

38. *Persson A., Chang D., Crouch E.* Surfactant protein D is a divalent cation-dependent carbohydrate-binding protein // *J. Biol. Chem.*— 1990.— Vol. 265, № 10.— P. 5755—5760.
39. *Poorthuis B.J., Yazaki P.J., Hoestetter K.Y.* An improved two-dimensional thin-layer chromatography system for the separation of phosphatidylglycerol and its derivatives // *J. Lipid Res.*— 1976.— Vol. 17, № 4.— P. 433—437.
40. *Ryan S.F., Hashim S.A., Cernansky G. et al.* Quantification of surfactant phospholipids in the dog lung // *Ibid.*— 1980.— Vol. 21, № 8.— P. 1004—1014.
41. *Shelley S.A., Paciga J.E., Balis J.M.* Lung surfactant phospholipids in different animal species // *Lipids.*— 1984.— Vol. 19, № 11.— P. 857—862.
42. *Singh G., Katyal S.L.* Surfactant apoprotein in nonmalignant pulmonary disorders // *Am. J. Pathol.*— 1980.— Vol. 101, № 1.— P. 51—62.
43. *Smith F.B., Kikkawa Y., Diglio C.A., Dalen R.C.* The type II epithelial cells of the lung. IV. Incorporation of 3H-choline and 3H-palmitate into lipids of cultured type II cells // *Lab. Invest.*— 1980.— Vol. 42, № 3.— P. 296—301.
44. *Stern N., Riklis Sh., Kalina M., Tietz A.* The catabolism of lung surfactant by alveolar macrophages // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1986.— Vol. 877, № 3.— P. 323—333.
45. *Stewart J.C.M.* Colorimetric determination of phospholipids with ammonium ferrothiocyanate // *Anal. Biochem.*— 1980.— Vol. 104, № 1.— P. 10—14.
46. *Tanaka Y., Takei T.* Lung surfactants. Comparison of surfactants prepared from lungs of calf, ox, dog and rabbit // *Chem. Pharm. Bull.*— 1983.— Vol. 131, № 11.— P. 4091—4099.
47. *Vaskowsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin I.M.* A universal reagent for phospholipid analysis // *J. Chromatogr.*— 1975.— Vol. 114, № 1.— P. 129—141.
48. *Wagner H., Horhammer L., Wolff P.* Dunnschichtchromatographie von phosphatiden und glykolipiden // *Biochem. Zschr.*— 1961.— Bd 334.— S. 175—184.
49. *Waring A.I., Tausch H.W.* Molecular domain specific lipid-protein interactions in pulmonary surfactants containing different surfactant proteins // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137, № 4.— Suppl.— P. A279.
50. *Wright J.R., Clements J.A.* Metabolism and turnover of lung surfactant // *Ibid.*— 1987.— Vol. 135, № 3.— P. 426—444.
51. *Wright J.R.* Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance // *Ann. Rev. Physiol.*— 1991.— Vol. 53.— P. 395—414.
52. *Weaver T.E., Whitsett A.* Function and regulation of expression of pulmonary surfactant-associated proteins // *Biochem. J.*— 1991.— Vol. 273.— P. 249—264.
53. *Yu S.-H., Possmayer F.* Reconstitution of surfactant activity by using the 6 kDa apoprotein associated with pulmonary surfactant // *Ibid.*— 1986.— Vol. 236, № 1.— P. 85—89.

Поступила 14.02.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-002.182:612.013.1

*Г.Л.Зубович, А.К.Абрамовская, В.С.Камышников, И.М.Лаптева,
Л.К.Суркова, Н.С.Шпаковская, М.И.Дюсьмикеева, Т.И.Шашкова*

ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск

HOMEOSTATIC INDICES IN PULMONARY SARCOIDOSIS

*G.L.Zubovich, A.K.Abramovskaja, V.S.Kamyshnikov, I.V.Lapteva, L.K.Surkova, N.S.Shpakovskaja,
M.I.Dusjmikeeva, T.I.Shashkova*

Summary

In 69 patients with pulmonary sarcoidosis the following homeostatic indices were studied before and after treatment: parameters of immunological tests, peroxide lipid oxidation, enzyme antioxidant defence, hormonal profile. The considerable disorders of all chains in systemic immunity were revealed: attenuation of T-lymphocytes with their subpopulation discrepancy, decreasing levels of IgA, M, G and increasing level of fibronectin. Significant changes in bronchopulmonary lavage fluid were found: decrease of alveolar macrophages, increase in lymphocytes, neutrophils, fibronectin and secretory IgA. The intensification of peroxide lipid oxidation was accompanied by reduced antioxidant defense and pronounced hormonal disbalans was also marked. The criteria for differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis and tuberculosis were elaborated.

