

PARAFIINÖLI TOIMEL TEKKINUD KOPSUKAHJUSTUSTEST (Eksperimentaalne uurimus)

J. EHLVEST

Õlide toimel tekkinud kopsumuutusi hakati täheldama käesoleva sajandi kahekümnendatel aastatel [1¹]. Neid on nimetatud mitmeti, nagu lipoidpneumooniaks, lipiidpneumooniaks, oleopneumooniaks, oleopneumoniidiks, oleogranuloomiks, parafinoomiks jm. [2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 15, 17, 18, 19, 22].

Sagedamini kirjeldatakse haigusjuhte, mille puhul õli on kopsu sattunud seoses tema kasutamisega meditsiinilistel eesmärkidel, näit. parafiinõli ninatilkadena ja instillatsioonide kujul, taimsed õlid (peamiselt kampriõli) kontrastvahendina bronhograafia teostamisel jne. [1, 3, 4, 11, 19, 21]. Lastel ja raskete neelamishäiretega haigetel kirjeldatakse lipoidpneumooniat, mis on tingitud toidurasva (näit. laste puhul kalamaaksaõli) aspireerimisest [8, 11, 16, 19].

Hoopis vähem on õlide kopsu kahjustavale toimele tähelepanu pööratud kutsehaiguste seisukohast. On kirjeldatud ainult üksikuid juhte, kus kopsukahjustuse põhjuseks on professionaalne kokkupuude õliaerosoolidega [2, 9, 18]. Samal ajal on teada, et paljudes tööstusharudes (vase-, alumiiniumi-, terase-, tuletiku- ja autotööstuses, kessoonitöödel jm.) tekivad õlide (peamiselt mineraalõlide) pihustumisel õliaerosoolid, mis saastavad õhku [9, 20]. Seni pole meil välja töötatud normatiive lubatava õlikontsentratsiooni kohta tööstusettevõtete õhus.

Põhjuseks on siin kliinilise ja eksperimentaalse uurimise andmete napus, mis takistab kindlaks teha õlide (esmajoonel mineraalõlide) vahetat kopsu kahjustavat toimet.

Vähetest eksperimentaalsetest töödest on teada, et võrreldes loomsete ja taimsete õlidega, on mineraalõli ärritav toime väiksem, kuid mineraalõli ei lõhustu organismis ja kaldub jääma kopsu pikemaks ajaks. Loomsed ja taimsed õlid seevastu elimineeruvad kopsust [14]. Selles küsimuses teostatud katsed on aga enamalt jaolt lühiajalised ega selgita lõplikult mineraalõli fibroosi tekitavat toimet kopsus. Näit. kestsid A. Anissimovi [20] katsed kuni 25 päeva, mille jooksul ta konstateeris esialgseid põletikulisi nähte, tingituna inhalatsiooni teel kopsu viidud parafiinõli kui võõrkeha toimest. Mõnel juhul võib selline mittespetsiifiline pneumooniline protsess olla küllalt tugev ja lõppeda katselooma surmaga. Mis aga toimub parafiinõliga kopsus peale esialgsete põletikulist laadi nähtude vaibumist, jääb selgusetuks.

Küsimust ei lahenda ka kirjanudused toodud haigusjuhtude analüüsid. Lahanguandmed kui ainuusaldatavad (harva esineb biopsia põhjal kliiniliselt diagnoositud juhte) on oma suhtelisest arvukusest hoolimata juhuslikku laadi. Üsna sageli on õlist tingitud kopsumuutused tüsistunud mitmesuguste muude (sageli bakteriaalsete) protsessidega. See raskendab kahjustuse täpsemat piiritlemist ja iseloomustamist. Paljudel juhtudel puuduvad andmed õli kopsu sattumise viisi ja koguse kohta.

Käesoleva töö eesmärgiks on selgitada intratrahheaalselt kopsu viidud parafiinõli toimet kopsukoosse pikema vaatlusaja vältel.

Parafiinõli kopsu kahjustava toime uurimine on vajalik eelkõige selle tõttu, et teda kasutavad meditsiinis otorinolarüngoloogid. Teiseks annab tema toime selgitamine võrdlevaid andmeid teiste tööstuses kasutatavate mineraalõlide kopsu kahjustava toime hindamiseks.

