Первый период они называют воспалительно-деструктивным и считают воспалительными по природе первые три его стадии – альвеолярный протеиноз, серозно-десквамативный альвеолит и кониотический лимфангиит.

Но лимфогенная теория пневмокониоза ни прошлых лет, ни настоящего времени не объясняет способа развития соединительной ткани не только в перибронхиальной и периваскулярной, но и в межальвеолярных перегородках. Коллагенизация альвеолярных перегородок никак не может иметь лимфогенное происхождение, поскольку лимфатические пути начинаются намного выше, в зоне окончания терминальных отделов воздухопроводящих путей. С позиции причастности к фиброобразованию нарушения лимфооттока остаётся непонятной связь степени фиброгенности пыли с количеством содержащегося в ней кремнезёма: блокирование лимфатических путей должно быть связано с размерами пылевых частиц и степенью их дисперсности. Совершенно необъясненными остаются механизмы перестройки внутридольковых артерий, упоминающейся мимоходом, как бы "заодно" с перекалибровкой внутридольковых вен. В современной лимфогенной теории ПК совершенно не чувствуется его системного характера. Иммунная сущность кониотического пневмонита просто

постулируется, без предъявления какого-либо механизма сопряженности пневмокониотического лимфангиита с системой иммунитета.

Лимфогенная теория пневмокониоза оставляет без рассмотрения патогенез пневмосклероза и фиброза в целом, изучаемые в течение последних десятилетий. Обзоры литературы и журнальные публикации по клеточным и медиаторным механизмам развития пневмокониозов указывают на причастность к их развитию макрофагальных и в меньшей степени альвеолоцитарных интерлейкина-1 (ИЛ-1; IL-1), ИЛ-6, туморнекротизирующего фактора-альфа (ТНФ- α ; TNF- α), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), инсулиноподобного фактора роста (IGF), фибронектина; макрофагального воспалительного протеина-1 α и -2 (MIP-1 b MIP-2) [Borm P.J., Palmen N., Engelen J.J., Buurman W.A., 1988; Borm P.J., Meijers J.M., Swaen G.M., 1990; Lassalle P., Gosset P., Aerts C., Fournier E., Lafitte J.J., Degreeef J.M., Wallaert B., Tonnel A.B., Voisin C., 1990; Gosset P., Lassalle P., Vanhe D., Wallaert B., Aerts C., Voisin C., Tonnel A.B., 1991; Borm P.J., Schins R., Janssen Y.M., Lenaerts L., 1992; Porcher J.M., Oberson D., Viseux N., Sbastien P., Honnons S., Auburtin G., 1994; Schins R.P., Borm P.J., 1995; Schins R.P., Borm P.J., 1995a; Vanhe D., Gosset P., Boitelle A., Wallaert B., Tonnel A.B., 1995; Механизмы формирования воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева, 1998; Kim K.A., Lim Y., Kim J.H., Kim E.K., Chang H.S., Park Y.M., Ahn B.Y., 1999; Vallyathan V., Goins M, Lapp L.N., Pack D., Leonard S., Shi X., Castranova V., 2000; Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей, 2005; Xing J.C., Chen W.H., Han W.H., Guo M.F., Rehn S., Bruch J., 2006; Ulker O., Yucesoy B., Demir O., Tekin I., Karakaya A.,2008].

Определенную роль в развитии пневмофиброза играют цитокины иммунокомпетентных клеток: цитокины Th1 (γ -интерферон, ИЛ-2, -12, -18) активизируют процессы клеточного звена иммунитета и оказывают

ингибирующее влияние на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а цитокины Th2 (ИЛ-4, -5, -10, 13) как медиаторы гуморального иммунитета активируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. В последнее время изучаются полиморфизм генов про- и противофиброгенных и про- и противовоспалительных хемокинов, рецепторы цитокинов и их полиморфизм, типы коллагенов как регуляторов образования внеклеточного матрикса [Schins R.P., Borm P.J., 1995; Zhai R., Jetten M., Schins R.P., Franssen H., Borm P.J., 1998; Yucesoy B., Vallyathan V., Landsittel D.P., Sharp D.S., Weston A., Burleson G.R., Simeonova P., McKinstry M., Luster M.I., 2001; Yucesoy B., Vallyathan V., Landsittel D.P., Sharp D.S., Matheson J., Burleson F., Luster M.I., 2001a; Zhai R., Liu G., Ge X., Bao W., Wu C., Yang C., Liang D., 2002; Nadif R., Jedlicka A., Mintz M., Bertrand J.P., Kleeberger S., Kauffmann F., 2003; Liu Y.H., Fan X.Y., Zhu Z.C., Yan S.Q., Li C.L., Yang J.F., Wang L.Q., 2006; Nadif R., Mintz M., Rivas-Fuentes S., Jedlicka A., Lavergne E., Rodero M., Kauffmann F., Combadiere C., Kleeberger S.R., 2006; Nadif R., Mintz M., Marzec J., Jedlicka A., Kauffmann F., Kleeberger S.R., 2006; Yucesoy B., Luster M.I., 2007; Ates I., Suzen H.S., Yucesoy B., Tekin I.O., Karakaya A., 2008; Stanilova S., Miteva L., Prakova G., 2008; Fan H.M., Wang Z., Feng F.M., Zhang K.L., Yuan J.X., Sui H., Qiu H.Y., Liu L.H., Deng X.J., Ren J.X., 2010].

Данные из молекулярной биологии объясняют убеждение прежних авторов лимфогенной теории пневмокониоза в возможности бесклеточного образования фиброза. Циркулирующие в лимфатических путях биохимические факторы воспаления могут стимулировать коллагенообразование клетками, которые в условиях их воздействия приобретают фенотип клеток, образующих коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса. Поэтому в структурах с интенсивным лимфотоком – плевре, перибронхиальной стенке – может развиваться выраженный фиброз без клеточных элементов "классического" воспаления.

Тем не менее, лимфогенная теория пневмокониоза сегодняшнего дня ни словом не обмолвилась о клеточных и молекулярных механизмах фиброгенеза, не идя дальше разговоров о лимфангите, что, конечно, не способствует её признанию.

Три из четырех стадий морфогенеза пневмокониоза протекают, согласно этой теории, бессимптомно не только клинически, но и рентгенологически. И лишь последняя, IV стадия, стадия кониотического пневмосклероза протекает с рентгенологическим (но не клиническим) многообразием симптоматики. Однако рентгенологические проявления пневмокониоза не настолько разнообразны, как это преподносится. Такое понимание патоморфогенеза пневмокониоза превращает клиническую его диагностику в формальный придаток рентгенологического заключения, ограничивает исследования пневмокониотического процесса пределами системы органов дыхания, хотя в обширной литературе по пневмокониозам можно найти немало примеров изменений в многочисленных системах органов у работавших в условиях значительной запылённости. К ссылкам об уже упоминавшихся при силикозе силицемии и развитии очагов склероза во многих органах можно добавить наблюдения авторов прошлых лет о развитии на начальных и даже ещё латентных стадиях ППОД изменений в миокарде правого желудочка [Вагина Е.Р. и соавт., 1986; Горопов А.А. и соавт., 1988; Бахирева И.Д. и соавт., 1989; Лихачева Е.И. и соавт., 1990; Белова Н.В. и соавт., 1991]. Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка и снижение мощности его сокращения, изменения типов гемодинамики в каждом круге кровообращения, признаки дистрофических изменений в миокарде левого желудочка выявлялись исследователями на латентной и начальной стадиях (по классификации авторов) токсико-пылевого бронхита, талькоза и асбестоза. В сообщениях перечисленных выше авторов уже тогда обращалось внимание на содружественность развития изменений в миокарде обоих желудочков, трактовавшуюся как проявление при

силикатозах общего цитотоксического действия пыли силикатов, а при токсико-пылевых бронхитах – общетоксического действия промышленных ядов с нарушением тканевого дыхания и образованием недоокисленных продуктов. Этими же авторами в дополнение к общеизвестному гипоксическому механизму лёгочной гипертонации предполагалась возможность негипоксического её генеза – вазоспастические эффекты недоокисленных продуктов, а также токсическое их действие на эндотелий с его пролиферацией и развитием периваскулярного склероза.

Все случаи медико-судебных экспертиз шахтёров, погибших от случайных причин, однозначно указывают на значительное отставание рентгенологической манифестации пневмокониозов от его гистологического развития, отставание, наблюдающееся в 60-70% случаев [Движков П.П., Эльяшев Л.И., 1960; Райхлин Н.Т., Шнайдман И.М., 1970; Седов К.Р., Щербицкая В.И., Федорова В.И., 1973; Штукин Э., 1985; Донец И.К., 1986; Суханов В.В., Ткаченко Л.Н., Пола К.А., Любчанская А.Н., 1981; Малашенко А.В., 2006]. П.П. Движков (1965) писал о реальности существования и правомерности выделения дорентгенологической стадии пневмокониоза, указывая на ошибочность определения её как "предсиликоза" или "пресиликотической стадии" на том основании, что при ней "...уже имеется настоящий пневмосклероз, не выявляемый лишь вследствие своего слабого развития".

Точка зрения Б.Т. Величковского на сущность пневмокониозов, альтернативная лимфогенной теории их генеза, представляется гармонично выдержанной в соотношении неспецифического и специфического в их развитии. Стереотипность прослеживается на уровне целостного организма в виде неспецифической по отношению к этиологическому фактору по мобилизации кислородозависимой бактерицидной системы фагоцитов как первичного ответа организма безотносительно к виду раздражителя дыхательных путей – микроба или пыли. В известной степени стереотипны клеточные и тканевые реакции,

которые хотя и несут на себе печать специфичности этиологического фактора, проявляющуюся в многообразии вариаций "респираторного взрыва", способов образования радикалов кислорода и азота, синтеза антиоксидантных ферментов, продуктов перекисного окисления липидов, а также в разнообразии тканевых реакций с развитием узелковых, интерстициальных или гранулематозных форм пневмокониозов, тем не менее имеют ограниченное количество своих проявлений. Выделение 5-ти групп пневмокониозов производится Б.Т. Величковским на основании характера аутоиммунного процесса, определяемого особенностями способов образования свободных радикалов. Эти группы пневмокониозов принципиально отличаются от 5- и 6-членной их группировки в классификациях от 1958 и 1976 гг.

Если по Ю.А. Лоцилову (1998) альвеолярный липопротеиноз является первой стадией первого (воспалительно-дистрофического) периода патоморфогенеза пневмокониоза, то Г.Г. Кругликов и Б.Т. Величковский (2008) считают альвеолярный протеиноз совершенно не обязательной реакцией на запылённость, а в случаях его развития – быстротечным явлением, не имеющим патогенетического значения для развития пневмокониоза.

В представлениях Б.Т. Величковского патогенность пылей оценивается не с точки зрения содержания в них силиция, более чем 100 лет довлевшей и, как оказывается, продолжающей довлеть над учением о пневмокониозах, а из их способности стимулировать свободнорадикальные процессы, являющиеся отправным моментом развития большинства патологических состояний, и не только в пульмонологии, и способных напрямую вмешиваться в межклеточные взаимодействия. Анализируемая точка зрения позволяет понять механизм образования лёгочных антигенов и патологических детерминант лёгочной ткани, ведущий к развитию аутоиммунных процессов. Призывы к необходимости "...расширения иммунологических исследований по

изучению цитокиновых профилей современных форм пневмокониозов как исключительно ценной модели фиброзной болезни с известным этиологическим фактором" [Измеров Н.Ф. и соавт., 2000] находят в представлениях Б.Т. Величковского о пневмокониозах больше резонанса, чем в лимфогенной теории их патогенеза, патоморфологически, патофизиологически и клинически выглядящей намного беднее. Первая из них приемлет системные эффекты пневмокониотического процесса, допускает патогенетическую общность между пневмокониозами и системной склеродермией, синдромом Каплана, что созвучно представлениям пульмонологии о возможно завуалированной роли пылевого фактора в генезе ряда интерстициальных заболеваний лёгких [Интерстициальные заболевания лёгких, 2005]. Подобная точка зрения больше импонирует клиницистам, остающимся при диагностике пневмокониозов пока что заложниками рентгенологического заключения.

Не всё является законченным и в концепции развития пневмокониозов по Б.Т. Величковскому. Этой концепции, как и предшествующей, недостаёт описания конкретных механизмов образования соединительной ткани в лёгких. Разъяснение типа "Постоянная стимуляция свободнорадикальных процессов со временем приводит к активации фибробластов и развитию фиброзных изменений в лёгочной ткани" является лишь констатацией, но не объяснением. Однако процесс склерозирования как таковой является проблемой не только профпатологии или пульмонологии, а проблемой многих других частных разделов медицины и общей патологии в целом. Патофизиология также не может дать пока удовлетворительного ответа на причинность перехода макрофагального воспаления от фазы клеточной инфильтрации к фазе склероза и протекания его в той или иной форме. Д.Н. Маянский (1991) не мог предложить лучшего объяснения смены фаз клеточных реакций в очаге хронического воспаления, чем "...в порядке общей закономерности накопление мононуклеаров в очаге служит сигналом к запуску программы

репаративной регенерации, которая проявляется в росте соединительной ткани и формировании рубца".

Современные представления о морфогенезе фиброза сместились на молекулярный уровень [Nieto M.A., 2002; 2008, 2009; Radisky D.C., 2005; Wynn T.A., 2008; Kisseleva T., Brenner D.A., 2008; Василенко И.В. и соавт., 2009; Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Guarino M. et al., 2009; Thiery J.P. et al., 2009; DeMaio L. et al., 2011], апеллируют к состоянию клеточных рецепторов, сигнальным путям, экспрессии одних генов и репрессии других, феномену эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), переходу или трансдифференцировке. Тем не менее триггер перехода клеточных фаз к склерозу остается неуловимым.

Сопоставление двух альтернативных взглядов на сущность пневмокониозов свидетельствует о многоаспектности этой проблемы. На этом фоне попытки свести ППОД к ХОБЛ профессионального генеза, то есть сменить методологию гнозии, заменить патоморфологическую платформу исследования на патофизиологическую указывают на непонимание всей глубины проблемы. На сегодня отсутствует единое понимание сущности пневмокониозов, хотя отдельные его стороны представляются более или менее обрисовавшимися. Обязательным является фагоцитоз пылевых частиц макрофагами с развитием хронического макрофагального (асептического) воспаления. Последнее протекает с участием многих клеток, но обязательно и фибробластов как продуцентов коллагена. Клеточные реакции в очаге воспаления протекают стадийно, заканчиваясь обязательным для пневмокониозов развитием пневмосклероза как завершающей стадии макрофагального воспаления. Морфологические особенности склероза в известной степени связаны с физическими и химическими свойствами пылей, которые модифицируют и клиническую картину пневмокониозов. Разнообразие клинических и морфологических вариантов пневмокониозов даёт основание предполагать системный характер пневмокониотического процесса, вряд ли бывший

возможным при ограниченности его пределами только респираторной структуры лёгких. Особенностью пневмокониотического фиброза является не прогрессивное, медленно нарастающее его развитие по мере увеличения количества поступающей в лёгкие пыли, а обвальное развитие его финальной, склеротической стадии, порой уже после разобщения с фактором запылённости во время начавшегося удаления пыли из лёгких.

Выделение пневмокониоза как некой специфической формы пневмосклероза является почти столетним предчувствием неоднородности механизмов его развития, не дававшихся в руки исследователям до конца XX века. Эти механизмы стали проясняться лишь с началом 2000-х годов, о чём речь пойдёт при рассмотрении так называемой эпителиально-мезенхимальной трансформации.

А пока пневмокониозы продолжают восприниматься именно как патология только интерстициальной ткани лёгких. За скобки пневмокониотического процесса выносятся поражение бронхов даже тогда, когда говорится о хроническом пылевом бронхите. Лимфогенная теория пневмокониозов вообще не касается соотношения его с хроническим пылевым бронхитом. Б.Т. Величковский (2003) продолжает придерживаться высказанного им ещё в 1964 году представления о принципиальном патогенетическом различии между хроническим пылевым бронхитом и пневмокониозом. Относя хронический пылевой бронхит к 5-й группе предложенной им классификации пневмокониозов, он поясняет, что включение этого бронхита в рамки пневмокониозов обусловлено лингвистикой, семантикой – буквальным пониманием в этом случае пневмокониозов как "пыли в лёгких", как "запыление лёгких", а не как пневмофиброза в ответ на воздействие пыли. Концепция Б.Т. Величковского, предполагая возможность патогенетической связи с системными заболеваниями или перерастания пневмокониозов в них, оставляет без внимания состояние сосудов МКК, расположенных в

поражаемой пневмокониотическим процессом интерстициальной ткани лёгких.

Игнорирование профпатологией состояния бронхов и сосудов МКК при пневмокониозе при всей запутанности вопроса о его сущности представляется на первый взгляд более чем странным, если принять во внимание единство общепатологических процессов как при профессиональной патологии лёгких, так и при общесоматических бронхо-лёгочных заболеваниях. Однако в действительности ничего удивительного здесь нет. Знакомство с историей развития обеих пульмонологий выявляет в каждой из них если не противопоставление воздухопроводящей структуры, то есть бронхов, собственно респираторной ткани лёгких при определении сути и локализации патологического процесса, то явную фрагментарность исследований. Сосуды же МКК никогда не рассматривались ни пульмонологией, ни профпатологией ареной, "sedis morbi" патологического процесса, и оценка изменения в них ограничивалась закосневшими представлениями о гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК) как рабочей гипертрофии и компенсаторной реакции, а лёгочной гипертензии – как осложнения далеко зашедшей бронхолёгочной патологии.

3. ТРАКТОВКА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ И ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЕГО С ПНЕВМОСКЛЕРОЗОМ

Проблема соотношения патоморфологических нарушений воздухопроводящих путей и респираторных отделов, т. е. между бронхами и лёгкими, зародилась вместе с возникновением пульмонологии. Так, в 1838 г. С.Ж. Corrigan полагал, что хроническое воспаление лёгочной ткани и её склероз переходят на бронхи, что ведёт к развитию хронического бронхита. В том же году Г.И. Сокольский писал о противоположной зависимости, при которой воспалительный процесс с бронхов переходит на межтканевую ткань лёгких с развитием в дальнейшем хронической пневмонии и пневмосклероза.

Однако для первых десятилетий XIX столетия, в течение которых шло накопление фактологического материала и формирование представлений о нозологических единицах, противостояние представлений о "седалище болезни", "sedis morbi" бронхолёгочной патологии не представлялось проблемой пульмонологии. Проблема обозначилась в первые десятилетия XX века, знаменовавшие отходом медицины от сугубо органо-локалистических представлений на патологию. Хотя А.Л. Брауер в 1924 г. предложил клинико-патологическую классификацию хронического бронхита с выделением катарального, язвенного и деформирующего бронхита, а также инфильтративного бронхиолита и перибронхита в смысле бронхопневмонии, альтернативная точка зрения С.Ж. Corrigan на "пульмоногенное" происхождение бронхита, высказанная им более чем 100 лет назад, продолжала пользоваться бóльшей популярностью, во всяком случае в отечественной медицине. Бронхи воспринимались как пути проникновения инфекции в лёгочную ткань, но не более того. Характер патологических реакций структур бронхов рассматривался как катар, как катаральное воспаление, принципиально отличающееся от

воспаления, разыгрывающегося, например, в лёгких при пневмониях. В отечественной медицине с началом 20-х годов доминировали представления А.Н. Рубеля (1927), В.А. Чуканова (1947), К.Г. Никулина (1948) и ряда других исследователей о пневмосклерозе как о сущности хронической неспецифической патологии бронхолёгочной системы. Эти исследователи объединяли хронические заболевания по патоморфологическому принципу – развитию в лёгких соединительной ткани. Бронхиты, бронхоэктазы, эмфизема лёгких рассматривались ими лишь фазами (стадиями; вариантами) единого процесса склерозирования лёгких и бронхов, который они считали динамическим процессом. Их существование как самостоятельных нозологий упоминавшиеся авторы вообще отрицали, полагая, как и С.Л. Corrigan, что патологический процесс с ткани лёгких распространялся на перибронхиальную ткань, приводя к развитию панбронхита, перибронхиального склероза как первоначального момента последующей патологии бронхов. По предложению А.Н. Рубеля на XI съезде терапевтов в 1932 году термин "пневмосклероз" был принят синонимом хронической бронхолёгочной патологии.

Необходимо заметить, что игнорирование медицины бронхов как некой второстепенной структуры, отношение к ним как к футляру для "мёртвого пространства" находилось в противоречии с эволюционными закономерностями формирования зональной, долевой и сегментарной архитектоники лёгких у млекопитающих, определяющейся архитектурой бронхов и лёгочных сосудов, придающих мягкой лёгочной паренхиме прочный соединительнотканый, хрящевой и гидростатический скелет [Пэттен Б.М., 1959; Жеденов В.Н., 1961; Антипчук Ю.П., Соболева А.Д., 1976].

Интерес к патологии воздухопроводящих путей пробуждается к середине минувшего столетия. Опыт советской медицины в период Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. обнаружил ошибочность игнорирования хронического бронхита как нозологической единицы,

давшей о себе знать среди боевого состава в экстремальных условиях фронтовой обстановки. Хроническому бронхиту было уделено большое внимание на первом послевоенном XIII Съезде терапевтов СССР в 1947 году, на котором В.Н. Виноградов впервые предложил термин "хронические неспецифические заболевания лёгких" (ХНЗЛ). Патологоанатомические исследования С.С. Вайля (1946), А.Т. Хазанова (1947), И.М. Кодоловой (1950), И.К. Есиповой (1956) убедительно продемонстрировали существенную роль воспаления бронхов для распространения и рецидивирования хронического процесса по лёгкому. На Международных анатомических форумах 1949 и 1955 гг. была принята терминология 10-ти бронхолёгочных сегментов, соответствующая ветвлениям бронхиального дерева. За рубежом точкой перелома представлений о хроническом бронхите послужил лондонский смог 1952 года, от которого погибли более 4000 человек. Вот почему отправным моментом в публикациях по истории учения о хроническом бронхите как о самостоятельной нозологической единице обычно служит конец 50-х – начало 60-х годов XX столетия [Есипова И.К., 1975; Коваленко В.Л. и со-авт., 1998; Хронический бронхит и обструктивная болезнь лёгких, 2002], хотя появление понятия "хронический бронхит" относится к самому началу XIX века (A. Budham, 1809).

К началу 60-х годов как в отечественной, так и в зарубежной медицине в связи со сформировавшимися представлениями о нозологической самостоятельности хронического бронхита осозналась необходимость унифицирования терминологии неспецифической бронхо-лёгочной патологии. В 1962 г. на Московском Международном симпозиуме по вопросам терминологии была принята с некоторыми оговорками Лондонская, от 1958 года классификация ХНЗЛ. Однако к консенсусу это не привело, и пути отечественной и зарубежной пульмонологии разошлись. Отечественная пульмонология сосредоточила внимание на роли инфекционного фактора в возникновении и

прогрессировании бронхолёгочного процесса, что оформилось в представления о хронической пневмонии. Этот термин был принят на XVI съезде терапевтов в 1964 году для обозначения хронического воспаления в лёгких, кроме туберкулеза лёгких. Понятие "пневмосклероз" было оставлено для обозначения разрастания соединительной ткани в лёгких. Примечательно, что, как и туберкулез лёгких, пневмокониоз не был включен в хроническую пневмонию. Он был вынесен и за рамки пневмосклероза.

Мотивы, по которым отечественная медицина склонилась к инфекционному, то есть к этиологическому принципу осмысления и классификации сущности бронхолёгочной патологии, довольно чётко обозначены в вышедшей в то время монографии И.В. Давыдовского "Проблема причинности в медицине" (1962). Это был период застоя философии отечественной медицины, игнорирования ею общебиологических и исторических закономерностей развития патологии, понимания причинности как единственности, рождающего иллюзию возможности радикального влияния на патологический процесс воздействием на одну – единственную причину. Такое понимание было созвучно идеологии советизма, рассматривавшей любую теорию больше чем теорию, оценивавшей её с точки зрения "борьбы за лучшее будущее человечества" (К. Быков), то есть согласованности её с представлениями о возможности волюнтаристического переустройства общества.

Зарубежная же пульмонология пошла по пути использования показателей вентиляционной способности лёгких как критерия объединения разнородных в морфологическом отношении заболеваний в единую группу ХОБЛ, среди которых кардинальное место отводилось и продолжает отводиться хроническому бронхиту.

Но какими бы ни были истинные мотивы выбора той или иной точки зрения на сущность хронической бронхолёгочной патологии, принципиально важна их морфологически-анатомическая полярность.

Концепция хронической пневмонии хотя и предполагала обязательность поражения бронхов и развития бронхоэктазов, ориентировалась, как следует из самого её названия, на респираторную часть бронхолёгочной системы. Концепция ХОБЛ, как бы ни уточнялись её нозологические составляющие и что бы ни говорилось об обязательности вовлечения в процесс респираторных структур лёгочной паренхимы, местом сосредоточения патологии полагает терминальные отделы бронхиального дерева. Продолжающееся до настоящего времени патоморфологическое "перетягивание одеяла" то на респираторную ткань лёгких, то на бронхи свидетельствует о живучести органо-локалистических представлений о сущности патологии даже в пределах одной системы органов, хотя вся отечественная литература по бронхолёгочной патологии пронизана заверениями в комплексном подходе к её изучению в рамках не только системы органов дыхания, но и целостного организма.

Действительно, с середины XX столетия никто не отрицал значения состояния санационной, термо- и влагорегулирующей, а уж тем более воздухопроводящей способности бронхиального дерева, общности с лёгкими его гемодинамических и лимфатических путей в развитии ХНЗЛ и ХП. Можно даже сказать, что произошел некоторый крен в сторону повышенного внимания к состоянию бронхов. Д.М. Злыдников (1969) в понятие хронической пневмонии включал бронхогенное распространение инфекции. И.К. Есипова относила хронический бронхит к облигатным проявлениям ХНЗЛ; писала о клинической и рентгенологической гипердиагностике хронических пневмоний там, где патоморфологически имели место очаги бронхогенного перибронхиального склероза; об ошибочной трактовке застойных пневмоний как якобы обострений хронической пневмонии [Лёгкое в патологии, 1975]. Она рассматривала хронический бронхит облигатным проявлением ХНЗЛ, тогда как очаговые пневмонии – лишь факультативным их компонентом. Исходя из существенной роли патологии бронхиального дерева в развитии

хронической бронхолёгочной патологии И.К. Есипова считала термин ХНЗЛ более правильным, чем хроническая пневмония, и использовала последний, как она писала, "условно, в аспекте клиницистов". По Г.И. Непомнящих (1979), о ведущей роли бронхов в возникновении и развитии многих патологических процессов в лёгких высказывались такие учёные, помимо уже упоминавшихся выше, как С.А. Рейнберг, М.С. Вовси, Н.А. Шмелев, Н.М. Аничков, М.А. Захарьевская, П.П. Движков, Д.С. Саркисов, О.К. Хмельницкий, Н.П. Юринев, L. Reid, W. Kuhne.

Внедрение бронхологических методов исследования и лечения, исследования прижизненного биопсийного материала ещё более укрепили представления о существенной роли бронхогенной (бронхитической) составляющей в генезе тех состояний, которые обозначались термином ХНЗЛ или ХП, почему и в названиях руководств по пульмонологии приоритет порой отдавался бронхам или они упоминались на паритетном с лёгкими условиях: "Бронхология" [Бронхология, 1973], "Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении в лёгких" [Непомнящих Г.И., 1979], "Бронхопульмонология" [Лукомский Г.И. и соавт., 1982], "Клеточные и субклеточные механизмы защиты и повреждения бронхов и лёгких" [Федосеев Г.Б. и соавт., 1980], "Механизмы формирования воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия" [Федосеев Г.Б. и соавт., 1998]; "Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в лёгких" [Непомнящих Г.И., 2005].

Однако анализ литературы показывает, что аргументация необходимости изучения воздухопроводящих структур при бронхолёгочной патологии строилась порой не столько на общих закономерностях протекания патологических процессов в бронхах и респираторном отделе лёгких, сколько на лежащих на поверхности явлениях механического характера – возможности получения с помощью бронхоальвеолярного лаважа и промывных вод бронхов клеток из

респираторных структур и терминального отдела бронхиального дерева; механической защите лёгких от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (пылевого, инфекционного, температурного); нарушении аэрации лёгких обструктивного характера при изменениях в бронхах. Необходимость комплексного бронхологического исследования для диагностики, прогноза и выбора тактики лечения обосновывалась механическим соединением бронхов с респираторной частью лёгких, предоставляющей возможность ряду патологических процессов распространяться *per continuitatem*, что вряд ли может рассматриваться как проявление общепатологических закономерности или системности. Ряд выявленных закономерностей в течении хронического бронхита – стереотипность хронического воспаления, бóльшая резистентность крупных бронхов к воздействию патогенных факторов [Непомнящих Г.И., 1979] не могли быть экстраполированы на патологию респираторной системы в целом.

Исторически среди действительно первых синтетических подходов к пониманию сущности бронхо-лёгочной патологии можно назвать использование вида ткани – паренхиматозной или интерстициальной (стромальной), в качестве морфологического критерия классификации пневмоний. Уже Р. Рокитанский использовал этот критерий при описании хронической интерстициальной пневмонии. Известно, что М.М. Руднев, исходя из этого же критерия, в 1891 г. описывал катаральную, интерстициальную и смешанную форму пневмонии. Но уже в 1875 г. Н. Дворяшин [цит. по Злыдникову Д.М., 1969] скептически относился к возможности разделения (объединения) пневмоний по тканевому критерию по причине очевидности одновременного вовлечения в патологический процесс и интерстициальной, и паренхиматозной тканей лёгких при воспалении. Тем не менее дискуссия о возможности классификации пневмоний по тканевой принадлежности поражаемых структур – паренхиматозной или интерстициальной – продержалась в

пульмонологии до середины XX века. Последними сторонниками такого подхода были Г.А. Зедгенидзе и В.И. Соболева [цит. по Злыдникову Д.М., 1969], предлагавшие выделять преимущественно интерстициальные или паренхиматозные хронические пневмонии.

Однако критерий "паренхиматозность/интерстициальность" никогда не использовался в пульмонологии ни для классификации форм бронхита, ни тем более как патоморфологическая платформа для объединения в ней нозологических форм. Кроме того, клинические понятия "паренхиматозность" и "интерстициальность" были размытыми, произвольными и не отражали тканевой специфичности. Г.А. Зедгенидзе и В.И. Соболева, Д.М. Злыдников понятиями "паренхиматозная" и "интерстициальная" обозначали различные форму обострения хронической пневмонии, отвечающие больше критерию моно- или полисегментарности. Клиническая размытость понятий паренхиматозности и интерстициальности сохраняется и в наши дни. Так, по М.М. Ильковичу под *интерстициальными* заболеваниями лёгких имеется в виду гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующаяся различной степенью *паренхиматозного* воспаления (альвеолита) и фиброза [Интерстициальные заболевания лёгких, 2005]. Одновременное вовлечение в патологический процесс и интерстициальной и паренхиматозной ткани респираторной структуры лёгких при воспалении не позволило ведущим патоморфологам (А.Т. Хазанову, Е.А. Домбровской, И.К. Есиповой) использовать этот критерий основополагающим в классификациях ХНЗЛ и хронических пневмоний.

Однако нельзя всё же отрицать рационального зерна в тканевом критерии оценки сущности бронхо-лёгочной патологии. Реальность существования интерстициальных заболеваний лёгких, характеризующихся развитием фиброза, не соответствующего пневмосклерозу как исходу банального вирусно-бактериального воспаления, позволяет допустить, что критерий

"паренхиматозность/интерстициальность" не полностью исчерпал себя, вероятно, в оценке сущности ХНЗЛ, тем более что его использование носило фрагментарный характер, ограничиваясь пределами респираторных структур, не распространялось на оценку состояния бронхов и не имело биохимического сопровождения из молекулярной биологии соединительной ткани.

И действительно, в литературе последних лет интенсивно обсуждается проблема эпителиально-мезенхимальной трансформации (перехода), под которой имеется в виду клеточная трансдифференцировка, то есть реверсия фенотипа нормальных эпителиальных клеток в фенотип клеток мезенхимальной природы со свойственным им активным перемещением и способностью продуцировать коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса [Thiery J.P., 2002; Radisky D.C., 2005; Васильев Ю.М., 2008; Nieto M.A., 2008, 2009; Thiery J.P. et al., 2009].

Применительно к лёгочной патологии процесс трансдифференцировки изучается именно на интерстициальных заболеваниях лёгких [Selman M. et al., 2001; F. Strutz, 2008; Guarino M. et al., 2009; Corvol H. et al., 2009; Königshoff M. et al., 2009; Коган Е.А и со-авт., 2009; Моногарова Н.Е., Василенко И.В., 2010]. Поскольку, однако, понятие эпителиально-мезенхимальной трансформации появилось относительно недавно, обсуждение этого феномена целесообразно провести после анализа предшествовавших ему воззрений на сущность бронхолёгочных заболеваний.

Другой попыткой объединения различных нозологий в единое целое на патоморфологической платформе были уже упоминавшиеся взгляды А.Н Рубеля, В.А. Чуканова, К.Г. Никулина на пневмосклероз как на сущность хронической неспецифической патологии бронхолёгочной системы, к которому (пневмосклероз) они относились как к динамическому процессу. Этот период просуществовал в отечественной пульмонологии почти 30 лет. В начале 60-х годов на смену ему пришли

представления о ХНЗЛ и ХП. "Пневмосклеротическое" представление, как и предыдущее, не могло служить патоморфологической основой представления о сущности бронхолёгочной патологии хотя бы потому, что оно также игнорировало хронический бронхит как самостоятельную нозологию. Тем не менее и в представлениях А.Н Рубеля., В.А. Чуканова, К.Г. Никулина о пневмосклерозе как сущности бронхолёгочной патологии нельзя не увидеть ощущения динамичности, подвижности процесса, а не склеротического финала, что в некой мере созвучно выделению пневмоко-ниозов из процесса лёгочного фиброза.

Ещё одной патоморфологической попыткой объединения нозологических форм в пульмонологии является возникшая в 20-х годах концепция Л.С. Штерна о гистогематических барьерах: бронховаскулярном – в бронхах и аэрогематическом – в лёгких [цит. по Томпсону В.В., 1998]. Эта концепция приписывала барьерам функцию отграничения внутренней среды организма от среды внешней, обеспечивающуюся в бронховаскулярном барьере бронхиальной слизью, всеми клеточными, тканевыми и внеклеточными структурами стенки бронха, отделяющими кровь бронхиальных артерий от воздуха, а в аэрогематическом барьере – сурфактантом, клеточными и тканевыми структурами, отделяющими воздух альвеол от крови капилляров межальвеолярных перегородок. Понятие гистогематических барьеров широко распространено в пульмонологической литературе по настоящее время.

