

Поступила 15.07.91

Summary

THE MECHANISMS OF ATMOSPHERIC CONTAMINATION INFLUENCE ON THE COURSE OF LUNG DISEASE ("ANGARSK" PNEUMOPATHOLOGY AND BRONCHOSPASM).

The prolonged influence of atmospheric contamination of chemical and albuminous nature in Angarsk results in a special type of lung diseases which are called "Angarsk" pneumopathology and bronchospasm. Typical symptoms of these diseases are connected with steady hyperreactivity of air ways, distal bronchi obstruction, morphological reorganisation of mucous membrane, development of polyvalent sensibilization and depression of T-suppressor link of immune system.

© Е. И. ШМЕЛЕВ, 1992

УДК 616.24-002.282-02

Е. И. Шмелев

ПРОБЛЕМА ЛЕГОЧНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗОВ В СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Отдел гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза АМН РФ

Современная экологическая обстановка подвергает человеческий организм массивной агрессии всевозможными вредоносными факторами производственной и бытовой природы, что ведет к существенному изменению всех форм реактивности. В этих условиях происходят заметные изменения этиопатогенетической структуры заболеваний органов дыхания, в первую очередь хронических. В результате часть так называемых «ХНЗЛ» приобретает характер прогрессирующего, неуправляемого процесса, т. е. «ускоряет» от влияния традиционных методов лечения.

Наступил период, когда из очень неоднородной массы ХНЗЛ следует выделять, помимо хронического бронхита и бронхиальной астмы, и другие группы заболеваний, объединенные общими чертами патогенеза и, главное, требующие специальных методов лечения. К этой категории болезней относятся гранулематозные заболевания органов дыхания.

Гранулематозные болезни легких (ГБЛ) составляют гетерогенную группу заболеваний, объеди-

няемую общим признаком — формированием гранулем с тенденцией к хроническому течению патологического процесса. Наличие гранулем нередко сочетается с диффузным поражением легочной ткани с исходом в фиброз и формированием тяжелых форм дыхательной недостаточности. Клинико-морфологический полиморфизм этих заболеваний затрудняет раннюю диагностику и своевременное применение адекватной терапии. Установление же правильного диагноза на стадии тяжелых необратимых морфофункциональных изменений делает малореальной возможность оказания эффективной лечебной помощи больному.

По этиологическим признакам можно выделить три основные группы (таблица).

Все указанные заболевания имеют ряд общих признаков, позволяющих их условно объединить в группу ГБЛ. Первый (наиболее существенный) признак — формирование гранулемы. Гранулема — хроническое воспаление, проявляющееся очаговым скоплением макрофагов и их производ-

Таблица

Этиологическая группировка гранулематозных болезней легких

Инфекционные	Неинфекционные	Неустановленной этиологии
Туберкулез Микобактериозы Микозы Иерсиниоз Гельминтозы	Экзогенные аллергические альвеолиты различной природы Лекарственные гранулематозы Пневмокозиозы Бериллиоз Алюминоз	Саркоидоз Идиопатический фиброзирующий альвеолит Идиопатический гемосидероз легких Синдром Гудпасчера Гистиоцитоз Х Гранулематозы с некротизирующими васкулитами (г-оз Вегенера, лимфоматозный г-оз, г-оз Черджа — Стросс) Поражение легких при системных болезнях (ревматические болезни, хронический активный гепатит, болезнь Крона)

ных (эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток) с вовлечением вторичных клеточных элементов в виде различных популяций лимфоцитов, гранулоцитов и фибробластов.

Основным условием формирования гранулемы является персистенция этиологического фактора, т. е. неспособность фиксированных и поступающих из циркуляции макрофагов эффективно дезинтегрировать этиологический агент (установленный или неизвестный). В процессе формирования гранулемы макрофаги созревают, трансформируясь в эпителиоидные, а затем и гигантские многоядерные клетки.

Преобладание тех или иных морфологических структур гранулемы зависит от этиологического фактора и реактивности пациента, иммунитета, а также генетических особенностей, определяющих реактивность.

Следует подчеркнуть, что специфичность морфологической структуры гранулем весьма относительна и не всегда позволяет однозначно верифицировать диагноз. Например, эпителиоидноклеточные гранулемы, характерные для саркоидоза, наблюдаются и при вдыхании неорганической пыли, окиси бериллия, лактата циркония, содержащегося в некоторых дезодорантах. Эпителиоидно-клеточные гранулемы с казеозным некрозом помимо туберкулеза описаны при гистоплазмозе и криптококкозе.

Поэтому верификация диагноза на морфологическом уровне возможна с использованием специальных методов выявления этиологического фактора в гранулемах. Среди же гранулематозов с неизвестными этиологическими факторами диагноз ставится по интеграции косвенных признаков.

С функциональных позиций гранулематозное воспаление можно рассматривать как особую форму локализации патогенного агента. В случаях возникновения дефектов в формировании гранулемы происходит генерализация процесса в виде диссеминации. При этом некоторые виды легочных гранулематозов на определенных этапах могут протекать в формах только изолированного гранулематозного воспаления. Например, саркоидоз. Хорошо известны случаи спонтанной регрессии и прекращения патологического процесса. Наряду с этим все чаще стали возникать генерализованные формы саркоидоза с появлением, помимо гранулем, саркоидозного альвеолита и васкулита с системными проявлениями экстрапульмональных поражений.

