

Статья поступила в редакцию 27.11.2020 г.

Бондарев О.И., Семенов Д.Е., Лапий Г.А., Бугаева М.С., Казицкая А.С.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
г. Новокузнецк, Россия,
Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»,
г. Новосибирск, Россия

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ СОЧЕТАНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) И ПНЕВМОКОНИОЗА У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КУЗБАССА

Предмет исследования (наблюдения). Морфологические изменения внутренних органов у работников угольной промышленности Кузбасса при сочетании новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и пневмокониоза.

Цель исследования – на основе патоморфологических данных определить патогенетическую значимость в танатогенезе новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в сочетании с пневмокониозом у работников угольной промышленности.

Методы исследования. Осуществлено гистологическое и морфометрическое исследование внутренних органов у шахтеров со стажем работы 20 лет и более и у лиц контрольной группы. Аутопсийный материал получен при проведении 15 аутопсийных исследований шахтеров Кемеровской области. У всех умерших в рубрике «клинический диагноз» выставлялась двухсторонняя пневмония, тяжелое течение. У девяти человек было подозрение на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Основные результаты. Показаны патоморфологические особенности системного поражения внутренних органов при пневмокониозах в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Описана морфология изменений эндотелиальных клеток сосудов легких, сердца, печени, почек и головного мозга как системного, триггерного фактора, запускающего основные патологические процессы при сочетанной патологии.

Выводы. По совокупности выявленных данных (утолщения и изменения эндотелиальной выстилки, наличие периартериального и перивенулярного фиброза, макрофагальная воспалительная реакция с включениями вирусных симпластов, выраженный геморрагический синдром, стазы, сладжи и тромбозы сосудов микроциркуляторного русла) пневмокониотические изменения в сочетании с новой коронавирусной инфекцией у шахтеров носят системный и генерализованный характер, что реализуется развитием полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: пневмокониоз; эндотелиальная дисфункция; гемодинамические изменения

Bondarev O.I., Semenov D.E., Lapiy G.A., Bugaeva M.S., Kazitskaya A.S.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia,
Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational
Medicine, Novosibirsk, Russia

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN ORGANS WITH A COMBINATION OF NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID-19) AND PNEUMOCONIOSIS IN WORKERS OF THE COAL INDUSTRY OF KUZBASS

Objective – on the basis of pathomorphological data, to determine the pathogenetic significance in the thanatogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19) in combination with pneumoconiosis in coal workers.

Methods. A histological and morphometric examination of internal organs was carried out in miners with work experience of 20 years or more and in individuals from the control group. Autopsy material was obtained during 15 autopsy examinations of miners in the Kemerovo region. All the deceased under the heading clinical diagnosis had bilateral pneumonia, severe course. Nine had suspected viral lung disease (COVID-19).

Results. The pathomorphological features of systemic damage to internal organs in pneumoconiosis of the lungs in combination with a new coronavirus infection (COVID-19) are shown. The morphology of changes in the endothelial cells of the vessels of the lungs, heart, liver, kidneys and brain as the main systemic trigger factor that triggers the main pathological processes in combined pathology is described.

Корреспонденцию адресовать:

БОНДАРЕВ Олег Иванович,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КПГПЗ.
E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Информация для цитирования:

Бондарев О.И., Семенов Д.Е., Лапий Г.А., Бугаева М.С., Казицкая А.С.
Патоморфологические изменения в органах при сочетании новой
коронавирусной инфекции (Covid-19) и пневмокониоза у работни-
ков угольной промышленности Кузбасса // Медицина в Кузбассе.
2020. №4. С. 42-51.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10038

Conclusions. According to the totality of the revealed data (thickening and changes in the endothelial lining, the presence of periarterial and perivenular fibrosis, macrophage inflammatory reaction with inclusions of viral symplasts, pronounced hemorrhagic syndrome, stasis, sludge and thrombosis of the vessels of the microvasculature) pneumoconiotic changes in combination with the new coronavirus generalized nature, which is realized by the development of multiple organ failure.

Key words: pneumoconiosis; endothelial dysfunction; hemodynamic changes

Кузнецкий угольный бассейн является крупнейшим угольным месторождением в мире. На его долю приходится 56 % от общего объема российской добычи угля, в том числе 81 % особо ценных коксующихся марок. Балансовые запасы угля, подсчитанные до глубины 600 м, составляют 60 млрд т, из них 42,8 млрд т – коксующиеся. В настоящее время добычу и переработку угля в Кузбассе осуществляют 67 шахт, 63 разреза, 35 обогащательных фабрик [1].

По данным НИИ медицины труда, на рудных и угольных шахтах основным неблагоприятным производственным фактором на подземных работах была и остается промышленная пыль, образование которой происходит при выполнении практически всех технологических процессов добычи угля. Степень пылеобразования зависит от многих факторов, в частности горно-геологических условий, крепости горных пород, условий залегания пласта, а также применяемого горно-шахтного оборудования. В зоне работы шахтеров содержание угольно-породной пыли может достигать десятков, сотен мг/м³ [2]. Высокие концентрации биотоксичной угольно-породной пыли (УПП) и длительный контакт с ней приводят к развитию профессиональных заболеваний (пылевой бронхит, пневмокониозы) [3].