В.В. Томпсон использовал понятие гистогематических барьеров как методологическую основу для выявления общих закономерностей хронического воспаления в бронхах и лёгких. Им при анализе корреляционных связей многочисленных морфофункциональных изменений клеточных структур и маркеров основных метаболических внутриклеточных процессов в каждом из барьеров при хроническом воспалении бронхов и лёгких была обнаружена общая для барьеров

закономерность нарастания численности достоверных межкорреляционных связей между структурами каждого из барьеров. По мнению В.В. Томпсона, это означало утрату степеней свободы в отношениях между элементами барьеров, приводящую к снижению пластичности функциональной системы. Кроме того, эти исследования выявили существование межбарьерных корреляционных связей, а также ряд их особенностей при хроническом воспалении бронхов, что, по мнению В.В. Томпсона, свидетельствовало о системном его характере.

Однако анализируемые В.В. Томпсоном данные были получены при изучении корреляций не столько между барьерами, сколько преимущественно внутри каждого из барьеров, и изучались больше в пределах бронховаскулярного. Выявленных общих закономерностей, как в строении барьеров, так и в характере разыгрывающихся в них патологических процессов, оказалось недостаточно даже самому В.В. Томпсону, что бы при освещении функциональной морфологии бронхо-лёгочной системы отказаться от фрагментарного изложения анализируемых явлений отдельно при хроническом воспалении бронхов, острой и хронической пневмониях и представить единую сущность хронического воспаления в бронхолёгочной системе.

Логическим продолжением развития концепции барьеров явились представления о системе пограничных тканей, включающей в себя кроме эпителиев гистогематических барьеров бронхолёгочной системы эпидермис кожи, эпителиальные выстилки желудочно-кишечного и мочеполового трактов. Представления о системе пограничных тканей также широко используются для выявления общих закономерностей патологических процессов, однако больше в системе пограничных тканей, чем в структурах бронхолёгочной системы [Кононов А.В., 1993; Непомнящих Г.И., 2005;].

Наиболее продуктивной концепцией для поиска общепатологических закономерностей бронхолёгочных процессов оказалась возникшая в конце

30-х годов идея эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействий как об универсальных интегрирующих механизмах развития и сохранения организма на всех этапах эволюции и онтогенеза [Гаршин В.Г., 1939; Заварзин А.А., 1953; Целлариус Ю.Г., 1964]. С проникновением в медицину идеи стромально-паренхиматозных взаимодействий она стала одной из методологических основ изучения закономерностей формирования общепатологических процессов и адаптивно-компенсаторных реакций [Крыжановский Г.Н., 1978; Непомнящих Л.М., 1991]. Развитие концепции привело к установлению морфообразующей роли коллагена и других структурных компонентов внеклеточного матрикса, получивших название нерастворимых структурных медиаторов [Шехтер А.Б., 1972; Никитин В.Н., Перский Е.С., Утевская Л.А., 1977; Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981].

Первоначально только клетки фибробластического ряда рассматривались потенциальными продуцентами коллагена. Но уже с начала 70-х годов ГМК стали рассматриваться мультипотенциальными и полифункциональными клетками, которые в условиях патологии начинают проявлять свою мезенхимальную природу, способны модифицироваться в миофибробласты, синтезировать коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса, то есть превращаться в активных участников стромально-паренхиматозных взаимодействий. Лишь в последнее время молекулярная биология сумела конкретизировать и обозначить носители этих взаимодействий, выявить феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации, при которой миофибробласты – резидентные, из костно-мозговых предшественников или образующиеся при ЭМТ – становятся центральной фигурой межклеточных взаимодействий и фиброза [Nieto M.A., 2002; 2008, 2009; Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей, 2003; Radisky D.C., 2005; Schürch W. et al., 2006; Wynn T.A., 2008; Kisseleva T., Brenner D.A., 2008; Василенко И.В. и соавт., 2009; Lopez-

Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Guarino M. et al., 2009; Thiery J.P. et al., 2009; DeMaio L. et al., 2011].

Д.Н. Маянский считал силикоз моделью для изучения стромально-паренхиматозных взаимодействий, то есть специфической кооперации реакций паренхимы лёгкого и его стромы при хроническом макрофагальном воспалении, специфика которого определяется спецификой этиологического фактора.

Поиски тканевой структурно-функциональной единицы, в пределах которой проявляются стромально-паренхиматозные взаимодействия и реализуются трофическая и морфогенетическая функции соединительной ткани, привели к выделению своеобразных капиллярно-соединительнотканых структур вместе с прилежащими к ним паренхиматозными клетками как своеобразных стратегических компонентов структурной организации органов, получивших у разных исследователей различные названия: гистионов, модулей, тканевого микрорайона и тканевого региона [Казначеев В. П., Субботин М.Я., Дзизинский А.А., 1971; Казначеев В.П., Дзизинский А.А., 1975].

Применительно к бронхолёгочной патологии положения о тканевом микрорайоне были разработаны Г.И. Непомнящих, Л.М. Непомнящих, В.П. Казначеевым [Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М., 1997; Казначеев В.П., Непомнящих Г.И., 2000]. Этими исследователями было доказано, что при хронических бронхитах одновременно с процессами стереотипной перестройки бронхиального эпителия происходят изменения в микроциркуляторном русле бронхов. Первоначально повышенная функциональная активность эндотелиоцитов угасает, базальный слой капилляров утолщается, в перикапиллярной зоне формируются коллагеновые пучки. Атрофия и метаплазия бронхиального эпителия развиваются синхронно с редукцией микроциркуляторного русла. Результаты радиоавтографического исследования метаболической и пролиферативной активности эндотелиоцитов и бронхиального эпителия

позволили авторам говорить о ключевой роли капилляра тканевого микрорайона во взаимоотношениях паренхимы и стромы. По мнению авторов, хронической бронхит является подходящей моделью не только для анализа эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействий, но и для установления ключевой роли структур микроциркуляции тканевого микрорайона во взаимодействиях паренхимы и стромы. Кровеносный капилляр является пейсмейкером тканевого микрорайона по контролю за программой структурной организации клеток и тканей с изменением процессов пролиферации, дифференцировки и регенерации.

По представлениям Г.И. Непомнящих, перестройка тканевого микрорайона при хроническом бронхите сопровождается изменением всех компонентов соединительной ткани бронхиальной стенки. Базальная пластинка становится утолщенной; в собственной пластинке увеличивается количество коллагеновых пучков; гладкомышечные элементы вначале гипертрофируются, а в последующем подвергаются атрофии, миофиброзу и частичному замещению соединительной тканью, широкие прослойки которой начинают располагаться между ними; эластические волокна подэпителиального слоя утолщаются, подвергаются фрагментации и дегенерации. Пролиферативная активность клеток стромы, по данным радиоавтографических исследований, коррелирует с таковой же эпителиоцитов. Автором допускается возможность новообразования стромальных клеток из периваскулярных клеток капилляров тканевого микрорайона.

В своих исследованиях Г.И.Непомнящих обозначила тканевой микрорайон респираторного компартмента лёгких, представленный альвеолой, межальвеолярной перегородкой и капиллярами системы лёгочной артерии, то есть аэро-гематическим барьером. Наиболее типичным для перестройки микрорайона этого барьера является его

утолщение за счет увеличения в межальвеолярных перегородках количества коллагеновых волокон и интерстициальных клеток.

Однако говорить о стереотипности изменения тканевых микрорайонов как единой патоморфологической основы бронхо-лёгочной патологии вряд ли возможно в связи с далеко не равнозначным изучением тканевых микрорайонов бронхиального и респираторного компартментов. Если бронхи исследовались бронхоскопически и бронхобиопсийно, то респираторный тканевой микрорайон – только по количественному и качественному составу клеток бронхоальвеолярных смывов, преимущественно альвеолярных макрофагов, то есть только цитологически. Изучение тканевого респираторного микрорайона проводилось преимущественно экспериментально, тогда как тканевой микрорайон в бронхах изучался на клиническом материале. Методической неравнозначностью изучения тканевых микрорайонов объясняется ограниченность лишь одним примером доказательства взаимосвязи двух компартментов лёгких при хроническом бронхите: обратной зависимостью между показателями метаболической и пролиферативной активности эндотелиоцитов и альвеолярными макрофагами в бронхоальвеолярных смывах. Кроме того, вне обсуждения осталась причинность модификации пейсмейкерной активности кровеносного капилляра тканевого микрорайона.

Изучение бронхо-лёгочной патологии с позиций стромально-паренхиматозных и межклеточных взаимодействий привело к открытию новой формы хронических заболеваний – первично-дистрофической, при которой отсутствуют классические признаки хронического воспаления [Непомнящих Г.И. и соавт., 1992; 1996; Непомнящих Г.И., 2005]. Сущность патологического процесса состоит в нарушении процессов внутриклеточной регенерации, пластическом дефиците с недовоспроизводством клеточных органелл, приводящем к дистрофии, атрофии клеток, их десквамации и элиминации с синхронным развитием

реактивного склероза структуры в целом при отсутствии воспалительно-клеточной инфильтрации. Регенераторно-пластический дефицит (недостаточность) рассматривается Г.И. Непомнящих как типовая общепатологическая реакция многих органов – бронхов, желудка, печени, сердца, миокарда – в ответ на комплекс ряда неблагоприятных экологических воздействий, и обозначена как "...патия", имеющая клинические, эндоскопические и патоморфологические отличия от "...ита".

Г.И. Непомнящих выделяет два варианта развития регенераторно-пластического дефицита: пролиферативно-клеточный и дегенеративно-клеточный. Первый вариант характеризуется первоначально повышенным клеточным метаболизмом с выраженными пролиферативными реакциями как клеток, так и внутриклеточных структур. По истощении структурно-метаболических резервов клетки развивается дистрофия и атрофия, то есть дегенеративно-клеточный вариант, который можно наблюдать в финале банального вирусно-бактериального гнойного хронического бронхита.

Но дегенеративно-клеточный вариант регенераторно-пластической недостаточности может развиваться и первично, как вариант стратегии организма по минимизации функций эпителия в неблагоприятных условиях существования. В условиях воздействия повышенных доз поллютантов и запыленности развивается именно этот вариант регенераторно-пластической недостаточности бронхиального эпителия, формально напоминающий атрофическую форму финала хронического гнойного бронхита.

Клинические и патоморфологические признаки первичной атрофической бронхопатии в аспекте последующего освещения хронического пылевого бронхита заслуживают специального рассмотрения. При ней имеется преимущественно сухой кашель, чаще наблюдается кровохарканье; отсутствует видимая связь с бактериально-вирусными инфекциями ЛОР-органов, верхних дыхательных путей и

органов дыхания, но прослеживается контакт с бытовым и/или профессиональным поллютантами; относительно реже развивается нарушение вентиляции по обструктивному типу; отсутствуют гнойность мокроты и клинические проявления интоксикации, а также свойственные воспалению различные лабораторные и эндоскопические признаки. В то же время выявляется сочетанное развитие первично-дистрофического процесса в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, что трактуется авторами как признак общности патогенеза, на которую указывает также частота встречаемости при атрофической бронхопатии астено-невротических и гормональных нарушений. Особенностью первично-атрофической бронхопатии является и диффузный характер реактивного склероза стромы, конкретные механизмы развития которого авторами не обсуждаются.

Два препятствия мешают признать регенераторно-пластическую недостаточность типовой патологической реакцией бронхолёгочной системы в целом. Во-первых, авторы не указывают механизм, посредством которого из двух возможных вариантов адаптации – пролиферативно-клеточного и первично-дегенеративно-клеточного – организм выбирает именно второй вариант. Исходя из признания пейсмейкерной функции микроциркуляторного русла тканевого микрорайона именно он должен был быть пульсаром, определяющим вектор адаптивных перестроек. Но этот аспект представлений о регенераторно-пластической недостаточности авторами не обсуждается.

Во-вторых, что более важно, авторы представлений о первично-атрофической бронхопатии не описали патоморфологического её эквивалента в респираторном компартменте лёгких при хронических неспецифических их заболеваниях. Поэтому, несмотря на всю значимость для общей патологии, пульмонологии и профпатологии открытия регенераторно-пластической недостаточности и первично-дистрофического процесса, эти представления вряд ли могут служить

патоморфологической платформой для интегрирования представлений о хронической бронхолёгочной патологии.

В начале 2000-х годов в медицине появились представления об эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), трансдифференцировке, переходе (ЭМП). Как и представления об эпителиально-мезенхимальных взаимодействиях представления об ЭМТ проникли в медицину из учения по биологии развития. Можно сказать, что они явились развитием первых.

Зрелые эпителии имеют мезенхимальное происхождение, объединяющее их фенотипически с фибробластами, миофибробластами, гладкомышечными клетками и клетками крови. Суть феномена заключается в потере эпителиальными клетками своего фенотипа и приобретении ими признаков мезенхимального фенотипа. В процессе ЭМТ изменяются морфология и целый ряд биологических свойств клеток и тканей: белок эпителиальных межклеточных адгезиновых контактов E-кадгерин заменяется белком контактов соединительнотканых клеток – N-кадгерином. Другие типы эпителиальных контактов – плотные контакты, десмосомы – вообще исчезают вместе с характерными для них специфическими белками (ZO-1, десмоплакины и многие другие). Эпителиальные клетки теряют клеточно-клеточные соединения и обособляются, теряют полярность, изменяют свою форму, приближаясь к веретеноподобной (фибробластоподобной), возрастает их подвижность. Взамен исчезающих кератинов появляется виментин – белок промежуточных филаментов, типичный для всех клеток мезенхимального происхождения, а также альфа-гладкомышечный актин (α -SMA) и десмин. Реверсия фенотипа эпителия в фенотип мезенхимальных клеток сопровождается изменениями актинового цитоскелета: исчезают кольцевые актин-миозиновые прикраевые пучки; исчезают зрелые интегриновые фокальные контакты с матриксом, тонкие прямые актин-миозиновые пучки сохраняются лишь в небольшом количестве; возможно, претерпевает изменения система микротрубочек. В зависимости от направленности ЭМТ и степени её завершенности феноти-

пическое сходство с фибробластами проявляется в экспрессии ряда экстрацеллюлярных матриксных белков, в том числе проколлагенов типа I и III, а также фибронектина и ламинина [Thiery J.P., 2002; Radisky D.C., 2005; Васильев Ю.М., 2008; Nieto M.A., 2008, 2009; Thiery J.P. et al., 2009].

ЭМТ является одним из основных морфогенетических процессов, составляет облигатную и кардинальную часть эмбриогенезов почти всех многоклеточных животных. На культуральных исследованиях показано, что недифференцированные стволовые клетки эмбриона человека растут в виде многослойного эпителия, клетки которого скреплены друг с другом белками межклеточной адгезии E-кадгерином (CDH1) и CD326 (молекула адгезии эпителиальных клеток, EpCAM). Межклеточная адгезия, опосредованная кадгеринами, определяет целостность большинства тканей. Межклеточные адгезивные контакты – динамические структуры, функциональное состояние которых регулируется за счет взаимодействия кадгеринов с бета-катенином, p120, структурами актинового цитоскелета.

Под влиянием стимулов мезенхимальной индукции стволовые клетки претерпевают ЭМТ. Утрата эпителием своего фенотипа сопровождается исчезновением многих свойственных ему специфических белков кератиновой группы, из которых построены промежуточные филаменты, типичные для всех эпителиев. Изменение адгезивных и цитоскелетных структур клеток, особенно актино-миозинового контрактильного аппарата, определяет, как известно, направление морфогенетических процессов в клетках, тканях и органах, и является облигатным для ЭМТ. Падает экспрессия адгезивных белков, эпителиальный пласт распадается, клетки удлиняются и приобретают активную и направленную подвижность. ЭМТ является мощным механизмом органогенеза в течение эмбрионального развития. Гастрюляция раннего эмбриона сопровождается ЭМТ клеток эндодермы и их миграцией, ведущей к образованию мезодермы. Впоследствии ЭМТ обуславливает формирование скелетной мускулатуры, сердечных клапанов и периферической нервной системы позвоночных из

нервного гребня. Особенности органогенеза обеспечиваются своеобразием развития ЭМТ. Большинство зрелых тканей и органов в своем развитии может проходить многократную смену процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) и обратного процесса мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ) [Thiery J.P., 2002].

Достижения молекулярной биологии, иммуногистохимии, иммуноферментологии, разработка экспериментальных моделей изучения межклеточных взаимодействий в клеточных культурах вскрыли интимные механизмы ЭМТ, показали необходимость для направленных клеточных и тканевых дифференцировок тесной кооперации факторов, контролирующей трансдифференцировку: специфических внешних факторов, экспрессии регуляторных генов, кодируемых факторами транскрипции, взаимодействиями факторов транскрипции, сигнальными путями передачи информации от рецептора в ядро.

ЭМТ возникает под влиянием многих факторов микроокружения – воспаления с выделением различных факторов роста, цитокинов, активных форм кислорода, гипоксии и др., воздействующих на соответствующие рецепторы клеток, включающие молекулы сигнальной трансдукции, а затем на факторы транскрипции в ядре, запускающие генетические программы, определяющие морфологию и свойства клеток [Radisky D.C., 2005; Moreno-Bueno G., 2006; Christiansen J.J., Rajasekaran A.K., 2006; Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Thiery J.P., 2002; Thiery J.P. et al., 2009]. Наиболее полно изучены полипептидные факторы роста (GF): более всего – трансформирующий бета (TGF β); но и эпидермальный (EGF), роста гепатоцитов (HGF) и фибробластов (FGF), а также матричные металлопротеиназы и другие, сигналы от которых влияют на активность регуляторов транскрипции (Snail, Slug, Twist, ZEB и др.). Эти регуляторы, в свою очередь, включают сигнальные пути, определяющие эпителиальные или мезенхимальные маркеры клеток, их подвижность, пролиферацию, жизнеспособность. В целом, трансформированные клетки проявляют

большую автономность; такие процессы в них, как пролиферация, дифференцировка и апоптоз, имеют меньшую зависимость от внеклеточных факторов.

Детально изученным белком, вызывающим ЭМТ, является фактор роста HGF/SF. Скэттер-фактор (Scatter Factor, SF) – белок, секретируемый фибробластами, который вызывает диссоциацию эпителиальных островков и миграцию эпителиоцитов из островка. Его воздействие на эпителиоциты вызывает разборку межклеточных контактов островка; клетки приобретают поляризованный подвижный фенотип, таким образом демонстрируя классическую ЭМТ. По данным биохимического исследования было отмечено сходство структуры SF с фактором роста, воздействующим на гепатоциты – Hepatocyte Growth Factor (HGF). По результатам секвенирования и иммунологических исследований была установлена идентичность этих молекул. В настоящее время принято обозначение HGF/SF, объединяющее оба белка.

Эпителиальное микроокружение не только индуцирует ЭМТ, но и модифицирует её: наличие коллагена в подлежащем под эпителием матриксе тормозит полную ЭМТ. К факторам, индуцирующим развитие ЭМТ, относится алкогольное воздействие на эпителий. Феномен ЭМТ может включаться необычным путем, например через интерлейкин IL-15 [Khanam K. et al., 2009]. В случае избыточной экспрессии мембраносвязанного рецептора ИЛ-15 стимуляция его включает сигналы, необходимые и достаточные для ЭМТ.

Внедрение в медицину понятий и методов исследования молекулярной биологии обнаружило причастность ЭМТ к воспалительным изменениям эпителия при заживлении ран, к патологии паренхиматозных органов с развитием в них склероза [Nieto M.A., 2002; 2008, 2009; Radisky D.C., 2005; Wynn T.A., 2008; Kisseleva T., Brenner D.A., 2008; Василенко И.В. и соавт., 2009; Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Guarino M. et al., 2009; Thiery J.P. et al., 2009; DeMaio L. et al., 2011]. Начинает выкристал-

лизываться, и теперь уже на биохимическом уровне, представление об альтернативном пути развития фиброза, в генезе которого вклад воспалительного процесса не является решающим, что объясняет неэффективность противовоспалительного лечения. В таких случаях основным источником развития фиброза в органах являются активированные миофибробласты, развившиеся не из резидентных и костномозговых фибробластных предшественников, а из образовавшихся в процессе ЭМТ. Таким образом, при ЭМТ врожденные механизмы фиброгенеза отличаются от тех, которые регулируются воспалением.

В бронхолёгочной патологии представления об ЭМТ, при которой эпителиальные клетки теряют межклеточную адгезию и маркеры эпителия, приобретают мезенхимальный фенотип (трансформация в миофибробласты, экспрессия виментина, гладкомышечного актина, режесина), переходят в интерстиций и участвуют в продукции экстрацеллюлярного матрикса, оказались наиболее актуальными при изучении интерстициальных заболеваний лёгких [Selman M. et al., 2001; F. Strutz, 2008; Guarino M. et al., 2009; Corvol H. et al., 2009; Königshoff M. et al., 2009]. В клинических работах [Коган Е.А. и соавт., 2009; Моногарова Н.Е., Василенко И.В., 2010] по выявлению признаков ЭМТ при идиопатических интерстициальных пневмониях было показано, что многообразие форм этой патологии по темпам прогрессии заболевания, выраженности фиброза, резистентности к терапии и склонности к развитию рака зависит от выраженности ЭМТ. Наиболее манифестно она развивается при обычной интерстициальной пневмонии (идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА); идиопатический лёгочный фиброз), когда патологический процесс локализуется в бронхо-альвеолярной переходной зоне, содержащей эпителий, способный дифференцироваться в двух направлениях – альвеолярном и бронхиальном. Вероятно, эта бипотентность клеток переходной зоны с двойным направлением дифференцировки определяет наибольшую выраженность ЭМТ при её повреждении, и эта закономерность была подмечена при ЭМТ

при злокачественных опухолях [Моногарова Н.Е., Василенко И.В., 2010]. В ремоделировании бронхоальвеолярной переходной зоны (деструкция внеклеточного матрикса, пролиферация и гиперплазия эпителия, стимуляция апоптоза альвеолоцитов, активация неоангиогенеза, прогрессирование фиброза) участвуют не только клетки воспалительного инфильтрата, но и миофибробласты апоптозно-резистентного фенотипа, считающиеся центральными клетками прогрессирования фиброза, причастными к продукции коллагена и дисрегуляторным влияниям на все клетки лёгочного ацинуса: гиперплазия альвеолоцитов II типа сочеталась с появлением эпителиальных клеток с выраженным полиморфизмом, имеющих отростки с частичным или полным проникновением таких клеток в интерстиций лёгкого. В этих клетках снижалась или исчезала экспрессия цитокератинов (18 и AE1/AE3), появлялась экспрессия виментина. Такие альвеолы чаще располагались среди активизированной стромы с рыхло расположенными волокнами, наличием миофибробластов с экспрессией α -гладкомышечного актина, реже десмина, а также накоплением в экстрацеллюлярном матриксе гликозаминогликанов, указывающих на менее зрелый характер соединительной ткани.

Другие формы интерстициальных заболеваний лёгких, когда поражаются преимущественно либо эпителий бронхов, либо альвеолоциты, либо интерстициальная лёгочная ткань, протекают с меньшим проявлением феномена ЭМТ и более доброкачественной клинической картиной.

На случаях ИФА установлено, что в зоне ЭМТ миофибробласты характеризуются двойным направлением дифференцировки, экспрессируя маркер соединительной ткани виментин, маркер немышечного актина и маркер мышечной ткани десмин и/или α -гладкомышечный актин. Такие миофибробласты и бифункциональны: секретируют экстрацеллюлярный матрикс и обладают сократительной способностью. Для ЭМТ характерно развитие разной толщины пучков ГМ-волокон, экспрессирующих не только α -гладкомышечный актин, но и десмин.

В настоящее время различают 5 видов миофибробластов [Schürch W. et al., 2006]: 1) экспрессирующих только виментин; 2) экспрессирующих виментин и гладкомышечный актин; 3) с экспрессией всех трех маркеров – виментина, гладкомышечного актина и десмина; 4) только виментина и десмина; 5) виментина, гладкомышечного актина и миозина (с или без десмина). Авторы указывают, что десмин является мышечным дифференцировочным маркером и появляется в раннем эмбриогенезе, тогда как альфа-гладкомышечный актин появляется только после родов, т.е. десмин эволюционно более ранний гладкомышечный маркер. При ЭМТ-образовании миофибробласты чаще содержат α -гладкомышечный актин, чем десмин, что указывает на зависимость глубины реверсии фенотипа от эволюционного возраста рекапитулируемого признака.

Таким образом, можно заключить, что представления по ЭМТ и МЭТ явились развитием высказанных В.Г. Гаршиным представлений о эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействиях, понимаемых с позиций молекулярной биологии настоящего дня. До начала 2000-х годов методические возможности ограничивали понимание этих взаимодействий динамикой соотношения и структурно-функциональными особенностями клеточных элементов воспаления, доступных светомикроскопическому изучению (макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, лимфоциты), некоторым набором биологически активных веществ (лейкотриены) и ещё немногочисленными и малодифференцированными молекулярными факторами межклеточных взаимодействий – монокинами, хемокинами, лимфокинами. Поэтому давно и по-разному ощущаемая медициной неоднородность морфогенеза склеротического процесса, несводимость его сути к банальному финалу патологического процесса не могли найти должного научного подтверждения, что и является, скорее всего, одной из причин альтернативных точек зрения и на пневмокониозы, и на характер методологической платформы для объединения бронхолёгочной патологии.

4. ПРОФПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА СВЯЗЬ ПНЕВМОКОНИОЗОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЫЛЕВЫМ БРОНХИТОМ

Продолжительный период изучения пневмокониозов характеризуется, как и в общей пульмонологии, отсутствием интереса к состоянию воздухопроводящих путей при этой патологии. Как писал Н.А. Вигдорчик (1948), "...клиническая и патологоанатомическая картина того, что ранее называли пневмокониозами, настолько своеобразна и настолько тяжела по своему течению и исходу, что на сопутствующие изменения в бронхиолах и альвеолах смотрели как на нечто второстепенное, несущественное". При оценке этих изменений, не укладывающихся в картину силикоза, довольствовались совокупностью уже известных названий: бронхит, перибронхит, бронхиолит. В известной мере эта ситуация отражала ограниченные возможности медицины первой половины минувшего столетия, практически имевшей дело только с далеко зашедшими стадиями болезней органов дыхания, при которых выявление доли бронхитической составляющей в развитии выраженной дыхательной и лёгочно-сердечной недостаточности, а тем более – определение этиологии этой бронхитической составляющей, представлялось уже не актуальным. Игнорирование профпатологией в то время патологии бронхов у больных пневмокониозом отражало состояние и научной медицины, не признававшей бронхит нозологической единицей.

Лишь со второй половины XX в. патология воздухопроводящих путей у рабочих пылевых профессий начинает привлекать к себе внимание. Первоначально, когда признавалась только единственно возможная форма пневмокониоза – силикоз, возникла необходимость нозологически оценить бронхолёгочную патологию у лиц от воздействия других видов пыли, кроме силикозогенной. Сторонник точки зрения на пневмокониоз как только на силикоз Н.А. Вигдорчик полагал, что бронхолёгочная патология,

приписываемая "мифическим" пневмокониозам от воздействия других пылей, представляет из себя бронхопневмонию: "...если нечему сопутствовать, то есть нет кварцевой пыли, эти явления остаются единственными, и соответствующая им клиническая картина приобретает характер самостоятельной нозологической формы, хронической бронхопневмонии". Изменение бронхов при самом силикозе в виде гиперемии слизистой бронхов, её утолщения, увеличения количества секрета и его вязкости, учащения и усиления кашля трактовались им с позиции компенсаторности, как реакция для увеличения зоны контакта запылённого воздуха со слизистой оболочкой и удаления пыли. В классификацию пневмокониозов от 1958 года хронический пылевой бронхит был уже включен как одна из клинических его форм наряду с бронхоэктазами и эмфиземой лёгких [Движков П.П. и соавт., 1964].

Последующее признание многочисленных видов пневмокониозов не только не приглушило актуальности проблемы патологии воздухопроводящих путей при них, но лишь больше её акцентировало. К этому времени уже были известны многочисленные свойства пыли – механическое, раздражающее, токсическое, фотосенсибилизирующее, аллергизирующее, радиационное и другие, что невольно подталкивало к представлениям о существовании кроме силикозогенного, и других механизмов её патогенности. Проявлению интереса к патологии бронхов в немалой степени способствовало и то обстоятельство, что в общей медицине хронический бронхит как нозологическая единица приобрел, наконец, права гражданства и стал считаться одной из кардинальных форм вначале ХНЗЛ, а после – ХП. Стала уже очевидной значительная распространённость респираторной патологии у работников пылевых профессий, несмотря на исчезновение тяжелых форм силикоза и снижение заболеваемости им, развитие её у лиц даже без рентгенологических признаков пневмокониоза [Зислин Д.М., 1956; Акопян О.А., Ерамян С.Г., 1961].

Более или менее очерченное представление о хроническом пылевом бронхите оформилось в профпатологии к середине 60-х годов в рамках изучения преимущественно силикоза. Клинические и патоморфологические характеристики этого хронического пылевого бронхита, а также изначальная противоречивость представлений о его генезе заслуживают подробного рассмотрения не только потому, что определили направления дальнейшего его изучения, но и потому, что сохранились без принципиальных изменений до наших дней, почему и могут рассматриваться предтечей современных представлений о нём.

Уже тогда считалось, что этому пылевому, или называемому тогда силикотическим, бронхиту были свойственны поражение всего бронхиального дерева и все клинико-морфологические формы обычного хронического бронхита, к тому времени уже описанного патоморфологами, – от катарально-десквамативных до язвенно-деструктивных и развития бронхоэктазов. Признавалось, что полиморфизм силикотического бронхита у одного больного отражал различные стадии силикоза. Силикотическая природа этого бронхита доказывалась первоначальным развитием перибронхиального фиброза (как проявления силикоза), вызванного блокадой силикотической пылью перибронхиальных лимфатических путей [Движков П.П., 1965; Движков П.П. и соавт., 1964; Ранние стадии силикоза, 1968]. Таким образом, родоначальники понятия "пылевой бронхит" помещали, как и С.Ж. Corrigan, патогенетический эпицентр поражения бронхов не эндобронхиально, а перибронхиально, то есть в интерстициальную ткань респираторной части лёгких. К сожалению, авторы не указали, с какой частотой этот силикотический бронхит сопутствовал силикозу.

Тогда же обозначилось несколько клинических и патоморфологических особенностей силикотического бронхита, явно контрастирующих с только что описанными выше. Отмечалась бедность его клинической симптоматики – преимущественно сухой кашель с

небольшим количеством мокроты, редкость гнойной формы и бронхоэктазий, вызвавшей другое определение его как "латентного бронхита". Скудность клинических проявлений этого силикотического бронхита патоморфологически объяснялась слабой выраженностью катаральных явлений в слизистой оболочке бронхов, преимущественным развитием в ней атрофических и дегенеративных изменений с гибелью мерцательного эпителия на всем протяжении бронхиального дерева, а также метаплазией цилиндрического эпителия в многослойный, неравномерно захватывающий различные участки бронхов. В атрофический процесс вовлекались и слизистые железы подслизистого слоя бронхов, хотя в целом отмечалась их гиперплазия и они оставались крупными, несмотря на концентрическое развитие вокруг них соединительной ткани. В этих патоморфологических и клинических описаниях ХПБ нельзя не увидеть кардинальных признаков, которые в последующем будут причислены к специфическим проявлениям первично-атрофической бронхопатии.

Из трёх основных клинических проявлений силикоза – кашля, одышки и эмфиземы – только кашель рассматривался проявлением силикотического бронхита. Обращалось внимание на то, что эмфизема при силикозе по ряду клинических признаков отличается от таковой при обструктивном бронхите, развивается независимо от бронхита и больше соответствует понятию повышенного пневматоза как компенсаторной реакции на фиброз. Одышка объяснялась пневмосклеротическим, то есть рестриктивным процессом, а обструктивность и развитие "астматических проявлений", как тогда говорили, не являлись клинической проблемой силикоза вплоть до последнего периода болезни. Поэтому считалось, что силикотический бронхит не играл существенной роли в клинике силикоза.

Под особенностями клиники этого силикотического бронхита подводилось не только патоморфологическое, но и патофизиологическое обоснование. Её скудность и отсутствие бронхообструктивности объясня-

лись снижением функции анализаторов и нарушениями интероцептивных окончаний бронхолёгочного аппарата под воздействием пыли двуокиси кремния. Латентность течения бронхита и отсутствие гнойных форм списывались на способность двуокиси кремния подавлять экссудативную реакцию.

Признавая перибронхиальный склероз пневмокониотической природы первопричиной силикотического бронхита, авторы термина "пылевой бронхит" тем не менее не отрицали и другой возможности его возникновения – под влиянием непосредственного воздействия пыли на стенку бронхов и на перибронхиальную ткань. Понимание ими этого "непосредственного воздействия" представлено в главе "Пылевые бронхиты" в "Руководстве по профпатологии" от 1964 г., в которой впервые в профпатологии было озвучено существование пылевых бронхитов как нозологической единицы, патогенетически уже не связанной с пневмокониозом [Движков П.П. и соавт., 1964]. Этот бронхит авторами принципиально не рассматривался разновидностью или фазой пневмокониотического процесса потому, во-первых, что ему не сопутствовало фиброзирование лёгочной ткани, что доказывалось отсутствием рентгенологических признаков пневмокониоза, и, во-вторых, из-за отсутствия у него склонности к осложнению туберкулезом, в отличие от силикоза. Но этот пылевой бронхит противопоставлялся также бронхитам токсической и химической этиологии, поскольку последние имеют клинически манифестное острое начало, тогда как пылевому бронхиту приписывалось первично-хроническое течение. Вполне понятно, почему авторам не оставалось ничего другого, как говорить о том, что эти "...пылевые бронхиты развиваются примерно по тому же типу, что и хронические бронхиты первично-инфекционной этиологии". Инфекционная природа такого бронхита доказывалась ими наличием воспалительного процесса в бронхиальном дереве, вязким характером мокроты; высеваемостью из неё пневмококков, стрептококков, палочки

Пфейффера; целесообразностью проведения у таких больных антибактериальной терапии, а также возможностью развития перибронхиальных воспалений в лёгких с развитием хронической пневмонии. Этот бронхит трактовался уже не как форма пневмокониоза, а как его осложнение, наряду с бронхиальной астмой и неспецифической пневмонией. Отмечалась относительная редкость сочетания такого пылевого бронхита с пневмокониозом в противоположность значительной его частоте у работников пылевых профессий без пневмокониоза. Таким образом, "непосредственное воздействие" пыли свелось к провоцирующему её влиянию на инфекционный фактор, хотя только что приводились доказательства сдерживающего влияния силикотической пыли в отношении развития инфекции в бронхах.

Объяснение развития пылевых бронхитов несиликотической природы имело и гигиеническое обоснование [Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А., 1964]. Оно сводилось к степени дисперсности пыли: крупные пылевые частицы, оседающие в дыхательных путях, рассматривались авторами этиологическим фактором пылевого несиликотического бронхита, в отличие от силикозоопасной пыли с размерами частиц в 1-2 м, достигающих лёгочной паренхимы. Авторы полагали, что концентрация пыли и степень дисперсии её играют в развитии пылевого непневмокониотического бронхита бóльшую роль, чем содержание в ней двуокиси кремния. Иными словами, силикозогенность и бронхопатогенность объяснялись ими разными, независимыми друг от друга физическими и химическими свойствами пыли кремнезёма. Вполне понятно, что такая точка зрения исключала бронхит из признаков силикоза.

