

*В.М.Провоторов, В.И.Бузуртанов*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПНЕВМОНИИ И РАКЕ ЛЕГКОГО

Кафедра факультетской терапии  
Воронежской государственной медицинской академии им.Н.Н.Бурденко

### COMPARATIVE ESTIMATION OF SURFACTANT SYSTEM STATE DURING PNEUMONIA AND LUNG CANCER

*V.M.Provotorov, V.I.Busurtanov*

#### Summary

Functional activity of pulmonary surfactant was studied in patients with malignant tumors and nonspecific inflammatory process in the lung tissue. Minimal and maximal surface tension (ST), hysteresis form, and stability index (SI) of bronchial lavage fluid were estimated with Willihelmi's surface balance. The static surface tension of expired condensate was studied too. The study results showed the significant decrease of surface active property of bronchial alveolar lavage fluids during pneumonia ( $SI=0.58\pm 0.04$ ,  $p<0.001$ ). During the examination in patients with cancer progression, differences in ST and SI parameters were noted. The extreme depression of surface active properties ( $SI=0.41\pm 0.03$ ,  $p<0.001$ ) was noted in patients with the III—IV stage of lung cancer with expressed tumor germinatings into lung tissue and with atelectasis, while in earlier stages of cancer, these ST parameters did not differ from those ones in pneumonia ( $SI=0.62\pm 0.06$  and  $SI=0.58\pm 0.04$  respectively). That points on the nonspecifics of functional surfactant activity depression during the tumor progression. During the expirate study, the insufficient increase of static ST was noted in pneumonia and cancer patients in comparison with controls.

#### Резюме

Проводилось исследование функциональной активности легочного сурфактанта у больных со злокачественными новообразованиями и неспецифическим воспалительным процессом в ткани легкого. С помощью поверхностных весов Вильгельми определялись основные показатели поверхностно-активных свойств: ПНмин. и ПНмакс., петля гистерезиса и ИС бронхоальвеолярных смывов. Исследовалось также статическое ПН конденсата влаги выдыхаемого воздуха (экспирата). Результаты исследования показали достоверное понижение поверхностно-активных свойств БАС при пневмонии ( $ИС=0,58\pm 0,04$ ,  $p<0,001$ ). При исследовании больных с опухолевым процессом наблюдались различия в показателях ПН и ИС. У больных раком легкого III—IV степени с выраженным вовлечением легочной ткани и развитием ателектазов наблюдалось значительное угнетение поверхностно-активных свойств ( $ИС=0,41\pm 0,03$ ,  $p<0,001$ ), тогда как при небольших степенях развития рака показатели ПН достоверно не отличались от таковых при пневмонии ( $ИС=0,62\pm 0,06$  и  $0,58\pm 0,04$  соответственно), что свидетельствует о неспецифичности угнетения функциональной активности сурфактанта при опухолевом развитии. При исследовании экспирата отмечалось незначительное увеличение статического ПН при пневмонии и злокачественных новообразованиях по сравнению с контролем.

В последние годы клиницисты отмечают значительный рост злокачественных опухолей легких в нашей стране и за рубежом [8]. С 1981 г. рак легких является самой частой злокачественной опухолью в мире по темпам роста заболеваемости и смертности [4]. К настоящему времени появились данные, свидетельствующие, что одним из важнейших механизмов в развитии опухоли, в том числе в легких [3], являются нарушения в обмене липидов и жирных кислот [9,12,16,20]. В связи с этим нам представлялось интересным изучить степень вовлеченности сурфактантной системы

легких как основного источника липидов трахеобронхиального содержимого в этот процесс.

На практике наиболее надежным способом получения информации о состоянии сурфактанта легких является изучение поверхностного натяжения (ПН) с определением индекса стабильности (ИС) и петли гистерезиса [6]. Это единственный метод, позволяющий прямо оценивать функциональное состояние легочного сурфактанта, судить о его качественном составе и резервах [5]. Поскольку в последнее время в качестве информативного способа оценки поверх-

ностно-активных свойств легкого широко используется конденсат влаги выдыхаемого воздуха — КВВВ (экспират), исследуемый, однако, нетрадиционными способами измерения ПН [1,7], мы также параллельно исследовали конденсат с определением статического ПН.