По данным литературы считается, что пневмокониоз у шахтеров, как правило, развивается относительно медленно (свыше 10-15 лет стажа работы), протекает достаточно доброкачественно и очень редко достигает выраженных стадий. Однако у некоторых работников угольных предприятий отмечается склонность к прогрессирующему развитию фиброзного процесса в легких, который достаточно часто осложняется развитием дыхательной и сердечной недостаточности в течение более короткого срока, до 10 лет [4]. Такие изменения в дыхательной системе у шахтеров часто приводят к рецидивирующим пневмониям, а также к частым острым респираторно-вирусным инфекциям. Ориентировочно к

этой группе риска могут быть условно отнесены работники угольных предприятий основных профессий со стажем в пылевых условиях 10 лет и более, у которых риск развития профессионального заболевания достигает 90 %. Заболевания органов дыхания регистрируются у рабочих ведущих профессий от 20,4 до 24,5 случая на 10 тысяч прошедших медицинский осмотр и занимают второе место в структуре профессиональных болезней.

В структуре поражения органов дыхания также отмечается устойчивый рост показателей: силикоз в 2016 году был 2,9 на 10000 работающих, а в 2017 году данный показатель составил уже 4,2 на 10000; хронический обструктивный бронхит в 2015 году составил 1,6, в 2016 году – 1,4, в 2017 году также имеется устойчивая тенденция к росту данного показателя – до 3,5 на 10000 работающих. В настоящее время хронический бронхит различной этиологии является одной из важных причин инвалидизации населения. Точная и достоверная диагностика последнего сегодня сведена к малозначительной сущности сопутствующего заболевания (заболевания, не влияющего на танатогенез), которое выносится за рамки требований МКБ-10 и потому практически не отражается как в клиническом, так и в патологоанатомическом диагнозах, за исключением сформированного легочного сердца.

Однако по официальным данным в России обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) без упоминания этиологической и патогенетической основы, т.е. обезличенная нозологическая единица, занимает сегодня далеко не последнее место в статистических сводках (4-5-е место среди причин смертности в возрастной группе старше 45 лет) и является одним из немногих заболеваний, при котором летальность продолжает увеличиваться. По данным экспертов, уже к 2030 году ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смертности, уступив место таким заболеваниям, как инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5]. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн. человек, что составляет 4,8 % всех при-

Сведения об авторах:

БОНДАРЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ст. науч. сотрудник, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

СЕМЕНОВ Дмитрий Евгеньевич, доктор мед. наук, главный науч. сотрудник, руководитель лаборатории молекулярно-клеточных и ультраструктурных основ патологии, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, ФГБНУ ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, Россия.

ЛАПИЙ Галина Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, главный науч. сотрудник, руководитель лаборатории общей патологии и патоморфологии, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, ФГБНУ ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, Россия.

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ; ст. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория патологической анатомии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

чин смерти. В России ХОБЛ занимает 1-е место (55 %) среди болезней органов дыхания. Около 15-20 % случаев ХОБЛ связаны с производственным фактором [6].

Систематическое вдыхание пыли, содержащей диоксид кремния, вызывает у рабочих частые катары верхних дыхательных путей, приводящие к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке и частым воспалительным изменениям вирусно-бактериального характера, которые в ряде случаев имеют серьезные последствия. Многочисленные производственные факторы, сопровождающие шахтера при работе в подземных условиях, вызывают изменения не только в органе-мишени, т.е. в легких, но и в желудочно-кишечном тракте, печени, почках и сердечной мышце, формируя системное поражение внутренних органов.

Сегодня, в условиях выраженной вирусной нагрузки, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ситуация с заболеваемостью изменилась далеко не в лучшую сторону. По официальным данным, ситуация с COVID-19 в Кузбассе выглядит следующим образом: на конец ноября выявлено больных COVID-19 – 20073 человек, выздоровели – 16405, умерли – 356. В связи с этим, представляет большой интерес влияние длительного воздействия УПП на течение и исходы новой коронавирусной инфекции у работников угольной промышленности.

Цель исследования – на основе патоморфологических данных определить патогенетическую значимость новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в сочетании с пневмококиозом в танатогенезе у работников угольной промышленности.

Задачи исследования:

1. Проанализировать изменения морфологических параметров сосудистого эндотелия, как одного из маркеров повреждения, при пневмококиозе и новой коронавирусной инфекции в тканях легких, сердца, печени, ткани головного мозга.