Другое доказательство самостоятельности пылевого, не связанного с пневмокониозом, бронхита авторы видели в принципиальном различии их патогенеза. Они полагали, что развитие патологии бронхов обусловлено бронхогенным удалением пыли с участием процесса фагоцитоза пылевых

частиц, персистирующего в связи не только с постоянным характером запыления дыхательных путей при работе, но и с гибелью макрофагов с повторным фагоцитированием освободившейся пыли. Возможность проникновения пыли через стенку бронха в интерстициальную ткань лёгких, на территории которой только и возможно развитие пневмокониотического процесса, авторами была исключена, почему такой бронхит и был охарактеризован ими как эндобронхит, тяготеющий больше к инфекционному, протекающему с рефлекторным бронхоспазмом вплоть до астматоидного бронхита, по терминологии тех лет, с присоединением инфекции и эмфиземы лёгких. Развитие же пневмокониоза объяснялось ими удалением пыли по лимфатическим сосудам, блокирующимся пылью, что и запускало процесс развития лёгочного фиброза.

Итак, с самого своего зарождения понятие "хронический пылевой бронхит" оказалось плюралистическим по содержанию, включая противостоящие друг другу клинические и патоморфологические характеристики. С одной стороны – пылевой, силикотический бронхит, начинающийся с перибронхиального фиброза, как проявление пневмокониоза, выявляемого рентгенологически, имеющий с пневмокониозом единую патогенетическую сущность, характеризующийся скромной клинической симптоматикой, без решающей роли инфекционного фактора в его возникновении и продолжительном течении. С другой стороны – тоже хронический пылевой бронхит, но уже несиликотический, патогенетически явно не связанный с пневмокониотическим процессом из-за отсутствия рентгенологических проявлений пневмокониоза, начинающийся как будто с внутренней стороны бронха (эндобронхит), протекающий с клиникой инфекционного поражения бронхов, но, как выясняется, являющегося (инфекционное поражение) не первопричиной бронхита, а уже осложнением.

Несмотря на всю аморфность и противоречивость к середине XX столетия клинических и патогенетических представлений о хроническом

пылевом бронхите, проблема поражения бронхов у лиц, работающих в условиях запылённости, была уже тогда настолько актуальной, что, несмотря на отсутствие к тому времени этой нозологической единицы в списке профессиональных заболеваний от 1956 года, в пункте 7 инструкции по применению этого списка допускалась возможность диагностики хронического пылевого бронхита при отсутствии рентгенологических признаков пневмокониоза в случаях невозможности объяснения его развития предшествующими общими заболеваниями при наличии, естественно, продолжительного воздействия на работника большой запылённости.

История изучения хронического пылевого бронхита последующих десятилетий была историей противостояния двух альтернативных точек зрения на его сущность. Убеждение в пневмокониотическом генезе поражения бронхов как одной из форм хронического пылевого бронхита продержалось в профпатологии до начала 70-х годов. В эти годы на страницах литературы развернулась оживленная, но непродолжительная дискуссия о патоморфологической и нозологической связи пневмокониоза и хронического пылевого бронхита. Сторонниками единой патоморфологической сущности указанных состояний был С.И. Ашбель. с соавторами и ряд других исследователей, считавших хронический пылевой бронхит формой проявления пневмокониоза [Ашбель С.И., Пенкнович А.А., Покровская Э.А., 1972; Ашбель С.И., 1972; Ашбель С.И., Якуб И.П., Покровская Э.А., 1967; Пенкнович А.А., Фаерман И.С., Гладкова Е.В., 1970].

Другие исследователи [Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А., 1972, 1973; Зислин Д.М., 1988; Кончаловская Н.М., Зерцалова В.И., Иванова И.С., 1972; Кипиани С.П., Саакадзе В.П., Гобринидзе Л.М., 1972] говорили о нозологической самостоятельности хронического пылевого бронхита, патогенетически отличающегося от пневмокониоза, не приводя дополнительных, кроме изложенных выше, аргументаций.

Некоторые авторы [Косарев В.В., 1989], не вдаваясь в патоморфологические детали, предполагали, что при воздействии малофиброгенных пылей в интерстициальной ткани лёгких и в бронхах развивается единый патологический процесс, соответствующий понятию "пылевая болезнь лёгких" как самостоятельной нозологической единицы, отличной от пневмокониоза. Последний развивается при воздействии только высокофиброгенных пылей. От трактовки природы хронического бронхита при силикозе В.В. Косарев воздержался.

Что укрепляло позиции сторонников отрицания нозологической самостоятельности пылевого кониозогенного бронхита, так это укоренявшееся в то время в отечественной медицине представление экспертов ВОЗ о хроническом бронхите как о состоянии, клинически проявляющемся продуктивным кашлем не менее 3-х месяцев в году на протяжении не менее 2-х лет. Торпидность же течения силикотического бронхита, скудность мокроты да и всей клинической картины были причинами, сдерживающими признание пылевого пневмокониотического бронхита как самостоятельного заболевания и в отечественной профпатологии, и за рубежом [Цолов Хр. и соавт., 1977]. Однако относительно приемлемости для профпатологии определения хронического бронхита экспертов ВОЗ нелишним будет ещё привести высказывание Б.Т. Величковского (2000) о том, что "Хронический бронхит представляет собой уникальную нозологическую форму, научное определение которой само по себе препятствует ранней диагностике и своевременной терапии заболевания. Не буду напоминать вам известное определение экспертов ВОЗ".

"Возовское" определение хронического бронхита оказало определяющее влияние на отечественную профпатологию, склонив её к точке зрения на хронический пылевой бронхит как инфекционный по своей природе и патогенетически не связанный с пневмокониозом. Как самостоятельная нозологическая единица этот бронхит был впервые

введен в список профессиональных заболеваний в 1970 году, причём не в рамках пневмокониоза, токсических пневмосклерозов и токсических бронхитов. Следует сказать, что в зарубежной литературе хотя и много пишется о хроническом бронхите у работников угледобывающей промышленности, этот бронхит не ставится в патогенетическую связь с пневмокониотическим процессом. В то время как антракоз (пневмокониоз угольщика; антракосиликоз; лёгкое угольщика) после упорных сопротивлений все же был признан нозологической единицей и упоминается в последних пересмотрах МКБ наравне с силикозом, пылевой бронхит в номенклатуру заболеваний МКБ не введён.

Характер дальнейшего развития представлений о хроническом пылевом бронхите, включавших данные иммунологических и бронхологических методов исследования, можно проследить по основным нормативным документам профпатологии, регламентирующим его диагностику и решение экспертных вопросов, а также по ряду журнальных и монографий, освещающих патогенез и классификацию патологии органов дыхания пылевой этиологии. [Сенкевич Н.А и соавт., 1979; Иванова И.С., Зерцалова В.И., Палагушина А.И., 1979; Зерцалова В.И., Полагушина А.И., 1983; Сенкевич Н.А., Глотова К.В., Григорян Э.А., Калитевская Т.Н., 1983; Приказ № 555 от 29.09 1989 г. "О совершенствовании системы медицинских осмотров трудящихся и водителей индивидуальных транспортных средств"; Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996; Милишникова В.В., Иванова И.С., 1996; Руководство по профессиональным заболеваниям, 1983; Профессиональные заболевания. Руководство для врачей, 1996; Приказ № 90 от 14.03.1996 г. "О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии"; Милишникова В.В., 2004; Приказ № 417н от 24.04.2012 г. "Об утверждении перечня профессиональных заболеваний"].

Представленная в этих публикациях трактовка природы хронического пылевого бронхита выдержана в едином ключе однозначной оценки его с позиций инфекционной природы, отрицания патогенетического единства его с пневмокониозом и противоречий в понимании самой сущности этого бронхита.

После 70-х годов ХПБ окончательно был вынесен за скобки пневмокониотического процесса и отнесен к группе ХНЗЛ. Как известно, пневмокониоз не был включен в номенклатуру ХНЗЛ. Таким образом, хронический пылевой бронхит и пневмокониоз в течение уже нескольких десятилетий находятся "по разные стороны баррикад". Суть дела не меняется от того, что в настоящее время понятие ХНЗЛ и ХП вытеснены из отечественной медицины понятием ХОБЛ.

В последнее время всё же признаётся отсутствие окончательной изученности природы изменений слизистой оболочки бронхов под влиянием промышленных аэрозолей, объясняющееся ссылками на полиэтиологичность, связанную с непрофессиональными факторами (малоподвижный образ жизни, курение; неудовлетворительный микроклимат жилых помещений), многообразием видов промышленных аэрозолей, различными свойствами у одного вида пыли (аллергические, токсико-химические); химизацией даже традиционно пылевых производств; сочетанием фактора повышенной запылённости с другими вредными факторами рабочей среды (охлаждающий микроклимат, тяжёлый физический труд), влиянием генетических и врождённых факторов в развитии патологии системы органов дыхания.

Но многочисленность факторов риска бронхолёгочной патологии, сопутствующих пылевым профессиям, не сглаживает противоречия между клиническим описанием хронического пылевого бронхита как инфекционного по происхождению и специфическими патоморфологическими изменениями бронхов при воздействии на них пыли. Приводимые сейчас в руководствах по профпатологии

эндоскопические признаки ХПБ несколько дополнили, но ничего принципиально нового не добавили к патоморфологическому описанию силикотического бронхита исследователей 50-х годов: отсутствие типичных признаков воспаления, особенно в начальных стадиях заболевания; высокая частота развития атрофических изменений слизистой оболочки бронхов с уменьшением толщины эпителиального пласта и его рядности; метаплазия мерцательного эпителия в многослойный плоский; изменения коллагеновых, эластических и ретикулиновых волокон в базальной мембране, бронхиальных железах, пучках гладких мышечных клеток; первоначальная гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и собственно бронхиальными железами, гиперплазия и гипертрофия мышц и железистых элементов с последующей атрофией и тех, и других; своеобразное изменение сосудистого рисунка слизистой оболочки трахеи и бронхов, связанное с её истончением ("ложная гиперемия").

Не удивительно, что клиническая картина хронического пылевого бронхита в современном его понимании как инфекционного по происхождению остаётся противоречивой. С одной стороны, инфекционная его природа аргументируется многочисленными признаками, свойственными банальному хроническому бронхиту: волнообразность течения и сезонность обострения; гиперпродукция слизи, санационный кашель и отсутствие бронхообструктивности при начале заболевания; выявление на поздних стадиях заболевания эндоскопических признаков, свойственных хроническим неспецифическим воспалениям лёгких – гиперемия, отёчность и складчатость слизистой оболочки бронхов. В механизме бронхообструктивного синдрома предполагается аутоаллергия к микрофлоре бронхиального дерева; признаётся основная роль инфекционного фактора в поддержании воспалительного процесса; не отрицается вообще воспалительная природа поражения бронхов, поддерживаемая иммунными сдвигами в организме. Частота обструктивной формы этого бронхита, осложняющегося развитием

эмфиземы, тоже сближает его с инфекционным. Прогрессирование бронхита напрямую связывается с инфекционно-воспалительным процессом в бронхиальном дереве, протекающим с частыми обострениями, а в клинической картине по мере прогрессирования заболевания допускается развитие основных осложнений ХНЗЛ.

С другой стороны, развитие атрофического эндобронхита уже на стадии "предбронхита", или "латентного бронхита", противоречит гиперсекреторной активности бокаловидных клеток и бронхиальных желёз с санационным кашлем в этот же период. Возникновение инфекционно-воспалительного процесса в бронхах связывается со снижением защитных свойств атрофированной слизистой оболочки, что указывает на вторичный характер присоединяющейся инфекции. Признаётся, что даже на стадии присоединения инфекции пылевой бронхит характеризуется низкой степенью активности воспаления, отсутствием гнойных форм и малой склонностью к деструкции.

Таким образом, за постоянно ундулирующими трактовками проявлений заболевания то как причин, то как следствий трудно увидеть первичное звено патогенеза пылевого бронхита. Помимо того, инфекционная природа пылевого бронхита не объясняет механизма попадания в подслизистый слой бронхов частиц пыли, приводящих к "татуировке" их слизистой оболочки, выявляемой, по данным многих авторов, у 30-40% больных пылевым бронхитом. Слабая представленность инфекционного воспаления при пылевом бронхите также не объясняет его общеизвестный, преимущественно склеротический характер.

Известная степень умозрительности заключений о сущности хронического пылевого бронхита обнаруживается в представлениях о нисходящем характере развития этого бронхита, то есть в первоначальности, якобы, поражения проксимального отдела бронхиального дерева как первого, сталкивающегося с максимальной пылевой нагрузкой и предохраняющего нижележащие бронхи и лёгочную

ткань от пыли. Истощение санационной способности проксимальных отделов бронхов приводит к постепенному поражению дистальных отделов и лишь при исчерпании санационной способности слизистой всего бронхиального дерева пыль начинает проникать в лёгочную ткань. Фактически же кониозогенные частицы размером в в 1-5 μ не задерживаются в дыхательных путях и проникают в лёгочную ткань при сохранной санационной способности бронхов.

Таким образом, современные профпатологические представления о хроническом пылевом бронхите конкретно не обозначили патогенетического механизма его развития, так как все известные свойства пыли – фиброгенная (пневмокониотическая), радиационная, химическая, токсическая, аллергенная, раздражающая, механически-травмирующая, термическая и, возможно, ещё какие-то другие – будут вызывать специфические проявления поражения бронхов, отличающегося от пылевого бронхита. В нередко упоминающемся в литературе понятии "токсико-пылевой бронхит" ясна лишь его токсическая, но не пылевая, составляющая.

Ныне действующая классификация пневмокониозов от 1995 г. в сравнении с таковой от 1976 г. не содержит изменений в представлениях о патогенетической связи пневмокониоза с сопутствующим ему хроническим бронхитом. Статус этого бронхита – клиническое ли проявление пневмокониоза, его осложнение или патогенетически не связанная с пневмокониозом ассоциация – не приведен. Поскольку развитие этого бронхита констатируется в 20-30% случаев пневмокониозов и объясняется раздражающим, токсическим и аллергическим свойствами пыли, придающий обструктивный характер этому бронхиту, становится очевидным, что речь идет о бронхите, патогенетически не связанном с пневмокониозом. В характеристике этого бронхита настораживает озвученная в классификации пневмокониозов 1976 г. частота сочетания его с пневмокониозом в 25-30%: почему патоморфоз бронхолёгочной

патологии, вызванный не только широким использованием антибиотиков и бронходилататоров, но и изменением экологических условий, включая факторы производства, обошёл стороной пылевой бронхит, сопутствующий пневмокониозам?

При анализе истории учения о пневмокониозах и хроническом пылевом бронхите бросающимся в глаза фактом является отсутствие морфологических данных о начальных стадиях и этого бронхита, и пневмокониозов. Однако, как отмечала ещё И.К. Есипова, начальные стадии бронхита совершенно не изучены и в общей пульмонологии. Патоморфологическое изучение пневмокониозов опиралось преимущественно на экспериментальные данные либо на клинико-патоморфологические, в том числе и биопсийные исследования уже рентгенологически сформировавшихся, то есть далеко зашедших его стадий.

За анализируемые десятилетия появилось лишь несколько патоморфологических публикаций по материалам судебно-медицинских экспертиз шахтёров, погибших от случайных причин и имевших либо непродолжительные сроки работы в условиях повышенной запылённости, либо считавшихся практически здоровыми и допускавшимися к работе в условиях запылённости. Эти клинико-патоморфологические наблюдения были единичными, и их выводы не влияли, к сожалению, на формирование профпатологического представления о хроническом пылевом бронхите [Седов К.Р., Щербицкая В.И., Федорова В.И., 1973; Штукин Э., 1985; Донец И.К., 1986; Суханов В.В., Ткаченко Л.Н., Пола К.А., Любчанская А.Н., 1981]. В этих публикациях однозначно указывалось на отсутствие острых случаев пылевого бронхита и торпидный, первично-хронический его характер с отсутствием клиники; свойственность начальному периоду поражения бронхов гиперпродукции слизи, новообразования сосудов и метаплазию эпителия слизистой, исчезающую после 10-15-летнего стажа работы; развитие гиалиноза собственной пластики, преобладание

атрофических и склеротических процессов над воспалением; констатировалось 100% поражение бронхиального дерева при стаже работы более 10 лет и обращалось внимание на явное отставание рентгенологической констатации пневмокониозов от времени гистологической его манифестации. М.Л. Хаймовичу (1985) достаточно было одного клинико-патоморфологического наблюдения с начальной стадией пневмокониоза у работника с выраженной эмфиземой и тяжелым бронхитом, чтобы прийти к заключению о пылевом бронхите как предстadium пневмокониоза.

Диссонансом к более чем 30-летним усилиям вынести хронический пылевой бронхит за скобки пневмокониотического процесса звучат патоморфологические выводы А.В. Малашенко (2006) о том, что "...при ингаляционном поступлении кварцсодержащей рудничной пыли в кониотический процесс практически одновременно вовлекаются бронхиальное дерево и лёгочная паренхима. При различных уровнях пылевой экспозиции в них выявлялась лишь различная степень выраженности, но одинаковые по морфологической сущности признаки пневмокониотического процесса. При этом менялось только соотношение выраженности кониотических проявлений в бронхах и лёгочной ткани. Профессиональный (пылевой) бронхит, диффузный и узелковый кониотический пневмосклероз, эмфизема лёгких в условиях ингаляционного поступления единого производственного фактора (кварцсодержащая пыль) патогенетически тесно связаны между собой и патоморфологически представляют неразрывные звенья в развитии единого пневмокониотического процесса бронхо-лёгочной системы — пневмокониоза. Разделение пылевого бронхита и диффузно-склеротической формы силикоза на самостоятельные и независимые друг от друга формы профессиональной (пылевой) патологии лёгких, с позиции патоморфолога, является весьма условным. Не было выявлено случаев силикоза без патоморфологических проявлений пылевого бронхита". Без

знания истории учения о пневмокониозах и хроническом пылевом бронхите эти выводы могут оставить впечатление только что начавшегося изучения пневмокониотического процесса. Следует к тому же заметить, что А.В. Малашенко оперирует данными патоморфологических исследований, выполненных в 80-90 годах минувшего столетия, что ещё раз указывает на отсутствие в течение последних десятилетий научного интереса профпатологии к пониманию сущности и пневмокониозов, и хронического пылевого бронхита.

В пульмонологии, однако, можно найти доказательство облигатности как патогенетической связи хронического пылевого бронхита с пневмокониотическим воспалением, так и атрофического его характера, а также обязательности предшествования хронического пылевого атрофического бронхита рентгенологической манифестации пневмокониоза. Им может быть, по нашему мнению, существенная роль эпителиального слоя бронхов в поддержании антиоксидантного состояния системы органов дыхания. Известно, что субстанции, противодействующие активным формам кислорода, расположены в слое жидкости, прилежащей к поверхности ресничек мерцательного эпителия. В этом слое происходит взаимодействие компонентов системы редокс (redox), то есть системы оксиданты-антиоксиданты. Муцин, продуцируемый бокаловидными клетками, обладает антиоксидантной активностью. В экстрацеллюлярной миоэпителиальной жидкости содержатся витамины Е и С, глутатион, тиоловые протеины, супероксиддисмутаза [Соодоева С.К., 1998, 2006; Чучалин А.Г., 2004]. Развитие атрофической бронхопатии окончательно трансформирует, скорее всего, состояние оксидативного напряжения в состояние оксидативного стресса или усиливает степень его выраженности, что подталкивает клеточные фазы пневмокониотического процесса к развитию финальной, склеротической, которая начинает проявляться рентгенологически, а также ускоряет процесс склерозирования вновь

образующихся клеточных гранулём. Таким образом, дело не столько в количестве накопившейся пыли в лёгких, приводящем к такому уровню окислительного напряжения, которое начинает превосходить ёмкость антиоксидантной защиты, как это предполагается Б.Т. Величковским (2000, 2003), сколько в потере антиоксидантной способности бронхов, меняющей баланс во взаимоотношениях двух альтернативных систем в пользу оксидативного стресса. Такая трактовка может объяснить модифицирующее влияние состояния эпителия бронхов на сроки развития пневмокониоза, облигатность развития атрофической бронхопатии до появления рентгенологических признаков пневмокониоза, а также случаи развития так называемого позднего пневмокониоза на фоне не только прекратившегося воздействия фактора запылённости, но и начавшегося очищения лёгких от накопившейся в них пыли.

Представленное патофизиологическое объяснение причин обвальное начинающейся рентгенологической манифестации пневмокониоза объединяет патогенезы пылевого бронхита и пневмокониоза. В свете вышеизложенного трудно согласиться с мнением Б.Т. Величковского (1964, 2003) о патогенетической разобщенности пылевого бронхита и пневмокониозов. Связь между ними, и не условная, а действительная, и основывается не на этимологическом смысле "пневмокониоза", как "пыли в легком", а на едином, макрофагальном воспалении пылевой (кониотической) этиологии. Точка зрения о патогенетическом единстве пылевого бронхита и пневмокониоза высказывалась, как говорилось уже выше, и в прошлом [Ашбель С.И., 1972], и в настоящее время [Малашенко А.В., 2006].

Итак, в профпатологии, в противоположность пульмонологии, довольно демонстративно прослеживается тенденция противопоставить сущностную природу поражения бронхов при воздействии промышленных аэрозолей таковой при пневмокониозах. Если понятия общей пульмонологии – ХНЗЛ, ХП и ХОБЛ – проникнуты желанием найти общие

закономерности течения патологических процессов в бронхах и лёгких, то профпатология в решении проблемы пневмоконтинентического процесса пыталась и пытается всеми силами отмежеваться от хронического бронхита.

Причинность этой ситуации объясняется тем, что бытующие в профпатологии понятия и методологические установки, а также вытекающие из них практические действия являются данью давно отжившим в медицине представлениям. История с хроническим пылевым бронхитом является лишь одним из подтверждений высказанного упрека в адрес профпатологии по поводу архаичности бытующих в ней методологических установок. Более полная аргументация характеристики профпатологии как арьергарда медицины дана в других публикациях [Разумов В.В., 2004].

5. К ПРЕДСТАВЛЕНИЯМ ОБЩЕЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ И ПРОФПАТОЛОГИИ О ВТОРИЧНОЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Если пульмонология и профпатология озадачивались вопросами патогенетического единства поражения бронхов и респираторной ткани лёгких при воздействии единого этиологического фактора с неоднозначными в каждой из них ответами, то проблемы вовлечения сосудов МКК в единый с бронхами и лёгкими патогенетический механизм перед ними вообще не существовало. На протяжении всей истории своего развития и пульмонология, и профпатология относились к вторичной лёгочной гипертензии и лёгочному сердцу как к осложнениям далеко зашедшего бронхолёгочного процесса. Эта точка зрения особенно импонировала профпатологии, имеющей дело с начальными проявлениями заболеваний, а потому и воспринимавшей вторичную лёгочную гипертензию как клиническое состояние, практически не имеющее к ней отношения и не заслуживающее внимания.

Все представления о лёгочной гипертензии в профпатологии являются механической экстраполяцией их из пульмонологии. В классификациях пневмокониозов 1958, 1978 и 1995 годов лёгочная артериальная гипертензия упоминается как их осложнение. Профпатологические руководства 1983 и 1996 гг. довольствовались представлениями пульмонологии о гипоксическом генезе пульмогенной артериальной лёгочной гипертензии. О "запущенности" аспекта лёгочной гипертензии в профпатологии свидетельствует тот факт, что не только она, но и компенсированное лёгочное сердце у больных ППОД не являются основаниями ни для признания этих случаев страховыми, ни для прекращения работы во вредных условиях труда, если им не сопутствует дыхательная недостаточность.

Принято считать, что пусковым механизмом гипертензии в МКК при хронических заболеваниях лёгких является гипоксический гипертенус лёгочных артерий, почему возникающая при этом гипертензия и относится к прекапиллярной. Рефлекс Эйлера-Лилиестранда, объяснявший гипоксический характер вазоконстрикции, рассматривался единственным механизмом вторичной лёгочной артериальной гипертензии [Шершевский Б.М., 1970; Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки, 1972; Мухарлямов Н. М., 1976; Есипова И.К., Крючкова Г.С., 1975; Волкова Л.И., Штейнгардт Ю.Н., 1992; Руководство по диагностике и лечению лёгочной артериальной гипертензии, 2006]. Дополнительным механизмом прекапиллярного блока считалась редукция микроциркуляторного русла при эмфиземе лёгких и диффузном пневмосклерозе, что также имело место на поздних стадиях бронхо-лёгочных заболеваний.

Гипотеза гипоксического генеза лёгочной гипертензии предполагала, что первоначально функциональные изменения лёгочных артерий при их персистенции постепенно закрепляются гипертрофией ГМК и структурной перестройкой всей стенки сосуда, что приводит уже к необратимым повышениям общего и удельного лёгочных сопротивлений. Примечательно, что препятствию току крови в результате сужения просвета сосудов, функционального или органического, придавалось компенсаторное значение, поскольку сниженный уровень кровообращения подстраивался под сниженный уровень газообмена, что нормализовало перфузионно-вентиляционные соотношения и препятствовало развитию артериальной гипоксемии. Само повышение лёгочного давления, вызванное вазоспазмом или редукцией сосудистого ложа, также трактовалось как компенсаторное, поскольку оно вызывало реактивную перестройку сосудистой стенки с теми же морфологическими и гемодинамическими последствиями [Есипова И.К., 1975]. Таким образом, сосудистая перестройка и лёгочная гипертензия одновременно выступали

в роли и причины, и следствия. Однако при этом оставались не обозначенными ни обстоятельства причинно-следственных переходов, ни условия, при которых адаптивный характер сосудистой перестройки и повышения давления в лёгочной артерии необратимо перерастал в патологический.

Поскольку лёгочная гипертензия относилась к осложнениям далеко зашедшего бронхо-лёгочного процесса у неработающих контингентов, выпавших уже из зоны интереса профпатологии, к тому же озабоченной больше санитарно-гигиеническими и социальными, чем клиническими, аспектами происходящего, то ей было не до локальных и системных механизмов перестройки стенки лёгочных артерий и их причинно-следственных взаимоотношений с величиной давления в лёгочной артерии.

Следует всё же отметить, что в прошлом в профпатологии встречались единичные сообщения о повышении лёгочного давления и развитии изменений в миокарде правого желудочка на начальной и даже ещё на латентной стадиях пылевой патологии органов дыхания [Вагина Е.Р. и соавт., 1986; Торопов А.А. и соавт., 1988; Бахирева И.Д. и соавт., 1989; Лихачева Е.И. и соавт., 1990; Белова Н.В. и соавт., 1991]. Снижение интенсивности лёгочного кровотока, повышение общего лёгочного сопротивления, косвенные проявления лёгочной гипертензии, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка и снижение мощности его сокращения выявлялись исследователями на латентной и начальной стадиях токсико-пылевого бронхита, талькоза и асбестоза. В подтверждении своих выводов о развитии лёгочной гипертензии и нарушениях функциональной способности миокарда уже в начальных стадиях пылевых заболеваний лёгких, полученных методиками своего времени с низкой разрешающей способностью, исследователи ссылались на данные иностранных авторов [Tomosini M., Villa A., Aresini G., 1980] о

лёгочной гипертензии, выявленной при катетеризации лёгочной артерии у 16-ти рабочих с начальными проявлениями асбестоза.

Отечественными исследователями прошлых лет уже тогда предполагалось существование негипоксических механизмов лёгочной гипертензии: вазоконстрикции под действием недоокисленных продуктов от цитотоксического эффекта пыли силикатов и промышленных ядов, а также токсическое их воздействие на эндотелий с его пролиферацией и развитием периваскулярного склероза. Однако эти работы не оказали влияния на формирование профпатологических представлений о генезе артериальной лёгочной гипертензии у контингентов, работающих в условиях повышенной запылённости.

Пульмонология же до появления методов эхокардиографического исследования не проявляла живого интереса к гемодинамике МКК по причине, скорее всего, низкой информативности методик её изучения – метода косвенного определения лёгочного давления по номограммам Бурнштена (Бёрста) и оценки состояния правых отделов сердца по хронометрическим показателям фазового анализа систолы правого желудочка.

Внедрение в клинику ультразвуковых методов исследования первоначально не стимулировало к исследованию гемодинамики МКК, поскольку особенности геометрии и анатомического строения правого сердца затрудняли определение структурных и функциональных его параметров, а прикрытие его лёгкими ограничивало возможность использования ультразвуковой методики, к примеру, при функциональной физической нагрузке для выявления латентной лёгочной гипертензии.

Тем не менее совершенствование метода эхокардиографического исследования и значительные успехи при изучении им гемодинамики большого круга кровообращения подталкивали к исследованию гемодинамики МКК. Закономерности функционирования эндотелиальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой

систем (РААС и САС), представления о независимости друг от друга вазоспастических, гипертензиогенных и ремоделирующих их эффектов в отношении миокарда и артерий большого круга кровообращения, о механизмах этого перемоделирования и причастности к нему не только фибробластов, но и ГМК, побуждали к экстраполяции новых представлений на гемодинамику МКК и правые отделы сердца.

Правомочность такой экстраполяции была подтверждена результатами экспериментальных исследований с продолжительным введением ангиотензина-II, вызвавшего развитие фиброза не только в предсердиях, желудочках и аорте, но и в лёгочной артерии крыс [Weber K.T. et al., 1992]. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) приводило к уменьшению гипертрофии средней оболочки лёгочных сосудов, а также к снижению уровня коллагена в сосудистой стенке [Morell N.W. et al., 1995]. Клинически была доказана кардинальная роль нарушения эндотелиальных факторов в развитии вторичных лёгочных гипертензий и изменении структурно-функционального состояния правого желудочка [Кароли Н.А. и соавт., 2000, 2003]. В публикациях подчеркивалась роль дисфункции эндотелия в патогенезе лёгочной гипертензии независимо от её этиологии [Амбатьелло Л.Г. и соавт., 2001]. Отмеченная многими авторами податливость вторичной лёгочной гипертензии к приёму не только ИАПФ, но и антагонистов кальциевых каналов объяснялась подавлением кальцийзависимого механизма эндотелина-1-индуцированного сосудистого спазма путем подавления экспрессии гена эндотелина-1 [Сарыбаев А.Ш. и соавт., 2000; Соболева Г.Н. и соавт., 2001; Feron O. et al., 1996]. О роли эндотелиальной дисфункции в генезе лёгочной гипертензии косвенно свидетельствовало улучшение скоростных и хронометрических показателей диастолической функции правого желудочка после приема нитратов (моночинкве) пациентами с ХОБЛ и вторичной лёгочной гипертензией [Маслова Т. Д. и соавт., 2000].

Помимо нарушения баланса эндотелиальных, РАСС- и САС-вазоактивных факторов, сосуществующих с многочисленными цитокинами и медиаторами межклеточных взаимодействий как ключевых фигур в патогенезе практически любого заболевания, стало очевидным существование большого количества клеточных и тканевых, местных и циркулирующих факторов активации этих систем, не связанных с гипоксией [Zeiche R. et al., 1996; Peinado V.I. et al., 1999; Barbera J.A. et al., 2003; Cantini-Salignac C. Et al., 2006; Higenbottam T., 2005; Tanaseanu C. et al., 2007].

По данным ряда авторов, при парциальном давлении кислорода в артериальной крови более 60 mm Hg гипоксическая вазоконстрикция не играет ведущей роли в развитии лёгочной гипертензии [Kessler R. et al., 2001; Scharf S.M. et al., 2002]. В сообщении О.Л. Осиповой и соавт. (2003) развитие лёгочной гипертензии при хроническом пылевом бронхите не зависело от показателей газового состава крови и формы бронхита – обструктивной или необструктивной. Г.В. Неклюдова также не выявила значимой корреляционной связи между уровнем гипоксемии и показателями перемоделирования стенки лёгочных артерий у больных ХОБЛ [Неклюдова Г.В. и соавт., 2006; 2007]. Развитие радионуклидной пульмопатии с морфологическими признаками лёгочного васкулита не коррелировало с нарушениями функции внешнего дыхания [Чикина С.Ю., Чучалин А.Г. и соавт., 2006]. Негипоксическим механизмом вызывается, вероятно, лёгочная гипертензия, выявленная на ранних стадиях хронических заболеваний лёгких [Авдеев С.Н., 2007; 2009]. Считается, что перестройка лёгочных сосудов от воздействия сигаретного дыма также не связана с гипоксическим фактором [Sekhon H.S. et al., 1994; Peinado V.I. et al., 1999; Barbera J.A. et al., 2003].

Упомянувшиеся феномены стромально-паренхиматозных взаимодействий и ЭМТ в условиях патологии, когда эти взаимодействия приобретают черты, свойственные эмбриональному периоду, могут

объяснять причинность перемоделирования сосудистой стенки и развития гипертрофии ГМК лёгочных артерий. Уже в литературе последней четверти минувшего столетия было пересмотрено представление о ГМК как о якобы высокоспециализированных структурах, и уже к тому времени накопилось много данных в пользу того, что ГМК являются мультипотенциальными и полифункциональными клетками, которые в норме, но особенно в экстремальных условиях, проявляют свою мезенхимальную природу [Соболева А.Д., 1975]. Даже в норме они участвуют в образовании эластических и коллагеновых волокон, гликозаминогликанов (мукополисахаридов по терминологии того времени) и других компонентов внеклеточного матрикса сосудистой стенки. По А.Б. Шехтеру (1972), существуют клетки с признаками как фибробластов, так и ГМК, которые могут трансформироваться в типичные ГМК. Поэтому при пролиферации ГМК выступают как менее дифференцированные элементы, обнаруживающие свою гистогенетическую принадлежность к элементам фибробластической ориентации.

Работы последующих десятилетий подтвердили это предположение [Pels K. et al., 1997; Labinaz M. et al., 1997; Rockson S.G. et al., 1998; Schena M. et al., 1998]. К настоящему времени литература по фенотипической гетерогенности ГМК артериальных сосудов практически необозрима, а положение о реверсии фенотипа ГМК в условиях патологии можно считать трюизмом. К примеру, в кардиологической литературе [Шевченко О.П., Мишнев О.Д., 2005] признаётся существование в артериях большого круга кровообращения трёх типов ГМК и их способность к изменению своего фенотипа, заключающаяся в прекращении синтеза секреторных белков, активации синтеза протеаз, воздействующих на внеклеточный матрикс, а также синтеза различных факторов роста, компонентов основного вещества и коллагена внеклеточного матрикса. К факторам, приводящим к изменению фенотипа ГМК, относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который не только выделяется из тромбоцитов, но и

секретируется МФ, эндотелиальными клетками и самим ГМК; интерлейкин-1, опосредующий своё действие путем стимулирования секреции PDGF; фактор роста фибробластов (FGF), гепариноподобный фактор роста, оказывающий воздействие не только на фибробласты, но и на ГМК и эндотелиальные клетки; усиление активности РААС в связи наличием у ГМК рецепторов АТ-1 к ангиотензину; α -тромбин; инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF). Факторами, сдерживающими фенотипическую трансформацию ГМК, являются трансформирующий фактор роста (TGF- β); оксид азота (NO), образование которого NO-синтазой ГМК регулируется рядом цитокинов [Raines E.W., 2000; Rivard A. et al., 2000; Benjamin I.J., 2001; Grube E. et al., 2001; Morice M.C. et al., 2002; Libby P. et al., 2002]. Имеются данные о причастности матриксных металлопротеиназ моноцитов к перемоделированию стенки лёгочных артерий при вторичной лёгочной гипертензии [Cantini-Salignac C. et al., 2006]. О миофибробластах при ЭМТ в условиях патологии как центральной фигуре межклеточных взаимодействий и фиброза говорилось уже выше [Nieto M.A., 2002; 2008, 2009; Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей, 2003; Radisky D.C., 2005; Schürch W. et al., 2006; Wynn T.A., 2008; Kisseleva T., Brenner D.A., 2008; Василенко И.В. и соавт., 2009; Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A., 2009; Guarino M. et al., 2009; Thiery J.P. et al., 2009; DeMaio L. et al., 2011].