Metoodika

Katsed tehti valgete rottidega kolmes grupis vastavalt kestusega 5—7 nädalat, 3 kuud ja 6 kuud. Igale rotile manustati 4—7 päeva järel kolmel korral intratrahheaalselt à 0,2 ml (kokku 0,6 ml) steriilset meditsiinilist parafiinõli. Loomad surmati dekapitatsiooni teel. Histoloogiliselt uuriti 77 roti kopsu. Uurimismaterjal fikseeriti 10%-lises neutraalses formaliniis. Valmistati tselloidiin- ja külmutuslõigud, millest esimesed värviti van Giesoni järgi, teised — sudaan IV ning Mayeri hematoksüliiniga.

Katsete tulemused

Mikroskoopiliste uuringute alusel selgus, et intratrahheaalselt manustatud parafiinõli jaotus 5—7 nädala jooksul enam-vähem ühtlaselt kõikidesse kopsuosadesse ja täitis koldeti alveoole. Suurema osa õlist olid fagotsüteerinud alveolaarsed makrofaagid, väiksem osa paiknes alveoolides vähemate või suuremate vabade tilkadena. Väikesel arvul leidus õlitilku ka bronhides. Suurem osa õli sisaldavaid makrofaage, eriti kus neid alveoolides leidus rohkesti, oli algavate destruktiivsete muutustega. Nende tuumad olid püknootilised. Tugevasti õliga täidetud kargja tsütoplasma piirid olid hajuvad (van Giesoni järgi värvitud preparaatides). Väiksem osa lipofaage sisaldas õli peente tilgakestena (vt. mikrofoto 1). Selliste rakkude piirid olid jälgitavad, ühtlaselt paikneva kromatiiniga ümarovaalne tuum asetses tavaliselt ekstsentriliselt.

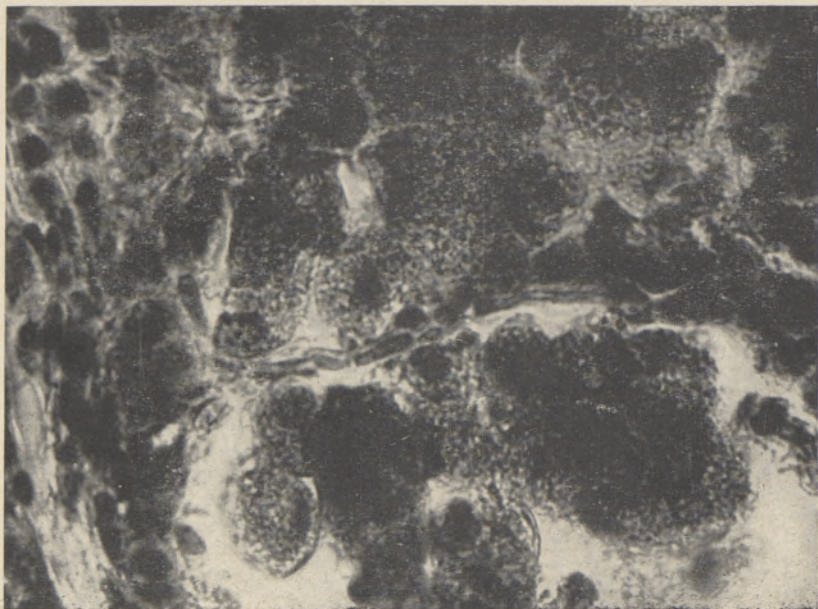
Domineeriva makrofaagse reaktsiooni kõrval esines reaktiivseid nähte bronhide limaskestas ja kopsu interstitsiaalses koes. Nii võis täheldada nõrka katarraalset reaktsiooni bronhides ja bronhide seinas lümfotsütaarse koe mõningast hüperplaasiat.

