

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАРТ  
АПРЕЛЬ  
1972  
2

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР  
И СОВЕТА НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 616.24—002

## О НЕКОТОРЫХ ВОПРОСАХ КЛИНИКИ, ПАТОГЕНЕЗА И МОРФОГЕНЕЗА ПНЕВМОНИЙ

*Доктор мед. наук Л. И. Горбачевич*

*Лаборатория экспериментальной патологии (зав. отделом — проф. Г. А. Русанов)  
ВНИИ пульмонологии МЗ СССР*

Изучение этиологии, клиники, патогенеза и морфогенеза пневмоний имеет большую предысторию, однако и в настоящее время существует еще ряд нерешенных вопросов относительно роли и значения отдельных факторов в происхождении этого заболевания.

По современным представлениям зарубежных исследователей, главное значение в патогенезе пневмоний принадлежит различным повреждающим факторам инфекционного, химического, аллергического и физического происхождения. Описываются пневмонии после интратрахеального введения экспериментальным животным бактериальных токсинов, действия паров ртути, кадмия, озона, кварцевого порошка, портландского цемента, гистамина, кислот, щелочей, формалина, облучения рентгеновскими лучами и т. д.

Возросло также внимание клиницистов к необычным формам воспаления легких, и в этом отношении интерстициальная пневмония в форме диффузной или очаговой пролиферативной реакции легочного интерстиция заняла особое место.

В 1958 г. Розен, Кастелеман, Либов опубликовали статью о 27 случаях необычного заболевания легких — «легочного альвеолярного протеиноза». Термин вряд ли можно назвать удачным, поскольку речь идет о воспалении. Заболевание имеет хроническое течение. Наиболее постоянными симптомами болезни являются одышка, кашель, боли в груди (или за грудиной), исхудание. Лихорадка, как правило, отсутствует или бывает периодически не очень высокой. Все больные имели контакт с различного рода повреждающими агентами: нефтью, цементом, радиоактивными препаратами, флюоресцирующими трубками и др. Рентгенологически в легких выявляются нежные диффузнодулярные затемнения, начинающиеся на периферии и усиливающиеся к корню легкого; на биопсии обращает на себя внимание уплотнение легкого и

наличие в просвете бронхиол протениказеозного материала, состоящего, как показывает микроскопическое исследование, в основном из трансформированных больших альвеолярных клеток (после их слущивания и некротизации), названных авторами «гранулярными пневмоцитами», так как цитоплазма этих клеток является более эозинофильной, чем протоплазма обычных альвеолярных клеток, и содержит гранулы, группирующиеся преимущественно на одном полюсе клетки. Смерть наступает в результате прогрессирующего заполнения альвеол белковым материалом и развития синдрома «легочного сердца». Этиология болезни неизвестна. Прогноз очень серьезный. В настоящее время описано свыше 100 случаев подобного заболевания среди мужчин, женщин и даже детей в США, Японии, Канаде, Англии, Франции, Италии и других странах мира (в 31 случае с летальным исходом). В отдельных случаях наблюдается хроническое течение болезни (до 10 лет) с ремиссиями после лечения аэрозольной энзимной терапией.