Для определения ПН<sub>мин</sub> и ПН<sub>макс</sub> использовали модифицированные весы Вильгельми. Общая конструкция прибора и описание методики измерения см. *Е.Н.Нестеров*, 1974 г. ИС вычисляется по *Клементсу* [10]. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Материалом для исследования служили бронхоальвеолярные смывы (БАС) и экспират, собираемые у больных. Для получения смыва использовали 200—250 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Первоначально вводили в дыхательные пути 35—40 мл, с 2-кратным введением и отсасыванием этой порции раствора хлорида натрия. Эту процедуру проводили до накопления объема получаемого смыва 80 мл, необходимого для проведения исследования. КВВВ (экспират) собирали натошак, в утренние часы, после прополаскивания ротовой полости теплой водой по методике, описанной *Г.И.Сидоренко* [7], в объеме 10 мл.

Обследованы 115 больных с заболеваниями органов дыхания, разделенных на 3 группы. У 73 из них гистологически верифицирован диагноз злокачественной опухоли легких (67 мужчин и 6 женщин), у 42 человек ставился диагноз пневмонии. У 62 больных с онкопатологией установлена центральная форма рака легкого, у 11 — периферическая. При гистологическом исследовании у 41 (56,5%) пациента выявлялся плоскоклеточный рак, у 18 (24,5%) — умеренно дифференцированная аденокарцинома, у 7 (9,5%) — малодифференцированная аденокарцинома, у 4 (5,5%) — недифференцированный рак и у 3 (4%) — рак без уточнения.

1-ю группу составили 42 пациента с воспалительным процессом в ткани легкого. При поступлении на рентгенограммах грудной клетки выявлялась очаговая инфильтрация в пределах одного или нескольких сегментов, долевая инфильтрация, у 6 (15%) человек деформация легочного рисунка. У 38 (90%) человек наблюдалась температура 38—39°C, кашель со слизистой мокротой — у 39 (93%), одышка — у 2 (5,5%) больных. СОЭ у больных 1-й группы была равна 22±5 мм/ч, лейкоциты — 9,6±1,7×10<sup>9</sup>/л. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 19±2 сут.

Во 2-ю группу вошли 34 больных раком легкого с не ясным до биопсии клиническим диагнозом. При рентгенологическом обследовании у них, как правило, выявлялись сегментарные или долевые затенения по типу воспалительной инфильтрации. Повышение температуры наблюдалось у 29 (85%) человек, кровохарканье — у 11 (32%), одышка — у 7 (20%) человек. При лабораторном исследовании СОЭ составляла 25±7 мм/ч, лейкоциты — 8,1±3,3×10<sup>9</sup>/л. У 8 (23%) человек на томограммах определялось сужение просвета бронхов, у 2 (6%) человек — тень опухоли.

3-ю группу составили 39 пациентов с характерными клиничко-рентгенологическими признаками: отчетливо выявлялся ателектаз, уменьшение доли легкого в объеме. На томограммах — выраженный бронхостеноз, тень опухоли, у 6 (15%) человек — “культя бронха”. Контролем служили БАС из неповрежденных зон противоположного легкого у больных с пневмонией. В качестве контроля для КВВВ использовали материал, полученный от 17 больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и 24 студентов.

Полученные данные представлены в таблице. В ходе воспалительного процесса у больных 1-й группы значительно увеличивалось ПН<sub>мин</sub>, уменьшалась площадь петли гистерезиса (см. рисунок, *а*). Наблюдалось достоверное ( $p<0,001$ ) уменьшение ИС. ИС БАС характеризует в основном состояние альвеолярной выстилки, т.е. собственно внеклеточного поверхностно-активного слоя [10]. Поэтому уменьшение его при пневмонии прямо свидетельствует о степени интенсивности деструктивных процессов в сурфактантной системе.

У больных 2-й и 3-й групп при обследовании выявлялась различная картина поражений сурфактанта при опухолевом процессе. Так, у больных 3-й группы определялось значительное сужение петли гистерезиса (см.рис.,*б*), ИС понижался до 0,41 ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о выраженном угнетении поверхностно-активных свойств, истощении внутриклеточных резервов сурфактанта. Такое увеличение ПН<sub>мин</sub> не соответствует данным *Reitz* [19] и *Snyder* [18] об относительном уменьшении процентного количества фосфатидилохолина (ФХ) при опухоли. Есть предположение, что в ходе опухолевого развития может значительно меняться концентрация цАМФ [3], который принимает участие в регуляции цитидинфосфатного пути синтеза ФХ [2]. Однако, вероятнее всего, значительное угнетение поверхностно-активных свойств при опухоли может происходить за счет избыточного накопления ненасыщенной фракции ФХ в сурфактанте. Известно, что опухолевые клетки способны регулировать активность ацил-КоА-трансфераз, контролирующих перераспре-