Alveolaarvaheseinad ja perivaskulaarne kude olid parafiinõli leidumise piirkondades nõrgalt kuni mõõdukalt histiolümfotsütaarsetest rakkudest infiltreerunud. Sellised alveolaarvaheseinad olid paksenenud, eriti kui nad peale histiolümfotsütaarsete rakkude sisaldasid veel õliga täitunud lipofaage. Paiguti oli alveolaarpiteel muutunud kuubiliseks.

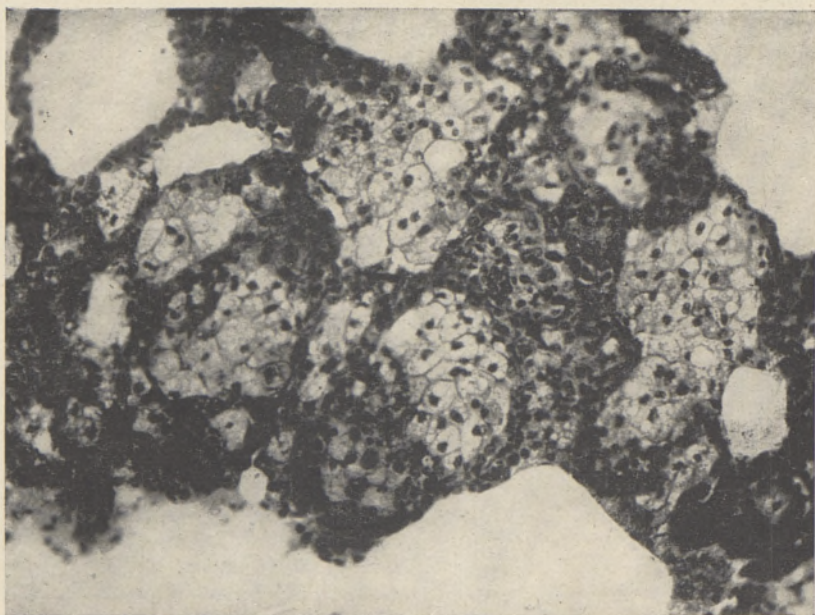
Kopsus võis sedastada õli transporti lümfisüsteemi kaudu. See väljendus lipofaagide leidumises perivaskulaarselt ja suuremate bronhide seinas hüperplaseerunud lümfotsütaarses koes.

Kolmekuulise katseaja järel püsis esikohal makrofaagne reaktsioon parafiinõlile. Lipofaagid täitsid alveoole koldeti nagu 5—7-nädalastes katsetes. Katarraalsed nähud bronhides puudusid. Lümfotsütaarse koe hüperplasia bronhide seinas väljendus tugevamini.

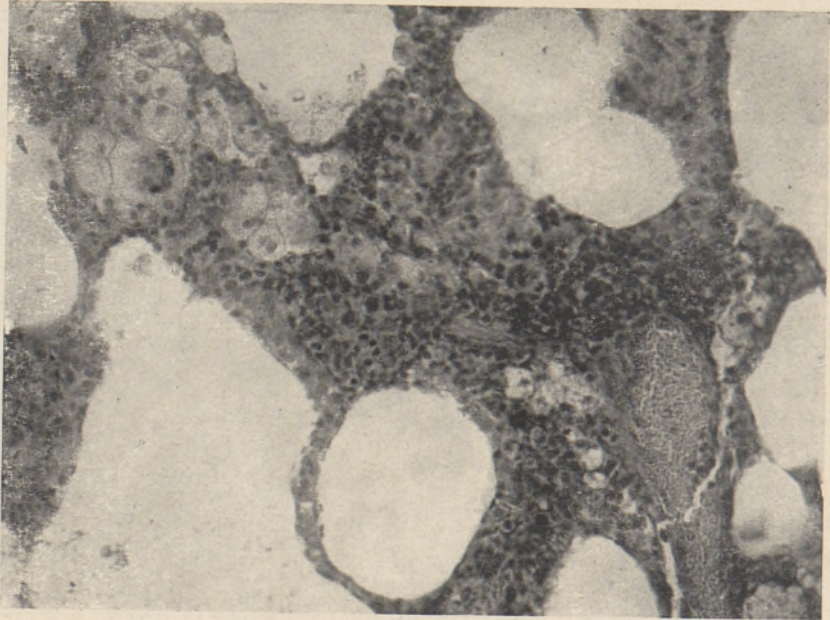
Lipofaage sisaldavate alveoolide vaheseintes toimus mõõdukas proliferatiiv-fibrotiline protsess. Histiolümfotsütaarsete rakkude kõrval leidus siin noori sidekoerakke ja oli kasvanud fuksinofiilsete kiudude arv (vt. mikrofoto 2). Vähestes kohtades ja nõrgal kujul toimus granulatsioonkoe vohamine lipofaage sisaldavatesse alveoolidesse. Intensiivsemalt kui eelmises katserühmas väljendus õli transportimine lümfisüsteemi kaudu: perivaskulaarselt ja suurte bronhide lümfotsütaarses koes leidus rohkesti lipofaagide kogumeid. Samas võis märgata sidekoe rohkenemist — arenesid peribronhiaalne ja perivaskulaarne proliferatiiv-fibrotiline protsess.