В 1965 г. Либов, Штеер и Биллингслей описали 28 случаев еще одной формы «необычного» воспаления легких — «десквамативной интерстициальной пневмонии» (ДИП). Заболевание обычно начинается исподволь и имеет медленно прогрессирующее течение. Появляются одышка, кашель (сухой или с незначительным количеством слизистой мокроты), боли в груди, иногда лихорадка, в более поздние стадии — исхудание; пальцы приобретают форму «барабанных палочек»; развивается синдром «альвеоло-капиллярного блока». Болеют как мужчины, так и женщины и реже — дети. В настоящее время эта форма заболевания, так же как и «легочный альвеолярный протениоз», зарегистрирована во многих странах мира. Этиология неизвестна. Некоторые ученые придерживаются мнения о вирусной природе заболевания (26 и др.). Рентгенологически у подобных больных выявляются нежные ретикулярные инфильтраты в базальных отделах легочных полей, идущие радиально к корню легких. В крови определяется нейтрофильный лейкоцитоз. Мокрота без патологии. При биопсии — легкое плотное, узловатое, желто-серого цвета, с гистологической картиной своеобразной «циторрей»: экстенсивной пролиферацией и десквамацией больших альвеолярных клеток — «гранулярных пневмоцитов». Процесс заполнения дистальных воздушных пространств этими клетками следует относить за счет не только их десквамации, но и пролиферации, так как в пограничных клетках зарегистрированы митозы. Характерным для этих клеток является их большая величина (свыше 14 мк в диаметре), эозинофильная протоплазма с ШИК-положительными гранулами, преимущественно на одном полюсе клетки. Скопление больших альвеолярных клеток и (в меньшем количестве) гигантских клеток можно видеть внутри бронхиол, стенки которых несколько утолщены за счет лейкоцитарного вала и разрастания элементов соединительной ткани. Вблизи бронхиол и артериол также имеется разросшаяся соединительная ткань (ретикулярные волокна), тучные и иногда плазматические клетки. Стенки сосудов утолщены, просветы их сужены. В противоположность обычным формам интерстициальной пневмонии, где наблюдается сравнительно ранний гиалиноз мембран, экссудация фибрина и утолщение альвеолярных перегородок, при ДИП ни гиалиноза, ни экссудации фибрина не встречается, а утолщение альвеолярных перегородок выражено менее значительно. Характерно также отсутствие некрозов, но обязательно наличие лимфоидных фолликулов на периферии легких. Процесс в основном очаговый с преимущественным поражением терминальных бронхиол, но прогрессирующая интерстициальная реакция приводит в конечном итоге к диффузному поражению легких и развитию фиброза и пневмосклероза. При посмертных бактериологических посевах ткани легких в отдельных случаях обнаружен рост золотистого стафилококка, диплококка пневмонии. Несмотря на то, что ранние стадии болезни могут тянуться от года и

более и болезнь поддается лечению стероидными препаратами (в начальных ее стадиях), прогноз заболевания очень серьезный. Описаны летальные исходы через 10 месяцев и свыше от начала заболевания.

Общим для двух приведенных выше форм воспаления легких является неясность этиологии и наличие в анамнезе указаний на контакт с различного рода «повреждающими» факторами, поэтому внимание исследователей-экспериментаторов было привлечено к изучению действия этих веществ на легочную ткань.

В настоящее время описаны пневмонии у кроликов, крыс, морских свинок после эндотрахеального введения им ртути, кадмия, озона, кварцевого порошка [18, 19, 30 и др.]. Гросс, Тревилл (1968) получили модель, близкую к «легочному альвеолярному протеинозу», у животных, подвергнутых действию кварцевого дуста. Имеются также данные, что «легочный альвеолярный протеиноз» является спонтанным заболеванием крыс и хомяков [51 и др.]. В эксперименте получены, кроме того, и смешанные формы — «легочного альвеолярного протеиноза» и «десквамативной интерстициальной пневмонии» [31]. Возможно, что эти две формы представляют собой различные стадии одного и того же страдания. Даже Либов пишет, что «альвеолярный протеиноз и десквамативная интерстициальная пневмония имеют много общего».

В 1949 г. Уодделл и сотр. и несколько позднее Гросс (1952), Коррин и Кинг (1969) описали еще одну форму «пнеймонита» — «эндогенный липидный пнеймонит» у крыс, подвергнутых действию сурьмы, алюминия, глины и бурого угля. По-видимому, под влиянием различных патогенных, «повреждающих» факторов в легких происходит чрезмерное размножение и слущивание клеточных элементов, задержка обрывков которых в воздухоносных путях создает условия для развития пневмонии. По мнению Геппельстона (1967), наиболее вероятным источником легочного протеина являются десквамированные альвеолярные макрофаги, так как их очень много в разных стадиях дегенерации вблизи зон «альвеолярного протеиноза».

Вопрос о генезе клеток остается дискуссионным. Как известно, в легком, помимо бронхиального дерева с системой кровеносных и лимфатических сосудов и нервной сети, различают альвеолярную паренхиму и соединительную ткань. Последняя представлена прослойками между дольками, по ходу бронхов и сосудов, а также входит в состав корня легкого и плевры. Гайнеманн, Фишман (1969) считают, что в легких имеется 4 типа клеток, различных по гистологическому строению и функции.