Профпатология теперь вынуждена признать актуальность изучения гемодинамики МКК и состояния правых отделов сердца. Пневмокониотической процесс представляет собой персистирующее хроническое макрофагальное воспаление с формированием специфического ансамбля цитокинов и медиаторов воспаления, которым свойственны системные эффекты [Маянский Д.Н., 1991; Механизмы воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия, 1998; Еселевич С.А., Разумов В.В., 2007; Рослая Н.А., Бушуева Т.В., Дулина Т.Р., 2008]. Логично предполагать, что причиной гипертрофии ГМК

лёгочных артерий, а также и бронхов как участников стромально-паренхиматозных взаимодействий и ЭМТ являются циркулирующие про- и противовоспалительные медиаторы межклеточных взаимодействий (хемокины, цитокины, ростовые факторы и другие олигопептиды), образующиеся в результате персистирующего хронического макрофагального воспаления, каким является пневмокониотический процесс.

Вполне поэтому оправдано предположение о ремоделирующем действии их на клеточные и внеклеточные структуры артерий и вен МКК, а также и правый желудочек сердца. В ряде публикаций последнего времени с использованием доплер-эхокардиографического исследования [Шацких Н.А. и соавт., 2004; Разумов В.В. и соавт., 2004;] сообщалось о повышении среднего давления в лёгочной артерии при хроническом пылевом бронхите и антракосиликозе у шахтёров с нормальными показателями функции внешнего дыхания и аргументировалась оценка повышения ЛАДср не как осложнения, а как проявления пневмокониотического процесса. Правда, в этих работах не приводилось патоморфологического исследования лёгочных сосудов.

Но в целом в профпатологии проблема патогенетического единства изменений гемодинамических структур МКК с таковыми в воздухопроводящих и респираторных структурах не обсуждается. О лёгочной гипертензии сохраняются прежние представления как об осложнении далеко зашедшего бронхолёгочного процесса с кардинальной ролью артериальной гипоксемии в её развитии [Заболотникова О.Д., 2003; Аманбекова А.У., Ибраев С.А., 2003; Бородина М.А. и соавт., 2003; Метляева Н.А., 2004].

Морфометрические целенаправленные исследования лёгочных сосудов у больных пылевой патологией органов дыхания явились бы существенным подспорьем в изучении не только реальности существования кониотического перемоделирования сосудов МКК, но и

хронологической связи его с пневмокониозом и атрофической бронхопатией как одного из доказательств патогенетического единства этого триумvirата и системности кониотического процесса хотя бы в пределах системы органов дыхания. Однако отечественные публикации по морфометрическому исследованию сосудов МКК единичны даже у больных хроническими неспецифическими бронхолёгочными заболеваниями [Неклюдова Г.В. и соавт., 2006; 2007]. При пылевой патологии органов дыхания такие исследования отсутствуют, кроме упоминавшихся выше случаев судебно-медицинских экспертиз, проводившихся, естественно, без целенаправленных морфометрических исследований.

6. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ БРОНХОВ, РЕСПИРАТОРНОЙ ТКАНИ И ЛЁГОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Материал, предмет и методы исследования

Исследование проведено по материалам 21 случая судебно-медицинских экспертиз шахтёров, одновременно погибших во время работы в шахте при техногенной катастрофе (группа шахтеров, ГШ) и 12 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин, погибших при автодорожном происшествии (групп контроля, ГК).

В группе шахтёров все проходили периодические медицинские осмотры по регламентам Приказа № 90 от 14 марта 1996 года "О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к работе" и были признаны годными к работе. По данным амбулаторных карт и карт предварительных медицинских осмотров (ПМО) запись о хроническом бронхите без его аргументации имелась в одном случае. Сам факт работы в подземных условиях с учётом ежегодно проводимых ПМО служил показателем относительно благополучного состояния здоровья погибших. Никто из группы шахтёров ещё не направлялся на обследование в центр профпатологии г. Новокузнецка на предмет ППОД.

Возраст обследованных в группе шахтёров находился в диапазоне 21-64 лет. Возрастная структура была следующей: <25 – 4; ≥25-≤29 – 4; ≥30-≤39 – 4; ≥40-≤49 – 4; ≥50-≤59 лет – 4 и ≥60 л. – 1 мужчина. Среднее значение возраста (M) составило 37,7 л., стандартное отклонение (σ) – 12,88 л., стандартная ошибка среднего (m) – 2,81 г., медиана – 38 л., 25-й и 75-й процентиля – 25 и 49 л. соответственно. Распределение возраста по одновыборочному критерию Колмогорова-Смирнова соответствовало

нормальному: эмпирическая вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы ("p") оказалась 0,719 при значимом её уровне 0,05.

Стаж шахтёров находился в диапазоне 1-30 лет. Стажевое распределение имело следующий характер: $\leq 2 - 4$; $\geq 3 - \leq 4 - 1$; $\geq 5 - \leq 9 - 4$; $\geq 10 - \leq 14 - 1$; $\geq 15 - \leq 19 - 2$; $\geq 20 - \leq 24 - 4$ и ≥ 25 л. – 5 мужчин. Среднее значение вредного стажа равнялось 14,52 л.; стандартное отклонение (σ) – 10,99 л., стандартная ошибка среднего (m) – 2,40 л., медиана – 15 л., 25-й и 75-й процентиля – 4 и 24 л. соответственно. Распределение стажа по одновыборочному критерию Колмогорова-Смирнова соответствовало нормальному: эмпирическая вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы ("p") оказалась 0,641 при значимом её уровне 0,05.

Сравнительный анализ возраста и вредного стажа в ГШ с аналогичными показателями у рабочих угледобывающей отрасли с впервые диагностированной ППОД в городском профпатологическом центре г. Новокузнецка за 2003-2009 гг., к которому территориально относились контингенты работающих на аварийной шахте, показал, что возрастная и стажевая структура группы шахтёров ещё не соответствовала показателям контингента, который обследовался на предмет этой патологии: при первичной диагностике ППОД средний возраст обследованных составлял $54,27 \pm 0,40$ лет и средняя продолжительность вредного стажа – $27,57 \pm 0,40$ лет.

Профессии в группе шахтеров относились к основным в угледобывающей отрасли: проходчик, горнорабочий очистного забоя, горнорабочий подземный, подземный электрослесарь, машинист горновыемочных машин, мастер участка.

Анализ санитарно-гигиенических характеристик рабочих мест шахтёров, обследованных в профпатологическом центре г. Новокузнецка, позволяет говорить о том, что в перечисленных и других основных профессиях угледобывающей отрасли на всех шахтах Кузбасса уровень запылённости рабочих мест шахтёров угольно-породной пылью

превышает предельно допустимые концентрации от нескольких раз до нескольких десятков, а порой и сотен раз, то есть относится к третьему классу вредности 1-4 степени (класс 3.1-3.4 согласно "Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководства Р.2.2.2006-05. – Москва, 2005. – 205 с.").

Дать более точную характеристику условий труда и указать индивидуальную степень запылённости у каждого работающего не представляется возможным в связи со сменой ими профессий, мест работы (шахт), различием условий труда на каждой шахте, а также усредненными значениями уровней запылённости и значительным разбросом этих значений в санитарно-гигиенических характеристиках рабочих мест.

Дополнительным условием, утяжеляющим действие фактора повышенной запылённости, являлась тяжесть физического труда в большинстве перечисленных профессий, также относящаяся к третьему классу вредности различной степени, приводящая во время работы к увеличению минутной вентиляции лёгких и, следовательно, к большому поступлению пыли в систему органов дыхания.

Группа контроля (ГК) была сформирована из 12 случаев судебно-медицинских экспертиз мужчин г. Новокузнецка, погибших при автодорожной катастрофе, находившихся в возрасте не старше 25 лет, не работавших в шахте и не имевших по результатам вскрытий видимой органной патологии.

Предметом исследования были гистологические и морфометрические характеристики бронхов, респираторной ткани лёгких, плевры, артерий МКК, доступные исследованию световой микроскопии, а также межтканевые корреляционные взаимосвязи этих структур.

Образцы ткани брались из разных участков лёгких и бронхов различных калибров с обязательной покраской как основными, базовыми красителями (гематоксилин и эозин), так и дополнительными красителями

(ван Гизон, азаном по Гайденгайну, трехцветная окраска по методу Касона, окраска по Вейгерту, Гомори) для выявления специфических изменений в соединительной ткани.

Техника изготовления гистологических препаратов была стандартной. Весь гистологический материал подвергался химической обработке при помощи аппарата для гистологической проводки АТ 600 М. Резку гистологического материала проводили на санном микротоме. Патогистологическое исследование аутопсийного материала микропрепаратов проводилось на парафиновых срезах толщиной 5-7 м. Парафиновые срезы в каждом случае в обязательном порядке окрашивали гематоксилин-эозином, по методу ван Гизона (пикрофуксин), с докраской эластических и коллагеновых структур лёгких по Гомори и ШИК реакцией, азаном Гейдейгана, трехцветной одномоментной окраской по Касону, гематоксилином Вейгерта. С каждого готового гистологического блока, залитого в парафин, готовились полутонкие срезы (1-2 м). Срезы окрашивали основными и дополнительными красителями.

Морфометрическое измерение прямо- и криволинейных размеров структурных компонентов и их площадей проводилось на микроскопе Nikon Eclipse E 200 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight - Fi 1 (Japan) с использованием компьютерной программы фирмы West Medica HandelsgmbH – Bio Vision 4.0, определяющей линейные размеры с точностью до 0,5 м. Компьютерная программа морфометрии позволяла по частичным фрагментам и кривизне сегментарных отрезков бронхов или сосудов не только измерять размеры, но и реконструировать их диаметры и определять площади объектов, выделяемых вручную или автоматически.

При измерении объектов проводилась основная и дополнительная калибровка объектива микроскопа с увеличением EPlan 4×/0.10., LWD 20×/0.40, EPlan 40×/0.65, EPlan 100/1.25 Oil Pol и окуляра CF1 10×20. Для выделения требуемых структурных компонентов лёгких в программе были выбраны бинарные, цветные и монохромные настройки.

Линейные размеры в гистологическом образце измерялись 5-20-кратно, в среднем – 10 раз, в связи с чем количество измерений в десятки раз превышало количество гистологических образцов. Морфометрия производилась у структур без признаков баро-, термо- и травматических воздействий.

Морфометрия проводилась у всех компартментов воздухопроводящей, гемодинамической и респираторных структур. В бронхах измерялись: внутренний диаметр; толщина эпителиального слоя; толщина базальной мембраны; толщина собственной пластинки; толщина слоя гладкомышечных клеток; толщина перибронхиального склероза.

Аналогично исследовались структуры лёгочных артерий, в которых определялись: внутренний диаметр артерии, толщина её эндотелия и слоя ГМК, а также толщина периартериального фиброза.

Морфометрически оценивалась также толщина плевры и межальвеолярных перегородок (МАП), а также площади скопления пыли и размеры клеточных элементов – макрофагов (МФ) и кониофагов (КФ).

Характер пылевых отложений идентифицировался микросподографией. Сжигание гистологической ткани лёгких с пылевыми скоплениями проводилось в электрической лабораторной муфельной печи СНОЛ 6/10 с применением технологии воздушной сушки ткани. Полученные методом озоления гистологические образцы изучались фазово-контрастной микроскопией в тёмном поле без дополнительных окрасок.

Статистическая обработка результатов проводилась программой статистической обработки SPSS, Versia 19.0 (лицензия № 20101223-1). Форма распределения большинства переменных по одновыборочному критерию Колмогорова-Смирнова не соответствовала нормальному. Поэтому, в зависимости от поставленной задачи, использовались соответствующие непараметрические тесты: описательная статистика для представления данных, не соответствующих нормальному распределению; U-тест по методу Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок;

Н-тест Крускала и Уоллиса при сравнении более чем двух независимых выборок; метод парных ранговых корреляций по Спирману и Кендалу; метод частных корреляций для исключения искажающего влияния какой-либо переменной. Критический уровень значимости ("р") определялся программой статистической обработки и мог быть то =0,05, то =0,01, что будет оговариваться при представлении результатов статистического исследования. Во всех случаях использовались двусторонние статистические критерии.

6.2. Морфологическое состояние респираторных структур лёгочной ткани в группе шахтёров и контрольной группе

Гистологическое исследование лёгочной ткани и бронхов проведено в группе шахтёров в 18 случаях и в контрольной группе – в 12. Респираторные структуры лёгких содержали скопления угольной пыли, видимые в любом гистологическом препарате при увеличении его в 20 раз. В контрольной группе скопления угольной пыли не встречались. Таким образом, факт повышенной запылённости лёгочной ткани не вызывал сомнения (рис. 6.2.1).

Диапазон площадей скоплений частиц пыли лежал между 18814-491099 μ^2 , составляя в среднем 158200,5 μ^2 , что при перерасчёте их диаметра как сферических образований составляло в среднем 0,3-0,4 мм.

Скопление угольной пыли не давало реакции на железо, что исключало наличие примеси гематогенного характера. При использовании метода озоления (сподограмма) в очагах скопления пыли встречались диффузно распределенные кристаллы кварца, что давало основание говорить о смешанном характере пыли, потенциально опасном относительно развития антракосиликоза (рис. 6.2.2).

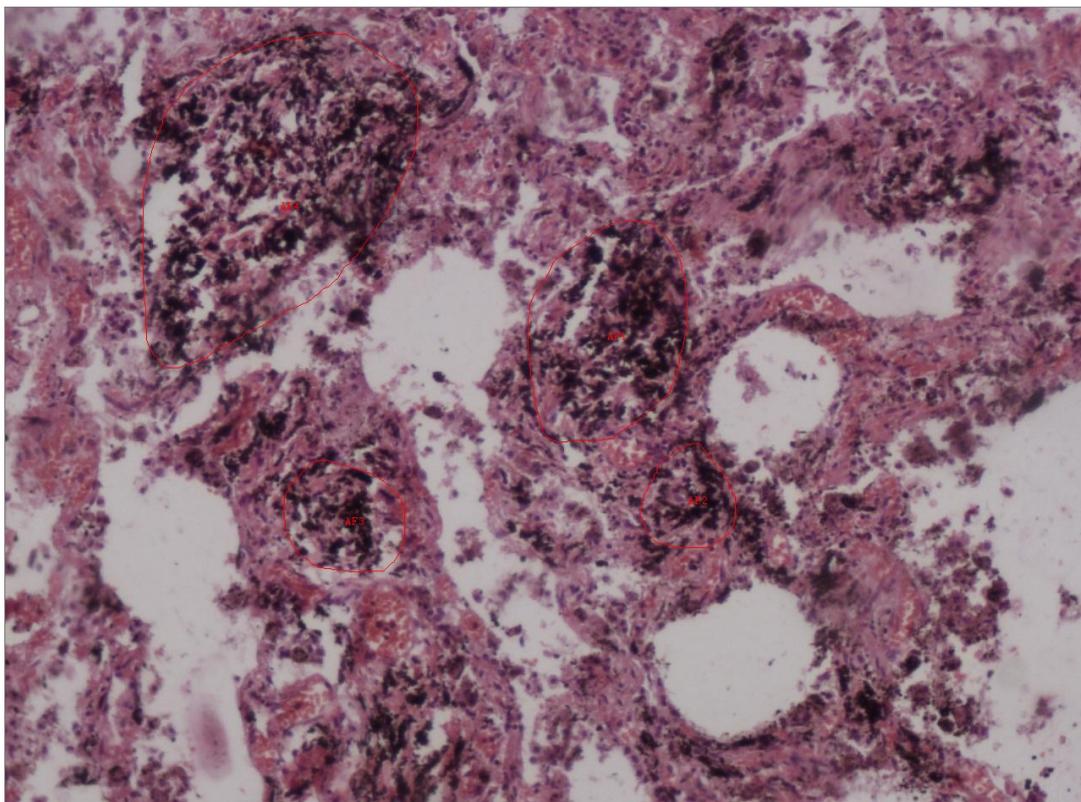


Рис. 6.2.1; № 319; скопления пыли в легочной ткани; гематоксилин, $\times 20$.

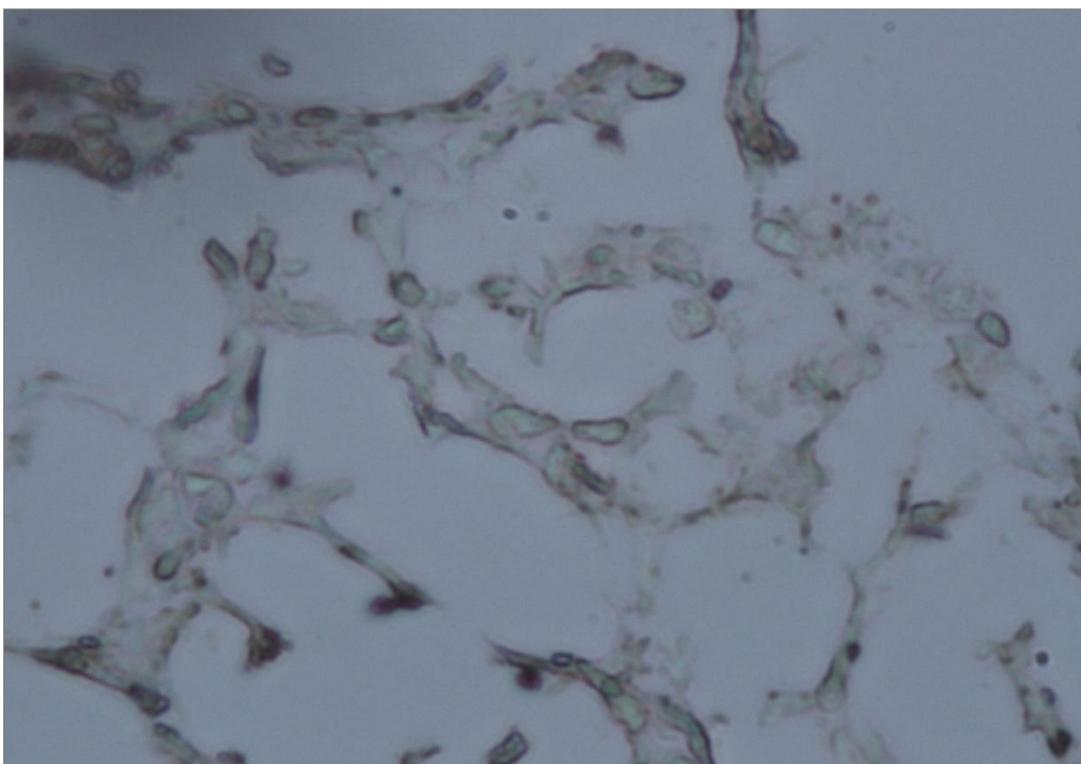


Рис. 6.2.2; № 738; сподограмма, отложение частиц кварца в МАП и стенках альвеол; $\times 40$.

Многие альвеолы находились в состоянии ателектаза и дистелектаза. Однако с учетом воздействий баротравмы размеры альвеол не могли быть объективной характеристикой изменений, вызванных воздействием угольно-породной пыли. В расширенных альвеолярных просветах имелись макрофаги (МФ). Распределение последних не имело количественно строгого выражения, т.е. встречались как отдельные МФ, так и группы. Следует отметить, что макрофагальное воспаление носило все же диффузный характер. Макрофаги визуально и при морфометрическом исследовании имели большие размеры. В их цитоплазме были видны частицы пыли в виде мелких пылевидных и глыбчатых фракций (рис. 6.2.3).

В лёгочной ткани лиц контрольной группы КФ и МФ не встречались. Для сравнительного анализа размеров КФ и МФ в группе шахтёров были взяты кусочки лёгочной ткани у больного с банальной макрофагальной реакцией ткани при бактериальном воспалении в лёгких в фазе резорбции.

У шахтёров размеры КФ в сравнении с МФ были увеличены, что происходило за счёт резкого увеличения цитоплазмы с включениями большого количества частиц пыли. В норме диапазон площади МФ колебался от $120,4 \mu^2$ до $324,4 \mu^2$, составляя в среднем $171,8 \mu^2$, тогда как у шахтёров площади МФ были в пределах $174,9-552,1 \mu^2$, составляя в среднем $374,6 \mu^2$. Наряду с активированными КФ выявлялись, но реже, погибающие КФ. Очагов нейтрофильной инфильтрации в зоне альвеол не встречалось.

Во всех исследованных отделах лёгких имелся распространенный склероз, который захватывал МАП, перибронхиальную и периваскулярную ткань, в том числе вокруг мелких бронхов, бронхиол и сосудов различного калибра, подплевральные участки и собственно плевру.

МАП исследованы в группе шахтёров в 170 образцах лёгочной ткани: их размеры находились в диапазоне от $15,18 \mu$ до $36,08 \mu$; М – $18,06 \mu$;

$\sigma - 3,51 \mu$; $m - 0,27 \mu$; медиана – 17,33 μ ; 25-й и 75-й процентиля – 15,18 μ и 19,10 μ соответственно. МАП содержала различные клеточные элементы, частицы пыли и капилляры (рис. 6.2.4 и 6.2.5). В контрольной группе МАП исследована в 50 образцах лёгочной ткани: их размеры находились в диапазоне от 6,2 до 15,1 μ ; $M - 9,10 \mu$, $\sigma - 2,42 \mu$; $m - 0,34 \mu$; медиана – 8,39 μ ; 25-й и 75-й процентиля – 7,46 и 10,86 μ соответственно.

Толщина плевры в группе шахтёров исследована в 138 образцах лёгочной ткани: её размеры находились в диапазоне от 84,41 до 235,01 μ ; $M - 112,51 \mu$; $\sigma - 18,93 \mu$; $m - 1,61 \mu$; медиана – 113,54 μ ; 25-й и 75-й процентиля – 103,87 μ и 115,07 μ соответственно. Толщина плевры в контрольной группе исследована в 12 образцах лёгочной ткани: её размеры находились в диапазоне от 17,71 до 55,15 μ ; $M - 37,84 \mu$, $\sigma - 15,53 \mu$; $m - 4,48 \mu$; медиана – 28,25 μ ; 25-й и 75-й процентиля – 25,29 μ и 55,15 μ соответственно (рис. 6.2.6).

Таким образом, в группе шахтёров наблюдалось увеличение размеров МАП и плевры, вовлекаемых, как известно, в патогенетические механизмы развития пневмокониоза. Статистическая достоверность этих различий была определена непараметрическим U-тестом Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Разница размеров плевры между группами оказалась статистически сверхзначимой: " p "=0,000... при значимом её уровне 0,05.

Аналогичным методом определена достоверность различия размеров МАП. Межгрупповая разница их также оказалась статистически сверхзначимой: " p "=0,000... при значимом её уровне 0,05.

В подтверждение предположения об утолщении МАП и плевры как проявлений хронического макрофагального пневмокониотического процесса изучены стажевая и возрастная зависимости этих переменных. Исследование проводилось методом ранговых корреляций по Спирману и Кендалу (таблица 6.2.1).

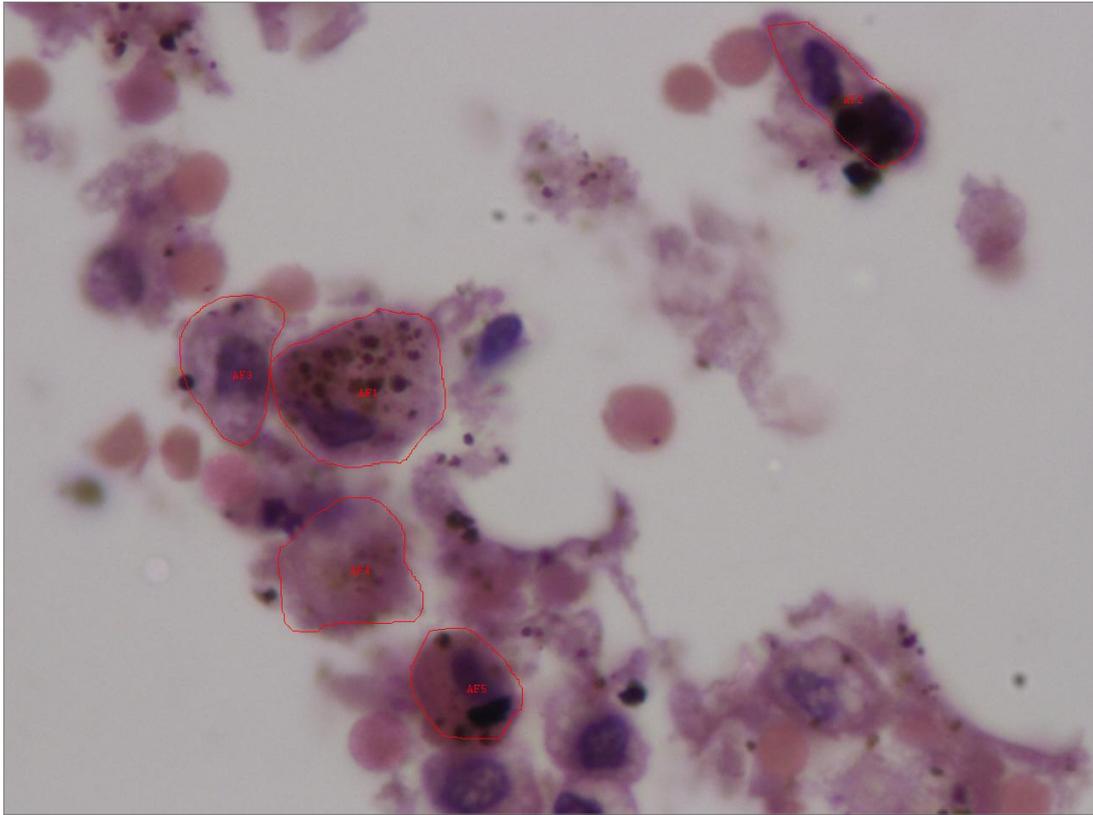


Рис. 6.2.3; №730; альвеолярные МФ с частицами пыли; гематоксилин, $\times 100$.

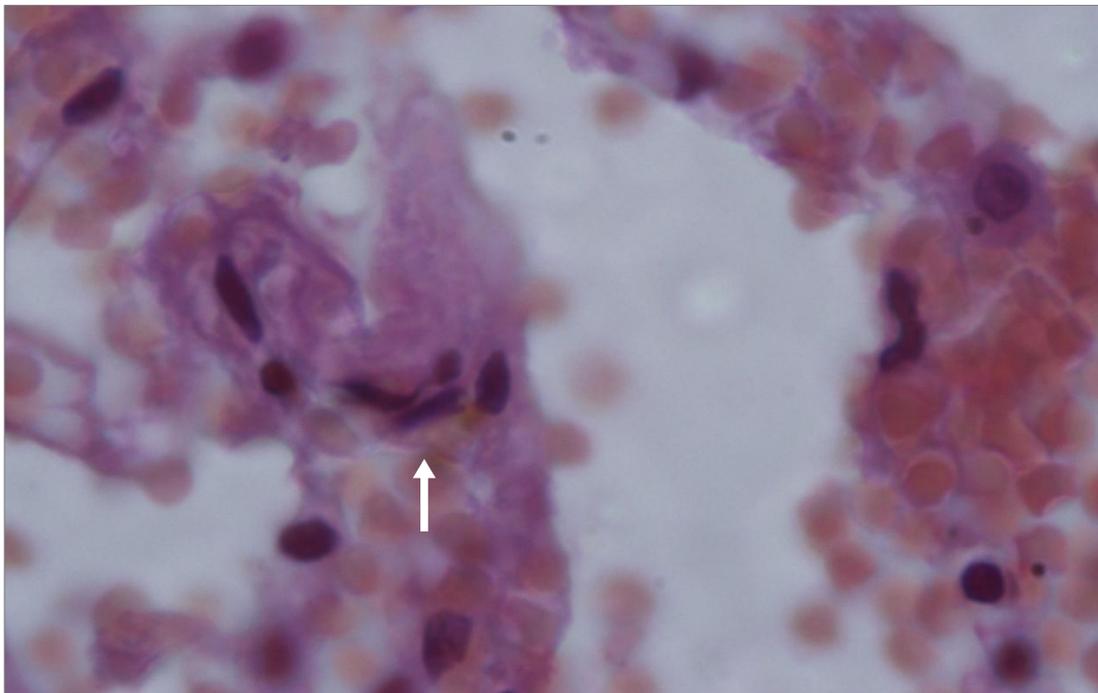


Рис. 6.2.4. № 317; фиброз межальвеолярных перегородок; стрелкой обозначен фибробласт; гематоксилин; $\times 100$.

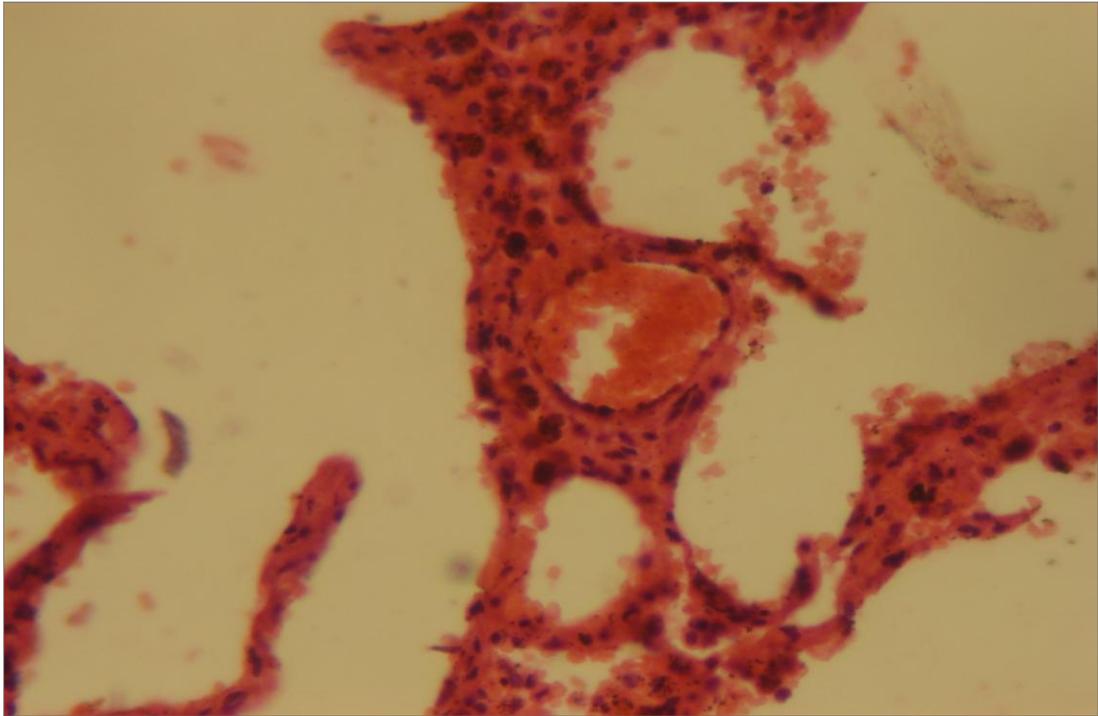


Рис. 6.2.5. № 753; утолщение межальвеолярной перегородки, скопление в ней частиц пыли и макрофагов; в капилляре – набухание эндотелия; отложения в стенке пылевых частиц; гематоксилин, $\times 100$.

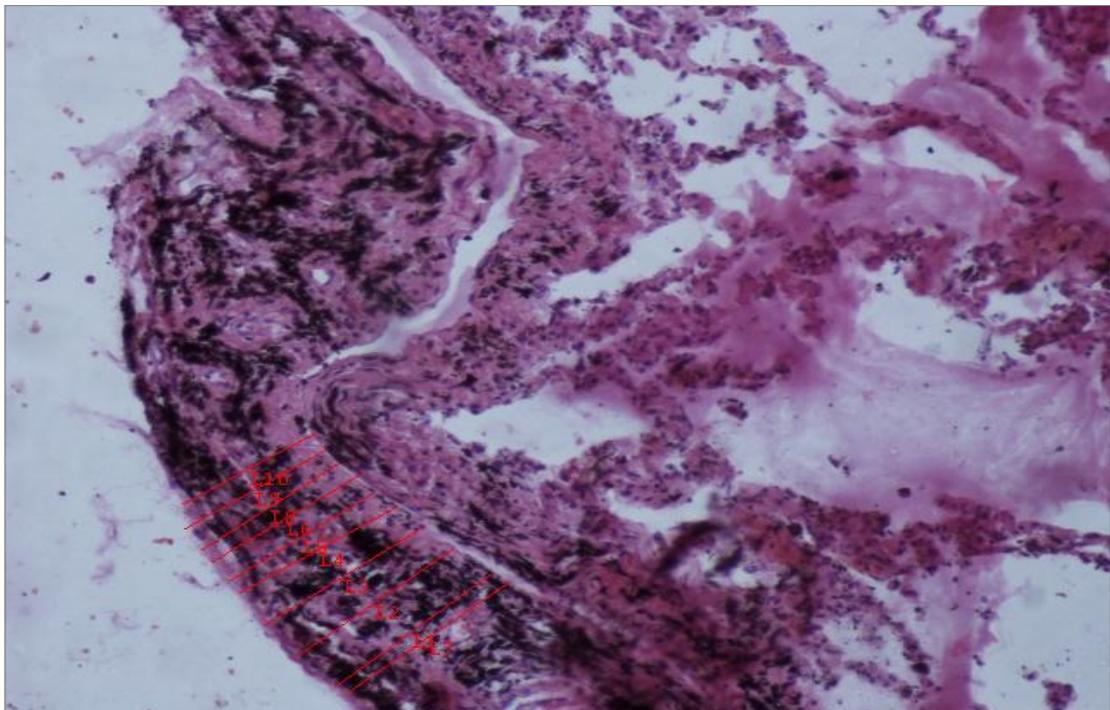


Рис. 6.2.6; № 734; утолщение плевры (разметка толщины в процессе морфометрии) с отложениями конгломератов пыли; гематоксилин, $\times 20$.