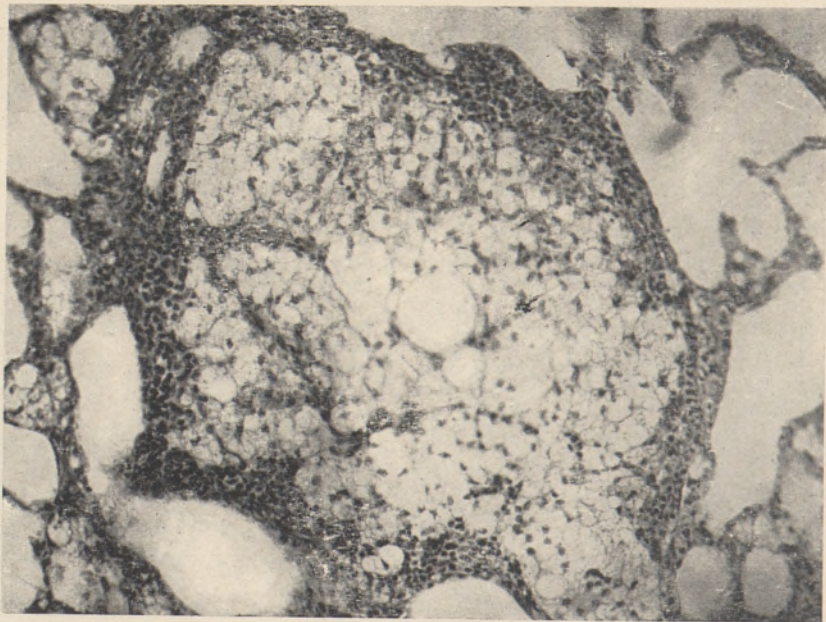
Mikrofoto 1. Valge roti kops 5 nädalat pärast parafiinõli intratrahheaalset manustamist. Kopsu alveoolides makrofaagid, mis sisaldavad parafiinõli peente tilgakestena või suuremate tilkadena. (Värving: sudaan IV + Meyeri hematoksüliin. Suurendus 646 \times .)



Mikrofoto 2. Valge roti kops 3 kuud pärast parafiinõli intratrahheaalset manustamist. Lipofaagidega täidetud alveoolide kolle. Infiltratiiv-proliferatiivne protsess vaheseintes. (Värving: van Gieson. Suurendus 252 \times .)



Mikrofoto 3. Valge roti kops 3 kuud pärast parafiinõli intratrahheaalset manustamist. Sidekoeline septum, milles heledad lipofaagide saarekesed paikuvad perivaskulaarselt (paremal). Ülal vasakul üksik hiidrakk lipofaagide seas. (Värving: van Gieson. Suurendus 270 \times .)



Mikrofoto 4. Valge roti kops 6 kuud pärast parafiinõli intratrahheaalset manustamist. Destruktiivsete lipofaagidega täitunud alveoolide laatumisest tekkinud kolle, mis on ümbritsetud rakulis-kiulise vööndiga. (Värving: van Gieson. Suurendus 234 \times .)