2. Оценить степень структурных морфологических изменений при развитии сочетанной патологии обоих заболеваний на основе сравнительного анализа расчетных данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу шахтеров, подвергавшихся в прошлом длительному воздействию УПП, были включены 15 аутопсийных исследований, во время которых выявлен пневмококиоз (антракосиликоз). Все шахтеры имели стаж работы 25 лет и более. Исследуемые лица уже находились на пенсии. Также умершие страдали хроническим бронхитом, гипертонической болезнью, у двух имелись данные об ишемической болезни сердца. Девять аутопсий проведены после пребывания пациентов в стационаре, шесть – после лечения в поликлинике. У всех умерших в рубрике «клинический диагноз» выставлена двусторонняя пневмония, тяжелое течение. У девяти человек было подозрение на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Для достижения поставленной цели использовались патоморфологические методы исследования, включающие в себя широкие гистологические и морфометрические методы. Все исследования включали в себя первичную микроскопию легочной ткани, бронхов, плевры, сосудов легких различного типа (венозные, артериальные, лимфатические), ткани печени, сосудов печени различного типа (артериальные и венозные), различных отделов сердца (эндокард, миокард, перикард), гемодинамического отдела малого и большого кругов кровообращения, ткани почек и ткани головного мозга. Исследование внутренних органов проводилось с обязательным контролем нормальной ткани без пылевого воздействия. Все образцы ткани брались в виде многочисленных участков из различных отделов внутренних органов (центральные сегменты, периферические отделы) для последующих серийных срезов локализованной ткани с захватом всех компонентов гистона того или иного органа с обязательной окраской при дальнейшем исследовании.

Всего для исследования одного легкого бралось до 40 кусочков с последующей детальной оценкой каждого входящего компонента из забранных гистологических структур. Из сердца – до 10 кусочков, из печени – 15-20 кусочков, из головного мозга –

Information about authors:

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, head of the research laboratory of pathological anatomy, head of the department of pathological anatomy and forensic medicine, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors; senior researcher, laboratory of health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

SEMENOV Dmitry Evgenievich, doctor of medical sciences, chief researcher, head of the laboratory of molecular-cellular and ultrastructural foundations of pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia.

LAPIY Galina Anatolievna, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, head of the laboratory of general pathology and pathomorphology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia.

BUGAEVA Maria Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory of molecular genetic and experimental research, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; senior researcher, research laboratory of pathological anatomy, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors, Novokuznetsk, Russia.

KAZITSKAYA Anastasia Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory of molecular genetic and experimental research, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

10-12 кусочков. Для комплексной оценки патоморфологических изменений воздухопроводящей, гемодинамической и респираторных отделов дыхательной системы, изменений внутренних органов (печени, сердца, почек и головного мозга), применялись морфометрические измерения обычных гистологических структур с измерением линейных размеров. Для оценки линейных размеров всех структурных компонентов внутренних органов, площадей малоизменной и склерозированной ткани применялась компьютерная программа фирмы West Medica HandelsgmbH – Bio Vision 4.0 на базе микроскопа Nikon Eclipse E 200 с цифровой видеокамерой Nikon digital sight – Fi 1.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3-1 от 22.04.2016). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью показателей эксцесса и асимметрии. Сравнение переменных в двух независимых группах проводилось с помощью критерия Манна–Уитни (U). Для выявления связей между количественными признаками в группах применяли метод парных ранговых корреляций по Спирмену (r_s – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Обозначения: Me – медиана (50% перцентиль). Использовались также значения нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (перцентилей).

При проведении патологоанатомического исследования с учетом клинических данных и временных методических рекомендаций (версия 9 от 26.10.2020) весь аутопсийный материал исследовался на наличие новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с рекомендуемым забором аутопсийного материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения гистологического исследования у всех 15 умерших были выявлены четкие маркеры новой коронавирусной инфекции (COVID-19), проявляющиеся в характерной морфологической картине: резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких, диффузное поражение сосудистой системы легких (эндотелиит), выраженный альвеоларно-геморрагический синдром. Легкие были увеличены в объеме и массе от 1100 до 1700 гр, плотной консистенции, маловоздушные или безвоздушные; лакового вида с поверхности, темно-красного (вишневого) цвета, при надавливании с поверхностей разрезов выделялась темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Кроме мелких кровоизлияний, встречаются геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, которые расположены преимущественно в ветвях легочных вен. Поражения крупных бронхов и трахеи проявляются метаплази-

ей респираторного эпителия в плоский, редко выявляются серозный экссудат и гиперемия слизистой оболочки. При исследовании других внутренних органов в 80 % всех случаев определялись признаки реактивного умеренно активного гепатита, в 35 % случаев отмечался субтотальный панкреонекроз, в 15 % имелись поражения почек с умеренно выраженными признаками тубуло-интерстициального нефрита, в 10 % имелись признаки нарушения кровообращения в сосудах кишечника с сегментарными некрозами тонкой кишки, в 20 % имелись признаки отека головного мозга с очаговыми выпадениями нейронов на фоне эндотелиальной дисфункции внутримозговых сосудов и сосудов мягкой мозговой оболочки.

Все регистрируемые изменения носили явно системный характер с ведущим патоморфологическим маркером в виде поражения эндотелия сосудов различных органов и систем. Однако отнести новую коронавирусную инфекцию к основной причине смерти у шахтеров было бы излишне категорично и неверно.

При рассмотрении преморбидного фона всех случаев аутопсийного материала было отмечено значительное изменение не только в дыхательной системе, но и поражение других внутренних органов. В легких четко определялись массивные ателектазы, дистелектазы, участки фиброза, изменения и склероз в сосудах и бронхах, метаплазия респираторного эпителия в плоский, воспалительные и некробиотические изменения в печени, головном мозге, поджелудочной железе и почках.

