

описаний, как "множественные инфильтративные мелкоочаговые тени", "множество воздушных полосей с наличием жидкостного содержимого", "очаговые и фокусные тени с полостями". То же самое можно сказать относительно патологоанатомических заключений, которые во многом делаются произвольно, не всегда опираясь на общепринятую классификацию. В заключение считаем целесообразным напомнить, что более четверти века назад при обсуждении проблемы диагностики туберкулеза в нефтизиатрических стационарах, в частности, в клинике внутренних болезней, выдающийся отечественный клиницист А.Е.Рабухин писал: "...необходимо постоянное пополнение сведений интернистов и, в первую очередь, пневмологов, по актуальным вопросам фтизиатрии и знаний фтизиатрами важнейших условий своевременного распознавания туберкулеза легких в многопрофильных больницах".

Выводы

1. Больные с активным туберкулезом легких поступают в терапевтические и другие отделения многопрофильных больниц с различными легочными и внелегочными проявлениями, нередко в тяжелом состоянии по неотложным показаниям.

2. Невысокий уровень диагностики хронических форм легочного туберкулеза в многопрофильных больницах является причиной прогрессирования процесса и может иметь неблагоприятные эпидемиологические последствия.

3. Основные ошибки в диагностике легочного туберкулеза обусловлены особенностями течения туберкулеза у определенного контингента (пожилой возраст, фоновые заболевания, декомпенсация сопутствующей патологии), трудностями обследования больных из-за тяжести их состояния, отсутствием должной фтизиатрической настороженности у врачей терапевтических и других отделений многопрофильных больниц.

4. С целью более своевременной и правильной диагностики туберкулеза легких необходим учет факторов риска, тщательное рентгенологическое обследование больных, более конструктивное взаимодействие врачей-интернистов, пульмонологов, рентгенологов, фтизиатров в диагностическом и лечебном процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней.—М.; Л., 1938.—С.189.
2. Даниляк И.Г., Ростиславина О.А., Соломахина Н.И. // Тер. арх.—1988.—№7.—С.109—112.
3. Дворецкий Л.И. // Рус. мед. журн.—1998.—Т.6, №11.—С.707—717.
4. Капков Л.П. // БЦЖ (Большой целевой журн. о туберкулезе).—1999.—№2.—С.45.
5. Рабухин А.Е. // Тер. арх.—1973.—№10.—С.13.
6. Рабухин А.Е. // Там же.—1978.—№3.—С.3—10.
7. Струков А.И., Семенкова Е.Н., Попова М.С. // Там же.—1982.—№1.—С.97—101.
8. Chastonay Ph. // Schweiz. Med. Wschr.—1998.—Bd.118.—№44.—S.1612—1615.
9. MacGee W. // Z.Gerontol.—1989.—Bd.22.—№6.—S.311—314.

Поступила 15.10.1999

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-002.5-07:[616.24-092:612.014.462.8]-07

В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, О.В. Ловачева

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО СУРФАКТАНТА НА СТОРОНЕ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И В КОНТРАТЕРАЛЬНОМ ЛЕГКОМ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

EVALUATION OF ALVEOLAR SURFACTANT SYSTEM IN TUBERCULOSIS LUNG AND IN OPPOSITE ONE

V.V.Erokhin, L.N.Lepekha, O.V.Lovacheva

Summary

Practical interest of the problem is associated with the need of timely detection and correction of surfactant-dependent disorders of respiratory function accompanying lung tuberculosis and complicating its course.