Таблица 6.2.1. Показатели ранговой корреляции по Спирману размеров МАП и плевры в зависимости от стажа и возраста в группе шахтёров при двустороннем критерии значимости

Переменная	Лет	Стаж
МАП	170; 0,402; 0,000...; (0,01)	170; 0,617; 0,000...; (0,01)
Плевра	138; 0,771; 0,000...; (0,01)	138; 0,908; 0,000...; (0,01)

Примечание: в ячейках последовательно – количество пар сравнения переменной; значение коэффициента корреляции (r); эмпирическое значение критерия " r "; в скобках – его значимый уровень при двусторонности критерия значимости, больше которого корреляция считается незначимой, так как нулевой гипотезой является предположение о наличии корреляции.

Коэффициенты корреляций оказались статистически сверхзначимыми, при этом стажевое влияние на размеры МАП и плевры преобладало над возрастным. Поскольку между возрастом и стажем имелась выраженная взаимосвязь ($r=0,983$; $p=0,000...$), существует искажающее влияние каждой константы на взаимосвязь с изучаемыми переменными. Это искажающее влияние стажа на возрастные взаимосвязи с указанными переменными и возрастное влияние на стажевые взаимосвязи с этими переменными пытались исключить методом частных корреляций (таблица 6.2.2).

Таблица 6.2.2. Показатели частных корреляций размеров МАП и плевры со стажем и возрастом в группе шахтёров при двустороннем критерии значимости

Переменная	Лет	Стаж
МАП	167; -0,073; 0,344	167; 0,149; 0,054
Плевра	135; -0,567; 0,000...; (0,01)	135; 0,577; 0,000...; (0,01)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

При устранении искажающих влияний изменения МАП оказались независимыми от возраста и стажа, а корреляционная связь плевры со стажем и возрастом уменьшилась, хотя и осталась статистически достоверной. Связь изменений плевры со стажем может быть объяснена причастностью плевры к патогенезу пневмокониоза. Возрастная же зависимость плевральных изменений объясняется тем обстоятельством, что все шахтёры начали работать в условиях повышенной запылённости почти в одном и том же возрасте – 21-26 лет, о чём свидетельствовал высокий коэффициент корреляции возраста со стажем. При таких условиях распределение возраста является как бы зеркальным отражением стажа и наоборот.

При окраске основными красителями гематоксилином и эозином листки плевры представлены гомогенными, тесно переплетающимися пучками коллагеновых волокон, среди которых отмечается наличие большого количества угольной пыли. При окраске специальными красителями для выявления соединительной ткани по Гайденгайну, Вейгерту и Касону, а также методом ван Гизона, плевра была представлена резко утолщенными коллагеновыми волокнами, скрученными в неправильные спирали и имеющими вид крючковатых утолщенных образований, тесно переплетающихся друг с другом типа сплошной войлочной зоны с большим количеством частиц угольной пыли в «свободных» лакунах и между отдельных волокон. В плевре отмечались признаки дезорганизации и новообразования соединительнотканых элементов в виде набухания отдельных волокон и последовательных стадий разволокнения и фрагментации части коллагеновых и эластических волокон. Наряду с деструктивными изменениями встречались поля гипертрофированных и новообразованных прослоек и единичных элементов соединительной ткани. Частицы пыли имели линейную направленность с картиной циркулярных и овальных образований, дававших основания относить их к расширенным лимфатическим сосудам,

поскольку в нормальных условиях без специфических приемов исследования лимфатические сосуды не видны.

Классических силикотических узелков в лёгочной ткани не выявлялось. Однако при специфических окрасках на соединительную ткань в скоплениях угольной пыли определялись прослойки соединительной ткани, а также гистиоидные элементы и клетки крови, которые соответствовали понятию гранулёмы (рис. 6.2.7 и 6.2.8). Местами поля склероза были представлены сферическими образованиями с небольшим количеством клеток и различным содержанием в них пыли. От типичных силикотических узелков они отличаются неправильными очертаниями, отсутствием концентрического расположения пучков соединительной ткани и гиалиноза. Интерстициальный пневмосклероз проявлялся демонстративным развитием коллагеновых волокон различной толщины и направленности, между которыми были видны в небольшом количестве клетки гистиоцитарного и лимфоидного характера, единичные плазматические клетки и скопление пыли, которое на отдельных участках имело резко выраженный характер. Степень межуточного склероза была неодинакова в различных исследованных объектах; наиболее выраженный склероз наблюдался в прикорневых отделах обоих лёгких, а также в нижних отделах лёгких.

Таким образом, у шахтёров имело место не только запыление лёгких угольно-породной пылью, но и развитие антракосиликоза, на что указывали фагоцитоз пыли МФ, формирование гранулёмоподобных образований, развитие интерстициального легочного фиброза, утолщение МАП и их коллагенизация, а также коллагенизация плевры со значительным её утолщением, расширением лимфатических сосудов и концентрацией массивных скоплений пыли. Степень запыления лёгких и выраженность развития соединительной ткани обнаруживали известную зависимость от продолжительности вредного стажа.

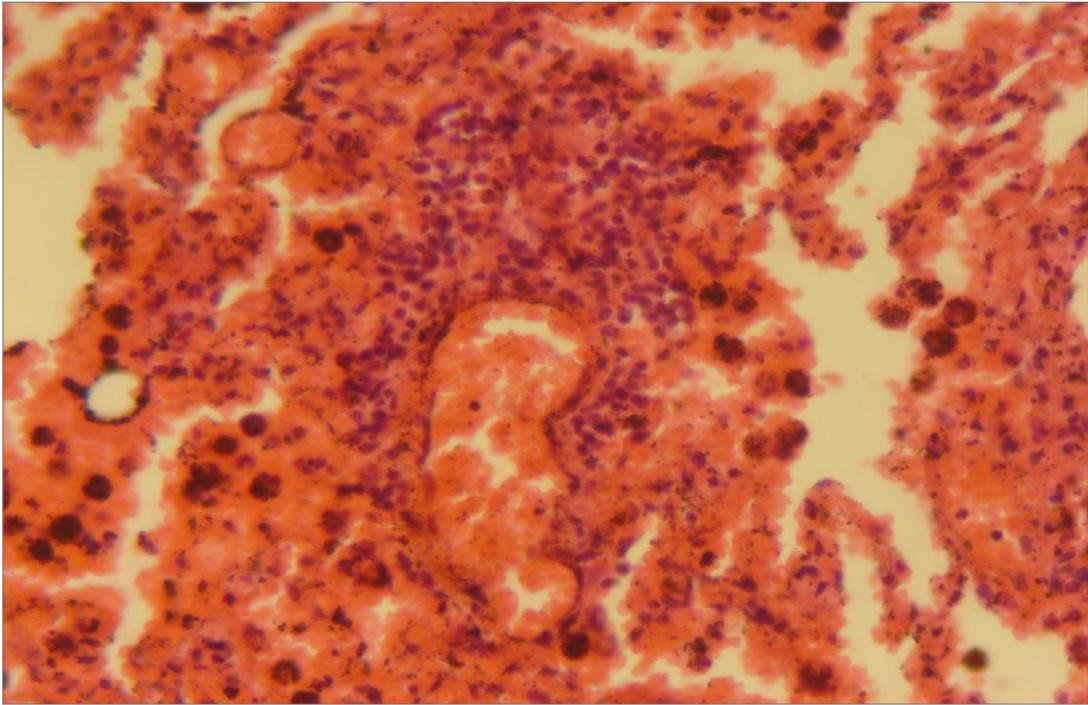


Рис. 6.2.7; № 790; формирование параартериолярной гранулёмы;
гематоксилин,×20

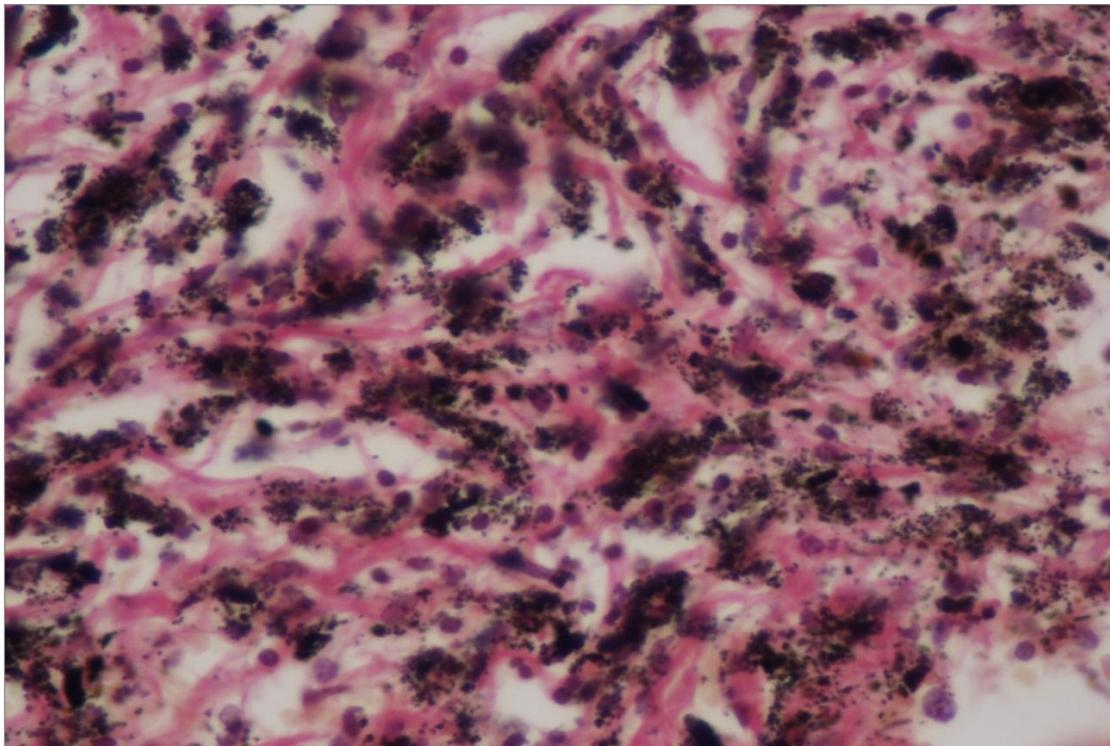


Рис. 6.2.8; № 775; развитие соединительной ткани в гранулёме;
ван Гизон,×40.

6.3. Состояние нижних дыхательных путей (bronхов)

В исследование включены бронхи разных калибров: ≤ 500 μ (терминальные бронхиолы), $>500,0-\leq 1500$ μ (внутридольковые бронхи), $>1500,0-\leq 3500,0$ μ (дольковые бронхи), $>3500,0-\leq 5000,0$ μ (тоже дольковые и частично уже субсегментарные бронхи) и $>5000,0$ μ (субсегментарные и сегментарные бронхи). Метод озоления чётко показывал наличие в просвете бронхов и в перибронхиальных пространствах частиц кремния.

В группе шахтёров в бронхах всех калибров обнаруживались атрофические и субатрофические изменения выстилающего бронхиального эпителия со сглаженной, а во многих местах отсутствующей складчатостью слизистого и подслизистого слоев. При этом воспалительных изменений в слизистой и подслизистой основе бронхов, а также в перибронхиальных пространствах не встречалось. В перибронхиальных пространствах отмечался мелкоочаговый и диффузный склероз ткани с мелкими пылевыми включениями. Базальная мембрана и собственная пластинка бронхов были резко утолщены с явлениями пикринофилии. Базальная мембрана имела вид неравномерно утолщенной и уплотненной соединительнотканной структуры с резко повышенной извитостью.

В мышечном слое бронхов отмечались различной степени гипертрофия клеток и фибропластические изменения в виде набухания коллагеновых и эластических волокон, с формированием грубопетливой сети. Наряду с фибропластическими изменениями имелись чётко выраженные признаки перестройки соединительнотканного каркаса от упорядоченного и структурированного до фрагментарно разрозненного с солидизацией и слиянием части волокон в конгломераты на отдельных участках. При специальных окрасках по Гейдейгану, Касону и Вейгерту в мышечном слое средних и крупных бронхов чётко определялась петлистая, нестабильная соединительнотканная сеть, состоящая из новообразованных коллагеновых и частично эластических волокон. В зоне

сформированной соединительнотканной "заплатки" выявлялись немногочисленные фибропластические элементы.

В перибронхиальных пространствах чётко определялась зона выраженного склероза, порой превосходящая толщину стенок исследуемых бронхов.

Перибронхиальный склероз был представлен преимущественно утолщенными коллагеновыми волокнами, которые спиралевидно скручивались, имели вид неравномерно утолщенных волокон и извитых жгутов. При окраске по ван Гизону волокна окрашивались в ярко-красный цвет. Утолщенные волокна сливались между собой и формировали гомогенный вал в перибронхиальной зоне. Параллельно изменениям коллагеновых волокон в наших исследованиях отмечалась и перестройка эластических структур. Постепенное уменьшение количества эластических волокон, их атрофия формировали картину грубосетчатого склероза, состоящего преимущественно из коллагеновых волокон. Кроме того, наряду с процессами чёткой прогрессирующей коллагенизации были отмечены процессы нестабильной перестройки соединительнотканного каркаса бронхов в сторону дезорганизации части коллагеновых волокон.

При окраске по Вейгерту отмечались нечеткие контуры некоторых эластических и коллагеновых волокон, фрагментация отдельных участков просветления некоторых сегментов волокна. От перибронхиальных зон склероза процесс склерозирования распространялся на прилежащие респираторные отделы лёгких и сосуды (рис. 6.3.1 и 6.3.2).

Количественные характеристики составляющих бронхиальной стенки (эпителия, базальной мембраны, собственной пластинки, гладкомышечных клеток и перибронхиального фиброза) в указанных калибрах бронхов в контрольной и изучаемой группах представлены в таблицах 6.3.1 – 6.3.5.

Таблица 6.3.1. Диаметрассоциированные значения эпителия бронхов контрольной и изучаемой групп (в μ)

Калибры бронхов	Контрольная группа			Группа шахтёров		
	n	M \pm m		n	M \pm m	
		диаметр бронха	слой эпителия		диаметр бронха	слой эпителия
$\leq 500,0$	16	356,0 \pm 22,7	31,30 \pm 7,8	17	365,1 \pm 23,1	16,36 \pm 2,7
>500,0- ≤ 1500	17	789,9 \pm 64,1	48,87 \pm 3,6	35	818,0 \pm 35,9	15,79 \pm 1,5
>3500,0- $\leq 5000,0$	17	4380 \pm 2,0	53,99 \pm 3,9	34	4286 \pm 85	58,32 \pm 5,9
>5000,0	22	7997 \pm 522	59,67 \pm 2,2	37	6612 \pm 79	41,38 \pm 3,9
В целом	101	3411 \pm 298	47,91 \pm 1,9	134	3314 \pm 218	34,46 \pm 2,4

Таблица 6.3.2. Диаметрассоциированные значения базальной мембраны бронхов контрольной и изучаемой групп (в μ)

Калибры бронхов	Контрольная группа			Группа шахтёров		
	n	M \pm m		n	M \pm m	
		диаметр бронха	БМ		диаметр бронха	БМ
$\leq 500,0$	-	-	-	1	310,4 \pm 0,0	4,46 \pm 0,0
>500,0- $\leq 1500,0$	2	1410 \pm 0	10,42 \pm 1,1	4	715,6 \pm 98,9	5,48 \pm 2,0
>1500,0- $\leq 3500,0$	29	2587 \pm 83	9,82 \pm 0,5	9	1707 \pm 77	20,4 \pm 3,1
>3500,0- $\leq 5000,0$	16	4381 \pm 2,5	9,23 \pm 0,4	34	4286 \pm 85	28,02 \pm 2,1
>5000,0	22	7997 \pm 522	8,23 \pm 0,5	37	6612 \pm 79	23,38 \pm 1,6
В целом	69	4694 \pm 334	9,19 \pm 0,3	85	4810 \pm 212	23,86 \pm 1,3

Таблица 6.3.3. Диаметрассоциированные значения собственной пластинки бронхов контрольной и изучаемой групп (в μ)

Калибры бронхов	Контрольная группа			Группа шахтёров		
	n	M±m		n	M±m	
		диаметр бронха	СП		диаметр бронха	СП
≤1500,0	2	1410±0	41,09±6,63	-	-	-
>1500,0- ≤3500,0	29	2587±83	43,39±2,08	6	1810±0,00	94,09±10,9
>3500,0- ≤5000,0	17	4380±2	57,84±8,57	34	4286±85	113,4±7,16
>5000,0	22	7798±523	39,85±2,49	37	6612±79	104,3±9,4
В целом	70	4690±329	45,72±2,66	77	5210±179	107,5±5,5

Таблица 6.3.4. Диаметрассоциированные значения слоя гладкомышечных клеток бронхов контрольной и изучаемой групп (в μ)

Калибры бронхов	Контрольная группа			Группа шахтёров		
	n	M±m		n	M±m	
		диаметр бронха	слой ГМК		диаметр бронха	слой ГМК
≤ 500,0	13	362,5±27,8	18,38±2,8	17	346,4±25,9	68,04±30,8
>500- ≤1500,0	11	792,1±96,9	72,44±19,7	34	823,6±36,4	46,88±3,5
>1500,0- ≤3500,0	29	2587±83	39,34±3,3	11	1730±66	76,3±8,8
>3500,0- ≤5000,0	17	4380±2	46,36±4,4	34	4286±85	129,8±14,0
>5000,0	22	7997±523	46,96±4,06	37	6612±79	100,9±11,9
В целом	92	3683±313	43,46±3,18	133	3333±219	88,23±6,9

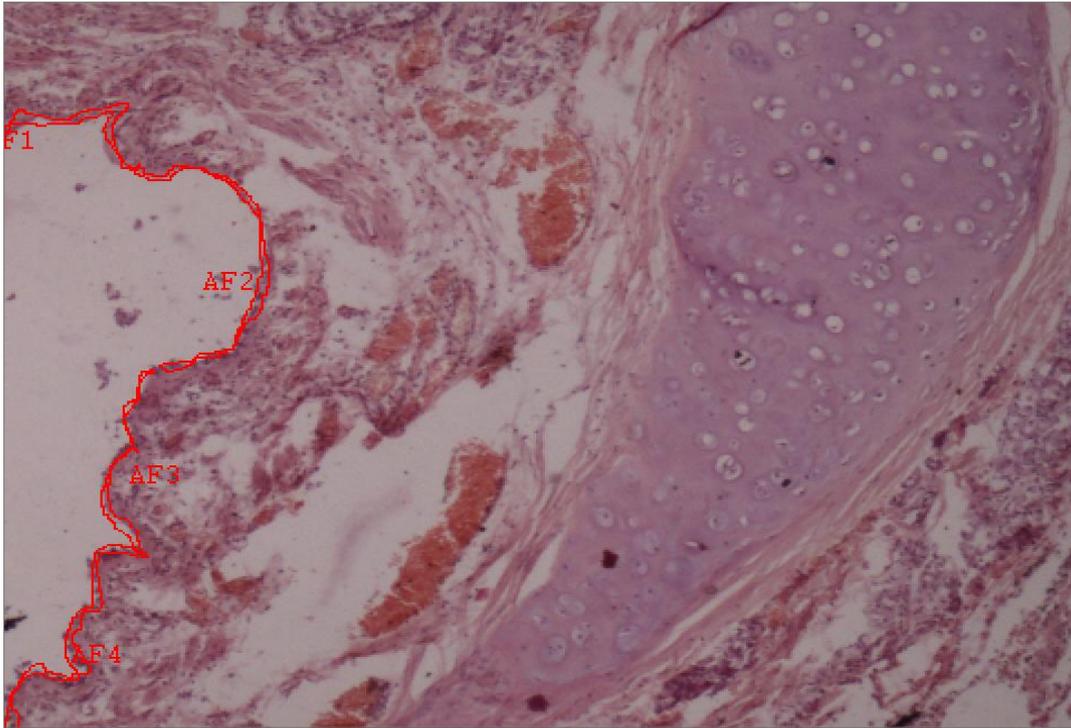


Рис. 6.3.1. № 332; стенка крупного бронха, атрофия эндотелиального слоя (оконтуриван в процессе морфометрии); гематоксилин, $\times 20$.

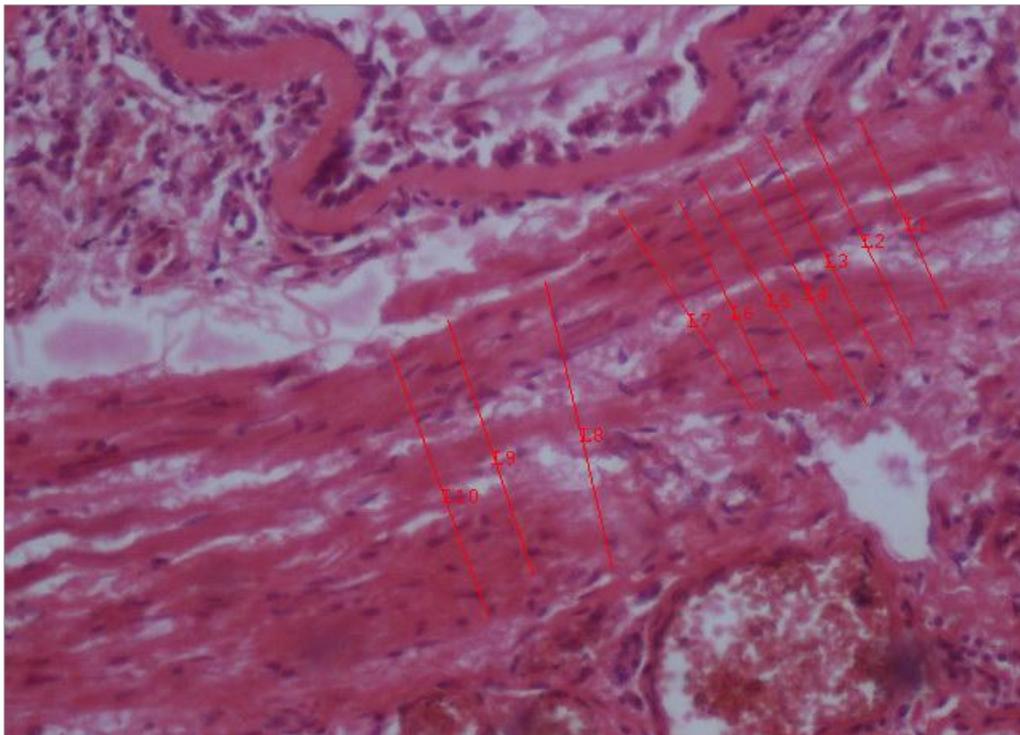


Рис. 6.3.2. № 331; стенка бронха с атрофией эндотелиального слоя, утолщенной базальной мембраной и гипертрофией слоя ГМК (его разметка в процессе морфометрии); гематоксилин, $\times 40$.

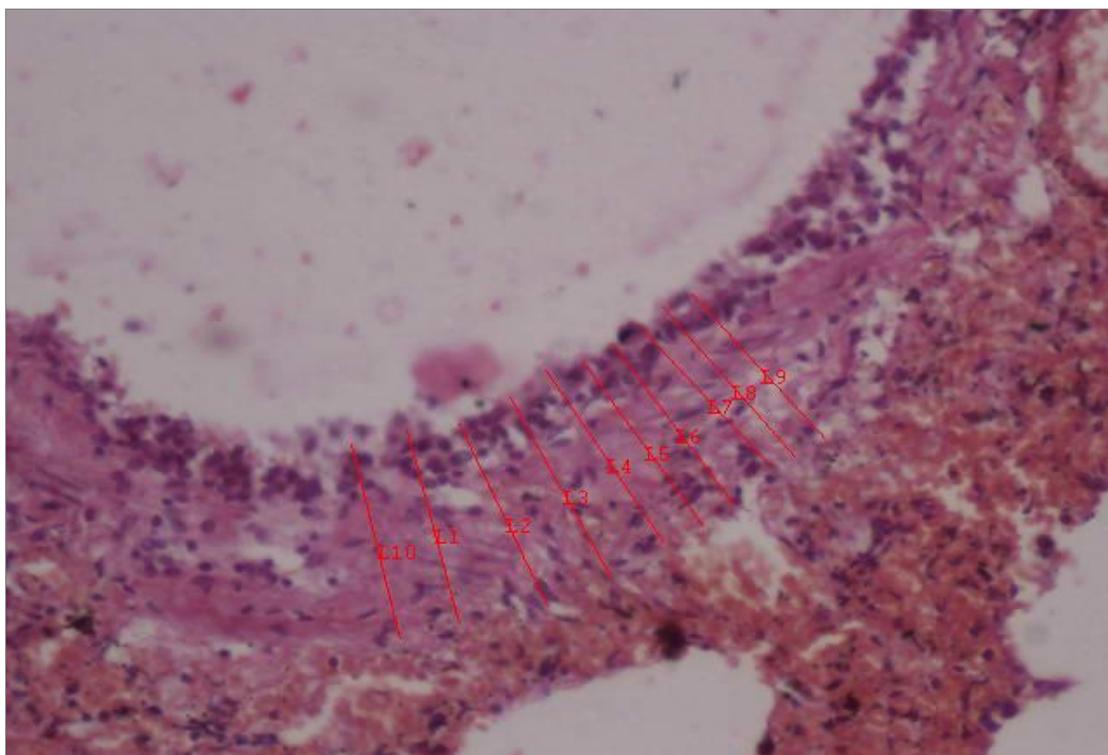


Рис. 6.3.3; № 753; дольковый бронх, атрофия эндотелия, гипертрофия ГМК, формирующийся перибронхиальный склероз; гематоксилин, $\times 20$.

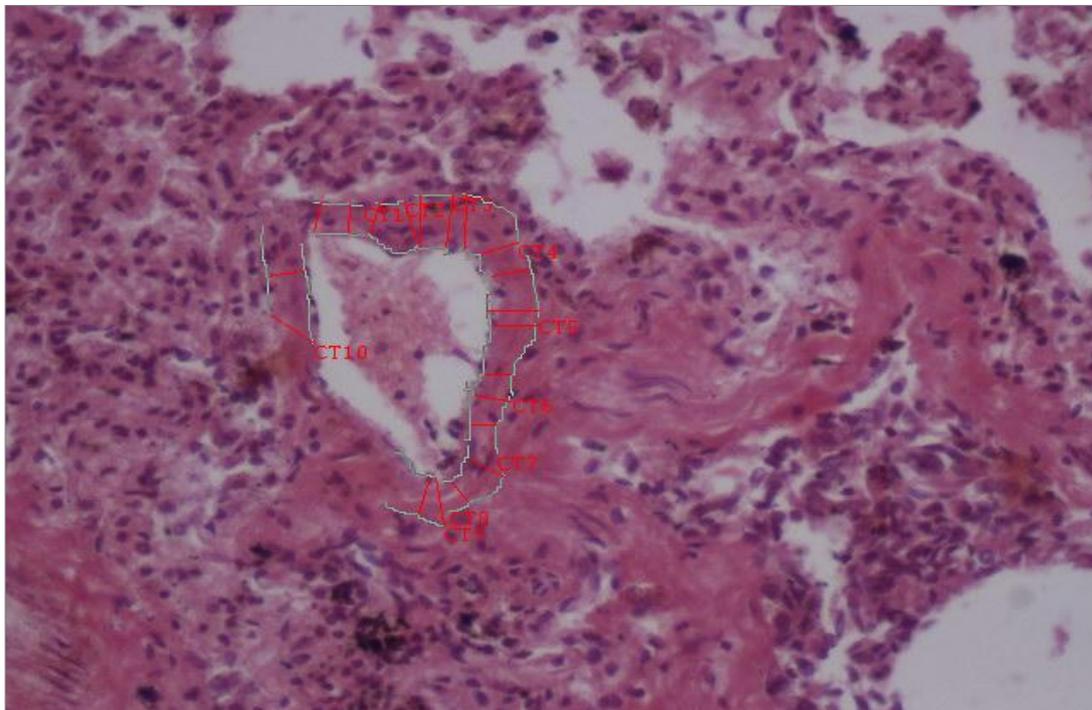


Рис. 6.3.4; № 332; дольковый бронх, атрофия эндотелия, утолщенная стенка бронха (окирцована в процессе морфометрии); перибронхиальный фиброз; гематоксилин, $\times 20$.

Приведенные данные указывают на разброс однородных переменных между группами как в целом, так и в пределах одного и того же калибра бронхов внутри каждой группы. В группе контроля случаев перибронхиального фиброза не было выявлено.

Таблица 6.3.5. Диаметрассоциированные значения перибронхиального фиброза в группе шахтёров (в μ)

Калибры бронхов	n	M \pm m	
		диаметр бронха	перибронхиальный фиброз
$\leq 500,0$	16	347,8 \pm 23,8	37,62 \pm 3,4
$>500,0-\leq 1500,0$	35	790,2 \pm 34,3	58,02 \pm 5,6
$>1500,0-\leq 3500,0$	4	1602,2 \pm 179	74,22 \pm 14,0
В целом	55	720,5 \pm 50,0	53,27 \pm 4,1

Различия каждой из переменных бронхиальной стенки между группами могли быть обусловлены неоднородными размерами исследованных в них бронхов. Поэтому определению достоверности различий каждой переменной предшествовало определение однородности распределения калибров бронхов и их диаметров в контрольной и изучаемой группах непараметрическим U-тестом по методу Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок (таблица 6.3.6). Значением критерия этого метода, позволяющим говорить о достоверной неоднородности распределения переменных, являлся уровень 0,05.

Проведенное исследование указывало на статистически достоверную однородность размеров бронхов в группах при исследовании структурных компонентов бронхиальной стенки, кроме исследования собственной пластинки бронхов, проведенного в группе шахтёров преимущественно в бронхах более крупного калибра, чем в контрольной группе.

Сравнение каждой переменной бронхиальной стенки в изучаемых группах (кроме перибронхиального фиброза) было проведено U-тестом по методу Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок.

Таблица 6.3.6. Значения "p" U-теста по методу Манна-Уитни при сравнении калибров бронхов и их диаметров в двух независимых выборках каждой переменной бронхиальной стенки

Переменные бронхиальной стенки	Значение "p" U-теста Манна-Уитни:	
	калибры бронхов	диаметры бронхов
Эпителиальный слой	0,345	0,665
Базальная мембрана	0,511	0,912
Собственная пластинка	0,000...	0,007
Слой ГМК	0,777	0,770

Различие каждой переменной бронхиальной стенки между группами оказалось сверхзначимым: "p"=0,000... при уровне значимости 0,05. Таким образом, в группе шахтёров атрофия слизистой оболочки бронхов, гипертрофия ГМК и развитие перибронхиального фиброза имело характер статистически доказанной закономерности. Отсутствие в стенках бронхов группы шахтёров признаков воспаления и структурная их целостность указывали на экзо-, а не на эндобронхиальную направленность его развития.

Представляло интерес изучение в каждой группе обследованных диаметропосредованных взаимосвязей переменных стенки бронха, которое было проведено H-тестом Крускала и Уоллиса для сравнения более чем двух независимых выборок (таблица 6.3.7). Значением "p", позволяющее говорить о достоверной зависимости переменных от размера бронха, являлся уровень менее 0,05, поскольку нулевой гипотезой при этом исследовании считается предположение о независимости переменных от размеров бронха.

Таблица 6.3.7. Значения "p" Н-теста Крускала и Уоллиса при сравнении более чем двух независимых выборок переменных бронхиальной стенки в группах контроля и шахтёров

Переменные бронхиальной стенки	Значение "p" Н-теста Крускала и Уоллиса:	
	группа контроля	группа шахтёров
Эпителиальный слой	0,000	0,000...
Собственная пластинка	0,362	0,451
Базальная мембрана	0,172	0,01
Слой ГМК	0,000	0,000...
Перибронхиальный фиброз		0,13

Размеры эпителиального и гладкомышечного слоев в контрольной группе имели диаметропосредованную зависимость, которая сохранялась в группе шахтёров, несмотря на развитие атрофии в эпителиальном слое и гипертрофии – в гладкомышечном слое. Кроме того, в группе шахтёров размеры базальной мембраны также приобрели диаметропосредованную зависимость.

Корреляционные связи переменных бронхиальной стенки определены методом ранговых корреляций по Спирману и Кендалу (таблицы 6.3.8 и 6.3.9).

Таблица 6.3.8. Показатели ранговой корреляции переменных бронхиальной стенки по Спирману и Кендалу в группе контроля

Переменная бронхиальной стенки	Диаметр просвета бронха	Эпителиаль- ный слой	БМ	СП
1	2	3	4	5

Эпителиальный слой	101; 0,526; 0,000...; (0,01)	×	×	×
--------------------	---------------------------------	---	---	---

Продолжение таблицы 6.3.8.

1	2	3	4	5
Базальная мембрана	69; -0,339; 0,004; (0,01)	69; 0,076; 0,537	×	×
Собственная пластинка	70; -0,022; 0,853	70; 0,141; 0,243	69; 0,383; 0,001; (0,01)	×
Слой ГМК	92; 0,377; 0,000...; (0,01)	92; 0,410; 0,000...; 0,01)	69; 0,396; 0,001; (0,01)	70; 0,429; 0,001; (0,01)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

Исследование выявило существование между переменными бронхиальной стенки в обеих группах хотя и достоверных, но очень слабых или слабых корреляций. В группе шахтёров отмечалось появление корреляционных связей между базальной мембраной и эпителиальным слоем и между собственной пластинкой и слоем гладкомышечных клеток. Кроме того, слой гладкомышечных клеток достоверно коррелировал с перибронхиальным склерозом и размером бронхов. Таким образом, в группе шахтёров количество достоверных корреляционных связей увеличилось с 6-ти до 9-ти.

Таблица 6.3.9. Показатели ранговой корреляции переменных бронхиальной стенки по Спирману и Кендалу в группе шахтёров

Переменная бронхиальной стенки	Диаметр просвета бронха	Эпителиальный слой	БМ	СП	Слой ГМК
1	2	3	4	5	6

Переменная бронхиальной стенки	Диаметр просвета бронха	Эпителиальный слой	БМ	СП	Слой ГМК
Эпителиальный слой	134; 0,516; 0,000...; (0,01)	×	×	×	×

Продолжение таблицы 6.3.9.

1	2	3	4	5	6
Базальная мембрана	85; 0,324; 0,002; (0,01)	85; 0,218; 0,045; (0,05)	×	×	×
Собственная пластинка	77; -0,035; 0,765	77; 0,159; 0,167	77; -0,026; 0,821	×	×
Слой ГМК	133; 0,498; 0,000...; (0,01)	131; 0,565; 0,000...; (0,01)	85; 0,338; 0,002; (0,01)	77; 0,300; 0,008; (0,01)	×
Перибронхиальный фиброз	55; 0,307; 0,023 (0,05)	52; 0,013; 0,928	7; -0,036; 0,939	×	50; 0,538; 0,000...; (0,01)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

Поскольку существовала диаметропосредованная закономерность, искажающая реальные взаимоотношения между составляющими стенку бронхов, поиск этих взаимосвязей был проведен методом частных корреляций с исключением искажающего влияния размеров бронхов (таблица 6.3.10).