Üksikjuhtudel võis õliga täitunud lipofaagide seas leida alveoolides ka poolkaarjalt asetsevate tuumadega hiidrakke (vt. mikrofoto 3). Nende protoplasma tsentraalne osa oli homogeenne, perifeerne osa vahustunud ja ebamääraste piirjoontega.

Kuu e kuu järel püsis kopsumuutuste morfoloogilises pildis endiselt esikohal makrofaagne reaktsioon parafiinõlile. Märgatavalt olid edasi arenenud proliferatiiv-fibrootilised protsessid perivaskulaarses ja peribronhiaalses koes ning alveolaarvaheseintes kiuliste elementide rohkendamise näol. Vähesel arvul leidis granulomatoosseid koldeid. Need kujutasid endast väiksemat alveoolide gruppi, kus hõredamalt asetsevate lipofaagide vahel oli rohkesti histiolümfotsütaarseid rakke ja vohavaid noori sidekoerakke. Harva leidis sellises koldes üksikuid ühtlaselt värvunud protoplasma ja ringjalt või poolkaarjalt asetsevate tuumadega hiidrakke. Rakuliste elementide vahel täheldati peenekiulist fuksinofiilset võrgustikku. Kohati esines piirkondi, kus rohketest destruktioonitunnustega lipofaagidest täidetud alveoolide vaheseinad olid kadunud või kadumas. Sellist 5—10 alveooli laatumisest tekkinud kollet ümbritses väheseid fuksinofiilseid kiude sisaldav rakulis-kiuline vöönd (vt. mikrofoto 4).

Parafiinõli sisaldavate kollete vahel esines emfüsematoosseid alasid. Õli sisaldavate makrofaagide kogumeid leidis bronhide lümfotsütaarses koes rohkem kui kolmekuulistest katsetes.

Parafiinõli kogus kopsus polnud märgatavalt vähenenud, võrreldes 5—7-nädalaste katsetega.

Arutlus

Parafiinõli peetakse keemiliselt inaktiivseks. Talle ei omistata toksilisust. Ei ole andmeid tema lõhustumise kohta organismis.

Ka meie katsed näitasid, et parafiinõli kui võõrkeha kutsub kopsus esile nõrku reaktiivseid muutusi. Kuuekuulise vaatlusperioodi vältel jäi peamiseks reaktsiooniks parafiinõlile makrofaagne reaktsioon. Seejuures olid parafiinõlist tingitud põletikulised nähud eksudatsiooni ja rakulise infiltratsiooni näol kõigis katsetappides tagasihoidlikud. Katarraalne põletik hingamisteedes (bronhides) oli nõrgalt välja kujunenud. Tähelepanu äratas lümfotsütaarse koe hüperplaasia bronhide seintes. Närilistele, nagu teada, on üldse iseloomulikud rohke lümfotsütaarne kude kopsus ja selle väga aktiivne reaktsioon tühisematelegi ärritustele [12].

Sidekoe areng lipofaagidega täidetud alveoolide vaheseintes oli küllaltki nõrk ja omandas reljeefsema ilme alles kuue kuu möödumisel esmasest parafiinõli manustamisest. Rakulis-kiulisi granuloomi üksikute hiidrakudega leidis samuti alles kuuekuulistest katsetes. Tüüpilisi nn. parafinoome, nagu neid inimesel on kirjeldatud, meie vaatlusperioodi vältel katseloomadel ei arenenud.

Meie katsed tõendasid parafiinõli transporti kopsus lümfisüsteemi kaudu, mida mõned uurijad on eitanud [10, 13].

5—7-nädalastes katsetes leidis õlitilku ja üksikuid lipofaagide konglomeraate bronhides. See viitab fagotsüteeritud ja vaba parafiinõli mõningasele eemaldumisele kopsust hingamisteede kaudu.

Kasutatud histoloogiliste meetoditega ei läinud korda kindlaks teha erinevusi kopsu sattunud õli koguses kuuekuuliste ja 5—7-nädalaste katsete vahel. Võib öelda, et kuue kuu jooksul parafiinõli olulisel määral kopsudest ei eemaldunud. Tõenäoliselt ei toimu seda ka edaspidi, arvestades õli sidekoosse sulundumise tendentsi.