The aim of this study was to compare surface tension indices, anti-atelectatic function and ultrastructure of surfactant membranes in bilateral broncho-alveolar washings from 84 patients with unilateral pulmonary tuberculosis. Ninetytwo percent of fibro-cavernous tuberculosis patients showed significant changes in surface

tension and anti-atelectatic function, destructively changed surfactant membranes both in the affected lung and opposite one. In cases of infiltrative lung tuberculosis 63% of patients demonstrated surface tension and anti-atelectatic function disorders, 89% were revealed to emerge changed surfactant membranes in bronchoalveolar washings from both of lungs. In cases of cavernous and focal tuberculosis functional surfactant disorders were observed only in 42% of patients in the affected side only; ultrastructure of surfactant membranes varied in both of lungs depending on the expressiveness of destructive and compensatory changes in the surfactant system. Data obtained show surfactant reactions in both of lungs as a response to tubercular infection and could be used for diagnostics and prognosing of respiratory failure.

Резюме

Проведено сравнительное изучение показателей поверхностного натяжения (ПН), состояния анти-ателектатической функции (САФ) и ультраструктуры мембран сурфактанта (С) в билатеральных бронхоальвеолярных смывах (БАС) 84 больных с односторонним туберкулезом (Т) легких. При фиброзно-кавернозном туберкулезе у 92% больных выявлены достоверные изменения ПН и САФ, деструктивно измененные мембраны С как на стороне поражения, так и в контрлатеральном легком. При инфильтративном Т у 63% больных отмечены нарушения ПН и САФ, у 89% - появление в БАС из обоих легких видоизмененных мембран С. При кавернозном и очаговом Т функциональные нарушения С отмечены только у 42% больных и только на стороне поражения. Ультраструктура мембран С варьировала в обоих легких в зависимости от степени выраженности деструктивных и компенсаторных изменений сурфактантной системы. Полученные данные отражают реакцию С обоих легких в ответ на развитие туберкулезной инфекции.

Открытие легочных поверхностно-активных веществ (ПАВ), а в последующем и их выделение из респираторного отдела с жидкостью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) послужило толчком к развитию нового направления в экспериментальной и клинической пульмонологии — изучению сурфактанта и его роли в патогенезе заболеваний органов дыхания. В настоящее время имеется большое количество работ, разносторонне освещающих состав, физические и химические свойства ПАВ при различных видах легочной патологии, в том числе туберкулезе [2, 4].

Практический интерес к этой проблеме связан с необходимостью своевременного выявления и коррекции сурфактантзависимых изменений респираторной функции, сопутствующих туберкулезному воспалению и осложняющих его течение. Для выявления дефицитных состояний сурфактанта в клинике легочных заболеваний широко используются физико-химические и биохимические методы. Разработанные на их основе показатели чаще всего полезны только в тех случаях, когда дефицит ПАВ выражен в достаточной степени, т.е. охватывает значительную часть альвеол. Для выявления наиболее ранних изменений в системе сурфактанта, изучения его структурной организации необходимо электронно-микроскопическое исследование.

При изучении экспериментального туберкулеза показано, что ультраструктурные изменения сурфактанта *in situ* в полной мере отражаются в материале БАЛ. Более того, при развитии компенсаторно-восстановительных или деструктивных изменений в альвеолярных ПАВ, в смывах из легких могут быть выявлены соответствующие мембранные формы сурфактанта, имеющие прогностическое значение. Работа с клиническим материалом БАЛ подтвердила пер-

спективность электронно-микроскопического изучения легочного сурфактанта, что явилось одной из специальных задач настоящего исследования. При этом нами были использованы полипозиционные бронхоальвеолярные смывы (БАС), полученные при проведении последовательного двустороннего БАЛ [6], что позволило наиболее полно изучить процессы, происходящие в обоих легких.

Проводимые исследования позволяют, с одной стороны, отработать адекватные критерии оценки состояния легочных ПАВ как показателя полноценности сурфактантзависимой составляющей респираторной функции, а с другой — создадут предпосылки для своевременной профилактики и коррекции её нарушений при туберкулезе легких. В этой связи несомненную перспективу представляют дальнейшие экспериментальные исследования фармакологических агентов, активирующих выработку сурфактанта альвеолоцитами II типа.