Скоротечное развитие финала вирусной инфекции следует объяснить серьезным фоновым состоянием, которое наблюдается при развитии пневмокониотических изменений у работников угольной промышленности, в частности, ателектазами и дистелектазами легких, перибронхиальными и периваскулярными зонами склероза, очагами «нефункциональной» легочной ткани с массивными отложениями угольного пигмента, метаплазией респираторного эпителия в бронхах различного калибра, атрофическими изменениями бронхиального эпителия и макрочагальной реакцией в паренхиме легких.

Из широкого круга литературных данных следует, что при развитии пневмокониоза в дыхательной системе происходят различные патофизиологические изменения, которые в конечном итоге снижают функциональные и структурные характеристики, приводящие к прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности даже в условиях разобщенности с пылевым фактором.

Одной из платформ, на которой разыгрываются ведущие патогенетические механизмы при пневмокониотическом поражении, приводящие затем к болезням, инвалидизации и наконец летальности, является научное воззрение на значительные изменения в клетках эндотелия различных органов и систем. Дисфункции эндотелия (ДЭ) придается существенное значение в патогенезе многих заболеваний, патологии легких и болезней сердечно-сосудистой си-

стемы, в частности, в патогенезе синдрома системной воспалительной реакции, который является неспецифическим универсальным ответом организма на любое повреждающее воздействие.

Дисфункция эндотелия — это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов с другой стороны (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена). При этом механизм их окончательной реализации на сегодняшний день не совсем понятен. Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота — NO. Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез многих сосудистых заболеваний в целом. Достаточно сказать, что нарушенное взаимоотношение ангиотензина-II и NO вполне способно определять развитие АГ. В унисон ДЭ была и есть точка зрения Б.Т. Величковского на сущность пневмокониоза, где клеточные и тканевые реакции проявляются в так называемом синдроме «респираторного взрыва», который является одним из способов образования радикалов кислорода и азота. Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов.

В то же время, NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов, и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование). NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором. Барьерная роль эндотелия сосудов, как активного органа, определяет его главную роль в организме человека — поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния притока/оттока процессов: а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов), д) регуляцию клеточного состава организма.

Таким образом, при любом патологическом воздействии с повреждением внутриклеточных структур, включая вирусное, клетки эндотелия непосредственно взаимодействуют с другими клетками, в частности с тромбоцитами, плазменными факторами и многочисленными клетками периваскулярной соединительной ткани, формируя в дальнейшем об-

ширные зоны дистелектазов, ателектазов, перибронхиального и периваскулярного фиброза.

Изменения дыхательной системы в группе шахтеров с длительным стажем работы в подземных условиях (более 20 лет) в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) характеризовались выраженными патологическими изменениями различного характера (атрофия, гипертрофия, дистрофия) всех морфологических элементов легочного гистиона. В ткани легких отмечались стойкие, сформированные фибропластические изменения с крупными очагами склероза, состоящими из тесно переплетающихся коллагеновых волокон с множественными пылевыми частицами, формирующими крупные зоны с вихревыми расположениями последних. В зонах фиброза располагаются впаянные в него мелкие и среднего размера, частично деформированные и тромбированные сосуды. В гемодинамической системе отмечалось резко увеличенное количество соединительной ткани, которая выявлялась как основными красителями, так и дополнительными (окраска по Гейденгану, Касону, Вейгерту). Эластические и коллагеновые волокна были значительно утолщенными в сравнении с группами контроля. Волокна располагались упорядоченными пучками соединительно-тканых волокон, с включением в зону фиброза различных элементов дыхательной системы, включая сосуды, бронхи и межальвеолярные перегородки (МАП). Сосуды всех калибров были с выраженными количественными и качественными изменениями стенок (табл. 1). В ткани легких сформированы стойкие, крупные зоны ателектазов и дистелектазов. Альвеолярные перегородки МАП утолщены относительно групп контроля. В просветах альвеол имелись макрофаги, а также значительно увеличенное количество гемосидерофагов, немногочисленные многоядерные вирусные клетки, клетки лимфоидного ряда, единичные лейкоциты и пылевые частицы. Данные изменения носили диффузный характер и могли характеризовать легочную ткань как сформированную склеротически измененную, а скопление значительного количества гемосидерофагов, многоядерных вирусных клеток, тромбированные сосуды, а также геморрагический компонент указывали на наличие элементов вирусного воспаления с перестройкой легочного кровотока и признаками гемодинамического «застоя». При исследовании весовых констант легких на вскрытии изменения контрольной массы легких было значительно (1200-1700 гр). Данные изменения обусловлены обширными «немыми» зонами ателектазов и дистелектазов, которые содержали преимущественно склерозированные элементы легочного гистиона, отложениями пылевых частиц в значительном количестве, а также тромбозами гемодинамической системы с обширными кровоизлияниями в паренхиму легких.