1. Крупные альвеолярные эпителиальные клетки (синонимы — пневмоциты, альвеолярные клетки I типа). Они занимают наибольшую часть альвеолярной поверхности легких, содержат гранулы внутри цитоплазмы. Известно их участие в синтезе легочных липидов. В эту же группу входят альвеолярные клетки 2 типа или «перегородочные» клетки (выстилают альвеолярные перегородки). Они имеют крупное ядро, митохондрии и богаты ферментами. При различных физиологических состояниях (изменении условий оксигенации, действии адреналина, ацетилхолина и др. фармакологических препаратов) эти клетки могут быстро (через 4—7 дней) обновляться. «Перегородочные» клетки обладают способностью к фагоцитозу и, по-видимому, являются предшественниками альвеолярных макрофагов. Г. С. Шишкин и Д. В. Демин (1969), изучая динамику изменений больших альвеолярных клеток от момента деления до момента гибели их, установили, что они обладают способностью трансформироваться в альвеолярные макрофаги.

2. Альвеолярные макрофаги (фагоциты). Отличаются от полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и макрофагов брюшной полости по содержанию липидов и по энзимной активности. Способны к синтезу протеинов, богаты лизоцимом. В структурном отношении характеризуются

наличием митохондрий, эндоплазматического ретикулема, вакуолей, включающих тельца и гранулы. В альвеолярных макрофагах обнаружены антитела неясного генеза [35]. Предполагается, что альвеолярные макрофаги образуются из больших альвеолярных клеток (как уже было указано выше), моноцитов и тканевых гистиоцитов и обладают способностью к превращению в гигантские клетки и фибробласты [20]. У человека их много при продолжительном лечении кортизоном.

3. Тучные клетки. Расположены преимущественно в субплевральной области. Их цитоплазма содержит эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии. Строение тучных клеток может подвергаться значительным вариациям: иногда они напоминают базофилы. Благодаря содержанию в них гепарина, гистамина, серотонина, допамина и различных энзимов их можно назвать «одноклеточными эндокринными железами». Несмотря на казалось бы установленные тонкие детали строения тучных клеток, их биологическая роль изучена недостаточно. К примеру, остается неясной роль эндогенного гепарина и гистамина и их одновременного выделения из тучных клеток при анафилактическом шоке.

4. Эндотелиальные клетки. Выстилают легочные капилляры, обладают способностью к фагоцитозу, участвуют в функции легкого как «физиологического сита». Советскими учеными [1, 3, 4 и др.] установлено, что первичной реакцией легких на действие различных патогенных факторов (пыли, никотина, гистамина и др.) является накопление в просвете альвеол крупных альвеолярных клеток. Происхождение этих клеток до сих пор еще окончательно не выяснено: то ли это измененные клетки, выстилающие просвет альвеол (альвеолярные клетки), то ли тканевые макрофаги [38 и др.], то ли «гранулярные пневмоциты» [40 и др.]. Судя по структуре этих клеток, выявленной при электронномикроскопическом изучении (наличие в цитоплазме эндоплазматической сети с множеством гранул РНК), функция их, по-видимому, весьма многообразна и заключается не только в фагоцитозе, но и в участии в процессах межклеточного обмена между кровью, лимфой, тканевой жидкостью и внешней средой [5].

Интересно отметить, что еще в 1918 г. Либманн, описывая клетки альвеолярного эпителия, разделил их на 2 главные группы. В 1-ю группу он отнес 4 вида клеток сравнительно небольшого размера со слегка базофильной цитоплазмой, ядром и ядрышком, во 2-ю — клетки более крупных размеров и более сложной структуры, имеющие вакуоли и различные клеточные включения. Либманн указал также на наличие в легочных альвеолах при пневмонии крупных, «гигантских» клеток альвеолярного эпителия.

Образование «лимфом» и лимфоидных фолликулов при ДИП свидетельствует о том, что при хронических воспалительных процессах легких большую роль играют и процессы тканевого иммунитета. Новейшими экспериментальными исследованиями установлена также связь межклеточной продуктивно-клеточной реакции легких с иммунобиологическими процессами аллергической природы.

Моор и Шонберг (1964) отметили большое сходство изменений легочной ткани у человека, болеющего ДИП, и у кролика, подвергнутого инъекции полного адьюванта Френда<sup>1</sup>. Механизм действия адьюванта весьма сложен. После его введения наблюдается развитие воспалительной реакции с мононуклеарной инфильтрацией, усиление фагоцитоза, повышение продукции антител, гиперплазия лимфатических узлов селезенки и тимуса [2, 46, 53 и др.]. Экспериментальная пневмония, вызванная внутривенным введением адьюванта по Моору и Шонбергу (1964),

<sup>1</sup> Адьювант Френда (1951) представляет собой сочетание липидов с минеральными сорбентами. Состоит из вытяжки микобактерий, сложных жирных кислот и масел и многоатомных спиртов.