Резюме

Исследованы особенности гомеостаза у 69 больных саркоидозом органов дыхания: динамика показателей системного иммунитета и местной защиты легких, антиоксидантной обеспеченности организма и гормонального гомеостаза до и после лечения. Установлено, что у больных саркоидозом значительно нарушены все звенья системного иммунитета (снижение количества Т-лимфоцитов с нарушениями на уровне отдельных субпопуляций, снижение уровней IgA, M, G и увеличение фибронектина (ФН)). Обнаружено уменьшение содержания альвеолярных макрофагов, повышение количества лимфоцитов и нейтрофилов, а также ФН и секреторного IgA в бронхоальвеолярной жидкости. Со стороны

процессов свободно-радикального окисления липидов отмечается повышение интенсивности перекисных процессов на фоне снижения антиоксидантной обеспеченности организма. Выявлен выраженный дисбаланс гормонального гомеостаза. Разработаны критерии дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

В последние годы во всем мире все большее научное и практическое значение приобретает саркоидоз органов дыхания, который давно вышел за рамки редких болезней. В настоящее время заболеваемость саркоидозом составляет в среднем 3,0 случая на 100 тыс. населения [1,5]. Наряду с ростом заболеваемости наблюдается значительное утяжеление течения саркоидоза, выражающееся в снижении частоты спонтанных регрессий, увеличении числа рецидивов (15—50%) и прогрессирующих форм заболевания (50,6%) [1], уменьшении количества спонтанных регрессий до 7—12% случаев в зависимости от формы заболевания.

Многообразие клинико-рентгенологических форм и вариантов течения заболевания приводит к серьезным затруднениям как при распознавании, так и при определении тактики ведения больных. Количество диагностических ошибок колеблется в пределах 60—90% и не имеет тенденции к снижению [5].

В последние годы все возрастающее внимание уделяется изучению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной обеспеченности организма, во многом определяющих течение и исход заболеваний [4]. Однако исследования, посвященные изучению процессов ПОЛ у больных саркоидозом органов дыхания, крайне немногочисленны и требуют дальнейшей разработки.

Общезвестна важная роль нарушений иммунного ответа как в патогенезе, так и в течении саркоидоза. Особенно актуальным представляется изучение механизмов местной защиты легких, их динамики под влиянием проводимой терапии, связей между показателями системного и местного иммунитета [3,6].

Не вызывает сомнения, что метаболические сдвиги в организме при разных формах мембранной патологии во многом индуцируются определенными нарушениями гормонального баланса, на особенностях изменения которого становится возможным осуществлять дифференциальную диагностику.

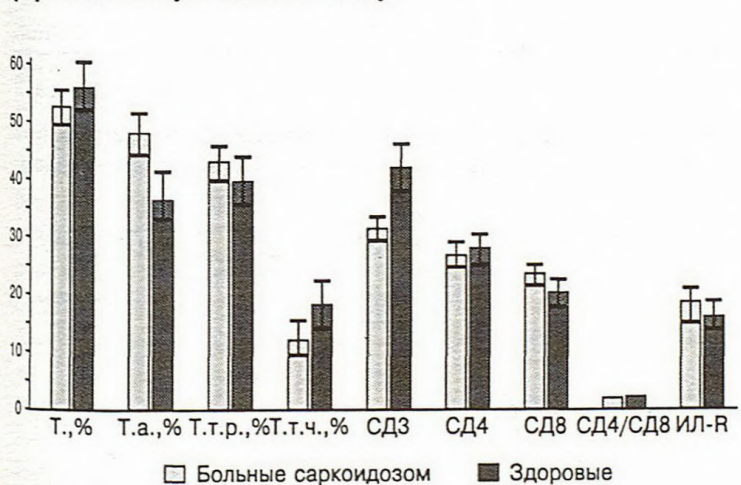


Рис.1. Иммунологические показатели крови у больных саркоидозом органов дыхания.

В условиях сложной социально-экономической и экологической ситуации, сложившейся в Беларуси, при нежелании населения подвергаться профилактическому рентгенологическому обследованию изучение особенностей гомеостаза больных при саркоидозе и совершенствование диагностики и лечения этого заболевания имеют особое значение.