Бронхи имели значительно утолщенные стенки относительно контрольной группы за счет выраженного перибронхиального склероза, а также структурной перестройки легочного гистиона с метатла-

Таблица 1
 Значения переменных стенки сосуда легких у шахтеров (стаж работы – более 20 лет)
 Table 1
 Values of lung vessel wall variables in miners (work experience - more than 20 years)

Группа	Значения толщины сосуда		Значения площади эндотелиоцитов сосуда		Значения толщины периваскулярного фиброза сосуда	
	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мк						
Группа шахтеров	14,68 (6,84; 55,18)	U = -8,49 p = 0,001	41,83 (25,65; 59,31)	U = -3,10 p = 0,002	12,69 (10,7; 14,82)	U = -4,88 p = 0,001
Контрольная группа	2,61 (1,88; 3,27)		9,92 (7,18; 10,05)		2,49 (2,07; 3,02)	
Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)						
Группа шахтеров	10,35 (7,75; 13,37)	U = -6,49 p = 0,001	35,9 (34,96; 36,53)	U = -2,88 p = 0,004	18,6 (16,74; 24,89)	U = -6,77 p = 0,001
Контрольная группа	3,39 (2,81; 4,55)		8,41 (7,97; 10,54)		2,32 (1,86; 3,33)	
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)						
Группа шахтеров	17,79 (15,17; 21,82)	U = -6,76 p = 0,001	35,42 (28,6; 41,61)	U = -2,88 p = 0,004	23,4 (14,48; 27,81)	U = -6,07 p = 0,001
Контрольная группа	5,58 (4,44; 6,51)		8,84 (4,86; 12,15)		2,95 (1,71; 5,63)	

зией бронхиального эпителия на плоский, выраженными гемодинамическими изменениями. В бронхах диаметром от 500 до 1500 мк изменение параметров происходило за счет выраженных фибропластических изменений в перибронхиальной ткани и склероза мышечной ткани среднего слоя бронхов. Мышечные волокна среднего слоя более увеличены в размерах, гипертрофированы в сравнении с группами контроля. Между ними отмечается выраженное разрастание фиброзных волокон, которые частично деформируют тканевой мышечный каркас бронхиального дерева с замещением части волокон склерозированными участками. В некоторых сегментах бронхов имеются сформированные фиброзные септы с полным отсутствием мышечной основы в данном участке среднего слоя. Слизистая бронхов представлена от резко уплощенного эпителия кубического типа с практически полным исчезновением бокаловидных клеток, значительным уменьшением высоты слоя относительно контрольной группы, до неравномерно утолщенного метаплазированного плоского эпителия. Базальная мембрана у шахтеров была резко утолщена, на отдельных участках четко прослеживался феномен деструкции и фенестрации волокнистой основы мембран. В части исследуемых зон в базальной мембране встречаются интрабазально клетки, которые своими апикальными краями соединяются с эпителиальной выстилкой и подлежащей фиброзно-мышечной основой подслизистого слоя. Толщина базальной мембраны в исследуемой группе шахтеров, в сравнении с контролем, была больше в среднем в 3-3,5 раза. В подслизистом слое бронхов имелась выраженная пролиферация мелких

сосудов, а также четкие признаки полнокровия в проекции бронхиальной артерии в сочетании со склеротическими изменениями. Собственно мышечная пластинка содержала утолщенные, тесно переплетающиеся коллагеновые волокна, пылевые частицы и резко полнокровные сосуды. В толще подслизистого слоя бронхов встречаются в большом количестве активные формы фибропластических элементов в виде клеток различного гистиогенного ряда. Просветы бронхов были преимущественно дилатированные. При этом в части бронхов отмечались признаки серозного и серозно-гнойного воспаления. Сосуды легочного и бронхиального типа были с признаками гипертрофических изменений с элементами перекалибровки и нерезко выраженной фиброзной деформации гемодинамической системы. В периваскулярных пространствах имеются сформированные, мощные, концентрически расположенные фиброзные прослойки с умеренным и выраженным отложением угольной пыли.

Эндотелиальные клетки были несколько увеличены в объеме относительно контрольной группы (табл. 1), нормохромные, выступали в просвет сосудов. Толщина эндотелиального слоя была несколько выше таковой у лиц контрольной группы, что свидетельствовало о развитии дистрофических изменений в нем с началом развития эндотелиальной дисфункции. В артериях бронхиальной системы отмечается неравномерно выраженное полнокровие, мелкие периваскулярные кровоизлияния. Полученные данные свидетельствуют о статистически достоверном изменении внутреннего слоя сосудов легких. Изменения эндотелиального слоя в со-

четании с выраженными гипертрофическими изменениями сосудистой стенки в исследуемой группе шахтеров являлись причинным фактором достоверного уменьшения просвета и факторами для повышения сосудистого сопротивления. Таким образом, можно предположить, что в группе шахтеров имелись предпосылки формирования компенсированной легочной гипертензии за счет начинающейся перикалибровки сосудов с формированием сосудистой «обструктивности».

Плевра была разволокнена, с резким утолщением относительно контрольной группы. Субплевральное пространство содержит пылевые частицы в значительном количестве. Окраска на выявление элементов склероза (пикрофуксином по Ван-Гизону) имела положительную реакцию.