Т а б л и ц а

Показатели поверхностной активности у больных в БАС и КВВВ ( $M\pm m$ )

Группа	БАС			КВВВ
	ПН мин, мН/м	ПН макс, мН/м	ИС	ПН стат, мН/м
Контроль	22,3±0,9	49,2±1,85	0,79±0,04	68,8±0,85
1-я группа	28,4±1,1	50,5±2,1	0,58±0,04*	70,6±0,7
2-я группа	27,2±1,3	51,4±2,3	0,62±0,06	71,4±0,9
3-я группа	33,1±0,8	51,2±1,6	0,41±0,03**	71,0±1,1

П р и м е ч а н и е. \* — статистически достоверные различия ( $p<0,001$ ) по сравнению с контролем;

\*\* — статистически достоверные различия ( $p<0,001$ ) по сравнению с больными пневмонией.

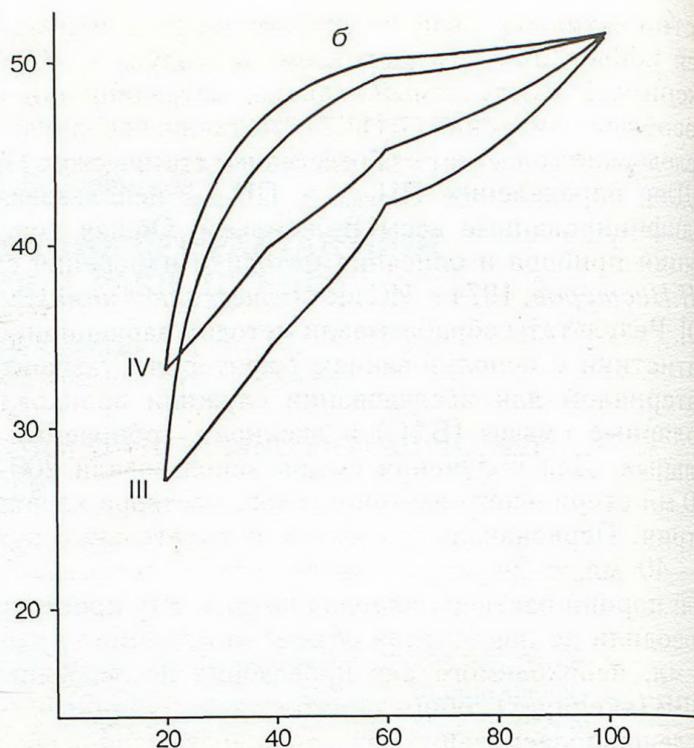
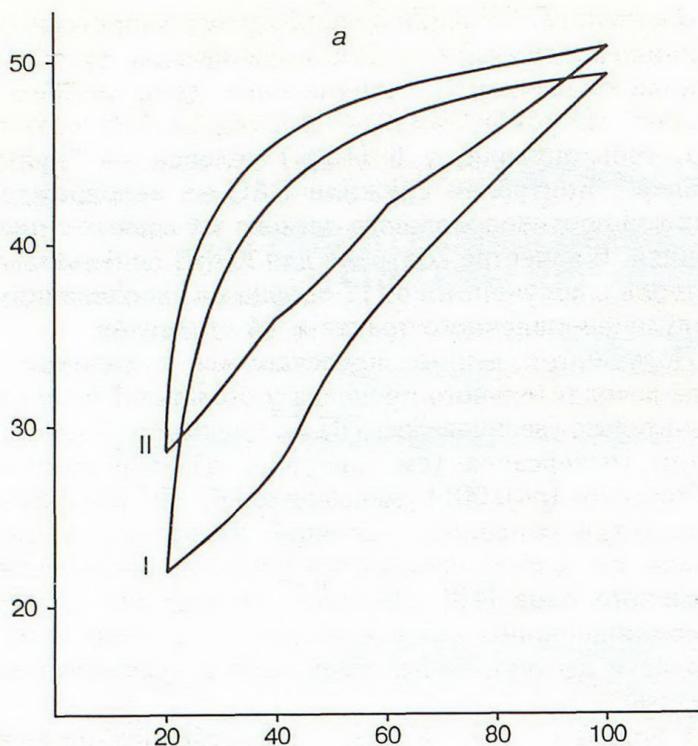


Рис. Кривая изменения ПН при сжатии и растяжении поверхности БАС: по оси абсцисс — площадь поверхностной пленки, %; по оси ординат — ПН, мН/м.