Изучены БАС больных с различными формами туберкулеза легких (табл. 1).

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее методы обязательного диагностического минимума, принятые во фтизиатрической клинике [8]. Большая часть больных (82%) выявлена по обращаемости, т.е. к моменту заболевания имелась клиническая картина болезни. Рентгенологически односторонние поражения были у 72% больных, двусторонние — у 28%. У 87% заболевших поражение не превышало 2 легочных долей, у остальных — распространялось на 3 доли и более.

Материал БАС получали и обрабатывали методами, подробно изложенными в наших методических рекомендациях [1, 7].

Выбор зоны проведения БАЛ — важный момент

Таблица 1

Распределение обследованных больных по полу и клиническим формам туберкулеза

Форма туберкулеза	Число наблюдений		Пол			
			Женщины		Мужчины	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Очаговый	14	16,7	4	14,3	10	17,9
Инфильтративный	34	40,3	16	57,2	18	32,1
Туберкулема	16	19,2	2	7,1	14	25
Кавернозный	17	20,2	6	21,4	11	19,6
Фиброзно-кавернозный	3	3,6	0	0	3	5,4
Всего...	84	100	28	100	56	100

Примечание. p-value=0,24 (разница не достоверна)

манипуляции — зависел от задач исследования. Для изучения компонентов сурфактанта БАЛ выполняли из сегментов легкого, прилежащих к рентгенологически выявляемому патологическому процессу (при деструктивных процессах) или непосредственно из пораженных сегментов (при недеструктивных процессах). Дифференцированный выбор топографии БАЛ обусловлен тем, что в зоне поражения большая вероятность выявить изменения ПАВ, однако БАС, полученный из мест деструкции легочной ткани, содержит клеточный детрит, большое количество нейтрофилов, внутриклеточные ферменты и другие элементы тканевого распада, что делает не-

возможным изучение ПАВ. Для проведения билатерального БАЛ использовали 200 мл изотонического раствора хлорида натрия, по 100 мл для промывания сегмента в каждом легком. Промывающий раствор вводили в бронхи через сменные пластиковые микроирригаторы, проведенные через биопсийный канал фибробронхоскопа. Во всех случаях сначала выполнялся БАЛ в интактном легком, затем, сменив микроирригатор и емкости для аспирируемой жидкости, манипуляцию проводили в пораженном легком. Такая последовательность необходима, чтобы до минимума сократить возможность инструментального переноса материала из пораженного легкого.

Таблица 2

Поверхностная активность сурфактанта билатеральных БАС при различных формах туберкулеза легких ($M \pm m$)

Группы наблюдений	Число наблюдений	Показатели поверхностного натяжения			Показатель антиателектатической функции К(Б)
		ПНмин. (мН/м)	ПНмакс. (мН/м)	ИС	
Группа сравнения (контроль)	10	22,58±1,666	58,80±1,607	0,902±0,050	1,290±0,101
Туберкулез неактивный	18	24,34±1,097	60,94±2,110	0,849±0,0341	1,073±0,120
Туберкулез активный					
А. Контрлатеральное легкое:					
очаговый	14	24,48±1,486*	57,47±1,145	0,816±0,056	1,089±0,117
инфильтративный	12	27,14±1,440*	56,61±1,069	0,716±0,039*	0,463±0,068**
фиброзно-кавернозный	19	27,68±0,838	58,69±1,859	0,716±0,026*	0,222±0,010**
Б. Пораженное легкое:					
очаговый	10	25,53±1,301	57,51±1,090	0,801±0,067	0,683±0,121**
инфильтративный	10	29,41±1,507**	57,09±1,497	0,609±0,033**	0,428±0,078**
фиброзно-кавернозный	17	29,22±1,317*	56,01±1,516	0,627±0,045**	0,211±0,010**
В. Двусторонний процесс (диссеминированный)	16	30,41±0,915**	60,05±1,440	0,662±0,022**	0,265±0,050**

Примечание. Разница достоверна по сравнению с контролем: * - p<0,05; ** - p<0,01.