Корреляционный анализ позволил выявить значимые сильные и умеренные прямые связи между толщиной стенки сосуда и толщиной периваскулярного фиброза в сосудах диаметром до 50 мк ($r_s = 0,519$; $p = 0,001$) и от 50 до 100 мк ($r_s = 0,755$; $p = 0,001$). В бронхах диаметром до 500 мк найдена значимая сильная прямая корреляционная связь между толщиной стенки бронха и толщиной перибронхиального фиброза ($r_s = 0,711$; $p = 0,001$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования различных стажевых групп в дыхательной системе выявлены основные изменения: у шахтеров изменения в паренхиме легких заключались в утолщении и склерозе межальвеолярных перегородок, формировании зон ателектазов с наличием пылевых гранул в поздних стадиях. В бронхах отмечалось уменьшение толщины эпителиальной выстилки с выраженной складчатостью последней, утолщением базальной мембраны и собственно мышечной пластинки, гипертрофии бронхиальных желез и резко выраженной гипертрофии мышечного слоя бронхов, признаков выраженного диффузного перибронхиального фиброза. Вышеописанные морфо-патологические процессы развивались диффузно на протяжении трахеобронхиального дерева. Выраженные изменения в сосудах легких сопровождались четкими признаками компенсаторно-приспособительных реакций без признаков воспаления. Выраженная гипертрофия гладкомышечной ткани медиального слоя сосудов также не опиралась на гемодинамические нарушения в малом круге. Для выявления общих закономерностей межтканевых и структурных изменений нами был использован корреляционный анализ морфометрических структур гемодинамической системы, поскольку эти структурные элементы выявляли прямую пропорциональную связь с калибром сосудов. Можно с уверенностью говорить, что доминирующим фактором, определяющим просвет артерий у шахтеров, была гипертрофия гладкомышечной ткани и изменение толщины эндотелиального слоя сосудов. Корреляционная связь гипертрофических изменений медиального слоя с толщиной периваскулярного фиброза может говорить о том, что гипертрофия ГМК является следствием пневмокон-

отического процесса, в котором немаловажную роль играют ГМК, продуцирующие коллаген и другие производные фиброзной ткани. Изменения сосудов захватывали артериальный и венозный сектор ткани легких. Таким образом, по совокупности выявленных данных (гипертрофии ГМК, утолщения эндотелиальной выстилки, наличие периаартериального и перивенулярного фиброза) можно говорить об «обструктивности» просветов, носящей системный и генерализованный характер и приводящей к диаметру опосредованной дискоординации размеров стенки сосуда. Данные изменения, несомненно, способствуют развитию тромбозов сосудов, которые обусловлены вирусным воздействием на клетки эндотелиоцитов. Совокупность сочетанного воздействия пневмоконииоза и вирусной инфекции в геометрической прогрессии уменьшает респираторные участки легких и приводит к значительной гипоксии организма.

В сердечной мышце обращали на себя внимание видимые изменения внутренней оболочки сосудов. Эндотелиальные клетки количественно и статистически значимо увеличены в размерах с относительной гипертрофией ядерного компонента и пролабиранием ядер в просвет сосудов (табл. 2). В отдельных сегментах сосудов эндотелиальные клетки формируют частоклообразные структуры, что может характеризовать данные элементы как повышенные эндотелиальной функции клеток. Следует указать, что в сосудах крупного калибра, в местах соединительно-тканых муфт, располагающихся периваскулярно, имеются признаки пролиферации мелких сосудов (*vasa vasorum*) с гемодинамической перегрузкой сосудов этого сегмента. Часть сосудов имели признаки стаза и сладжа. Выявленные изменения сосудистого компонента сердца, наблюдаемые в группе шахтеров, могут говорить о перекалибровке гемодинамической системы с повышением эндотелиальной дисфункции, направленной на запуск компенсаторных механизмов. По результатам исследования сердечной мышцы в условиях воздействия УПП и вирусного влияния итогом были выраженные изменения дистрофического и дисметаболического характера с планомерной заместительной фиброзной перестройкой, локализующейся преимущественно в периваскулярных зонах, а также метаболические очаговые повреждения кардиомиоцитов. Признаки «обструктивности» гемодинамической системы сердца были аналогичными с респираторной системой, где причиной сужения сосудов были такие факторы, как гипертрофия ГМК и увеличение объема клеток эндотелия. При этом следует подчеркнуть, что воспалительные и атеросклеротические изменения нами были исключены.

Изменения в печени носили характер неспецифического реактивного гепатита с воспалительными изменениями и дистрофией гепатоцитов различной степени выраженности. Сосуды порталных трактов всех групп были с утолщенными стенками за счет плазморрагии. Эндотелий сосудов всех калибров набухший и резко увеличен в объеме (табл. 3).

В почках встречались немногочисленные склерозированные клубочки. В строме почки отмечается наличие диффузного очагового фиброза межканальцевого пространства, признаки тубуло-интерстициального компонента. Канальцы имели выраженные дистрофические изменения нефроэпителия. Сосуды всех калибров почек с резко утолщенными стенками за счет гипертрофии медиального слоя, фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. Во внутренней оболочке сосудов отмечается увеличение объема клеток эндотелия, которые выступают в просветы сосудов, имеют выраженную конденса-

цию хроматина относительно контрольной группы (табл. 4).