Задачей проводимого исследования явилось изучение состояния метаболических процессов в организме больных саркоидозом органов дыхания до и в процессе традиционного лечения глюкокортикоидными гормонами и антиоксидантными средствами (витамины Е и А) и определение их диагностической значимости.

Проведено обследование 69 больных саркоидозом органов дыхания в возрасте 20—55 лет. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 39 больных, внутригрудных лимфатических узлов и легких — у 16, легких — у 14. В общий комплекс исследования больных, кроме общепринятых методов (клинические, рентгенотомографические, бронхологические), входило определение показателей иммунного ответа (системного и местной защиты легких), ПОЛ, антиоксидантной обеспеченности организма, содержания гормонов щитовидной железы, кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и инсулина в периферической крови. Все дополнительные исследования проводились до и в процессе лечения, и их показатели сопоставлялись с аналогичными данными референтной группы. Иммунологическую реактивность организма больных оценивали по количеству Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов методом розеткообразования, по уровню сывороточных IgA, M, G по Манчини, иммунных комплексов, по уровню секреторных IgA методом радиальной иммунодиффузии в геле, уровню фибронектина (ФН) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определяли также СДЗ, СД4, СД8-лимфоциты с помощью стандартных диагностикумов и коли-

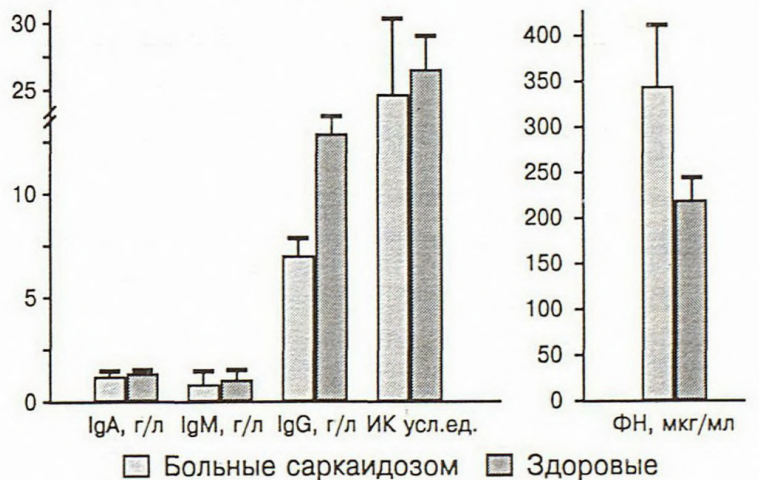


Рис.2. Содержание сывороточных Ig, ИК, ФН при саркоидозе органов дыхания.

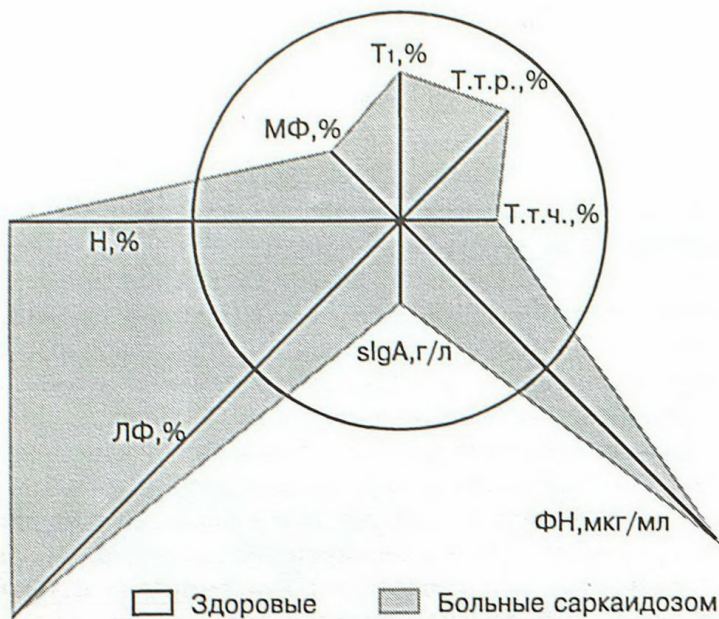


Рис.3. Показатели БАЛЖ у больных саркоидозом.