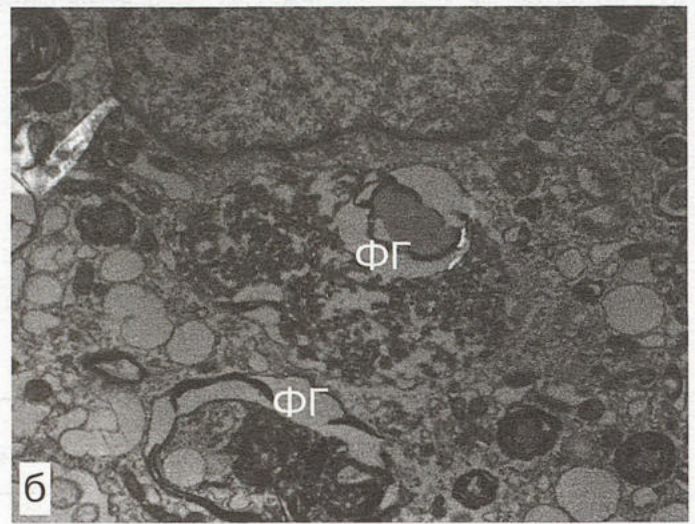
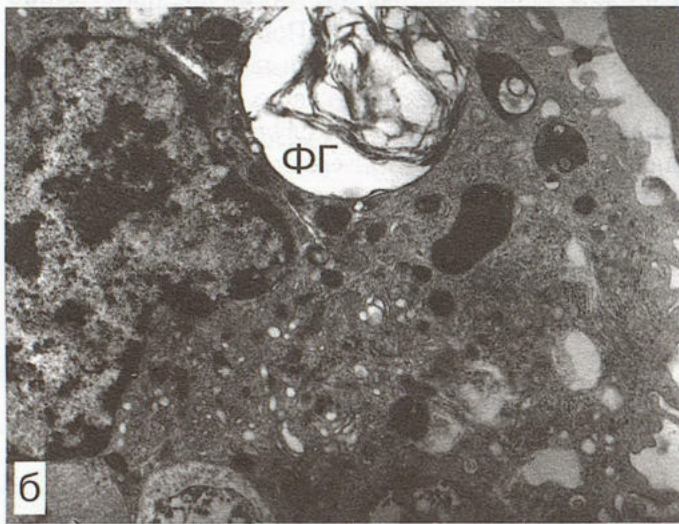
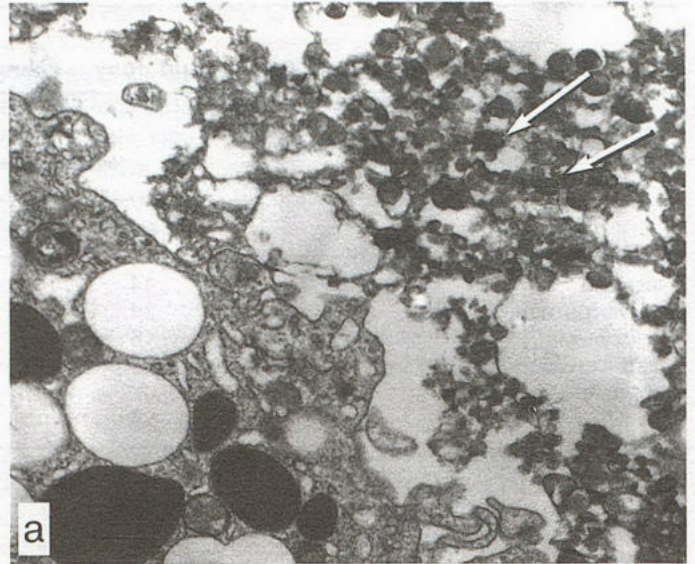
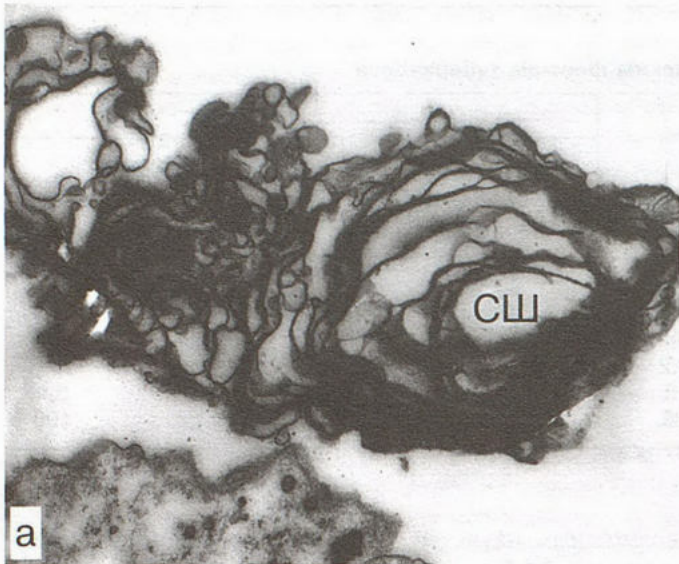