Таблица 6.3.10. Показатели частной корреляции переменных бронхиальной стенки (при исключении влияния калибра бронхов)

Переменная бронхиальной стенки	Эпителиальный слой	Базальная мембрана	Собственная пластинка
1	2	3	4

Продолжение таблицы 6.3.10.

1	2	3	4
БМ	66; 0,353; 0,003; (0,01)	×	×
СП	67; 0,092; 0,453	66; 0,341; 0,004; (0,01)	×
Слой ГМК	89; 0,368; 0,000...; (0,01)	66; 0,455; 0,000...; (0,01)	67; 0,405; 0,001; (0,01)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

Показано, что в группе контроля существовали независимые от диаметра взаимосвязи между слоями ГМК, эпителия, базальной мембраной и собственной пластинкой. В таблице 6.3.11 представлен аналогичный анализ, выполненный в группе шахтёров.

Таблица 6.3.11. Показатели частной корреляции переменных бронхиальной стенки (при исключении влияния калибра бронхов) в группе шахтёров

Переменная бронхиальной стенки	Эпителиальный слой	БМ	СП	Слой ГМК
БМ	82; 0,225; 0,039; (0,05)	×	×	×

СП	74; 0,139; 0,230	74; 0,015; 0,895	×	×
Слой ГМК	128; 0,277; 0,001...; (0,01)	82; 0,350; 0,001 (0,01)	74; 0,218; 0,059	×
Перибронхиальны й фиброз	49; -0,120; 0,403	4; 0,059; 0,919	×	47; 0,043; 0,768

Примечание: аналогичное таблицы 6.2.1.

Стажевая корреляция составляющих бронхиальной стенки у шахтёров изучена также методом частных корреляций при исключении искажающего влияния калибра бронхов и возраста. Переменные бронхиальной стенки практически не обнаруживали корреляционной связи с продолжительностью стажа. Статистически достоверной оказались корреляционные связи ГМК с эпителием и базальной мембраной: $p=0,003$ и $0,005$ соответственно при критическом значении $p=0,05$. На фоне выраженных продуктивных процессов в базальной мембране, собственной пластинке, гладкомышечных клетках и перибронхиального фиброза отсутствие стажевой корреляции могло объясняться, во-первых, автономностью реакции каждой из этих структур и, во-вторых, имеющим достаточную аргументацию представлением о роли соотношения оксидантных и антиоксидантных систем, а не продолжительности запылённости, на развитие пневмокониоза.

6.4. Состояние артерий малого круга кровообращения

Лёгочные артерии исследованы у 12 лиц контрольной группы и 9 шахтёров. Исследованные сосуды сгруппированы в калибры: $\leq 250,0$; $>250,0-\leq 500$; $>500,0-\leq 750,0$ и $>750,0$ μ . Таким образом, были исследованы преимущественно сосуды мышечного типа, имеющие решающее значение в развитии лёгочной гипертензии.

Воздействие угольно-породной пыли сопровождалось в сосудах любого калибра увеличением размеров эндотелиальных клеток, обычно в норме трудно визуализирующихся, гипертрофией слоя ГМК, развитием соединительной ткани в стенке артерии и периартериального фиброза. Признаков воспаления в стенках лёгочных артерий не было обнаружено.

В артериальной стенке отмечается увеличение количества соединительной ткани в виде мелкопетлистых структур, расположенных между отдельными мышечными пучками меди и в адвентиции. В части сосудов в адвентиции с захватом прилежащих периваскулярных зон соединительнотканые волокна становились несколько утолщенными, гофрированными за счёт процессов набухания волокон. Эластические и коллагеновые волокна располагались пучками, некоторые рыхло; часть волокон переплеталась друг с другом, формируя соединительнотканную сеть.

В меди эластические и коллагеновые волокна формировали спиралевидные структуры между пучками мышечных волокон; сюда же проникали отдельные эластические волокна из внутренней эластической пластинки. В крупных сосудах также выявлялась чётко выраженная наружная эластическая мембрана, состоящая из несколько утолщенных, местами разрыхленных и частично гомогенизированных эластических волокон. Отдельные эластические волокна наружной мембраны диффузно проникали между пучками мышечных волокон с формированием широкопетливой соединительнотканной сети, которая связывалась с зонами периваскулярного фиброза и распространялась на прилежащие межальвеолярные перегородки.

Количество случаев исследований переменных артериальной стенки и их значения в группах контроля и исследования представлены в таблицах 6.4.1 – 6.4.4.

Таблица 6.4.1. Диаметрассоциированные значения слоя эндотелия контрольной и изучаемой групп (в μ)

Калибры артерий	Контрольная группа			Группа шахтёров		
	n	M \pm m		n	M \pm m	
		диаметр артерии	слой эндотелия		диаметр артерии	слой эндотелия
1	2	3	4	5	6	7
$\leq 250,0$	7	139,2 \pm 22,5	2,70 \pm 0,19	11	139,7 \pm 16,02	3,89 \pm 0,48

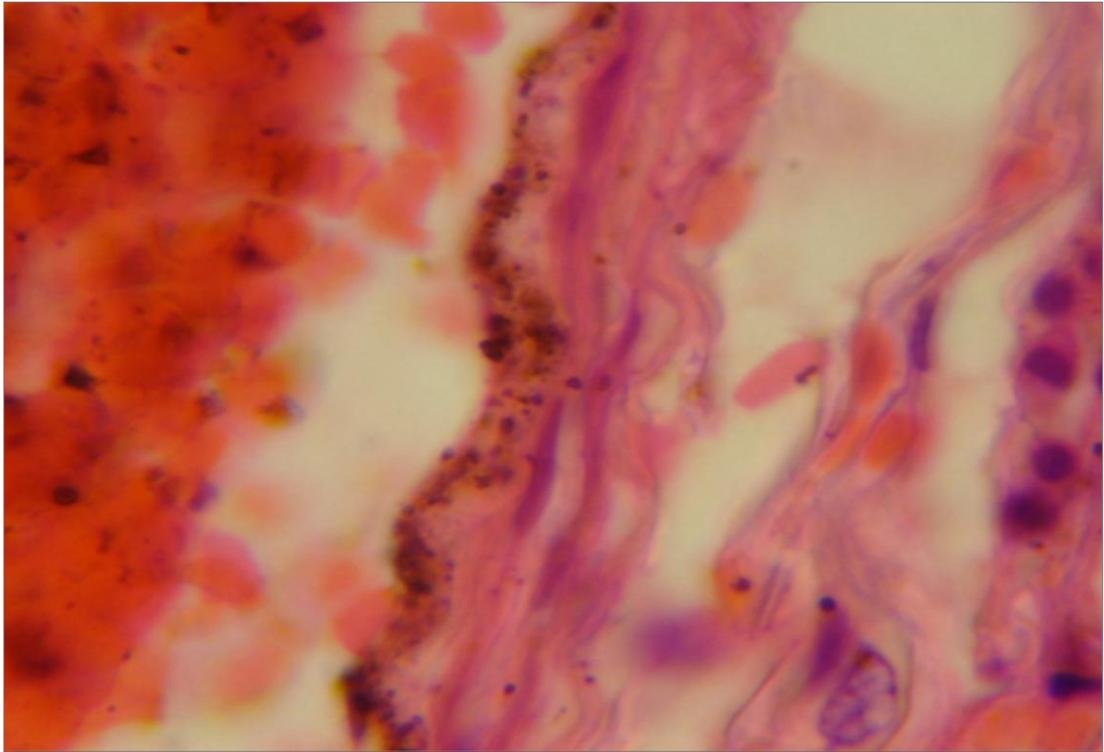


Рис. 6.4.1; № 331; лёгочная артериола: внутри- и субэндотелиально отложения пыли; гипертрофия ГМК; гематоксилин, $\times 100$.

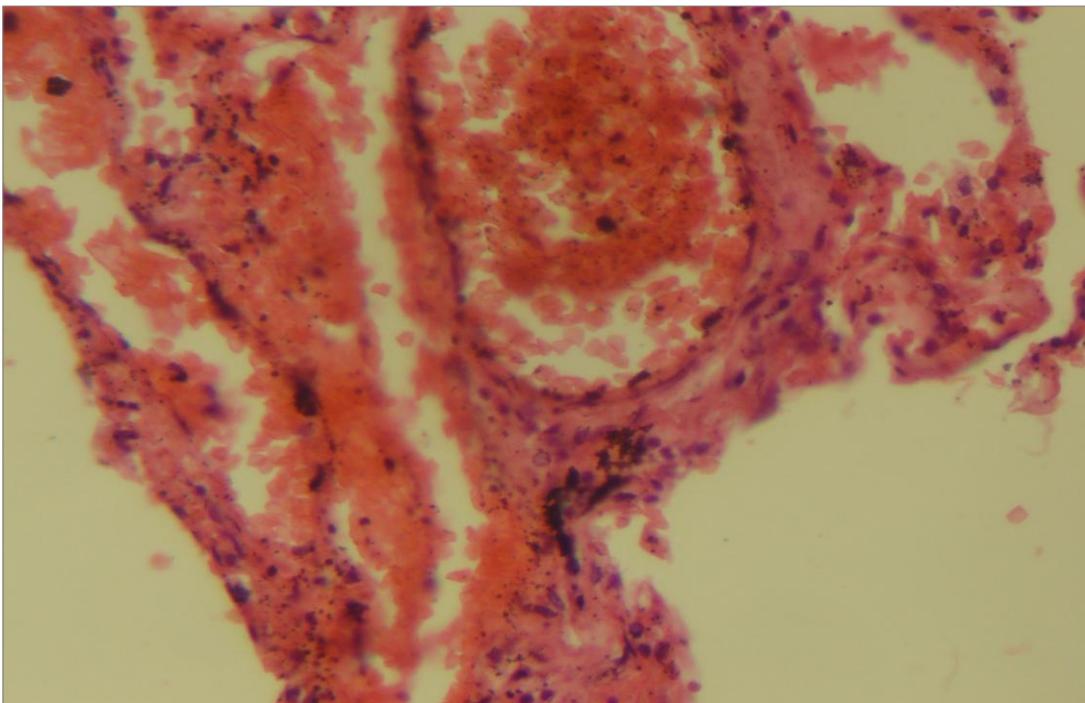


Рис. 6.4.2; № 319; легочная артерия; набухание эндотелия; субэндотелиально и в стенке артерии отложения частиц пыли; гипертрофия ГМК; гематоксилин, $\times 40$.

Продолжение таблицы 6.4.1.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
>250,0- ≤500	6	340,9±34,87	3,30±0,43	9	349,8±26,83	7,77±2,00
>500,0- ≤750,0	5	621,5±41,75	2,49±0,25	3	648,5±45,09	4,92±0,25
>750,0	2	985,0±126,1	2,93±0,41	-	-	-
В целом	20	404,9±63,9	2,85±0,17	23	288,3±38,72	5,54±0,88

Таблица 6.4.2. Диаметрассоциированные значения слоя ГМК контрольной и изучаемой групп (в μ)

Калибры артерий	Контрольная группа			Группа шахтёров		
	n	M±m		n	M±m	
		диаметр артерии	слой ГМК		диаметр артерии	слой ГМК
≤250,0	6	142,0±26,12	6,75±2,02	6	133,9±24,32	21,50±4,31
>250,0- ≤500	5	365,6±30,20	18,90±4,34	8	350,0±30,43	46,57±4,37
>500,0- ≤750,0	4	614,3±53,11	26,01±5,97	2	604,4±15,90	59,71±27,995
>750,0	2	985,0±126,1	41,65±7,73	1	1277,9	93,64
В целом	17	418,0±71,03	18,96±3,41	17	359,4±71,14	42,03±5,81

Существовал значительный разброс толщины эндотелиального и гладкомышечного слоев как между группами в целом, так и в каждой группе между артериями разного калибра. Однако эта неоднозначность размеров переменных сосудистой стенки могла быть связана с исследованием артерий разных калибров.

Таблица 6.4.3. Диаметрассоциированные значения периартериального фиброза в группе шахтёров (в μ)

Калибры артерий	n	M±m	
		диаметр артерии	периартериальный фиброз
≤250,0	12	141,4±14,27	27,69±4,09
>250,0-≤500	12	346,4±24,78	72,85±26,61
>500,0-≤750,0	5	632,3±9,36	35,70±9,36
>750,0	4	994,8±124,9	112,4±30,74
В целом	33	393,8±52,00	55,60±11,37

Распределение частот калибров артерий с исследованием переменных и их значений между группами исследовано U-тестом Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок при уровне значимости критерия "p" ≤0,05 (таблица 6.4.4).

Таблица 6.4.4. Значения "p" U-теста Манна-Уитни при сравнении двух независимых выборок переменных артериальной стенки

Переменные артериальной стенки	Значение "p" U-теста Манна-Уитни:	
	случаи калибров	значение переменной
Эпителиальный слой	0,153	0,000...
Слой ГМК	0,586	0,001

Как видно из табл. 6.4.4, распределение частот калибров артерий оказалось статистически однородным. Тем не менее различия в размерах слоя эндотелия и ГМК были статистически достоверными в связи с увеличением размеров этих переменных в группе шахтёров. Поскольку в сосудистой стенке отсутствовали признаки воспаления, выявленные

изменения трактовались как проявление пневмокониотического эндотелиоза.

В наших случаях гипоксический генез гипертрофии ГМК исключался отсутствием дыхательной недостаточности у работающих шахтёров. Не было оснований рассматривать эту гипертрофию как компенсаторную, так как никаких препятствий току крови в системе сосудов лёгочной артерии не существовало.

Периваскулярный склероз был феноменом, встречаемым практически в сосудах только изучаемой группы (таблица 6.4.4). В контрольной группе он обнаружился только в одном случае, недостаточном для проведения сравнительного статистического анализа. Как и изменения структур сосудистой стенки, периартериальный склероз носил диффузный характер и не содержал признаков воспаления. В периартериальном склерозе содержались скопления угольной пыли разной формы и размеров. Очаговость последних не объясняла причины диффузности периваскулярного склероза.

Изучение степени диаметропосредованной зависимости размеров слоя эндотелия, ГМК и периартериального фиброза внутри каждой группы обследованных проведено Н-тестом Крускала и Уоллиса для сравнения более чем двух независимых выборок с уровнем значимости критерия $p \leq 0,05$ (таблица 6.4.5).

Таблица 6.4.5. Значения "р" Н-теста Крускала и Уоллиса при сравнении более чем двух независимых выборок переменных артериальной стенки в группах контроля и шахтёров

Переменные артериальной стенки	Значение "р" Н-теста Крускала и Уоллиса:	
	группа контроля	группа шахтёров
Эпителиальный слой	0,551	0,070
Слой ГМК	0,015	0,027
Перибронхиальный фиброз		0,005

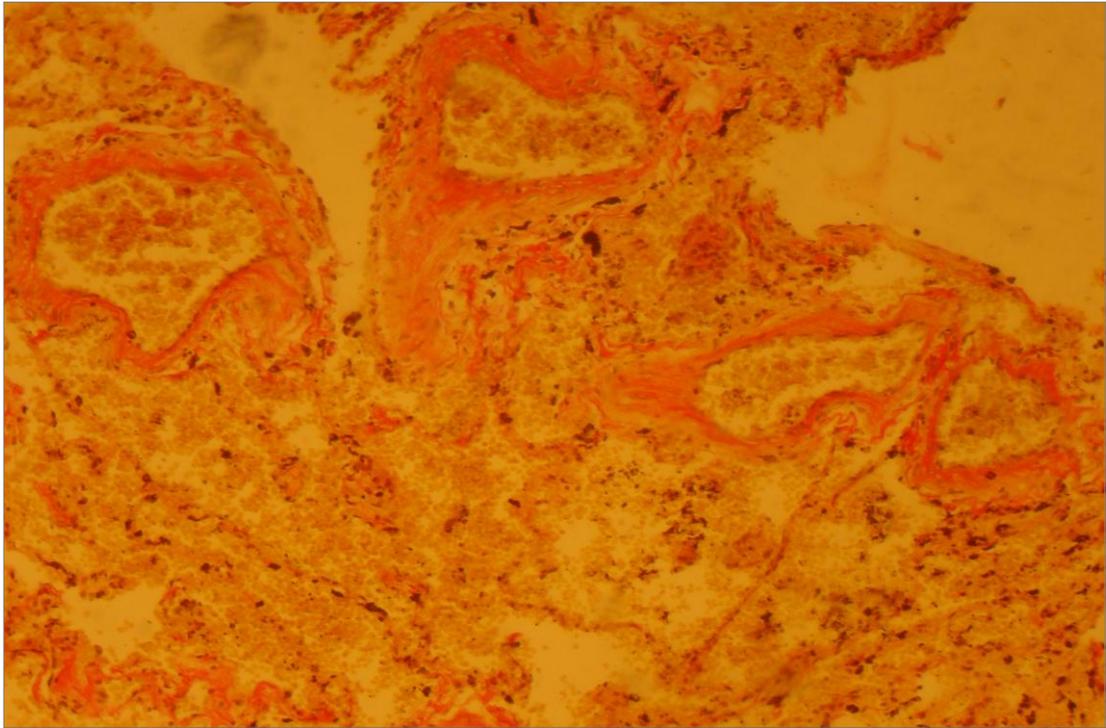


Рис. 6.4.3; № 740; периваскулярный склероз 4-х лёгочных артерий; гематоксилин, $\times 20$.

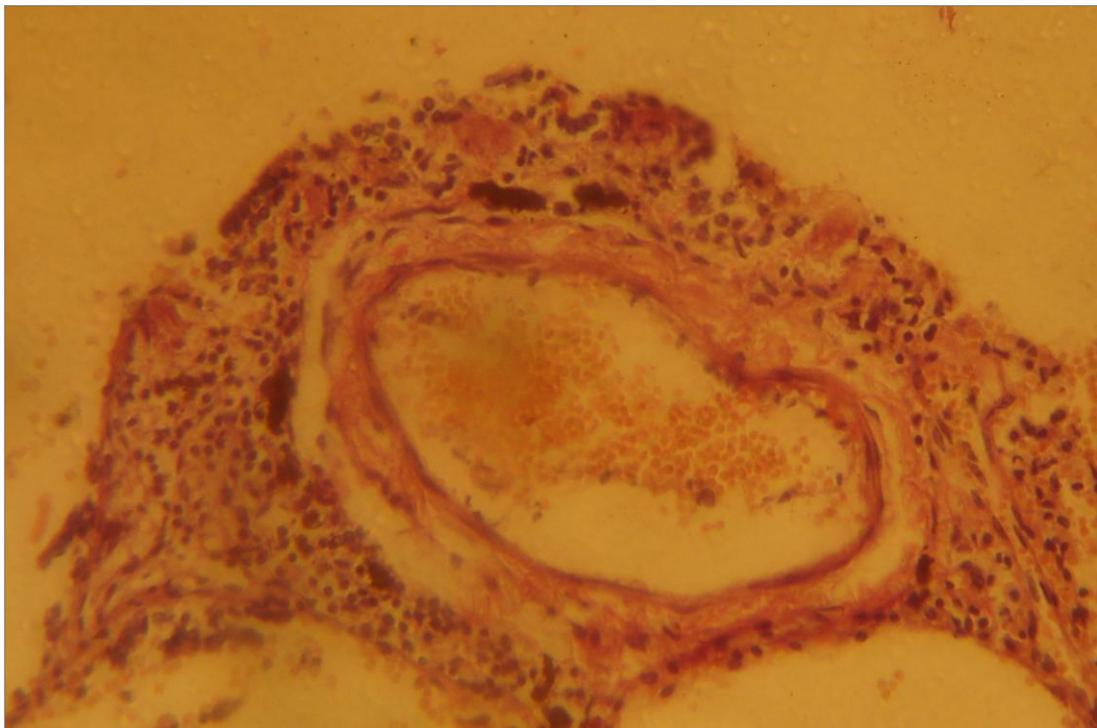


Рис. 6.4.4; № 332; лёгочная артериола, набухание эндотелия, гипертрофия ГМК, периваскулярный отёк, отложение частиц пыли; утолщение сосудистой стенки; начинающийся периартериальный фиброз; под артериолой – альвеолы; слева – формирующаяся гранулёма; гематоксилин, $\times 40$.

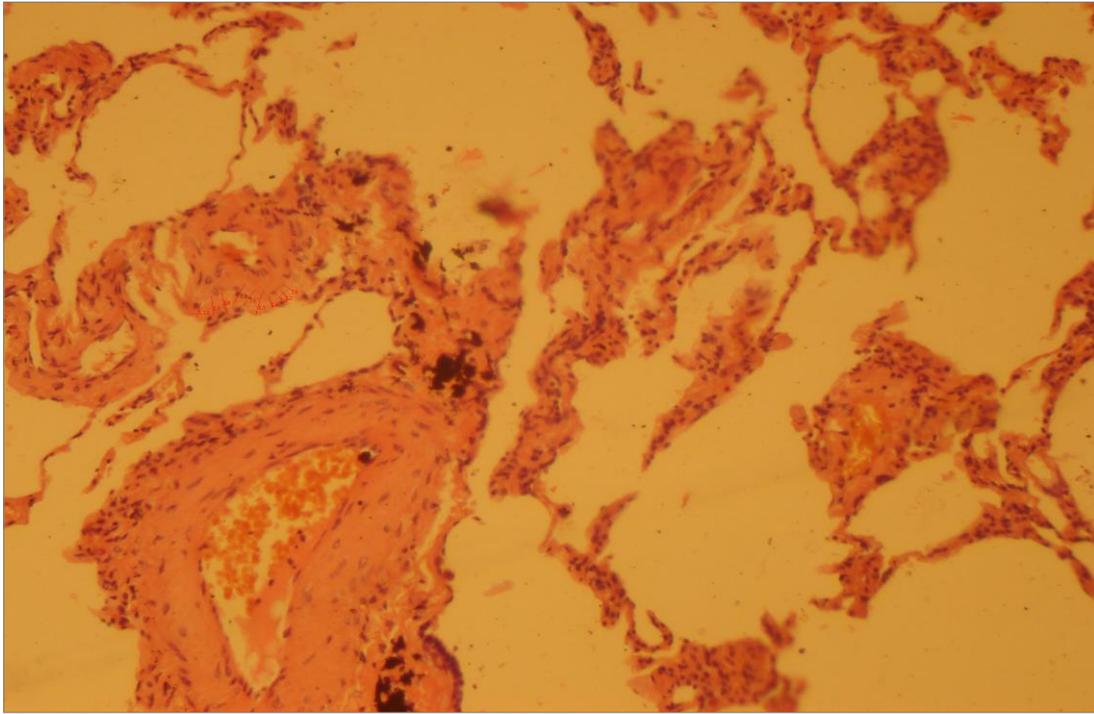


Рис. 6.4.5; № 791; гипертрофия ГМК легочных артерий, периартериальный фиброз; гематоксилин, $\times 40$.

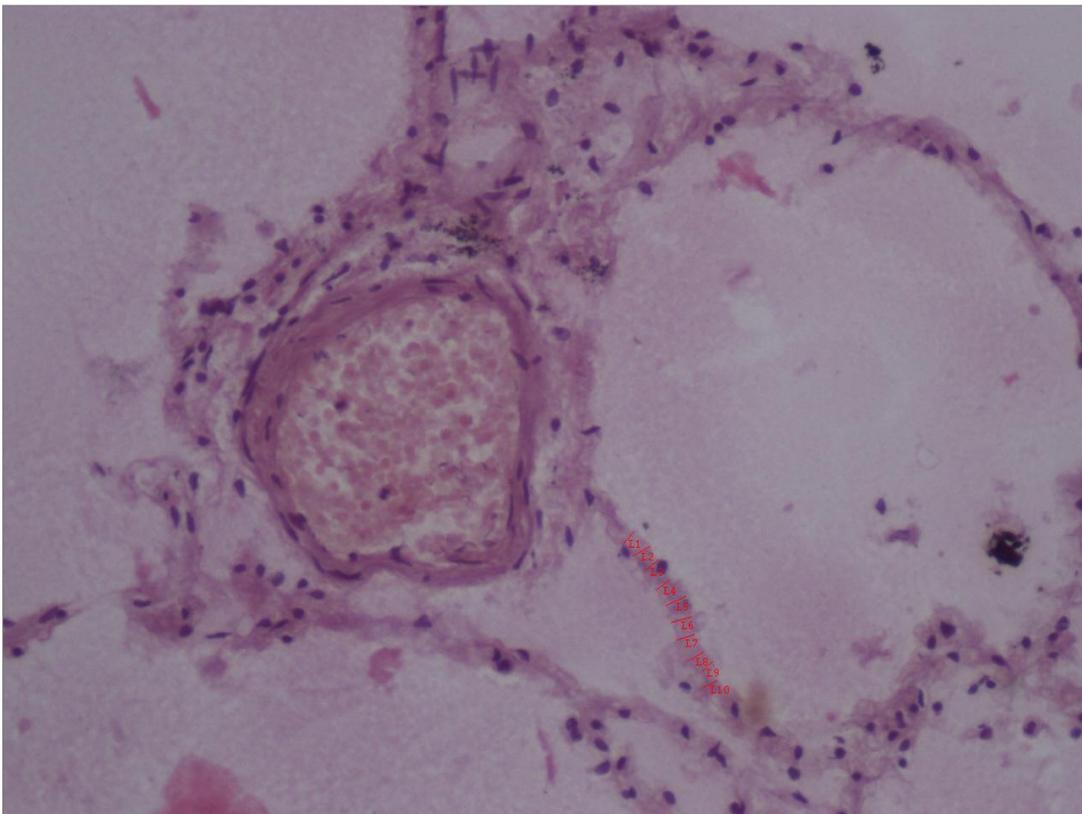


Рис. 6.4.6; № 815; легочная артериола, альвеолы; эндотелиоз, периартериолярный фиброз; (справа – морфометрия МАП); гематоксилин, $\times 100$.

Диаметрассоциированная зависимость отсутствовала только для эндотелиального слоя в группе контроля. Количественное выражение достоверных диаметрассоциированных зависимостей изучено методом ранговых корреляций по Спирману и Кендалу (таблицы 6.4.6 и 6.4.7). Достоверная межтканевая корреляция существовала в группе контроля между эндотелием и гладкомышечными структурами, а в группе шахтёров – между гипертрофированными ГМК и размером периартериального фиброза. При исключении искажающего влияния размеров артерии межтканевые корреляции в группе контроля и шахтёров перестали быть достоверными (таблица 6.4.8).

Таблица 6.4.6. Показатели парной ранговой корреляции переменных артериальной стенки по Спирману и Кендалу в группе контроля

Переменная артериальной стенки	Диаметр бронха	Эпителиальный слой
Слой ГМК	17; 0,882; 0,000...; (0,01)	17; 0,495; 0,043; (0,05)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

Таблица 6.4.7. Показатели парной ранговой корреляции переменных артериальной стенки по Спирману и Кендалу в группе шахтёров

Переменная стенки артерии	Диаметр бронха	Слой эпителия	Слой ГМК
Слой эпителия	23; 0,504; 0,014; (0,05)	×	×
Слой ГМК	17; 0,882; 0,000...;(0,01)	16; 0,244; 0,362;	×
Периартериальный фиброз	35; 0,564; 0,000...; (0,01)	23; 0,197; 0,367	17; 0,821; 0,000...; (0,01)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

Таблица 6.4.8. Показатели частной ранговой корреляции переменных артериальной стенки по Спирману и Кендалу в группа контроля и шахтёров

Переменная стенки артерии	Показатели частной ранговой корреляции переменных артериальной стенки по Спирману и Кендалу:		
	контрольная группа	группа шахтёров	
	слой эпителия	слой эпителия	слой ГМК
Слой ГМК	13; -0,189; 0,501	13; -0,189; 0,501;	×
Периартериальный фиброз	×	20; -0,116; 0,606	14; 0,646; 0,007 (0,01)

Примечание: аналогичное таблице 6.2.1.

Таким образом, при воздействии угольно-породной пыли в лёгочных артериях развиваются пневмокониотический эндотелиоз и гипертрофия ГМК, которые могут быть морфологическими факторами риска повышения давления в сосудах малого круга кровообращения. Дополнительно к этому развивался периартериальный фиброз, также снижающий эластичность стенок артерий, что является ещё одним фактором риска повышения сосудистого сопротивления в МКК у шахтёров. Кроме того, само изменение эндотелиальных клеток может нарушать баланс местных гипо- и гипертензиногенных эндотелиальных факторов.

Процессы эндотелиоза и гипертрофии ГМК обнаруживали диаметропосредованную закономерность, но межтканевые взаимоотношения при исключении искажающего влияния калибра артерий оказались на уровне статистически недостоверных корреляций, что может быть следствием автономности течения патологических процессов в сосудистой стенке. Существование корреляции между ГМК и

периартериальным фиброзом, независимой от калибра артерий, трактовалось доказательством их патогенетической общности.

Между продолжительностью стажа и переменными сосудистой стенки существовала достоверная корреляция только для слоя эндотелия: $r=0,032$ при уровне значимости 0,05. Однако при исследовании частной корреляции с исключением искажающего влияния калибра артерий эта корреляция исчезла: $r=0,059$, хотя близость этого значения к уровню значимости указывает на тенденцию стажево-эндотелиальных взаимодействий к достоверности корреляции.

6.5. Обсуждение результатов собственного исследования

Метрические размеры в группе контроля толщины межальвеолярных перегородок, эпителия бронхов и эндотелия сосудов, гладкомышечных клеток в бронхах и артериях в общем соответствовали данным литературы [Непомнящих Г.И., 1979, 2005; Коваленко В.Л. и соавт., 1998; Клеточная биология лёгких в норме и при патологии, 2000], что указывало на состоятельность использовавшейся нами методики морфометрического исследования.

Значительные скопления угольной пыли в лёгких группы шахтёров свидетельствовали об адекватности выбранного материала для изучения кониотического процесса. Выявление в скоплениях угольной пыли вкраплений частиц двуокиси кремния говорило о смешанном характере пыли, действовавшей на лёгкие шахтёров, хотя в количественном отношении угольная пыль явно доминировала над породной (двуокисью кремния).

Наличие кониотического воспаления подтверждалось демонстративно представленными МФ-фагоцитозом – КФ обнаруживались в альвеолах, в межальвеолярных перегородках, в интерстициальной ткани лёгких, в плевре, в стенках лёгочных артерий. Нейтрофильная же инфильтрация отсутствовала. Таким образом, в исследованных случаях

имелись убедительные доказательства наличия именно макрофагального, а не нейтрофильного воспаления, что позволяло говорить о существовании антракосиликоза как частного случая кониотического процесса.

В наших исследованиях имело место расширение лимфатических сосудов, особенно выраженное в плевре. Мы не обнаружили привязанности развития пневмосклероза именно к этим областям. Нами не было получено доказательств существования лимфатического ангиита. Скопления пыли не обнаруживали также какой-либо избирательности к перилимфатическому пространству. Таким образом, мы не получили доказательств решающей роли лимфатического ангиита в генезе пневмокониоза, как это предполагалось исследователями прошлых лет [Движков П.П., 1965; Молоканов К.П., 1968] и признаётся современной официальной точкой зрения профпатологии на генез пневмокониоза [Лощилов Ю.А., 1995, 1998, 2007, 2008]. Тем не менее, значительные скопления пыли в плевре указывали на участие лимфатической системы в её удалении.

В местах скопления угольной пыли при использовании специальных красок обнаруживались кониофаги и фибробласты, а также соединительная ткань на разных этапах её формирования. Поэтому можно было говорить о том, что скопления угольной пыли были финальной стадией некогда существовавшей в этом месте клеточной гранулёмы, указывая на то, что и антракосиликозу свойственна в известной мере гранулёматозная реакция. При использовании же рутинных красок соединительная ткань в местах скоплений пыли обычно не видна, что служит, вероятно, причиной несколько преувеличенных представлений об исчезновении узелковых форм пневмокониозов в пользу диффузно-склеротической его формы [Движков П.П., 1965; Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235, 1996]. Выявляемые под микроскопом гранулёмы имели действительно небольшие размеры: средняя их площадь в $158200 \mu^2$ в случаях сферической формы

соответствует диаметру в 0,4 мм. Но уплотнение такого диаметра не может визуализироваться при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Данные изучения пневмокониозов современными методами лучевой диагностики [Басанец А.В., 2007] также говорят об отсутствии при антракосиликозе слияния узелковых образований и прогрессировании этого вида пневмокониозов по типу увеличения распространённости мелких узелковых образований, размеры которых и их плотность недостаточны для выявления при визуальной рентгенографии органов дыхания.

Образование соединительной ткани в местах скопления пыли и формирование гранулёмоподобных образований указывает на стадийность в развитии кониотического процесса, признаваемую большинством исследователей ПК. Однако Б.Т. Величковский (2000, 2003) сдержанно относится к представлениям о стадийности пневмокониотического процесса. Возможной причиной этой сдержанности может быть обвальность появления рентгенологических признаков пневмокониоза после продолжительного периода работы в условиях повышенной запылённости. Б.Т. Величковский полагает, что в течение 10-15 лет в лёгких происходит накопление массы пыли и нарастание степени вызванного ею оксидативного напряжения, уравнивающегося возрастающим уровнем активности антиоксидантных систем организма. Лишь при формировании некой критической массы пыли с развитием критического уровня оксидативного напряжения, превышающего ёмкость антиоксидантных систем, состояние оксидативного напряжения перерастает в состояние оксидативного стресса, после которого, как после выстрела стартового пистолета, запускается трансформация клеточных стадий макрофагального воспаления в последнюю – склеротическую.

Наши данные подтверждают официальную точку зрения и представления Ю.А. Лоцилова (1995, 1998, 2007, 2008) о стадийности кониотического процесса. Обвальности появления рентгенологических

признаков пневмокониоза можно дать другое объяснение, о котором уже говорилось ранее.

Помимо образования соединительной ткани в местах скопления пыли имело место и диффузное развитие соединительной ткани вне зон отложения пыли, проявлявшееся коллагенизацией МАП, образованием интерстициальных зон склероза, развитием перибронхиального, периартериального и перивенулярного, а также плеврального склероза. Выраженность этого процесса в плевре, вокруг бронхов и сосудов указывает на развитие кониотического (антракосиликотического) процесса, а не на реактивное разрастание соединительной ткани. Особенно демонстративным было значительное утолщение плевры за счёт новообразования соединительной ткани, которое явно не соответствовало понятию реактивности. Таким образом, изученные нами случаи по степени выраженности склероза отвечали критерию пневмокониоза как специфического развития соединительной ткани лёгких при воздействии запыления.

В изученном материале были представлены бронхи всех калибров, что позволяло говорить об изменениях по всему бронхиальному дереву – от хрящевых бронхов до респираторных бронхиол. Морфологические изменения бронхов заключались в дис- и атрофии эпителия, потере складчатости слизистой оболочки, утолщении базальной мембраны и собственной пластинки, в гипертрофии гладкомышечных элементов, а также в развитии перибронхиального склероза. Наши данные согласуются с данными литературы, в том числе и относящейся к секционным наблюдениям, о сочетании в бронхах дистрофических, гипертрофических и склеротических процессов [Движков П.П. и соавт., 1960; Движков П.П., 1965; Молоканов К.П., 1968; Райхлин Н.Т. и соавт., 1970; Седов К.Р. и соавт., 1973; Суханов В.В. и соавт., 1981; Штукин Э., 1985; Донец И.К., 1986; Малашенко А.В., 2006].