В ткани головного мозга отмечается наличие резко выраженного полнокровия сосудов и признаки умеренно выраженного отека. Сосуды микроциркуляторного русла шахтеров относительно контрольной группы были с утолщенными стенками за счет утолщения среднего слоя и увеличения объема эндотелиальных клеток. Сосуды диаметром от 100 до 250 мк статистически значимо утолщены относительно контрольной группы (табл. 5). В периваскулярных пространствах отмечаются признаки пери-

Таблица 2
Значения переменных стенки сосуда сердца у шахтеров (стаж работы – более 20 лет)
Table 2
Values of heart vessel wall variables in miners (work experience – more than 20 years)

Группа	Значения толщины сосуда		Значения площади эндотелиоцитов сосуда		Значения толщины периваскулярного фиброза сосуда	
	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мк						
Группа шахтеров	7,99 (6,64; 9,37)	U = -4,69 p = 0,001	40,71 (35,9; 54,47)	U = -3,97 p = 0,001	19,46 (14,81; 24,73)	U = -8,16 p = 0,001
Контрольная группа	5,95 (4,62; 7,18)		8,24 (6,3; 8,93)		9,5 (9,11; 10,16)	
Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)						
Группа шахтеров	15,4 (13,74; 16,93)	U = -6,74 p = 0,001	48,96 (47,66; 67,03)	U = -3,91 p = 0,001	32,46 (26,77; 39,91)	U = -7,18 p = 0,001
Контрольная группа	8,73 (8,26; 9,34)		17,28 (11,47; 31,64)		11,64 (10,63; 16,46)	
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)						
Группа шахтеров	26,83 (19,11; 34,62)	U = -8,16 p = 0,001	59,91 (56,62; 60,55)	U = -4,1 p = 0,001	73,22 (60,67; 94,33)	U = -8,23 p = 0,001
Контрольная группа	12,62 (11,59; 16,66)		21,68 (13,47; 31,85)		13,69 (12,37; 14,87)	

Таблица 3
Значения переменных стенки сосуда печени у шахтеров (стаж работы – более 20 лет)
Table 3
Values of liver vessel wall variables in miners (work experience – more than 20 years)

Группа	Значения толщины сосуда		Значения площади эндотелиоцитов сосуда	
	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мк				
Группа шахтеров	10,89 (9,33; 12,67)	U = -8,24 p = 0,001	37,34 (31,26; 45,58)	U = -3,36 p = 0,001
Контрольная группа	4,19 (3,65; 5,41)		17,47 (15,0; 20,3)	
Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)				
Группа шахтеров	7,53 (6,59; 9,07)	U = -6,85 p = 0,001	90,92 (89,34; 92,33)	U = -3,13 p = 0,002
Контрольная группа	3,65 (2,63; 4,61)		17,88 (12,06; 22,85)	
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)				
Группа шахтеров	20,07 (18,74; 20,47)	U = -6,8 p = 0,001	130,22 (127,12; 132,33)	U = -3,25 p = 0,001
Контрольная группа	4,06 (3,25; 5,19)		16,02 (10,53; 20,23)	

Таблица 4
Значения переменных стенки сосуда почек у шахтеров (стаж работы – более 20 лет)
Table 4
Values of renal vessel wall variables in miners (work experience – over 20 years)

Группа	Значения толщины сосуда		Значения площади эндотелиоцитов сосуда		Значения толщины периваскулярного фиброза сосуда	
	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мк						
Группа шахтеров	7,68 (6,91; 9,35)	U = -8,53 p = 0,001	44,33 (40,86; 60,38)	U = -3,36 p = 0,001	8,29 (6,76; 11,04)	U = -2,66 p = 0,008
Контрольная группа	4,26 (3,54; 4,89)		12,87 (10,6; 16,18)		6,88 (4,46; 8,78)	
Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)						
Группа шахтеров	21,9 (20,23; 23,84)	U = -4,69 p = 0,001	59,69 (53,62; 65,64)	U = -2,88 p = 0,004	14,34 (13,42; 16,21)	U = -4,44 p = 0,001
Контрольная группа	6,73 (4,67; 8,19)		12,56 (12,39; 13,04)		6,3 (5,88; 7,62)	
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)						
Группа шахтеров	22,13 (19,22; 24,55)	U = -8,66 p = 0,001	59,19 (40,04; 77,09)	U = -3,00 p = 0,003	15,5 (11,59; 22,07)	U = -8,09 p = 0,001
Контрольная группа	6,29 (4,73; 7,97)		17,66 (13,84; 21,81)		5,35 (4,22; 7,43)	

Таблица 5
Значения переменных стенки сосуда головного мозга у шахтеров (стаж работы более 20 лет)
Table 5
Values of cerebral vessel wall variables in miners (work experience over 20 years)

Группа	Значения толщины сосуда		Значения площади эндотелиоцитов сосуда	
	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p	Me (25%; 75%)	U-критерий Манна-Уитни, p
Сосуды диаметром до 50 мк				
Группа шахтеров	6,05 (5,21; 7,36)	U = -9,69 p = 0,001	37,47 (33,28; 41,73)	U = -3,55 p = 0,001
Контрольная группа	2,81 (2,19; 3,55)		2,74 (1,31; 4,98)	
Сосуды диаметром от 50 до 100 мк (артериолы)				
Группа шахтеров	7,18 (5,93; 8,83)	U = -10,41 p = 0,001	26,02 (24,89; 32,23)	U = -3,33 p = 0,001
Контрольная группа	3,25 (2,41; 4,32)		4,81 (3,58; 7,3)	
Сосуды диаметром от 100 до 250 мк (артерии)				
Группа шахтеров	14,71 (12,05; 19,97)	U = -6,87 p = 0,001	27,93 (25,98; 30,84)	U = -3,08 p = 0,002
Контрольная группа	3,45 (2,5; 4,18)		4,08 (3,08; 10,58)	