характеризовалась массивной клеточной реакцией легочной ткани, появлением крупных ШИК-позитивных клеток, свободно находящихся в просвете альвеол. При электронномикроскопическом исследовании [12] было выявлено 4 типа клеток: I тип — описанные выше крупные ШИК-позитивные клетки; II — макрофаги типа гистиоцитов; III — переходные формы и IV — многоядерные гигантские клетки. Уже через 3 дня после однократного введения адьюванта по всему легкому можно видеть клеточные скопления, состоящие из мононуклеаров, лейкоцитов и плазматических клеток, образующих гранулемы в стенках альвеол. Между 7—11-м днями единичные макрофаги начинают заполнять альвеолы и интерстиций перегородок; в легочных альвеолах наблюдается также массивное скопление больших альвеолярных клеток, которые очень похожи на клетки при ДИП. Через 21—28 дней легкое выглядит уплотненным, доминирующими клеточными элементами становятся лимфоциты и плазматические клетки, содержащие гаммаглобулин. В крови отмечается максимальное повышение титра антител (7 S). К 70-му дню большая часть клеточного экссудата и гранулем рассасывается. Распад и лизис гранулем связаны, по-видимому, с действием энзимов крови, а также энзимов лейкоцитов и альвеолярных фагоцитов, богатых лизоцимом и энзимным протеином. По характеру клеточной реакции эта форма экспериментальной пневмонии отличается от ДИП слабо выраженной пролиферацией клеток альвеолярного эпителия или отсутствием ее, однако имеется и определенное сходство, по меньшей мере в 2 главных чертах — в наличии интраальвеолярных крупных ШИК-позитивных клеток и в положительной реакции на кортикостероидную терапию. В 1967 г. Додхар и Бакват показали, что преднизолон почти полностью купирует появление больших альвеолярных клеток при этой форме экспериментальной пневмонии.

Массивная клеточная реакция легкого кролика на введение адьюванта имеет, по-видимому, в своей основе иммунный генез. В пользу этого свидетельствует пролиферация гистиоцитов (клеток РЭС), выработка антител и эффект от лечения кортикостероидами, как известно, вызывающими угнетение функции РЭС.

Термин «десквамативная интерстициальная пневмония» применяли еще Ашоф (1914, 1922), Проппер (1925) и др. По мнению Проппера (1925), альвеолярные клетки при пневмонии появляются так же, как «клетки сердечных пороков» и как макрофаги, содержащие угольный пигмент.

Являются ли патологические изменения в легких, описанные Либовым и его соавторами, новыми? Наблюдаемые авторами гистологические картины в легких действительно отличаются от обычных форм интерстициальной пневмонии отсутствием гиалиноза мембран, интраальвеолярной экссудации и некрозов. Как известно, при обычных формах хронических воспалительных процессов легких поражаются все виды соединительной ткани — фиброзный интерстиций и ретикулярная ткань. Хотя при ДИП Либова фиброз выражен слабо и доминирующим признаком служит пролиферация и десквамация «гранулярных пневмоцитов», итогом процесса является также развитие пневмосклероза и утрата активной легочной ткани. Гиперплазия гладкой мускулатуры сосудов создает анатомические предпосылки для развития легочной гипертензии, что в свою очередь приводит к развитию синдрома «альвеоло-капиллярного блока» — уменьшению капиллярного ложа, повышению давления в сосудах малого круга, гипертрофии правого сердца.

В связи с этим большой интерес представляют дальнейшие исследования по изучению морфогенеза клеток при описанных формах «пневмонитов» и выяснение их связи с иммуннобиологическими реакциями организма.