чество Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к интерлейкину 2 (ИЛ-2-R), уровень специфических противотуберкулезных антител в ИФА. Все исследования проводились в периферической крови и бронхоальвеолярном смыве (БАС) больных. Биохимические исследования проводились по следующим методикам: содержание диеновых конъюгатов определяли способом ультрафиолетовой фотометрии гептанового экстракта гидроперекисей липидов плазмы при 233 нм, содержание диенкетонов — при 278 нм (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983; в модификации Камышникова В.С., 1990). Уровень шиффовых оснований определяли с помощью специфической флуоресценции хлороформенных растворов липидов на спектрофлуориметре MPF-4 фирмы "Hitachi" (Япония) при длине волн возбуждения 365 нм и испускания 435 нм (Ланкин В.В. и соавт., 1985). С помощью усовершенствованного метода (Камышников В.С., 1990) в тех же образцах сыворотки крови спектрофлуориметрически определяли содержание витаминов А (ретинол) и Е (α-токоферол). Содержание гормонов в крови больных определяли стандартным радиоиммунологическим методом с

использованием ^{125}I (наборы производства ХОПИБОХ АНБ СП "Белорис").

Анализ показателей иммунологической резистентности организма больных саркоидозом органов дыхания (рис.1,2) позволяет выявить значительные нарушения в иммунном ответе. При использовании моноклональных антител обнаружено достоверное снижение Т-лимфоцитов, увеличение СД8-клеток, снижение соотношения Т-хелперов / Т-супрессоров (СД4/СД8). Наблюдается снижение в крови содержания IgA, М, G и значительное увеличение плазменного ФН, с которым связаны нормальное функционирование фагоцитарной системы и состояние противoinфекционной резистентности организма [3].

Исследования БАС позволили установить нарушения механизмов местной защиты легких у больных саркоидозом органов дыхания (рис.3) в виде снижения количества альвеолярных макрофагов, увеличения лимфоцитов (в 26% случаев свыше 50%), нейтрофилов, ФН, снижение Т-лимфоцитов и секреторного иммуноглобулина А, а также у некоторых больных увеличение противотуберкулезных антител. Секреторный IgA является основным эффекторным звеном защиты слизистых оболочек и обладает способностью агглютинировать патогенные агенты и предотвращать их внедрение в слизистую оболочку бронхов.

Эндопультмональные цитогаммы больных саркоидозом оценивались не только по изменению клеточного состава, дополнительно проводился анализ различных субпопуляций альвеолярных макрофагов (АМ) (табл.1,2).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что показатели эндопультмональной цитогаммы имеют большое дифференциально-диагностическое значение. При саркоидозе органов дыхания наблюдается увеличение числа лимфоцитов от $29,8 \pm 1,9\%$ и уменьшение количества нейтрофилов до $1,9 \pm 0,6\%$, в то время как при туберкулезе легких отмечается обратная картина — снижение числа лимфоцитов и увеличение содержания нейтрофилов. Еще значительнее изменения в субпопуляционном составе АМ: при саркоидозе органов дыхания выявлено высоко достоверное снижение содержания биосинтезирующих и фагоцитирующих АМ по сравнению с больными туберкулезом и достоверное повышение содержания секреторирующих АМ.

Таблица 1

Особенности эндопультмональной цитогаммы при саркоидозе и туберкулезе легких

Клинический диагноз	Эндопультмональная цитогамма		
	альвеолярные макрофаги	лимфоциты	нейтрофилы
Саркоидоз органов дыхания	$68,3 \pm 5,8$	$29,8 \pm 1,9$	$1,9 \pm 0,6$
Туберкулез органов дыхания	$78,3 \pm 3,6$	$13,2 \pm 2,6$	$8,5 \pm 1,6$
	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Таблица 2

Относительное содержание различных субпопуляций альвеолярных макрофагов в БАС у больных саркоидозом и туберкулезом

Клинический диагноз	Субпопуляции альвеолярных макрофагов, %		
	биосинтезирующие	секретирующие	фагоцитирующие
Саркоидоз органов дыхания	$7,8 \pm 2,3$	$63,8 \pm 4,8$	$28,4 \pm 2,1$
Туберкулез органов дыхания	$42,8 \pm 3,7$	$12,9 \pm 1,2$	$44,3 \pm 2,1$
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$



Рис.4. Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных саркоидозом органов дыхания.

Результаты исследования показателей перекисного окисления у больных саркоидозом органов дыхания (рис.4,5) выявили резкое повышение интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности организма. Уровни продуктов ПОЛ в крови превышают показатели референтной группы в 2—3 раза (см. рис.4).