васкулярного, местами выраженного, отека. Кроме того, в некоторых сосудах в периваскулярных зонах встречаются немногочисленные лимфоидные элементы. Эндотелиальные клетки в сосудах мозга четко визуализируются. Часть клеток увеличена в объеме с относительно крупными выбухающими в просвет сосудов ядрами. Часть ядер гиперхромные, нервные клетки частично грушевидны на отдельных участках, формируя зоны очагового глиоза. В части нервных клеток имеются дистрофические и некробиотические изменения, достигающие до нейронофагии. Ядра отдельных клеток пикнотичные, не

прослеживаются, либо имеют признаки рексиса. Общая площадь клеток в сосудах от 50 до 100 мк значительно ниже показателей группы контроля, в сосудах до 50 мк – больше, чем в группе контроля. В нервных клетках встречаются четкие признаки нейронофагии. Со стороны стромальных и астроцитарных элементов головного мозга встречаются признаки очагового глиоза с тесно прилежащими клетками астроглии. Вокруг последних имеется зона просветления (перипеллюлярный отек). Сосуды микроциркуляторного русла расширены, резко полнокровные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования аутопсийного материала шахтеров с пневмокониотическими изменениями в сочетании с новой коронавирусной инфекцией в дыхательной системе выявлены следующие изменения: в паренхиме легких были значительные изменения и склероз межальвеолярных перегородок, формирование обширных зон ателектазов с наличием пылевых гранул. В бронхах отмечались выраженные изменения эпителиальной выстилки от атрофии до метаплазии, имелось утолщение базальной мембраны и собственно мышечной пластинки, гипертрофия мышечного слоя бронхов, признаки выраженного диффузного перибронхиального фиброза, макрофагальная реакция с включениями многоядерных вирусных частиц. Вышеописанные морфо-патологические процессы развивались диффузно на протяжении всего трахеобронхиального дерева. Выраженные изменения в сосудах с поражением клеток эндотелия легких, печени, почек, сердца и головного мозга сопровождалась четкими признаками компенсаторно-приспособительных реакций с признаками нарушения кровообращения, генерализованными тромбозами сосудов.

Корреляционный анализ морфометрических структур гемодинамической системы выявил про-

порциональную связь изменений различных структур с изменениями клеток эндотелия. Можно с уверенностью говорить, что доминирующим фактором, определяющим просвет артерий у шахтеров, была гипертрофия гладкомышечной ткани, а также изменение толщины эндотелиального слоя сосудов. Изменения сосудов захватывали артериальный и венозный сектор во всех внутренних органах. С точки зрения системности сочетанных заболеваний (пневмокониоза и новой коронавирусной инфекции) можно констатировать, что, несмотря на разные структурные формы организации, принадлежащие к различным, не только видовым типам, но и вообще к неживой материи (кремний), имеется общность патогенетических изменений, которые в сочетании друг с другом значительно усугубляют течение и прогноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19) со снижением функциональных резервов, формируя полиорганный недостаток на основе эндотелиальной дисфункции.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Khoroshilova LS, Tarakanov AV, Khoroshilov AV. Causes of methane and coal dust explosions in the mines of Kuzbass. *Bulletin of the scientific center for work safety in the coal industry*. 2012; (2): 182. Russian (Хорошилова Л.С., Тараканов А.В., Хорошилов А.В. Причины взрывов метана и угольной пыли в шахтах Кузбасса //Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности. 2012. № 2. С. 182.)
2. Russian encyclopedia of occupational medicine. Izmerov NF editor. Moscow: Medicine Publ, 2005. 656 p. Russian (Российская энциклопедия по медицине труда /под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Медицина, 2005. 656 с.)
3. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Mikhayluts AP. Hygienic substantiation of professional risk assessment of workers in open pit mining. *Bulletin of the SB of the RAMS*. 2006; (3): 47-51. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Михайлук А.П. Гигиеническое обоснование оценки профессионального риска работающих при добыче угля открытым способом //Бюллетень СО РАМН. 2006. № 3. С. 47-51.)
4. Velichkovsky BT. Pathogenesis and classification of pneumoconiosis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2003; (7): 8-13. Russian (Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов //Медицина труда и промышленная экология. 2003. № 7. С. 8-13.)
5. Chronic respiratory diseases. Accessed 2010 /World Health Organization. – available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.
6. Shilov AM, Tarasenko OF, Osiya AO. Features of the treatment of coronary artery disease in combination with COPD. *Attending Physician*. 2009; (7): 44-48. Russian (Шилов А.М., Тарасенко О.Ф., Осия А.О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ //Лечащий врач. 2009. № 7. С. 44-48.)