I — контрольная группа, II — больные 1-й группы, III — больные 2-й группы, IV — больные 3-й группы.

деление жирных кислот в составе фосфолипидов [17,18]. Так, отмечено значительное понижение процентного содержания пальмитиновой кислоты в фосфолипидах при злокачественной опухоли [18]. Возможно, что наблюдаемое уменьшение поверхностной активности может быть связано с накоплением поверхностно-неактивного ФХ с малым включением пальмитиновой кислоты. В то же время нами не выявлено скольких-нибудь значительных различий показателей ПН между 1-й и 2-й группами. Кривые площади натяжения у этих лиц за небольшими исключениями были сходными. ИС у больных 1-й группы также достоверно не отличался от индекса во 2-й группе. При исследовании КВВВ отмечалась тенденция к повышению ПН статического у больных всех трех групп по сравнению с контролем, однако различий в этом показателе при пневмонии и разных стадиях опухолевого процесса выявлено не было. Отсутствие достоверных различий в показателях ПН БАС у больных 1-й и 2-й групп больше свидетельствует о неспецифичности опухолевого влияния на систему сурфактанта. В нашем исследовании степень угнетения функциональной активности сурфактанта определялась в основном выраженностью изменений в легочной ткани. По-видимому, все-таки “липидное звено” патогенеза злокачественных опухолей легкого связано не с их способностью к активному угнетению свойств легочного сурфактанта и синтеза его компонентов, а с нарушением баланса насыщенные/полиненасыщенные жирные кислоты в составе липидов клеточных мембран и значительным увеличением метаболизма некоторых кислот, прежде всего арахидоновой [13,14], с после-

дующей гиперпродукцией эйкозаноидов, оказывающих стимулирующее действие на опухолевую прогрессию [3,11,15]. Таким образом, выявлено значительное понижение функциональной активности сурфактанта при пневмонии и злокачественных опухолях легкого. Однако на ранних стадиях развития рака и при отсутствии ателектазов показатели ПН практически не отличались от показателей при пневмонии, из чего можно сделать вывод о неспецифичности поражения сурфактантной системы легких при опухолевом процессе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бестужева С.В., Сыромятникова Н.В., Колб В.Г. Полярнографический метод исследования легочного сурфактанта // Лаб.дело.— 1978.— № 7.— С.422—424.
2. Биркун А.А., Кобозев Г.В., Нестеров Е.Н. Сурфактанты легких.— Киев, 1981.— С.240.
3. Игнатович Л.Г., Фрейманис Я.Ф. Простагландины и злокачественные новообразования // Хим.-фарм. журн.— 1990.— № 11.— С.4—10.
4. Коган Е.А. Предрак и рак легкого // Арх.пат.— 1990.— № 6.— С.76—83.
5. Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В., Заварзина Г.А. Прибор для измерения поверхностного натяжения экстрактов легких (к изучению сурфактанта) // Бюл.экспер. биол.— 1974.— №2.— С.120—122.
6. Русова Т.В. Некоторые методики выявления сурфактанта легких млекопитающих // Арх. пат.— 1970.— № 12.— С.77—79.
7. Сидоренко Г.И., Зборовский М.Н., Левина Д.И. Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого (сурфактанта): Метод. рекомендации.— Минск, 1984.— С.11.
8. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.— М.: Медицина, 1987.
9. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ.— М., 1990.