Рис. 1. Ультраструктурные особенности сурфактанта бронхоальвеолярного смыва больного Д. с инфильтративным туберкулезом легких.

Видоизмененные мембраны сурфактанта: а — в виде свободнолежащего "слоистого шара" (СШ), увел. 23 000; б — в составе фагосомы (ФГ) альвеолярного макрофага, увел. 16 500.

Рис. 2. Ультраструктурные особенности сурфактанта бронхоальвеолярного смыва больного Р. с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Разрушенные мембраны сурфактанта: а — в виде свободнолежащих полиморфных гранул (обозначено стрелкой), увел. 15 600; б — в составе фагосом (ФГ) альвеолярного макрофага, увел. 28 000.

Определение поверхностной активности БАС на весах Вильгельми показало, что при неактивном туберкулезе функциональное состояние сурфактанта практически не меняется. Величины минимального поверхностного натяжения (ПН_{мин}), индекса стабильности (ИС) и показателя антиателектатической функции К(б) мало отличается от контрольных значений (табл. 2).

При наличии у больного активного туберкулезного процесса показатели поверхностной активности БАС меняются в зависимости от формы и, в меньшей степени, от локализации процесса. Выраженные изменения физико-химических свойств легочных ПАВ наблюдали у 63% больных инфильтративным и

92% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. При этом ИС достоверно отличается от контрольных значений как на стороне поражения, так и в контрлатеральном легком. Еще большие изменения сурфактанта при этих формах заболевания наблюдали со стороны К(б), величина которого в этих группах в 3 и более раз ниже нормы.

При электронно-микроскопическом исследовании в материале БАС больных инфильтративным туберкулезом были выявлены видоизмененные формы сурфактанта в виде гигантских слоистых шаров, ранее описанные нами при экспериментальном туберкулезе [5]. Чаще всего эти структуры можно было видеть в БАС, полученном на стороне поражения (рис. 1).

В контрлатеральном легком они определялись реже, главным образом, в фагосомах легочных макрофагов или полиморфноядерных лейкоцитов (см. рис. 1). Рядом с этими клетками определяли не характерные для нормы скопления одиночных концентрических мембран и их фрагментов, что также свидетельствует о структурных нарушениях сурфактанта не только на стороне поражения, но и в контрлатеральном легком.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе в БАС преобладали деструктивно измененные формы сурфактанта, выявляемые в обоих легких в фагосомах альвеолярных макрофагов или свободнолежащими. Это, главным образом, гранулярный материал и небольшие фрагменты дезорганизованных мембран тубулярного миелина или кольцевидных структур (рис. 2). Их количество, а также степень структурной полноценности сурфактанта варьировали у разных больных, особенно в контрлатеральном легком. В отдельных случаях наряду с гранулярной формой сурфактанта здесь можно было видеть крупные фрагменты тубулярного миелина с относительно нормальной ультраструктурой, что, очевидно, отражает хорошую выраженность компенсаторно-восстановительных процессов в системе сурфактанта у этих больных.