В стенке бронхов не наблюдалось признаков банального воспаления, что говорило против первичной роли инфекции в генезе изменений бронхов, в противоположность официальной точке зрения о принадлежности хронического пылевого бронхита к группе ХНЗЛ – по прежней терминологии, или к ХОБЛ – по новой. Для последней именно нейтрофильное, а не макрофагальное воспаление, является специфическим признаком [Маянский Д.Н., 1991; Хронические обструктивные болезни лёгких, 1999; Хроническая обструктивная болезнь лёгких, 2004; Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2006 г.].

Атрофия слизистой оболочки бронхов, выраженные утолщение и склероз подлежащей базальной мембраны, а также отсутствие банального воспаления в стенке бронха позволили трактовать выявленные изменения, идентичные таковым при первично-атрофической бронхопатии по Г.И. Непомнящих (2005). Вполне очевидна условность понятия "первично": первично – по отношению к отсутствующей инфекции или к другим общеизвестным вредным факторам (термическому, химическому, токсическому и проч.). Но по отношению к поллютантам и к пыли – атрофическая бронхопатия, естественно, вторична.

При объяснении её причинности необходимо принять во внимание манифестно выраженную в бронхах всех калибров гипертрофию ГМК, не обнаруживающую, на первый взгляд, видимой причины. У работающих в условиях тяжелого физического труда не может быть бронхообструктивности – и её действительно нет по данным гистологического исследования, – которую некоторые авторы [Есипова И.К., Крючкова Г.С., 1975] рассматривали причиной гипертрофии ГМК терминальных бронхиол как компенсаторной реакции для усиления процесса выдоха. Факт гипертрофии ГМК стенок бронхов показывает реальность проблемы взаимоотношения воспаления с состоянием ГМК как

кардинальной, по А.Г. Чучалину, для современной пульмонологии [Чучалин А.Г., 2004]

Мы полагаем, что причинность развития и атрофической бронхопатии, и гипертрофии ГМК стенок бронхов заключена в измененных межтканевых взаимодействиях, понятных теперь в свете процесса ЭМТ. Первичный характер атрофии слизистой, выраженность продуктивно-склеротических изменений в стенке бронха и гипертрофия ГМК являются формой проявления видоизменённых в стенке бронхов стромально-паренхиматозных взаимодействий, при которых ГМК предстают как мезенхимальные элементы, способные к продукции коллагена. Трансформация нормальных стромально-мезенхимальных взаимодействий совершается под воздействием циркулирующих про- и противовоспалительных медиаторов межклеточных взаимодействий (цитокины и другие олигопептиды), образующихся в лёгочной ткани в результате персистирующего хронического макрофагального воспаления, каким является кониотический процесс.

С позиций нарушенных стромально-паренхиматозных взаимодействий можно объяснить эндотелиоз и гипертрофию ГМК артериальных сосудов, также совершающуюся как будто без видимой причины: никаких признаков нарушения гемодинамики в МКК, первичных относительно гипертрофии ГМК артерий, в группе шахтёров не существовало.

Не было получено доказательств трансбронхиального прохождения пыли – ни самостоятельного, ни в составе кониофагов. Тем не менее, в группе шахтёров выявлен выраженный перибронхиальный склероз и перибронхиально обнаруживались разных размеров очаги скопления пыли.

Развитие каждого из перечисленных процессов наблюдалось в бронхах любого диаметра, что указывало на одновременное поражение всего бронхиального дерева, а не на нисходящее его поражение, как это предполагается в профпатологической литературе. Гистологическим

данным соответствуют и результаты фибробронхоскопических исследований у значительного контингента шахтёров, проходящих в центре профпатологии г. Новокузнецка обследования на предмет ППОД. В доступных визуализации отделах бронхов развивается либо диффузная атрофия слизистой оболочки бронхов, либо очаговая, но никак не ограниченная уровнем какой-либо генерации бронхов. Поэтому, если протектирующая способность бронхов в отношении развития пневмокониоза и существует, то её следует искать не в степени дисперсности пылевых частиц и не в способности бронхов к их механическому удалению.

Мы полагаем, что её надо искать, равно как и объяснение обвальности развития рентген-манифестных проявлений пневмокониоза, в нарушении баланса оксидативного напряжения в респираторной лёгочной ткани и антиоксидантной защиты, в обеспечении которой в системе органов дыхания существенную роль играет эпителиальный слой бронхов, о чём уже говорилось ранее.

Результаты гистологического исследования указывают на одновременное развитие атрофической бронхопатии, гистологических признаков антракосиликоза и перемоделирования сосудов МКК, что свидетельствует о патогенетическом единстве пылевого бронхита и пневмокониоза. С позиций их патогенетического единства понятие "пылевой" тождественно понятию "кониотический". В случаях развития пневмокониоза хронический пылевой бронхит будет являться его бронхитическим проявлением; в случаях развития хронического пылевого бронхита без рентгенологических признаков пневмокониоза можно говорить о "пневмокониозе бронхов", как говорят, к примеру, о "лёгочном сердце" или "печёночной почке". То есть речь идёт о макрофагальном воспалении пылевой этиологии, протекающем в респираторной части лёгких, но манифестирующемся в бронхах: случаи гистологического существования пневмокониоза при отсутствии его рентгенологических

проявлений хорошо известны. Поэтому понятие "токсико-пылевой бронхит", в котором смешиваются два патогенеза – токсический и макрофагально-воспалительный, – является абракадаброй. Если же прилагательное "пылевой" использовать только для обозначения пыли как инертного носителя вредного фактора, то этим прилагательным лучше вообще не пользоваться, как не пользуются им для обозначения, к примеру, радиационной (а не радиационно-пылевой) пульмопатии.

Данные литературы и полученные патоморфологические данные заставляют усомниться в достаточной аргументированности современной классификации пылевой патологии органов дыхания, и уж тем более – в принадлежности её к ХОБЛ. Из-за отсутствия не только клеточных, но клинических и фибробронхоскопических признаков "ита", тождественности изменений в бронхах при воздействии фактора повышенной запыленности первично атрофической бронхопатии понятие "пылевой бронхит" совершенно не отражает реальных патоморфологических событий, представляющих собой видоизмененные проявления кониотического макрофагального воспаления на уровне бронхов. При воздействии фактора повышенной запыленности изолированного хронического пылевого (суб)атрофического бронхита, то есть изолированной атрофической бронхопатии, не может существовать. Диагностика изолированного хронического пылевого бронхита вызвана фрагментарным характером обследования работников, при котором игнорируется состояние сосудов МКК, не говоря уже о гистологическом состоянии лёгочной ткани. Кониотическая атрофическая бронхопатия является бронхитическим маркером пневмокониотического процесса. Сочетание её с гистологическими признаками пневмокониоза и/или с признаками поражения сосудов МКК – морфологическими признаками перемоделирования лёгочных артерий, повышением давления в системе лёгочной артерии, изменениями в правых отделах сердца – является

аргументированным основанием для диагностики пневмокониоза на стадии, остающейся ещё недоступной выявлению методами лучевой диагностики.

На основании изложенного можно сформулировать несколько выводов, имеющих практическое значение.

1. При воздействии угольно-породной пыли развитие выраженной генерализованной атрофии слизистой оболочки бронхов без признаков вирусно-бактериального её генеза и склеротические изменения в собственной пластинке соответствуют понятию атрофической бронхопатии, более адекватно отражающей характер изменений в бронхах, чем широко распространённое в профпатологии понятие "пылевой бронхит".

2. Эндотелиоз и гипертрофия гладкомышечных клеток лёгочных артерий являются одними из начальных проявлений кониотического процесса, создающими условия для повышения сопротивления в сосудах МКК и раннего повышения давления в лёгочной артерии. Поэтому обследование на предмет пылевой патологии органов дыхания должно обязательно включать изучение лёгочной гемодинамики и правых отделов сердца методом доплер-эхокардиографии.

3. Развитие в респираторной структуре лёгких макрофагального воспаления, гранулём, фиброза, поражения плевры, атрофической бронхопатии и гистологических проявлений перемоделирования стенки артерий МКК указывают на формирование антракосиликоза у шахтёров, считающихся практически здоровыми по результатам периодических медицинских осмотров, что свидетельствует о необходимости пересмотра критериев его клинической диагностики.

4. Сочетание атрофической бронхопатии с гистологическими признаками пневмокониоза и/или с признаками поражения сосудов МКК и правых отделов сердца – повышением давления в системе лёгочной

артерии, изменениями в правых отделах сердца или морфологическими признаками перемоделирования лёгочных артерий – является достаточным основанием для диагностики пневмокониоза на стадии, остающейся ещё недоступной выявлению методами лучевой диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методологические установки пульмонологии и профпатологии игнорируют систему лёгочной гемодинамики как равноправного с бронхами и респираторными лёгочными структурами участника бронхолёгочного патологического процесса, не говоря уже о возможности паритетной патогенетической причастности к этой патологии других систем организма. Обозначенная ситуация свидетельствует о сохранности в пульмонологии органо-локалистического подхода в трактовке сущности заболеваний системы органов дыхания, подхода с зауженным пониманием даже самого принципа органности. В профпатологии ортодоксальность такого подхода доведена до крайности, поскольку за скобки пневмокониотического процесса выносятся также и бронхи. Следует заметить, что исторически пульмонология в целом лишь относительно недавно, где-то с середины минувшего столетия, признала статус бронхов как равноценного с респираторными лёгочными структурами участника заболевания системы органов дыхания. Это обстоятельство объясняет, но не оправдывает, сохранность в пульмонологии органо-локалистического подхода в оценке сути бронхо-лёгочных заболеваний, ущербность которого была осознана научной медициной уже в начале XX столетия.

Не менее ущербным является и этиологический принцип формирования представления о хронических неспецифических заболеваниях лёгких и хронической пневмонии, явившийся отзвуком пережитого в период расцвета бактериологии иллюзорного понимания причинности как единственности. Эти представления тоже проявили свою методологическую несостоятельность к началу XX века.

Как писал в 1925 году Ф. Зауербрух, один из основоположников грудной хирургии, "...два больших переворота последнего пятидесятилетия, которые совершила патологическая анатомия и бактериологическое толкование болезней, привели нас, несмотря на блестящие завоевания и успехи, в тупик". К этому же периоду распутья в медицине относятся сло-

ва С.П. Фёдорова: "... впереди блещут биологические проблемы, чувствуется, что надо идти туда, что этот путь выведет нас, вероятно, на большую дорогу. Но как идти по этому пути?". Д.Д. Плетнёву в 1934 году будущее медицины виделось в синтетическом понимании сущности патологических процессов и в создании синтетической медицины без обозначения им конкретных составляющих этого синтеза и его теоретической платформы [Плетнёв Д.Д., 1989].

Таким образом, философская обеспокоенность научной медицины, адекватно оценившей место и органо-локалистического, и этиологического подходов в создании общей теории медицины, обозначилась фактически с первых десятилетий минувшего столетия. Что уж тогда говорить о последствиях теоретических построений в профпатологии и общей пульмонологии, опирающихся на уже отжившие представления. Только перечёркивать в медицине морфологический принцип гнозии, создавший современное её здание, заменять его социальным, функциональным подходом и рождать концепции ХОБЛ.

Кризис мировоззренческих представлений в медицине о сущности патологического процесса сохраняется уже на протяжении столетия. О нём писал в 1962 году И.В. Давыдовский, тогда оставшийся неслышанным [Давыдовский И.В., 1962]. Этот кризис сохраняется и в настоящее время. По Е.Д. Свердлову, "в начале эры молекулярных подходов к исследованию жизнедеятельности многих крупных ученых беспокоило, что биологическая наука, фокусируясь на отдельных частях живых систем в надежде на то, что их знание позволит понять организацию и принципы существования живых организмов, рано или поздно зайдет в тупик. Развитие фундаментальных молекулярных наук показывает, что, развивая редукционистские подходы (resp – понимание живых систем на основе анализа их составных частей), сегодня они действительно находятся в кризисном состоянии" [Свердлов Е.Д., 2010]. И он же далее: "...завышенные ожидания радикальной революции в области фундаментальных биологических

наук и в прикладных областях, в частности в практической медицине, в связи с развитием высокоэффективных технологий исследования молекулярной организации клетки, не оправдываются. Они приводят к накоплению громадного количества данных без их функциональной трактовки; ...приходит понимание того, что мы также медленно и мучительно движемся по пути прогресса в области медицины, особенно когда дело касается распространенных заболеваний; ...мы сделали ошибку, уравнив сбор информации с пониманием; ...объём информации достиг того критического уровня, когда необходимо не просто осмысление, а необходим пересмотр философских концепций, на которые опираются попытки понять принцип организации живых систем с молекулярных позиций".

Пессимистической выглядит оценка Г.Н. Крыжановским состояния методологии в патофизиологии – одном из краеугольных камней теоретической медицины и общей патологии [Крыжановский Г.Н., 2002]: "...ни одна из обобщающих медико-биологической концепций и новых научных направлений – гуморальная и клеточная патология; нервизм; учение о реактивности, о конституциях, о болезни, о стрессе; современная общая патология; дисрегуляторная патология как патобиологическая категория – не могут претендовать на общую, единую теорию медицины. В своё время на роль всеобъемлющей теории претендовали диалектика и диалектический материализм, но именно вследствие всеобщности, не говоря уже об истинности их положений, они не стали и не могли стать руководством к действию. Диалектический материализм не является инструментом для исследований и созидания ни в биологии, ни в социальной сфере".

Таким образом, сейчас, как во времена и Ф. Зауэрбруха, и С.П. Фёдорова, и Д.Д. Плетнёва, и И.В. Давыдовского, можно констатировать отсутствие надежных фундаментальных теоретических основ медицины, философское её выгорание. Это в равной степени относится как к отечественной медицине с её исторической приверженностью к целостному, синтетическому (холестическому) складу мышления, так и к западноевро-

пейской медицине с её также исторически сложившимся предпочтением аналитического, частного (редукционистского) принципа мышления. Если зарубежная медицина и лидирует, то не из-за обширных знаний и оригинальных идей, а благодаря обладанию достаточной научно-технической базой и высокими технологиями.

Е.Д. Свердлов говорит о накоплении в фундаментальных разделах биологии и прикладных науках именно информации, а не знаний потому, что накопление сведений на молекулярном, биохимическом и генетическом уровнях шло в жанре "махрового" позитивизма, довольствующегося только и исключительно фактами, а не сущностями, считающего постижение деталей и механизма их взаимодействия более актуальным, чем понимание целостных смыслов.

Становление медицины как науки в XVIII-XIX вв. обеспечивалось тесной связью её с биологией и естествознанием, способствовавшей освоению ею материализма и диалектики, а также использованию полученных естественными науками знаний о природе, в основном физической и химической модальностей. На волне естественнонаучного мировоззрения медицина прошла этап органопатологии и "анатомического мышления" (Д.Б. Морганьи; Р. Вирхов); утвердилась в понимании необходимости для неё экспериментальной, нормальной и патологической физиологий (К. Бернар, В.В. Пашутин, И.П. Павлов); пережила период бактериологии и микробиологии, обнаживших ортодоксальность понимания причины и как отдельности, единственности, и как совокупности равновеликих факторов (кондиционализм).

Но эволюционное учение, постепенно становившееся стержнем биологии, осталось невостребованным как отечественной, так и зарубежной медициной, в связи с чем с началом XX в. значительные успехи медицины в области практики, обусловленные технологическим прогрессом, сопровождались пренебрежением биологическими аспектами познания, методологическим выгоранием и притязаниями других наук и мировоз-

зренческих концепций на философскую сущность медицины. Но если медицина является всё же ветвью естествознания и биологии, в чём не приходится сомневаться, и если биология по Т. Добжанскому (Ф.Г. Добжанскому) – одному из основоположников теории синтетической эволюции – неотделима от концепции биологической эволюции, то по законам даже формальной логики эволюционное учение должно быть теоретическим стержнем и медицины.

По В.П. Пузырёву современный период изучения болезней представляется перспективным лишь при единовременном учёте вариабельности фенотипических, генотипических и онтогенетических параметров [Пузырёв В.П., 2004, 2011]. Трудность подобного изучения заключается, по А.С. Серебровскому в, "бесконечно-конечном противоречии", "...в том, что в то время как геном ограничен приблизительно 3 млрд. пар оснований у человека, феном — нет: его предел зависит от того, как далеко мы хотим двигаться" [Серебровский А.С., 1973]. Причём именно фенотипирование, а не генотипирование представляет барьер к исследованию феномо-геномных отношений [Cambien F., 2004; Venter J. C., 2010]. Вот почему после завершения проекта "Геном человека" появился проект "Феном человека" [Freimer N., Sabatti Ch., 2003]. Поэтому, как полагает В.П. Пузырёв, "...очевидна необходимость в феномных проектах по-прежнему поддерживать клиническую традицию – тщательное описание клинического фенотипа и формулировки диагноза в соответствии со стандартными консенсусными классификаторами" [Пузырёв В.П., 2004].

Но клинические фенотипы и формулировки диагнозов были сформированы классической медициной без использования исторического метода. Тем не менее, поскольку биология и медицина имеют общий "гистогенез", почему врачи прошлого были ещё и естествоиспытателями, эволюционная идея всё же проникала в медицину. Как писал Л.А. Орбели, "...ещё задолго до возникновения учения Дарвина в клинической медицине имелась тенденция объяснять некоторые симптомы заболевания с точки зрения

эволюции, с точки зрения процесса развития, то есть рассматривать некоторые симптомы как отражение пройденного эволюционного пути". И далее он же: "...мы находим на каждом шагу подтверждение того факта, что очень многие патологические процессы представляют собой до известной степени отражение пути, который прошёл организм в процессе эволюции" [Орбели Л.А., 1961].

Идея преемственности развития органического мира, с неизбежным при ней возвращением (*resp* – повторением, рекапитуляцией) потомками структурных и функциональных черт организации своих предков афористически была выражена в биогенетическом законе Э. Геккеля "Онтогенез повторяет филогенез".

Как примеры трактовки сущности патологических процессов через призму биогенетического закона можно привести оценку М.И. Аствацатуровым симптоматологии нервных заболеваний, например, проявлений орального автоматизма; собственные данные Л.А. Орбели о повторении организмом при патологии путей развития его филогенетических предков; объяснение В.А. Неговским закономерностей угасания и восстановления функций организма с позиций их эволюционного возраста; возникновение по Г.Н. Крыжановскому патологических функциональных систем через растормаживание и дезинтеграцию функциональных систем при дерепрессии соответствующих звеньев генетического аппарата; трактовку В.А. Геодакяном сущностей аномалий развития, рака, возрастной специфики нозологий и причинности половых различий в их частотах с позиций эволюционной теории пола, правил онтогенетического и филогенетического диморфизма; трактовку А.П. Авцыным и А.А. Жаворонковым сущности изменений костной ткани при хронической фтористой интоксикации (флюорозе) как "спонгиозации компакты" [Аствацатуров М.И., 1938; Орбели Л.А. 1961; Неговский В.А., 1954; Крыжановский Г.Н., 1978; Геодакян В. А., 1991; Авцын А.П., Жаворонков А.А., 1981].

Мы полагаем, что биологическая сущность феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации (трансдифференцировки, перехода) при идиопатических интерстициальных пневмониях [Selman M. et al., 2001; F. Strutz, 2008; Guarino M. et al., 2009; Corvol H. et al., 2009; Königshoff M. et al., 2009; Коган Е.А. и соавт., 2009; Моногарова Н.Е., Василенко И.В., 2010] также может быть охарактеризована как рекапитуляция. Реверсия фенотипа эпителиев в тип мезенхимальных клеток, заключающаяся в модификации цитоскелета с появлением у клетки подвижности и миграционной способности, изменении типа межклеточных контактов с возникновением большей клеточной обособленности, появлении поверхностных маркеров фибробластической ориентации и секреторной способности к продуцированию менее зрелых компонентов внеклеточного матрикса соответствует понятию рекапитуляции, возвращению клеточного типа на менее дифференцированный уровень организации, пройденный (уровень) уже в период эмбрионального развития.

С ещё большей наглядностью рекапитуляционная сущность ЭМТ проступает в процессе злокачественного перерождения клеток и их инвазивности. Изучение жизнедеятельности стволовых клеток, подчиняющейся закономерностям ЭМТ, позволило выявить сходство ЭМТ при развитии эмбриона с развитием опухолей и их метастазированием, что дало основания рассматривать дедифференцировку клеток при опухолевой прогрессии как эпителиально-мезенхимальную трансформацию, нарушающую межклеточные контакты и придающую клеткам способность двигаться поодиночке. Обычно, чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем чаще она распространяется как индивидуально мигрирующие клетки [Rovsivatz E. et al., 2002; Thiery J.P., 2002; Guaita S. et al., 2002; Kang Y., Massague J., 2004; Рубцова С.Н., 2005; Christiansen J.J., Rajasekaran A.K., 2006; Weinberg R.A., 2008; Васильев Ю.М., 2008; DeWever O. et al., 2008; Chowdhury S., Choueiri. T.K., 2009; Кудряшов А.Г. и соавт., 2011; Василенко И.В. и соавт., 2012]. Около 90% злокачественных опухолей

имеют мезенхимальный гистогенез, причем это относится к опухолям, развивающимся из тканей как эмбриональных, так и зрелых. Сходство стволовых клеток со злокачественными в отношении малой зависимости от микроокружения, выраженной миграционной и инвазивной способности, резистентности к апоптозу, полипотентности, иммуносупрессорной активности, стимуляции ангиогенеза дало повод рассматривать эмбриональное развитие стволовых клеток как модель развития клеток злокачественных опухолей и использовать стволовые клетки для изучения перерождения и распространения раковых клеток, и наоборот.

Таким образом, представления об ЭМТ явились не только отражением методических достижений в молекулярной детализации механизмов эпителиально-мезенхимальных взаимодействий, но и выражением подчиненности этих взаимодействий эволюционным закономерностям цито- и гистогенеза. ЭМТ в клинических случаях броуновскую сутолку биохимических и молекулярных медиаторов межклеточных взаимодействий выстраивает в исторически объяснимую последовательность.

Из разделов внутренней медицины пульмонология первой откликнулась на представления об ЭМТ, и, можно полагать, не случайно. И общей, и профпатологической пульмонологии было свойственно обострённое восприятие пневмосклеротического процесса, не в пример пониманию нефро- или кардиосклероза как банального исхода патологии почек и миокарда. Предчувствие патогенетической неоднородности склерозирующего процесса в лёгких проявилось в профпатологии в вычленении пневмокониоза с самого начала его изучения из группы пневмосклерозов, а в общей пульмонологии – в 30-летнем признании пневмосклероза как динамического процесса и как синонима бронхолёгочной патологии. П.П. Движков и ряд других исследователей отрицали воспалительный характер силикотического процесса и рассматривали его как первичный реактивный склероз. И.К. Есипова, приступая к описанию пневмосклероза в монографии "Легкое в патологии" (1975), сразу уточнилась, что ею "...описывается

пневмосклероз, возникающий в результате воспалительных процессов в лёгких, за исключением пневмокониозов, которые в монографии не обсуждаются". Mosinger M. (1957), Mosinger M., Fiorentini H. Gross A et al. (1961) говорили о силикозе как о "склерозирующем мезенхиматозе". Так что возможность невоспалительного генеза пневмосклероза с причастностью к его генезу мезенхимальных элементов, доказанная теперь феноменом ЭМТ, была предсказана много лет назад.

Причастность мезенхимы к развитию пневмосклероза объясняется гистогенезом лёгких, содержащим убедительные доказательства двойного их происхождения: центробежного – из энтодермы головной кишки, формирующей выросты эпителиальных ветвлений воздухопроводящих путей вплоть до дистальных их отделов и железы; и центростремительного – из плевроспланхической мезенхимы, формирующей не только самую паренхиму лёгкого, но и все остальные элементы воздухопроводящих путей – хрящевой остова, мускульную оболочку. При этом зачаток лёгочного эпителия не может дать ни новых бронхиальных ветвей, ни дифференцироваться, если он не связан с мезенхимой. То есть он развивается под индуцирующим воздействием мезенхимы, которая контролирует цитологическую дифференцировку эпителия как воздухоносных путей, так и респираторной выстилки. По мере развития первичные бронхи вместе с окружающей их мезенхимой и покрывающей последнюю спланхномезодермой врастают в полость целома. В месте врастания образуются плевральные полости, мезотелиальный слой которой образуется также из спланхномезодермы [Жеденов В.Н., 1961; Антипчук Ю.П., Соболева А.Д., 1976].

По мнению В.Н. Жеденова выделять из двух направлений развития лёгких какое-то одно в качестве главенствующего представляется неверным. Но по степени развития этих видов соединительной ткани лёгкие в морфологической литературе делятся всё же на два типа: альвеолярный (лёгкий) – с развитой крупной альвеолярной частью, придающей лёгким

относительно бóльшую дыхательную поверхность, и интерстициальный (тяжёлый) – с относительно бóльшим разрастанием стромы лёгких и относительно меньшим развитием альвеолярной части и дыхательной поверхности. И.К. Есипова рассматривала особенности развития постпневмонического пневмосклероза с позиций существования в лёгких двух видов соединительной ткани: фиброзной, представленной в междольковых, межсегментарных и междольковых прослойках, которая тесно связана с плеврой и рыхлой клетчаткой ворот легких, то есть располагающейся по ходу центростремительного пути развития легочной ткани; и дефинитивно-ретикулярной, представленной преимущественно в стенках альвеол, бронхиол, мелких бронхов и слизистой оболочке крупных бронхов, то есть расположенной по ходу центробежного направления развития лёгких. Вполне понятно, что гетерогенность структурно-гистохимической зрелости соединительной ткани, проступающая в макроскопической организации различных отделов лёгочной ткани, в условиях патологии проявит себя и патоморфологически. Примером может служить приводимая выше трактовка природы интерстициальных заболеваний лёгких в свете данных развития при них ЭМТ.

Из сказанного можно заключить, во-первых, что при изучении феномно-геномных отношений оценка содержания клинического (патологического) явления может представлять собой эквивалент исторических закономерностей развития тех проявлений жизнедеятельности, в рамках которых находится проявление рассматриваемого фенотипа. Им, вероятно, не обязательно должен быть только целостный организм.

Во-вторых, сущность ряда клинических проявлений может быть понята с позиций биогенетического закона, а рекапитуляция является одним из типовых общепатологических процессов. К настоящему времени факты в пользу того, что не только онтогенез, но и патогенез повторяет филогенез, слишком очевидны, чтобы от них можно было просто отмахнуться...

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях // Респираторная медицина. Руководство. Том 2. / Под ред. А.Г. Чучалина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 177-196.
2. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 90-101.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. – Новосибирск: Наука, 1981. – 334 с.
4. Акопян О.А., Ерамян С.Г. Состояние бронхиальной проходимости у рабочих пылевых профессий. // Материалы научной конференции Института гигиены труда и профзаболеваний – Ереван, 1961. – С. 17-18.
5. Аманбекова А.У., Ибраев С.А. Диагностические критерии легочной гипертензии у больных с хроническим пылевым бронхитом // Мед. труда и пром. экология. – 2003. – № 10. – С. 20-23.
6. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е., Масенко В.П., Наконечников С.Н. Уровень некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дефектом межпредсердной перегородки, оперированных в возрасте старше 25 лет // Кардиология. – 2001. – № 8. – С. 38-42.
7. Антипчук Ю.П., Соболева А.Д. Эволюция респираторных систем. – Новосибирск: Наука, 1976. – 208 с.
8. Ардаматский Н.А. Хроническое неспецифическое заболевание лёгких как нозологическая единица // Терапевтический архив. – 1991. – № 12. – С. 128-130.
9. Аствацатуров М.И. Учебник нервных болезней. – М., 1938. – 486 с.
10. Ахметжанова Б.Т., Песков В.Н., Базелюк Л.Т. Патоморфологические исследования лёгких, печени и почек у экспериментальных животных при совместном воздействии угольно-породной пыли и физической нагрузке // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – №4. – С. 42-45.
11. Ашбель С.И., Пенкнович А.А., Покровская Э.А. Кониогенные бронхиты // Тер. арх. – 1972. – № 4. – С. 48-53.
12. Ашбель С.И., Якуб И.П., Покровская Э.А. О пылевых бронхитах как одной из форм пневмокониозов // Гиг. труда. – 1967. – № 6. – С. 92.
13. Ашбель С.И. О взаимосвязи пневмокониозов и хронического пылевого бронхита // Гиг. труда. – 1972. – № 5. – С. 1-6.
14. Бабанов С.А. Функциональные особенности внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы при воздействии фиброгенных аэрозолей // Мед. труда и пром. экология. – 2007. – № 7. – С. 6-14.
15. Бабушкина Л.Г. Влияние длительного кормления крыс различными жирами на развитие соединительной ткани в лёгких и печени при экспериментальном силикозе // Гигиена и санитария. – 1974. – №7. – С. 28-33.
16. Бабушкина Л.Г., Кацнельсон Б.А., Кислицина Н.С. О воздействии антиоксидантов на нарушение липидного обмена и фиброгенез в легочной ткани при экспериментальном силикозе // Вопросы медицинской химии. – 1981. – №4. – С.466-469.
17. Базелюк Л.Т. Метаболическая активность клеток кроветворной системы крыс при воздействии угольно-породной пыли и физической нагрузки // Токсик. вестник. – 2008. – №1. – С.25-28.

18. Басанец А.В. Компьютерная томография высокого разрешения для диагностики ранних стадий пневмокониоза от воздействия угольной пыли // Мед. труда и пром. экология. – 2007. – № 4. – С. 22-30.
19. Бахирева И.Д., Вагина Е.Р., Ганюшкина С.М., Бунимович Г.И. Клинико-функциональная характеристика асбестоза стадии 0-I // Профессиональные болезни пылевой этиологии. Вып. VI.: Сб. научных трудов. – М., 1989. – С. 26-30.
20. Бачинский О.Н., Прибылов С.А., Бабкина В.И., Корнев А.В., Никулочкина Л.И., Племенова Е.Ю. Воспалительный статус при ХОБЛ профессионального и непрофессионального генеза и в группах риска пылевой патологии // Материалы VII Всероссийского конгресса "Профессия и здоровье". Москва, 25-27 ноября 2008 года. – Москва: Графикон, 2008. – С. 260-262.
21. Белова Н.В., Лихачева Е.И., Вагина Е.Р., Ярина А.Л. Пылевая патология у рабочих, занятых в производстве порошковой продукции из алюминия // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. научных трудов. – М., 1991. – С. 63-68.
22. Бобров С.В., Кузнецова Г.В., Люлина Н.В., Железняк М.С. Факторы риска и реабилитация рабочих с хронической обструктивной болезнью лёгких в условиях крупного промышленного предприятия // Мед. труда и пром. экология. – 2008. – № 11. – С. 11-15.
23. Бородина М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В. и др. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни лёгких // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 120-124.
24. Бронхология / Под ред. Г.И. Лукомского, М.Л. Шулутко, М.Г. Виннера и А.С. Сметнева. – М.: М., 1973. – 360 с.
25. Вагина Е.Р., Лихачева Е.И. Некоторые механизмы генеза вентиляционных и гемодинамических нарушений при асбестозе и талькозе // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сборник научных трудов. – М.: НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, 1986. – С. 37-41.
26. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Запорожченко Н.В., Щукина Е.В. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии // Патологія (Україна). – 2009. – Т. 6. – № 2. – С. 4-10.
27. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Кудряшов А.Г., Гульков Ю.К., Малашкевич А.С., Сургай Н.Н. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения // Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология (Украина). – 2012. – № 5 (1).
28. Васильев Ю.М. Перестройки молекулярной морфологии эпителиальных и соединительнотканых клеток в нормальных морфогенезах и при канцерогенезе // Биохимия. – 2008. – Т. 73. – № 5. – С. 656-660.
29. Васильева О.С. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и профессиональные факторы. – Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 5-11.
30. Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А. Проблема пылевых бронхитов // Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А. // Этиология и патогенез силикоза. – М.: Медицина, 1964. – 149-153 с.
31. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 10-18.
32. Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А. Этиология и патогенез силикоза. – М.: Медицина, 1964. – 180 с.
33. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов // Мед. труда и пром. экология. – 2003. – № 7. – С. 8-13.

34. Вигдорчик Н.А. Силикоз (этиология, патогенез, клиника, терапия и профилактика). – Л.: Издание ЛНИИ ГТ и ПЗ МЗ СССР, 1948. – 64 с.
35. Волкова Л.И. Штейнгардт Ю.Н. Легочная гипертензия при хроническом бронхите (патофизиология, диагностика, лечение и профилактика). – Томск.: Изд-во Томского университета, 1992. – 198 с.
36. Вострикова Е.А., Багнова Л.О., Кузнецова О.В., Ветлугаева И.Т., Першин А.Н., Разумов А.С., Масенко Я.Л. Распространенность хронической обструктивной болезни лёгких у работников химического производства // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – № 9. – С. 13-16.
37. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение в отношении к проблеме рака. – М.-Л.: Медгиз, 1939. – 129 с.
38. Геодакян В. А. Эволюционная теория пола // Природа. – 1991. – № 8. – С. 60-69.
39. Глазистов А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А. Хронический пылевой бронхит, бронхит токсико-химической этиологии и хроническая обструктивная болезнь лёгких. Существует ли патогенетическая общность? // Материалы VII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». Москва, 25-27 ноября 2008 года. – Москва: Графикон, 2008. – С. 267-271.
40. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2006 г. / Пер. с англ. – Москва: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 96 с.
41. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 176 с.
42. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. II. Болезни систем и органов. Третье издание, переработанное и дополненное. М.: Медгиз, 1958. – 692 с.
43. Движков П.П. Пневмокониозы. – М.: М., 1965 – 424 с.
44. Движков П.П., Евгенова М.В., Каплан Ю.Д., Козлов Л.А., Марцинковский Б.И., Молоканов К.П., Морозов А.Л. Профессиональные болезни, вызванные действием пыли // Профессиональные болезни. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Летавета, П.П. Движкова, Б.И. Марцинковского, А.Л. Морозова, Н.П. Разумова – М.: Медгиз, 1957. – 16-98 с.
45. Движков П.П., Евгенова М.В., Козлов Л.А., Марцинковский Б.И., Молоканов К.П., Сенкевич Н.А. Профессиональные болезни, вызванные действием пыли // Профессиональные болезни. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Летавета, К.П. Молоканова, П.П. Движкова, Э.А. Дрогичевой, А.М. Рашевской – М.: Медгиз., 1964. – 362-503 с.
46. Движков П.П., Евгенова М.В., Козлов Л.А., Марцинковский Б.И., Молоканов К.П., Сенкевич Н.А. Пылевые бронхиты // Профессиональные болезни. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Летавета, К.П. Молоканова, П.П. Движкова, Э.А. Дрогичевой, А.М. Рашевской – М.: Медгиз., 1964. – С. 490-496.
47. Движков П.П., Эльяшев Л.И. Начальные изменения в лёгких людей под влиянием пыли, содержащей двуокись кремния // Гиг. труда. – 1960. – № 8. – С.17-23.
48. Донец И.К. Влияние пылевой нагрузки на развитие пневмокониоза у проходчиков угольных шахт Донбасса // Гиг. труда. – 1986. – № 2. – С.10-12.
49. Еловская Л.Т. Модели экспериментального пневмокониоза и пылевого бронхита при ингаляционном воздействии // Гигиена и санитария. – 1986. – № 6. – С.19-22.
50. Еселевич С.А., Разумов В.В. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита // Мед. труда и пром. экология. – 2007. – № 7. – С. 28-33.
51. Есипова И.К. Бронхит и бронхиолит // Легкое в патологии. Часть первая / Под ред. И.К.Есиповой. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 27-40.