Nii osutub parafiinõli võõrkehaks, mis kopsu sattununa ei eemaldu seal olulisel määral. Hoolimata nõrgast ärritavast toimest põhjustab ta

aeglaselt kulgevat kopsu sidekoestumist. See väljendub koldelises peribronhiaalses, perivaskulaarses ja alveolaarvaheseinte fibroosis. Viimasega kaasuvad rakulis-kiulised granuloomid, millest alveoolide valendikud umbuvad. Granuloomide kõrval esinevad õli edaspidisele inkapsulatsioonile viitavad kolded, kus lipofaagidega täitunud alveoolid on laatanud ja ümbritsetud väheseid kiulisi elemente sisaldava rakulis-kiulise võõndiga.

Järeldused

1. Kopsu sattunud parafiinõli ei ole organismile indiferentne. Parafiinõli sisaldavas kopsukoos arenevad eksudatiiv-infiltratiivsed ja proliferatiiv-fibrootilised protsessid.

2. Parafiinõli toimel arenevate kopsumuutuste olemuseks on koe vastusreaktsioon parafiinõlile kui võõrkehale.

3. Kopsukoe koldelises sidekoestumises väljenduv kahjustus on parafiinõli puhul suhteliselt nõrk, kuid toob kaasa kopsude hingamispinna vähenemise.

4. On vaja vältida parafiinõli ja teiste õlide sattumist kopsu. Eelkõige tuleb tööstusettevõtetes võidelda õhu saastumise vastu õliaerosoolidega. Ei ole soovitatav kasutada parafiinõli ülemiste hingamisteede haiguste ravis.

KIRJANDUS

1. Bruns G. Toxische Pneumonie nach Bronchographie. Zbl. allgem. Pathol. und pathol. Anat., 1951, 87, 7/8, 277—280.
2. Foe R. B., Bigham R. S. Lipoid pneumonia following occupational exposure to oil spray. J. Amer. Med. Assoc., 1954, 155, 1, 33—34.
3. Forbes G., Bradley A. Liquid paraffin as a cause of oil aspiration pneumonia. Brit. Med. J., 1958, No. 5112, 1566—1568.
4. Friedell G. H., Kaufman S. A., Lafout E. G., Strieder G. W. Granulomatous lung reaction following repeat bronchography with propylidone. Amer. J. Roentgenol., 1962, 87, 5, 847—852.
5. Gaertner K. Über Paraffingranulome in der Lunge. Frankfurter Z. Pathol., 1938, 51, 1, 98—103.
6. Gartmann J. Chr. Chronische Pneumonie-Lipoidpneumonie-Lungenabszess. Beitr. Klinik Tuberk., 1961, 124, 1, 71—81.
7. Giese W. Die Atemorgane. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, II. Berlin, 1960, 1694—1700.
8. Gunn J. D. Lipoid pneumonia. In: Pathology. St. Louis, 1948, 718—719.
9. Hendricks N. V., Collings G. H., Dooley A. E., Carrett G. T., Rather G. B. A review of exposures to oil mist. Arch. Environm. Hlth., 1962, 4, 2, 139—145.
10. Herlemann A. Über die Einheilung von extrapleuralem Paraffinplomben bei Lungenkavernen. Virchows Arch. pathol. Anat. und Physiol., 1939, 303, 3, 744—758.
11. Jampolis R. W., McDonald G. R., Clagett O. T. Mineral oil granuloma of the lungs. An evaluation of methods for identification of mineral oil in tissue. Surg., Gynecol. and Obstetr., 1953, 97, 2, 105—119.
12. Lauche A. Trachea, Bronchien, Lungen und Pleura. In: Pathologie der Laboratoriumstiere, I. Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1958, 28—56.
13. Löblich H. I., Arambašić M. Die Ultrastruktur des Paraffingranuloms. Frankfurter Z. Pathol., 1961, 71, 3, 232—245.
14. Pinkerton H. The reaction to oils and fats in the lung. Arch. Pathol., 1928, 5, 380. (Tsit.: R. W. Jampolis, G. R. McDonald, O. T. Clagett. Surg., Gynecol. and Obstetr., 1953, 97, 2, 105—119.)
15. Rewell R. E. Lipoid pneumonia: A pitfall in diagnosis. Brit. Med. J., 1947, No. 4499, 409—411.
16. Siddons A. H. M. Oil granuloma of the lung. Report of three cases. Brit. Med. J., 1958, No. 5066, 305—307.
17. Steinberg I., Finby N. Lipoid (mineral oil) pneumonia and cor pulmonale due to cardiospasm. Amer. J. Roentgenol., 1956, 76, 1, 108—114.
18. Weissmann H. Lipoid pneumonia. A report of two cases. Amer. Rev. Tuberc., 1951, 64, 5, 575—576.