После проведения курса традиционной терапии отмечается увеличение содержания в крови α -токоферола у больных с обеими формами заболевания ($p < 0,05$), ретинола в группе больных с легочно-медиастинальной формой ($p < 0,05$) и снижение содержания шиффовых оснований в группе больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов ($p < 0,05$). Однако все указанные показатели не достигли нормы (см. рис.4,5). В то же время со стороны содержания диенкетонов и шиффовых оснований в группе больных с легочным саркоидозом изменений не произошло, а уровень диеновых конъюгатов даже увеличился в обеих группах больных ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Отрицательная динамика отмечена также со стороны ретинола у больных с медиастинальной формой ($p < 0,01$).

Следовательно, у больных саркоидозом органов дыхания выявленные до лечения нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма сохраняются длительно и в процессе традиционного лечения не нормализуются, а при применении только глюкокортикоидных гормонов даже ухудшаются.

Анализ показателей гормонального гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания свидетельствует о значительных нарушениях в системе гормональной регуляции организма. Установлено достоверное снижение содержания в сыворотке крови больных T_3 и T_4 . При саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов: T_3 — $1,12 \pm 0,14$ нмоль/л; T_4 — $56,2 \pm 6,73$ нмоль/л, при легочной или легочно-медиастинальной форме — T_3 — $1,18 \pm 0,1$ нмоль/л; T_4 — $52,1 \pm 8,16$ нмоль/л, тогда как в референтной группе T_3 — $1,72 \pm 0,38$ нмоль/л; T_4 — $97,1 \pm 19,0$ нмоль/л; $p < 0,05$). В процессе лечения положительных сдвигов уровня тиреоидных гормонов не было установлено.

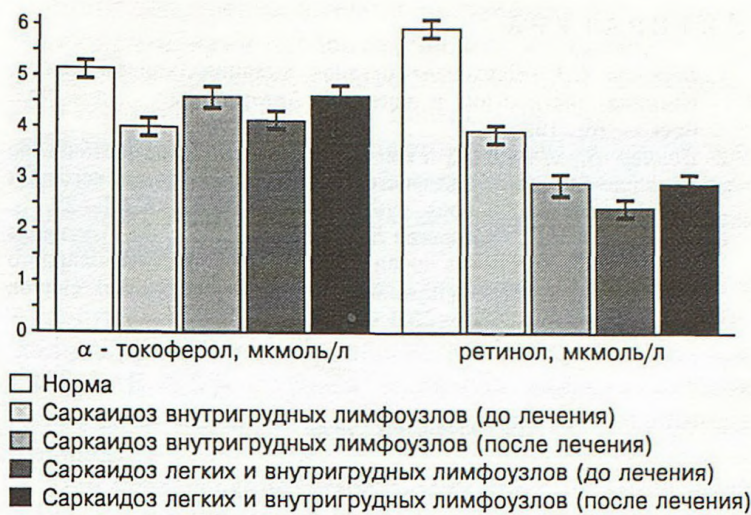


Рис.5. Динамика показателей антиоксидантной системы у больных саркоидозом органов дыхания.

Содержание кортизола в крови у больных саркоидозом мало отличалось от значения референтной группы. После курса традиционного лечения при снижении степени активности процесса показатели уровня кортизола снизились более чем в 2 раза ($p < 0,001$).

Содержание в крови больных саркоидозом АКТГ было резко повышенным ($49,0 \pm 10,1$ нмоль/л при медиастинальной форме и $28,9 \pm 11,3$ нмоль/л при легочной или легочно-медиастинальной формах, тогда как в референтной группе $12,2 \pm 1,7$ нмоль/л; $p < 0,001$). Уровень инсулина, напротив, был значительно сниженным в обеих группах больных саркоидозом ($69,3 \pm 10,0$ и $76,8 \pm 12,9$ нмоль/л в группах больных медиастинальной и легочной или легочно-медиастинальной формах соответственно при норме $117,0 \pm 14,4$ нмоль/л; $p < 0,01$). При определении соотношения гормонов в плазме крови установлено, что у больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов коэффициент соотношения АКТГ/кортизол в 4,3 раза выше ($p < 0,01$), чем таковой у здоровых доноров. Вместе с тем коэффициенты кортизол/инсулин и кортизол/ T_4 снижены до 44 и 28 % ($p < 0,001$). При легочной и легочно-медиастинальной формах также отмечается выраженный дисбаланс эндокринной системы: коэффициенты кортизол/инсулин и кортизол/ T_4 также были резко снижены ($3,47 \pm 0,54$ и $3,82 \pm 0,45$; $p < 0,001$). Соотношение АКТГ/кортизол было повышено, но не столь значительно, как у больных саркоидозом.