10. Шишканов В.В., Серебровская И.А. Изменение сурфактантной системы легких во время и после длительного голодания // Бюл. exper. биол.— 1980.— № 6.— С.678—680.
11. Vooyens J., Enqelbrecht P. et al. Some effects of the essential fatty acids linoleic acid and alpha-linoleic acid of their metabolites gamma-linolenic acid, arachibonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and of prostaglandins A1, and E1 on the proliferation of human osteogenic sarcoma cells in culture // Prostagl, Leucotr. Med.— 1984.— Vol.15.— P.15—33.
12. Borgeson C.E., Pardini L., Pardini R.S., Reiz R.S. Effects of dietary fish oil on human mammary carcinoma and on lipid-metabolizing enzymes // Lipids.— 1989.— Vol.24, № 4.— P.290—295.
13. Das U.N., Begin M.E., Ells G., Horrobin D.F. Selective killing of human cancer cells by polyunsaturated fatty acids // Prostagl, Leucotr. Med.— 1985.— Vol.19.— P.177—186.
14. Das U.N., Begin M.E., Ells G., et al. Polyunsaturated fatty acids augment free radical generation in tumor cell in vitro // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol.145, № 1.— P.15—24.
15. Elattar T.M.A., Lin H.S. Comparison of the inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on prostaglandin synthesis oral squamous carcinoma cells // Prostagl. Leucotr. Essent. Fatty Acids.— 1989.— Vol.38.— P.119—125.
16. Karmali R.A., Chao C., Basu A., Modak M. Effect of n-3 and n-6 fatty acids on mammary H-ras expression and pg E2 levels in DMBA — treated rats // Ahticancer Res.— 1989.— Vol.9.— P.1169—1174.
17. Lands W.E.M., Blank M.L. et al. A comparison of acyltransferase activities in vitro with the distribution of fatty acids in lecithin and triglycerides in vivo // Lipids.— 1966.— Vol.1.— P.224—229.
18. Reitz R.C., Tompson J.A., Morris H.P. Mitochondrial and microsomal phospholipids of moris hepatoma // Cancer, Res.— 1977.— Vol.37.— P.561—567.
19. Snyder F., Blank M.L., Morris H.P. Occurrence and nature of O-alkyl and O-alk-1-enyl moieties of glucerol in lipids of morris transplanted hepatomas and normal rat liver // Biochim. Biophys. Acta.— 1969.— Vol.176.— P.502—510.
20. Wood C.B., Habib N.A., Thompson A. et al. Increase of jleic acid in erythrocytes associated with malignancies // Br. Med. J.— 1985.— Vol.291.— P.163—164.

Поступила 25.10.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 612.216.08

*В.К.Кузнецова, Е.С.Аганезова*

## МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФОРМЫ ОТНОШЕНИЙ ПОТОК—ОБЪЕМ МАНЕВРА ФОРСИРОВАННОЙ ЖИЗНЕННОЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ ВЫДОХА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

ГНЦ пульмонологии МЗ и МП России, Санкт-Петербург

### INTERINDIVIDUAL VARIABILITY OF THE CONFIGURATION OF MAXIMAL EXPIRATORY FLOW—VOLUME CURVES IN NORMAL HUMAN SUBJECTS

*W.K. Kuznetsova, E.S. Azanezova*

#### S u m m a r y

Interindividual variability of the configuration of maximal expiratory flow—volume curves (MEFV curves) was investigated in 2009 men and 1910 women aged 20 to 70 years. Three configuration types of MEFV curves were separated by means of quality analysis of the curves: “linear”, “convex”, and “concave” into the volume axis. Three forms were separated in the “convex” type: spherical, trapezideous and trapezideous with concavation in the last 1/4 of FVC. The “concave” curves differed on the bend degree (into the volume axis side): the bend in the last 1/4 of FVC, moderate concavation of the whole curve, and extreme concavation which is close to those in patients with impairments of airways. “Convex” forms were found in 23% of examined normals, “linear” ones were found in 15% of normals, “concave” ones were found in 41% of normals. “Pathologic—bent” curves were found in 11% of normal subjects. Volumic (FVC, FEV<sub>1</sub>), flow (PEF, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>25—75</sub>), and time (MTT and TFVC) parameters were respective to curve forms that are mentioned above. FVC, FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>50</sub>, and MEF<sub>75</sub> were greater in cases of “convex” forms and were decreased parallely to curve concavation increase. On the contrary, MTT and TFVC were greater in groups with “concave” forms of curves and increased parallely to the concavation increase. It was found, that “concave” curves are featureous for humans which are older than 40 years. Cases of the “patological—bent” curve did not depend on smoking. The more often cases of the “concave” curve form in humans over 50 years old allow to explaine formation of various flow—volume curves with age changes in airways and pulmonary tissue. The “concave” flow—volume curve forms obtained in 52% of the examined did not allow to discuss them simply as a qualitative diagnostic sign of pathology in mechanical properties of lungs.

#### Р е з ю м е

Межиндивидуальные вариации в форме отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ изучены у 2009 мужчин и 1910 женщин в возрасте от 20 до 70 лет, признанных практически здоровыми при массовом обследовании