52. Есипова И.К., Крючкова Г.С. Гипертония малого круга кровообращения // Легкое в патологии. Часть вторая / Отв. ред. И.К. Есипова. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 132-166.
53. Есипова И.К., Крючкова Г.С. Гипертония малого круга кровообращения // Легкое в патологии. Часть вторая / Отв. ред. И.К. Есипова. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 132-166.
54. Жеденов В.Н. Лёгкие и сердце животных и человека (в естественно-историческом развитии). Издание второе, переработанное и дополненное. – М.: Высшая школа, 1961. – 480 с.
55. Заболотникова О.Д. Роль ультразвуковых исследований в диагностике прогноза и экспертизе профессиональной патологии // Мед. труда и пром. экология. – 2003. – № 1. – С. 35-37.
56. Заварзин А.А. Ретикулоэндотелиальная система и теория "активной мезенхимы": Избр. труды. Т.4. – М.: Медицина, 1953. – С. 429-452.
57. Зерцалова В.И., Полагушина А.И. Пылевой бронхит // Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н.Ф.Измерова. – М.: М., 1983. – С. 112-132.
58. Зислин Д.М. Основные итоги изучения клиники силикоза в меднорудной промышленности // Вопросы гигиены труда, профпатологии и промышленной токсикологии. Т.2. – Свердловск, 1958. – С. 301-326.
59. Зислин Д.М. Основные итоги изучения клиники силикоза в меднорудной промышленности // Вопросы гигиены труда, профпатологии и промышленной токсикологии. Т.2. – Свердловск, 1956. – С. 301-326.
60. Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А. О нозологической самостоятельности хронического пылевого бронхита, как профессионального заболевания (по поводу одной дискуссии) // Гиг. труда. – 1973. – № 12. – С. 55-56.
61. Зислин Д.М., Кацнельсон Б.А. О проблеме хронического пылевого бронхита // Гиг. труда. – 1972. – № 4. – С. 22-25.
62. Злыдников Д.М. Хронические пневмонии. – Л.: Медицина, 1969. – 328 с.
63. Ибраев С.А., Байманова А.М. Фосфоинозитивный спектр легочной ткани и плазмы крови при экспериментальном антракосиликозе // Теория и практика клинической лабораторной диагностики. Материалы научной конференции. – Новокузнецк, 1998. – С. 36-39.
64. Ибраев С.А., Медведев В.И., Койгельдинова Ш.С. Структурно-функциональное состояние лёгких и миокарда у экспериментальных животных при хроническом воздействии угольно-породной пыли // Медицина труда и пром. экология. – 2006. – № 3. – С. 34-39.
65. Ибраева Л.К. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у экспериментальных животных при ингаляционном воздействии кварцевой пыли и применение специализированного продукта «Адапт-Ланг» // Наука и здравоохранение. – 2005. – № 1. – С. 52-54.
66. Иванова И.С., Зерцалова В.И., Палагушина А.И. К вопросу о клинической группировке пылевого бронхита и принципах построения диагноза при этом заболевании // Гиг. труда. – 1979. – № 5. – С. 14-19.
67. Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишникова В.В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов // Мед. труда и пром. экология. – 2000. – № 6. – С. 1-6.
68. Интерстициальные заболевания лёгких. Руководство для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – Нормиздат: Санкт-Петербург, 2005. – 560 с.

69. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология транскапиллярного обмена. – М.: Медицина, 1975. – 238 с.
70. Казначеев В.П., Непомнящих Г.И. Мысли о проблемах общей патологии на рубеже XXI века. – Препринт. – Новосибирск, 2000. – 48 с.
71. Казначеев В.П., Субботин М.Я. Этюды к теории общей патологии. – Новосибирск, 1971. – 230 с.
72. Кароли Н.А., Ребров А.П. Вазорегулирующая функция эндотелия и легочная гемодинамика у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 1-4 ноября 2000 г. / Приложение 2000. – 2000. – Публикация № 479. – С. 132.
73. Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 56-62.
74. Кацнельсон Б.А., Бабушкина Л.Г., Величковский Б.Т. Изменение суммарного содержания липидов в лёгких крыс при экспериментальном силикозе // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1964. – № 6. – С. 49-54.
75. Кипиани С.П., Саакадзе В.П., Гобринидзе Л.М. О профессиональных бронхитах пылевой этиологии // Гиг. труда. – 1972. – № 4. – С. 18-21.
76. Классификация пневмокониозов. Методические указания № 95/235. – Москва, 1996. – 27 с.
77. Клеточная биология лёгких в норме и при патологии / Под ред. проф. В.В. Ерохина, проф. Л.К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
78. Коваленко В.Л., Кононов А.В., Казачов Е.Л., Полосухин В.В. Хронический бронхит. Патогенез, диагностика, клинико-анатомическая характеристика. – Новосибирск: Издательство СО РАМН, 1998. – 334 с.
79. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита // Арх. пат.— 2009. – Т. 71. – № 1. – С. 12-18.
80. Кодолова И.М. Изменения в стенках бронхов и окружающей лёгочной ткани при хронических бронхитах – Автореф... дисс. к. м. н. – М., 1949.
81. Койгельдинова Ш.С. Особенности морфологических изменений легочной ткани у экспериментальных животных на ранних стадиях адаптации к воздействию угольно-породной пыли // Мед. труда и пром. экология. – 2006. – № 3. – С. 64-69.
82. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении. – Омск, 1993. – 320 с.
83. Кончаловская Н.М., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Современное состояние вопроса о хроническом бронхите у рабочих пылевых производств // Гиг. труда. – 1972. – № 4. – С. 15-18.
84. Косарев В.В. Пылевое легкое, или пылевая болезнь лёгких (к дискуссии о хронической пылевой болезни лёгких). // Гиг. труда. – 1989. – № 9. – С. 34-36.
85. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т. Ультраструктурные особенности аэрогематического барьера при развитии пневмокониоза // Пульмонология. – 2008. – № 6. – С. 77-79.
86. Крыжановский Г.Н. Растормаживание и дезинтеграция систем в патологии // Архив патологии. – 1978. – № 1. – С. 3-13.
87. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология // Пат. физиол. и exper. терапия. – 2002. – № 3. – С. 2-19.

88. Кудряшов А.Г., Василенко И.В., Малашкевич А.С. Морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в карциномах почки и их связь с клиническим течением опухоли // Украинський Журнал Хірургії. – 2011. – № 6 (15). – С. 147-154.
89. Ластков Д.О., Николенко В.Ю., Ласткова Н.Д., Николенко А.В. Оценка профессионального риска при комбинированном действии физических факторов на горнорабочих угольных шахт // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профессиональные интоксикации: гигиенические, клинические и экспериментальные исследования». – Ангарск, 2009. – С.47-53.
90. Легкое в патологии. Часть вторая / Отв. ред. И.К. Есипова. – Новосибирск: Наука, 1975. – 248 с.
91. Легкое в патологии. Часть первая / Отв. ред. И.К. Есипова. – Новосибирск: Наука, 1975. – 312 с.
92. Лихачева Е.И., Вагина Е.Р., Халевина С.Н. Хроническое легочное сердце при токсико-пылевых бронхитах // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. – М.: НИИ гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана, 1990. – С.56-64.
93. Лоцилов Ю.А. Клиническая морфология пневмокониоза // Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика / Под ред. Б.А. Кацнельсона, О.Г. Алексеевой. – Екатеринбург, 1995. – С. 197-209.
94. Лоцилов Ю.А. Особенности морфогенеза пневмокониозов //Мед. труда и пром. экология. – 1998. – № 5. – С. 41-42.
95. Лоцилов Ю.А. Патологическая анатомия пневмокониоза // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 117-119.
96. Лоцилов Ю.А. Современные методы клинической морфологии в профессиональной пульмонологии //Мед. труда и пром. экология. – 2008. – № 9. – С. 1-5.
97. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Винер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. – М., Медицина, 1982. – 400 с.
98. Мазитова Н.Н., Хайрутдинова Р.Н. Вопросы организации ранней диагностики и профилактики ХОБЛ на крупном литейном производстве // Материалы II Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Ростов-на-Дону: Полиграфист, 2006. – С. 70-71 с.
99. Малашенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии лёгких // Мед. труда и пром. экология. – 2006. – № 1. – С. 22-26.
100. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: М., 1991. – 272 с.
101. Метляева Н.А. Клинико-функциональная диагностика легочной гипертензии и легочного сердца при хроническом легочном бериллиозе и плутониевом пневмосклерозе // Мед. труда и пром. экология. – 2004. – № 3. – С 20-25.
102. Механизмы формирования воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. – Санкт-Петербург: Нормиздат, 1998. – 688 с.
103. Милишникова В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите // Мед. труда и пром. экология. – 2004. – № 1. – С. 16-21.
104. Милишникова В.В., Иванова И.С. Бронхит пылевой этиологии // Профессиональные заболевания. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – Т.2. – С. 107-130.

105. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей / Пер. с англ. – М.: Бином-Пресс, 2003. – 272 с.
106. Монаенкова А.М. Пневмокониозы // Профессиональные заболевания. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – Т.2. – С. 19-101.
107. Моногарова Н.Е., Василенко И.В. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии) // Патология (Украина). – 2010. – Т. 7. – № 1. – С. 80-83.
108. Неговский В.А. Патофизиология и терапия агонии и клинической смерти. – М.: Медгиз, 1954. – 256 с.
109. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л., Черняк А.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Быканова А.В., Тарасенко И.Ю.. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии // Респираторная медицина. – 2007. – № 1. – 37-40.
110. Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В., Самсонова М.В., Тарасенко И.Ю., Быканова А.В., Науменко Ж.К. Морфофункциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ // Пульмонология. – 2006. – № 4. – 21-25.
111. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в лёгких. – Москва: Издательство РАМН, 2005. – 384 с.
112. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфология и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических воспалительных процессов в лёгких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – 7-16.
113. Непомнящих Г.И. Количественный тканевой и ультраструктурный анализ бронхов человека при хроническом воспалении лёгких // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной общей патологии. – Новосибирск, 1979. – С. 74-92.
114. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении в лёгких – Новосибирск: Наука, 1979. – 296 с.
115. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука, 1991. – 410 с.
116. Никитин В.Н., Перский Е.С., Утевская Л.А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. – Киев: Наук. Думка, 1977. – 280 с.
117. Никулин К.Г. Инфекционные и травматические пневмосклерозы. – Горький: Издательство Горьковского ГМИ, 1948. – 136 с.
118. Осипова О.Л., Перлей В.Е., Орлова Г.П., Гичкин А.Ю., Малков Ю.В., Яковлева Н.Г., Илькович М.М. Диагностика латентной легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности методом эходоплер-кардиографии в сочетании с пробой Вальсальвы у больных хроническим пылевым бронхитом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – №4. – С. 17-21.
119. Орбели Л.А. О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины // Вопросы эволюционной физиологии. Т. 1. – М.-Л.: Изд. АН СССР, 1961. – С. 446-455.
120. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки / Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. – М., 1971. – 312 с.
121. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М: Медицина, 1995. – 224 с.
122. Пенкнович А.А., Фаерман И.С., Гладкова Е.В. К вопросу об оценке и состоянии функции внешнего дыхания при пылевых заболеваниях бронхолегочного аппарата // Гиг. труда. – 1970. – № 11. – С. 7-10.

123. Плетнёв Д.Д. Общая патология // Избранное. – М.: Медицина, 1989. – С. 371-386.
124. Полякова И.Н. Актуальные вопросы профессиональных заболеваний лёгких и перспективные направления исследования // Мед. труда и пром. экология. – 2007. – № 7. – С. 1-6.
125. Профессиональные заболевания. Руководство для врачей / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: М., 1996 –Т. 2. – 480 с.
126. Профессиональные заболевания. Руководство для врачей. Второе дополненное издание / Под ред. А.А. Летавета, К.П. Молоканова, П.П. Движкова, Э.А. Дрогичевой, А.М. Рашевской – М.: Медгиз, 1964. – 760 с.
127. Пузырев В.П. Феном и гены синтропии // Генетика человека и патология: Сборник научных трудов / Под ред. В.П. Пызырёва. – Вып. 7. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – С. 180-191.
128. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник РАМН. – 2011. – № 9. – С. 17-27.
129. Разумов В.В. Профпатология: в карете прошлого далеко не уедешь (Почему эта наука оказалась не в авангарде медицины?) // Медицинская газета. – 2004. – № 63. – С.11.
130. Разумов В.В. О дискутабельности методологических аспектов профпатологии как клинической дисциплины // Бюлл. Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. – 2004. – № 4. – С. 9-15.
131. Разумов В.В., Шацких Н.А., Зинченко В.А. Легочная гипертензия как начальное проявление пылевой патологии органов дыхания (ППОД) // Профессия и здоровье / Материалы III Всероссийского конгресса (12-14 октября 2004 г.). – Москва, 2004. – С. 147-149.
132. Райхлин Н.Т., Шнайман И.М. Гистохимия соединительной ткани при силикозе. – М.: М., 1970. – 248 с.
133. Ранние стадии силикоза / Под ред. К.П. Молоканова. – Л.: Медицина, 1968. – 220 с.
134. Рослая Н.А., Бушуева Т.В., Дулина Т.Р. Цитокиновый профиль у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания в производстве тугоплавких металлов // Мед. труда и пром. экология. – 2008. – № 9. – С. 47-48.
135. Рубель А.Н. Клиническая патология внутренних болезней. – Л.: Издательство «Кубич», 1927. – 229 с.
136. Рубцова С.Н. Роль опухолевого супрессора p53 в регуляции организации цитоскелета и формы нормальных и опухолевых клеток // Автореф... дисс. к. б. наук. – Москва, 2005. – 22 с.
137. Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии (Рабочая группа по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов) // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 12-52.
138. Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: М., 1983. – Т.2, 384 с.
139. Русяева Л.В. Влияние физической нагрузки и кормления жиром на процессы фиброгенеза при экспериментальном силикозе. Вып. 3 // Профессиональные болезни пылевой этиологии. – М.: НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, 1976. – С. 165-171.
140. Сарыбаев А.Ш., Шамбетова Г.Т., Миррахимов М.М., Сыдыков А.С., Сабиров И.О., Марипов А.М., Кожоназаров Б.К. Эффективность амлодипина при легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология / 10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-Петербург, 1-4 ноября 2000. Приложение 2000. – Публикация № 493. – С. 136.

141. Свердлов Е.Д. Биологический редукционизм и "Медицина XXI века" // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 3. – С. 3-29.
142. Седов К.Р., Щербицкая В.И., Федорова В.И. Клинико-морфологическая характеристика пневмокониоза от пыли мрамора Слюдянского месторождения // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1973. – № 10. – С. 47-49.
143. Сенкевич Н.А., Глотова К.В., Григорян Э.А., Калитевская Т.Н. Общая характеристика пневмокониозов, классификация и рентгенодиагностика // Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н.Ф. Измерова, 1983. – Т.2. – С. 16-36.
144. Сенкевич Н.А., Глотова К.В., Григорян Э.А., Калитевская Т.Н. Общая характеристика пневмокониозов, классификация и рентгенодиагностика // Руководство по профессиональным заболеваниям. – М.: М., 1983. – Т.2. – С. 16-36.
145. Сенкевич Н.А., Соколов В.В., Молоканов К.П., Кончаловская Н.М., Рашевская А.М., Калитевская Т.Н. О современной отечественной классификации пневмокониозов // Гиг. труда. – 1979. – № 5. – С. 9-14.
146. Серебровский А.С. Некоторые проблемы органической эволюции. – М.: Наука, 1973.
147. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. – М.: М., 1981. – 312 с.
148. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. – Л.: Медгиз, 1969. – 257 с.
149. Соболева А.Д. Редукция малого круга кровообращения у длительно дегидратированных крыс // Лёгкое в патологии. Ч. 2. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 167-173.
150. Соодоева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия заболевания органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122-126.
151. Соодоева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы лёгких при хронических обструктивных заболеваниях // Хронические обструктивные болезни лёгких. – М.: Бином, 1998. – С. 92-110.
152. Старикова С.К., Герасименко А.А., Бабушкина Л.Г., Ельничных Л.Н. Хроническое ингаляционное запыление крыс кварцем на фоне действия некоторых факторов, влияющих на реактивность // Патогенез пневмокониозов / Под ред. Б.Т. Величковского. – Свердловск: НИИ ГТ и ПЗ, 1970. – С. 305-316.
153. Судаков К.В. Информационные свойства функциональных систем: теоретические аспекты // Вестник РАМН. – 1997. – № 12. – С. 4-19.
154. Суханов В.В. Ткаченко Л.Н. Пола К.А., Любчанская А.Н. Количественная характеристика патоморфологических изменений в лёгких шахтеров при воздействии угольной пыли // Врачебное дело. – 1981. – № 7. – С. 103-105.
155. Томпсон В.В. Функциональная морфология лёгких человека при воспалении // Механизмы воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия. / Под ред. Г.Б. Федосеева. – Санкт-Петербург: Нордмед-Издат, 1998. – С. 579-611.
156. Торопов А.А., Лихачева Е.И., Заломова Е.Н. Пневмокониоз у электросварщиков поточных и комплексно-автоматизированных линий на предприятиях тяжелого машиностроения // Профессиональные болезни пылевой этиологии: Сб. науч. тр. – М., 1988. – Т. II. – С. 81-84.
157. Федосеев Г.Б., Лаврова Т.Р., Жихарева С.С. Клеточные и субклеточные механизмы защиты и повреждения бронхов и лёгких. – Л.: Наука, 1980. – 200 с.
158. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В., Попучиев В.В., Коновалов С.С. Пептидная регуляция гомеостаза. – Санкт-Петербург: Наука, 2003. – 194 с.

159. Хаймович М.Л., Ретнев В.М. Данные биопсии легкого при пневмокониозе, вызванном пылью строительных материалов // Гиг. труда. – 1986. – № 5. – С. 40-41.
160. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Методические рекомендации. – М., 2004. – 98 С.
161. Хронические обструктивные болезни лёгких. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с.
162. Целлариус Ю.Г. Взаимоотношения паренхимы и стромы в развитии склеротических процессов // Механизмы склеротических процессов и рубцевания. – Новосибирск, 1964. – С. 35-48.
163. Цолов Хр., Бурилков Т., Стрезов Сл., Праматаров Ив., Каназирска Ж. (Болгария) О профессиональном бронхите // Гиг. труда. – 1977. – № 5. – С.7-9.
164. Чикина С.Ю., Копылов И.Д., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Пашкова Т.Л., Чижиков В.В., Чучалин А.Г. Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 33-38.
165. Чуканов В.А. Болезни лёгких. – М., 1947. – 354 с.
166. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 111-115.
167. Шацких Н.А., Разумов В.В., Зинченко В.А. К трактовке диастолической дисфункции миокарда обоих желудочков как проявления системного характера хронического легочного воспаления пылевой этиологии // Профессия и здоровье / Материалы III Всероссийского конгресса (12-14 октября 2004 г.). – Москва, 2004. – С. 164-165.
168. Шацких Н.А., Разумов В.В., Зинченко В.А. Легочная гипертензия как начальное проявление пылевой патологии органов дыхания // Артериальная гипертензия в практике врача-терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 1-2 марта 2006. – Москва, 2006.
169. Шевченко ОП., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. – Москва, 2005. – 511 с.
170. Шершевский Б.М. Кровообращение в малом круге. – М.: Медицина, 1970. – 304 с.
171. Шехтер А.Б. Стимулирующее влияние коллагена и хондроитинсульфатов на образование соединительной ткани (взаимоотношение клеточных и неклеточных компонентов // Гистофизиология соединительной ткани. – Новосибирск, 1972. – Т. 1. – С. 51-53.
172. Шкурупий В.А. Некоторые аспекты патоморфогенеза хронического гранулематозного воспаления и медикаментозной терапии туберкулеза // Современные проблемы общей патологии и экологии человека (Труды НЦКЭМ СО РАМН). – Новосибирск, 2002. – С.27-36.
173. Шпагина Л.А., Бобров С.В., Люлина Н.В., Железняк М.С., Пчелинцева Я.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронической обструктивной болезни лёгких на крупном промышленном предприятии // Материалы II Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Ростов-на-Дону: Полиграфист, 2006. – С. 266-268.
174. Штукин Э. Патоморфологическая характеристика и классификация бронхитов горнорабочих очистных забоев угольных шахт // Арх. пат. – 1985. – № 5. – С. 55-61.
175. Эньякова П.А. История учения об антракозе // Вопросы пневмокониоза. – Киев: Государственное мед. изд-во УССР, 1963. – С. 3-21.

176. Ates I., Suzen H.S., Yucesoy B., Tekin I.O., Karakaya A. Association of cytokine gene polymorphisms in CWP and its severity in Turkish coal workers // *Am. J. Ind. Med.* 2008 Oct; 51(10):741-7.
177. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21:892-905.
178. Benjamin IJ. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease. *J Investig Med.* 2001;49:381-397.
179. Borm P.J., Meijers J.M., Swaen G.M. Molecular epidemiology of coal worker's pneumoconiosis: application to risk assessment of oxidant and monokine generation by mineral dusts. *Exp. Lung Res.* 1990 Jan;16 (1):57-71.
180. Borm P.J., Palmen N., Engelen J.J., Buurman W.A Spontaneous and stimulated release of tumor necrosis factor-alpha (TNF) from blood monocytes of miners with coal workers' pneumoconiosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988 Dec;138(6):1589-94.
181. Borm P.J., Schins R., Janssen Y.M., Lenaerts L. Molecular basis for differences in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. *Toxicol. Lett.* 1992 Dec;64-65 Spec No:767-72.
182. Cambien F. The epidemiologist, genetics and system biology. *Eur. J.Epidemiol.* 2004;19(3):201-203.
183. Cantini-Salignac C., Lartaud I., Schrijen F., Atkinson J., Chabot F. Metalloproteinase-9 in circulating monocytes in pulmonary hypertension. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006;20(4):405-410.
184. Chowdhury S., Choueiri. T.K. Recent advances in the systemic treatment of metastatic papillary renal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(3):373-379.
185. Christiansen J.J., Rajasekaran A.K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res.* 2006;66(17):8319-8326.
186. Corvol H., Flamein F., Epaund R., Clement A., Guillot L. Lung alveolar epithelium and interstitial lung disease. *Int. J. Biochen. Cell. Bioil.* 2009;4(8-9):1643-1651.
187. DeMaio L., Buckley S.T, Krishnaveni M. et al. Ligand-independent transforming growth factor- β type I receptor signalling mediates type I collagen-induced epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of Pathology.* 2011;226(4):633-644.
188. DeWever O., Pauwels P., De Craene B. et al. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front. *Histochem. Cell. Biol.* 2008;130(3):481-494.
189. Fan H.M., Wang Z., Feng F.M., Zhang K.L., Yuan J.X., Sui H., Qiu H.Y., Liu L.H., Deng XJ., Ren J.X. Association of TNF-alpha-238G/A and 308 G/A gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis among patients with coal worker's pneumoconiosis. *Biomed. Environ. Sci.* 2010 Apr;23(2):137-145.
190. Feron O., Salomone S., Godfraind T. Action of the calcium channel blocker lacidipine on cardiac hypertrophy and endothelin-1 gene expression in stroke-prone hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.* 1996;118:659-664.
191. Freimer N., Sabatti Ch. The human phenome project. *Nat. Genetic.* 2003;34:15-21
192. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-75.
193. Goldbourt U, Neufeld HN. Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1986;357-377.
194. Gosset P., Lassalle P., Vanhe D., Wallaert B., Aerts C., Voisin C., Tonnel A.B. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 by human alveolar macrophages exposed in vitro to coal mine dust. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1991 Nov;5(5):431-6.

195. Grube E, Silber SM, Hauptmann KE. Taxus I: prospective, randomized, double-blind comparison of NIRx™ stent coated with paclitaxel in a polymer carrier in de-novo coronary lesions compared with uncoated controls // *Circulation*. 2001; 104 (suppl II): 11-463.
196. Guaita S., Puig I., Franci Smail C. Induction of Epithelial to Mesenchymal Transition in Tumor Cells. Is Accompanied by MUC1 Repression and ZEB1 Expression. *J. Biol. Chem.* 2002;277(42):39209-16.
197. Guarino M., Tosoni A., Nebulini M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum. Pathol.* 2009;40(10):1365-76.
198. Helft G, Worthley SG, Fuster V, et al. Progression and regression of atherosclerotic lesions: monitoring with serial noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;105:993-8.
199. Higginbottom T. Pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: a case for treatment . *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005;2(1):12-19.
200. Kang Y., Massague' J. Epithelial-Mesenchymal Transitions: Minireview Twist in Development and Metastasis. *Cell*. 2004;118(August 6):277-9.
201. Kessler R., Faller M., Weitzenblum F. Et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:219-24.
202. Khawam K., Giron-Michel J., Gu Y. et al. Human renal cancer cells express a novel membrane-bound interleukin-15 that induces, in response to the soluble interleukin-15 receptor alpha chain, epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res.* 2009;69(4):1561-9.
203. Kim K.A., Lim Y., Kim J.H., Kim E.K., Chang H.S., Park Y.M., Ahn B.Y. Potential biomarker of coal workers' pneumoconiosis. *Toxicol. Lett.* 1999 Sep 5;108(2-3):297-302.
204. Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of Fibrogenesis. *Experimental Biology and Medicine*. 2008;233:109-122.
205. Königshoff M., Kramer M., Balsara N., Wilhelm J., Amarie O.V. WNT-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in human with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2009;119(4):772-787.
206. Lassalle P., Gosset P., Aerts C., Fournier E., Lafitte J.J., Degreef J.M., Wallaert B., Tonnel A.B., Voisin C. Abnormal secretion of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha by alveolar macrophages in coal worker's pneumoconiosis: comparison between simple pneumoconiosis and progressive massive fibrosis. *Exp. Lung Res.* 1990 Jan; 16(1):73-80.
207. Libby P, Aikawa M. Vitamin C. Collagen, and cracks in the plaque. *Circulation*. 2002;105:1396-1398.
208. Liu Y.H., Fan X.Y., Zhu Z.C., Yan S.Q., Li C.L., Yang J.F., Wang L.Q. Relationship between genetic polymorphism of interleukin-6 and pneumoconiosis. *Zhonghua Lao. Dong. Wei. Sheng. Zhi. Ye. Bing. Za. Zhi.* 2006 Sep;24(9):534-536.
209. Lopez-Novoa J.M., Nieto M.A. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol. Med.* 2009;1(6-7):303-314.
210. Morell N.W., Morris K.G., Stenmark K.R. *Amer. J. Physiol.* 1995;269:1186-1194.
211. Moreno-Bueno G., Cubillo E., Sarrío D. et al. Genetic profiling of epithelial cells expressing E-cadherin repressors reveals a distinct role for Snail, Slug, and E47 factors in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res.* 2006;66(19):9543-9556.
212. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:1773-1780.

213. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:1773-1780.
214. Mosinger M. Sur la pathogénie de la silicose, mēsenchymatose sclērosante. Le rôle du systēme neuroergonal. Influence de certains facteurs agressifs. *Arch. Mal. prof.* 1957;18(4):361-411.
215. Mosinger M. (1957, 1958), Mosinger M., Fiorentini H. Gross A et al. La silicose experimentale du chiene. *Arch. malad. profess.* 1961;22(1-2) :5-39.
216. Nadif R., Jedlicka A., Mintz M., Bertrand J.P., Kleeberger S., Kauffmann F. Effect of TNF and LTA polymorphisms on biological markers of response to oxidative stimuli in coal miners: a model of gene-environment interaction. Tumour necrosis factor and lymphotoxin alpha. *J. Med. Genet.* 2003 Feb;40(2):96-103.
217. Nadif R., Mintz M., Marzec J., Jedlicka A., Kauffmann F., Kleeberger S.R. IL18 and IL18R1 polymorphisms, lung CT and fibrosis: A longitudinal study in coal miners. *Eur. Respir. J.* 2006 Dec;28(6):1100-5.
218. Nadif R., Mintz M., Rivas-Fuentes S., Jedlicka A., Lavergne E., Rodero M., Kauffmann F., Combadire C., Kleeberger S.R. Polymorphisms in chemokine and chemokine receptor genes and the development of coal workers' pneumoconiosis. *Cytokine.* 2006 Feb 7;33(3):171-8.
219. Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002;3(3):155-166.
220. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int. J. Dev Biol.* 2008;52:1-7.
221. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int. J. Dev. Biol.* 2009;53(8-10):1541-1547.
222. Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; N159:1605-1611.
223. Pels K, Labinaz M, O'Brien ER. Arterial wall neovascularization: potential role in ath erosclerosis and restenosis. *Jpn Circ J.* 1997;61:893-904.
224. Porcher J.M., Oberson D., Viseux N., Sbastien P., Honnons S., Auburtin G. Evaluation of tumor necrosis factor-alpha (TNF) as an exposure or risk marker in three French coal mining regions. *Exp. Lung Res.* 1994 Jul-Sep;20(5):433-43.
225. Raines EW. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease. *Int J Exp Pathol.* 2000;81:173-182.
226. Redisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Cell Science.* 2005;118:4325-6.
227. Rekhter MD. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough. *Cardiovasc Res.* 1999;41:376-384.
228. Rivard A, Andres V. Vascular smooth muscle cell proliferation in the pathogenesis atherosclerotic cardiovascular diseases. *Histol Histopathol.* 2000;15:557-571.
229. Rockson SG, Cooke JP. Peripheral arterial insufficiency: mechanisms, natural history and therapeutic options. *Adv Intern Med.* 1998;43:253-277.
230. Rosivatz E., Becker I., Specht K. et al. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. *Am. J. Pathol.* 2002;161(5):P. 1881-1891.
231. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. Et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002,N.166:314-322.
232. Schena M, Heller RA, Theriault TP, et al. Microarrays: biotechnology's discovery plaform for functional genomics. *Trends Biotechnol.* 1998;16:301-306.

233. Schins R.P., Borm P.J. Epidemiological evaluation of release of monocyte TNF-alpha as an exposure and effect marker in pneumoconiosis: a five year follow up study of coal workers. *Occup. Environ. Med.* 1995a. Jul; 52(7):441-50.
234. Schins R.P., Borm P.J. Plasma levels of soluble tumour necrosis factor receptors are increased in coal miners with pneumoconiosis. *Eur. Respir. J.* 1995 Oct;8(10):1658-63.
235. Schürch W., Seemayer T.A., Hinz B., Gabbiani G. Myofibroblast. *Histology for pathologist.* 2006:123-156.
236. Scotland RS, Vallance PJ, Ahluwalia A. Endogenous factors involved in regulation tone of arterial vasa vasorum: implications for conduit vessel physiology. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 403-411.
237. Sekhon H.S., Wright J.L., Churg A. Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am. J. Physiol.* 1994;267:L. 557-563.
238. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy. *Ann. Intern Med.* 2001;134(2):136-151.
239. Stanilova S., Miteva L., Prakova G. IL-12Bpro and GSTP1 polymorphisms in association with silicosis. *Tissue Antigens.* 2008 Feb;71(2):169-74.
240. Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I., Marta D., Manea G., Moldoveanu E. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.* 2007;12(4):145-151.
241. Terzidis-Trabelsi H., Lefvre J.P., Bignon J., Lambr C.R. Decreased sialidase activity in alveolar macrophages of guinea pigs exposed to coal mine dust. *Environ Health Perspect.* 1992 Jul;97:103-107.
242. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2002 Jun;2(6):442-54.
243. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009;139(5):P. 871-890.
244. Ulker O., Yucesoy B., Demir O., Tekin I., Karakaya A. Serum and BAL cytokine and antioxidant enzyme levels at different stages of pneumoconiosis in coal workers. *Hum. Exp. Toxicol.* 2008 Dec;27(12):871-7.
245. Vallyathan V., Goins M, Lapp L.N., Pack D., Leonard S., Shi X., Castranova V. Changes in bronchoalveolar lavage indices associated with radiographic classification in coal miners. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000 Sep;162(3 Pt 1):958-65.
246. Vanhe D., Gosset P., Boitelle A., Wallaert B., Tonnel A.B. Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur. Respir. J.* 1995 May;8(5):834-42.
247. Venter J.C. Multiple personal genomes await. *Nature.* 2010;464:676-677.
248. Weber K. T. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation.* 1997;96:4065-4082.
249. Weber K. T., Brilla C. G. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;20(H.1):S. 48-54.
250. Weber K.T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989;13:1636-1652.
251. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation.* 1991; 83:1849-1865.
252. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S.G. et al. Collagen remodeling I of the pressure overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circulat. Res.* 1988;62:757-765.

253. Weinberg R.A. Twisted epithelial-mesenchymal transition blocks senescence. *Nat. Cell. Biol.* 2008;10(9):1021-1023.
254. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology.* 2008;214(2):199–210.
255. Xing J.C., Chen W.H., Han W.H., Guo M.F., Rehn S., Bruch J. Changes of tumor necrosis factor, surfactant protein A, and phospholipids in bronchoalveolar lavage fluid in the development and progression of coal workers' pneumoconiosis. *Biomed. Environ. Sci.* 2006 Apr;19(2):124-9.
256. Yucesoy B., Luster M.I. Genetic susceptibility in pneumoconiosis. *Toxicol. Lett.* 2007 Feb 5;168(3):249-54.
257. Yucesoy B., Vallyathan V., Landsittel D.P., Sharp D.S., Matheson J., Burleson F., Luster M.I. Polymorphisms of the IL-1 gene complex in coal miners with silicosis. *Am. J. Ind. Med.* 2001 Mar;39(3):286-91.
258. Yucesoy B., Vallyathan V., Landsittel D.P., Sharp D.S., Weston A., Burleson G.R., Simeonova P., McKinstry M., Luster M.I. Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001 Apr 1;172(1):75-82.
259. Zeiche R., Petkov V., Williams J. Et al. Lipopolysaccharide and interleukin I augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996;93:12478-12483.
260. Zhai R., Liu G., Ge X., Bao W., Wu C., Yang C., Liang D. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6), and their soluble receptors in coal workers' pneumoconiosis. *Respir. Med.* 2002 Oct;96(10):829-34.