Таким образом, результаты проведенного комплексного исследования состояния гомеостаза организма у больных саркоидозом органов дыхания позволили выявить значительные нарушения системного иммунного ответа, местных механизмов защиты легких, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма, регуляции эндокринной системы, которые не восстанавливаются в процессе традиционного лечения (глюкокортикоидные гормоны и витамины Е и А) и имеют дифференциально-диагностическое значение.

Приведенные исследования выполнялись при поддержке Республиканского общественного непартийного объединения "Белорусских Фонд Сороса".

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е. Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.
2. Виснер Б., Лених Р., Райхельт Д. и др. Диагностическое значение бронхоальвеолярного лаважа при различных легочных заболеваниях // Пробл. туб.— 1988.— № 3.— С.23—25.
3. Каминская Н.Г., Григорьева Е.В., Гедымин Л.Е. и др. Изменение уровня фибронектина в крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа при экспериментальном туберкулезе у морских свинок // Там же.— 1993.— № 1.— С.50—54.
4. Камышников В.С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.
5. Озерова Л.В. Почему не ослабевает внимание врачей к саркоидозу? // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза.— М., 1995.— С.4.
6. Романов В.В., Хмелькова Н.Г., Степанян Н.С. и др. Оценка динамики саркоидоза органов дыхания с использованием комплексного исследования бронхоальвеолярных смывов // Пробл. туб.— 1988.— № 6.— С.36.

Поступила 15.02.96

© СКИБА В.П., 1996

УДК 616.231/234-002-009.2

В.П.Скиба

ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ (ЭКСПИРАТОРНЫЙ ПРОЛАПС МЕМБРАНОЗНОЙ СТЕНКИ ТРАХЕИ И БРОНХОВ)

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Белорусского института усовершенствования врачей,
Минск

TRACHEOBRONCHIAL DYSKINESIA (EXPIRATORY PROLAPSE OF MEMBRANOUS WALL OF TRACHEA AND BRONCHI)

V.P.Skiba

Summary

The presented study was aimed at evaluation of the origin, peculiarities of pathogenesis, diagnostic problems, treatment and prophylaxis of expiratory prolapse of membranous wall of the trachea and bronchi. As a result of complex examinations of the patients suffering from expiratory invagination of tracheobronchial noncartilaginous wall, clinical, endoscopical and functional features of disease were systemized and diagnostic criteria revealing the pathology during mass examination of the population were elaborated. On the basis of the obtained data the clinical classification of tracheobronchial dyskinesia was improved and the degrees and forms of expiratory prolapse were singled out. For the first time it was shown that this disease may be accompanied by significant ventilation disorders and tension of the vegetative and cardiovascular systems which promote the development of such complication as pulmonary emphysema, chronic bronchitis, bronchial asthma and cor pulmonale. There were grounded methodical approaches towards complex treatment and prophylaxis of this respiratory pathology.

Резюме

Представленные исследования посвящены изучению причин возникновения, особенностей патогенеза, проблем диагностики, лечения, профилактики экспираторного пролапса мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов. По результатам комплексного обследования больных с экспираторной инвагинацией бесхрящевой стенки трахеобронхиального дерева систематизированы клинические, эндоскопические и функциональные признаки болезни, найдены диагностические критерии, позволяющие выявить патологию при проведении массовых обследований населения. На основании полученных данных усовершенствована клиническая классификация трахеобронхиальной дискинезии с выделением степеней и форм экспираторного коллапса. Показано, что заболевание может сопровождаться выраженными вентилиационными нарушениями, напряжением вегетативной, сердечно-сосудистой систем, которые способствуют развитию осложнений в виде эмфиземы легких, бронхиальной астмы, хронического бронхита, легочного сердца. Обоснованы методические подходы к комплексному лечению, профилактике данной патологии органов дыхания.

В пульмонологии наиболее актуальной проблемой является тема хронических неспецифических заболеваний органов дыхания (ХНЗОД). В последние годы особое внимание обращено к проблеме хронического

бронхита (ХБ) как наиболее распространенной формы ХНЗОД. Проведенные нами предварительные исследования показали, что, основываясь на определении ХБ по критерию ВОЗ (кашель в течение трех месяцев