19. Абрикосов А. И. О липоидных пневмониях («олеопневмониях»). Клинич. медицина, 1943, 21, 7/8, 32—34.
20. Анисимов А. Н. Экспериментальная липоидная пневмония при ингаляции вазелинового масла. Здравеохранение Советской Эстонии, сб. 3, 238—251. Таллин, 1955.
21. Жданов В. С. Липоидные пневмонии и липогранулемы легких, возникающие после бронхографии. Архив патологии, 1959, 6, 60—66.
22. Нечаева М. Е. К вопросу об олеопневмонии. Архив патологии, 1961, 4, 87—88.

NSV Liidu Meditsiiniteaduste Akadeemia
Eesti Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse
2. VII 1963

О ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПАРАФИНОВОГО МАСЛА (Экспериментальное исследование)

Ю. Эхлвест

Резюме

В связи с загрязнением воздуха аэрозолами минеральных масел в ряде отраслей промышленности и с использованием парафинового масла при лечении заболеваний верхних дыхательных путей необходимо уточнить действие этих масел, поражающее легкие.

В наших опытах гистологически были исследованы легкие 77 белых крыс. Крысам было интратрахеально введено 0,6 мл стерильного медицинского парафинового масла. Животные забивались в различные сроки от 5 недель до 6 месяцев.

На основе полученных данных выяснено, что парафиновое масло является инородным телом, которое при попадании в легкие не удаляется в заметном количестве. Несмотря на слабое раздражающее действие оно причиняет медленно прогрессирующий фиброз легких. Это выражается в очаговых фибротических изменениях периваскулярной и перибронхиальной тканей и альвеолярных перегородок и сопровождается развитием гранулемы с облитерацией просвета альвеол.

Результаты опытов указывают на необходимость ведения борьбы с загрязнением воздуха аэрозолами минеральных масел. Нецелесообразно использовать парафиновое масло при лечении заболеваний верхних дыхательных путей.

Эстонский институт экспериментальной
и клинической медицины
Академии медицинских наук СССР

Поступила в редакцию
2. VII 1963

ON THE LESION OF THE LUNG DUE TO THE ACTION OF LIQUID PARAFFIN (An Experimental Study)

J. Ehlvest

Summary

In connection with air pollution with aerosols of mineral oils in several branches of industry and with the application of liquid paraffin in the treatment of some diseases of the upper respiratory tract, it is necessary to determine the pathogenicity of mineral oil to the lungs.

In our experiments 0.6 cm³ of sterile liquid paraffin was applied intratracheally to the lungs of 77 white rats. The animals were killed after periods of 5 weeks to 6 months, counting from the beginning of experiments. The lungs were examined histologically.

It was found that the amount of mineral oil in lungs remained essentially unchanged over a period of six months. In the lung tissue of experimental animals the liquid paraffin acted as a foreign body, causing a development of proliferative fibrotic changes. Those were expressed in the fibrosis of perivascular, peribronchial tissue and alveolar walls. These changes were accompanied by a development of granulomas obliterating the alveoli.

The fibrotic changes in the lungs develop slowly, but may lead to a diminution of the respiratory surface.

The results of our experiments indicate that it is necessary to fight against the pollution of air with aerosols of mineral oils in various branches of industry. It is not advisable to apply liquid paraffin to the upper respiratory tract for therapeutic purposes.

Academy of Medical Sciences of the U.S.S.R.,
Estonian Institute of Experimental and Clinical Medicine

Received
July 2nd, 1963