Еще большая вариабельность ультраструктурной организации сурфактанта характерна для больных очаговым туберкулезом, особенно на стороне поражения (42% случаев). При этом в БАС, наряду с нормальным тубулярным миелином, можно видеть как видоизмененные, так и деструктивные формы ПАВ, количество которых варьирует.

В контрлатеральном легком чаще всего определялись относительно стабильные сеточки тубулярного миелина, что согласуется с данными физико-химических исследований БАС (см. табл. 2). Поверхностная активность сурфактанта в этом легком практически не отличается от контрольных значений. В то же время в пораженном легком имеют место некоторые изменения функционального состояния сурфактанта. Показатель состояния антиателектатической функции $K(б)$ достоверно снижался ($0,683 \pm 0,121$ вместо $1,290 \pm 0,101$), что отражает нестабильное состояние ПАВ у этих больных.

Таким образом, наибольшее снижение поверхностной активности сурфактанта наблюдается при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе, что достоверно определяется как на стороне поражения, так и в контрлатеральном легком. Это положение коррелирует с данными электронной микроскопии, выявившей видоизмененные и деструктивные формы сурфактанта в БАС из обоих легких. Количество фрагментов тубулярного миелина и их размеры и ультраструктурная организация отражают выраженность компенсаторно-восстановительных процессов и могут быть использованы в качестве прогностического признака развития ателектазов и сурфактантзависимой дыхательной недостаточности.

У больных с очаговым туберкулезом имеет место значительная вариабельность индивидуальных показателей поверхностной активности сурфактанта. Это, очевидно, связано с неоднородностью группы по степени выраженности деструктивных изменений и распространенности туберкулезного процесса в легких. Об этом свидетельствуют ультраструктурные характеристики сурфактанта, отражающие разный уровень состояния альвеолярной паренхимы у этих больных. В непораженном легком, напротив, структурные и функциональные свойства сурфактанта меняются незначительно.

Выводы

1. При инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе преобладают деструктивные изменения сурфактанта БАС, которые достоверно определяются в обоих легких. При очаговом туберкулезе имеет место выраженная на стороне поражения вариабельность индивидуальных показателей поверхностной активности и ультраструктуры мембранного сурфактанта, тогда как в контрлатеральном легком его состояние близко к нормальному.

2. При всех формах туберкулезного процесса морфофункциональные особенности сурфактанта из пораженного легкого отражают уровень адаптации сурфактантной системы и могут быть использованы в качестве прогностического признака развития дыхательной недостаточности, осложняющей течение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации.—М., 1998.
2. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких.—М., 1987.
3. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Бронхоальвеолярный лаваж в оценке структурной полноценности сурфактанта при туберкулезе легких // Пробл. туб.—1988.—№8.—С.38—41.
4. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Сурфактантзависимый ателектаз при туберкулезе легких // Арх. пат.—1998.—№5.—С.41—46.
5. Лепеха Л.Н. Сурфактантная система легких при экспериментальном туберкулезном воспалении и оценка её морфофункционального состояния у человека: Автореф. дис....д-ра биол. наук.—М., 1995.
6. Ловачева О.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике и оценке эффективности лечения у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1993.
7. Морфологические методы оценки состояния различных компонентов сурфактантной системы в легочной ткани и материале бронхоальвеолярного лаважа: Метод. рекомендации.—М., 1993.
8. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство.—М., 1996.

Поступила 23.03.1999