1. Движков П. П. В кн.: Силикоз (Тр. АМН СССР). Медгиз, М., 1951; Пневмокониозы. Медицина, М., 1965.—2. Равкина Л. И. Вестн. АМН СССР, 1963, 11.—3. Рагальская Ф. С. Материалы XII научн. сесс. Свердловского НИИ. Свердловск, 1962.—4. Райхлин Н. Т. В кн.: Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии. Медгиз, М., 1958.—5. Струков А. И., Кодолова И. М. Хронические неспецифические заболевания легких. Медицина, М., 1970.—6. Шишкин Г. С., Демин Д. В. В кн.: Сравнительная морфология легких. Новосибирск, 1969.—7. Anderson A. E., Foraker A. G. Arch. Path., 1960, 70, 79.—8. Arora P. L., Rogers R. M., Mayoock R. L. Am. J. Med., 1968, 44, 889.—9. Aschoff. Pat. Anat., 1914.—10. Aschoff, Kamiya. Dtsch. med. Wschr., 1922, 48.—11. Bala R. M., Snidal D. P. Dis. Chest, 1966, 49, 643.—12. Bhagwat A. G., Conen P. E. Arch. Path., 1969, 88, 21.—13. Bhagwat A. G., Wentworth P., Conen P. E. Chest, 1970, 58, 326.—14. Blouin G., Carneau R. Laval Med., 1968, 39, 930.—15. Bommer W. Ann. Paediatr. (Basel), 1962, 199, 502.—16. Brewer D. B., Heath D., Asquith P. J. Path., 1969, 97, 317.—17. Buechner H. A., Ansari A. Am. Rev. Resp. Dis., 1969, 99, 997.—18. Carrington Ch. B. Vale J. Biol. Med., 1968, 40, 352.—19. Corrin B., King E. J. Path., 1969, 97, 325.—20. Davis J. M. Brit. J. Exp. Path., 1963, 44, 568.—21. Deb P., Gough J. Ibid., 1969, 40, 40.—22. Deodhar S. D., Bhagwat A. Arch. Path., 1967, 84, 54.—23. Even P. Sem. Hop. Paris, 1966, 42, 614.—24. Freeman G., Grane S. C. Arch. Environ. Health, 1969, 18, 609.—25. Freund J. Am. J. Clin. Path., 1951, 21, 645.—26. Gaensler E. A., Goff A. M. New Engl. J. Med., 1966, 274, 113.—27. Gözsy B., Kátó L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1960, 88, 43.—28. Grant J. W. B., Hillis B. R. Am. Rev. Tuberc., 1956, 74, 485.—29. Gross P., Mc Nerney J. M. Arch. Path., 1962, 74, 81.—30. Gross P. Ibid., 1960, 69, 706.—31. Gross P., de Treville R. Ibid., 1968, 86, 255.—32. Heilmann H. O., Fischman A. P. Physiol. Rev., 1969, 49, 2.—33. Heppleston A. G. Nature (London), 1967, 213, 199.—34. Herrold K. Am. J. Path., 1967, 50, 639.—35. Hunt W. B., Myrvik O. N. J. Immunol., 1964, 93, 677.—36. Kojima M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1960, 88, 196.—37. Kuhn C., Gyorky F. Lab. Invest., 1969, 20, 94.—38. Leake a. Heiss (1967). Цит. по Bhagwat a. Conen (1969).—39. Liebmann E. Berliner Klin. Wschr., 1918, 55, 975.—40. Liebow A. A., Steer A., Billingsley J. V. Am. J. Med., 1965, 39, 369.—41. Meyer E. C., Liebow A. A. Cancer, 1965, 18, 322.—42. Montes M., Tomasi Th. B. Am. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, 277.—43. Moore R. D., Schoenberg M. D. Brit. J. Exp. Path., 1964, 45, 488.—44. Moran Th. J., Totten R. S. Am. J. Clin. Path., 1968, 50, 604.—45. Propper E. Schweiz. med. Wschr., 1925, 55, 28, 637.—46. Raffel S., Forney J. E. J. Exp. Med., 1948, 88, 485.—47. Redly P. A., Gorelick D. F. Chest, 1970, 58, 319.—48. Rosen S. H., Castleman B., Liebow A. A. New. Engl. J. Med., 1958, 258, 1123.—49. Schneider R. M., Nevus D. B. Ibid., 1967, 277, 1056.—50. Steinberg B. Am. Rev. Resp. Dis., 1966, 93, 568.—51. Villiers de A., Gross P. (1966). Цит. по Gross, Treville (1968).—52. Waddell W. R., Sniffen R. C. J. Thorac. Surg., 1949, 18, 707.—53. White R. a. o. J. Exp. Med., 1955, 102, 33.

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.24—089

### СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Проф. С. И. Бабичев, канд. мед. наук И. Я. Пинская

Кафедра хирургических болезней (зав.—проф. С. И. Бабичев) и кафедра внутренних болезней (зав.—проф. Д. Ф. Пресняков) Московского медицинского стоматологического института

Выявление нарушений в состоянии сердечно-сосудистой системы у больных, подготавливаемых к оперативному вмешательству, является одной из важнейших сторон дооперационного обследования больных. Особое значение оно приобретает при хронических неспецифических заболеваниях легких. Как показывают многочисленные исследования,