По существу все гранулематозные заболевания на определенных стадиях проявляются генерализацией процесса, нередко с распространением за пределы органов дыхания. А часть заболеваний имеет легочные проявления как составную, хотя и существенную, часть симптомокомплекса. Поэтому, говоря о легочных гранулематозах, следует всегда иметь в виду условность понятия «легочный».

Вторым общим признаком легочных гранулема-

тозов является возможность диссеминации патологического процесса.

Рассматривая диалектику возникновения и развития гранулематозных болезней с позиций реактивности, можно построить условно следующую цепочку закономерностей:

1. Отсутствие гранулематозного воспаления при нормальной реактивности макрофагально-моноцитарной системы.

2. Гранулематозный тип воспаления без диссеминации возникает при невозможности макрофагов-моноцитов эффективно дезинтегрировать этиологический фактор, однако при этом сохраняется способность локализовать этиологический агент.

3. Генерализация процесса возникает при невозможности не только дезинтегрировать, но и локализовать этиологический фактор.

Изучение этих процессов наиболее целенаправленно и комплексно проведено в клинике туберкулеза. Установлены формы иммунной недостаточности на уровне различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и генетические маркеры нарушения реактивности.

Что же касается гранулематозов другой природы, то тут делаются только первые шаги и, к сожалению, практически нет материалов исследования моноцитарно-макрофагальной системы, в то время как именно эти клетки главные в формировании гранулем.

Третьей, общей для всех гранулематозных болезней легкой чертой являются трудности ранней диагностики.

Определенные трудности представляет проведение дифференциальной диагностики начальных фаз некоторых ГБЛ с бронхитами и бронхиальной астмой. Это особенно актуально для больных экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). Главным в решении этой проблемы является установление факта гранулемообразования. Не всегда удается даже с помощью рентгенологических методов обнаружить единичные мелкие гранулемы. Наибольшей возможностью в этом плане обладает компьютерная томография. Радиоизотопные исследования легких с цитратом галлия позволяют в ряде случаев обнаружить ранние признаки гранулематозного процесса. Результативность гистологического исследования легких зависит от способа взятия материала и не исключает вероятности ложноотрицательных результатов. Наибольшей разрешающей возможностью обладает открытая биопсия легких после предварительного тщательного рентгенологического обследования. Большие надежды возлагаются на обнаружение биохимических маркеров гранулемообразования. Известно, что в процессе гранулемообразования идет повышенное выделение лизосомальных ферментов клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Установлено существенное повышение аденозин-

дезаминазы при гранулематозах в отличие от других видов воспаления. Не исключено, что исследования по поискам биохимических маркеров гранулематозов дадут практике надежные диагностические критерии.

Второй диагностической проблемой является определение нозологической принадлежности гранулематоза. Специальное исследование на наличие этиологических агентов в грануле позволяет верифицировать диагноз на морфологическом уровне лишь при ГБЛ с известной этиологией. Диагностика ГБЛ с неизвестными этиологическими факторами проводится по интеграции большего или меньшего числа косвенных признаков.

Изучение генетических, а также морфофункциональных аспектов моноцитарно-макрофагальной системы при разных формах ГБЛ с неустановленной этиологией может дать дополнительные важные критерии для определения нозологической принадлежности ГБЛ и для лучшего понимания патогенетических механизмов. Потребность ранней диагностики определяется необходимостью максимально раннего лечения (или по крайней мере целенаправленного контроля) гранулематоза, что может предупредить (или отсрочить) формирование наиболее тяжелых последствий: фиброз, генерализация с поражением жизненно важных центров, нагноение.

Четвертой, общей для ГБЛ чертой является некоторая «специфичность» принципов лечебной стратегии и тактики.

Этиотропная терапия. Этот вид терапии при ГБЛ весьма вариабелен. В случаях инфекционной природы ГБЛ она достаточно эффективна (при чувствительности флоры к химиопрепаратам).

При неинфекционных ГБЛ этиотропными являются методы, направленные на прекращение (ограничение) контакта с этиологическими факторами. Это может быть и профессиональное трудоустройство, и избавление от бытовых источников (декоративные домашние птицы, рыбки, животные при ЭАА). Не следует забывать о роли отхаркивающих в удалении инспирированных вредоносных частиц, особенно при сохранности мукоцилиарного клиренса. Классическими являются последствия ошибки в этиологической диагностике ГБЛ: назначение противотуберкулезной терапии при ЭАА или саркоидозе либо назначение стероидной терапии при туберкулезе или легочных микозах. В результате подобных ошибок возникают различные осложнения или продолжается прогрессирование процесса, что ухудшает прогноз.

Противовоспалительная терапия. Наиболее универсальным и действенным средством из этой группы являются глюкокортикоидные гормоны. Благодаря полифункциональности механизма лечебного действия, они существенно подавляют воспаление, обладают выра-

женным противоаллергическим и иммуносупрессивным влиянием. Своевременное применение глюкокортикоидов при диссеминации уменьшает выраженность интерстициального воспалительного процесса и, следовательно, размеры фиброобразования как исхода воспаления.

С другой стороны, иммуносупрессивное влияние глюкокортикоидов при изолированных гранулемах (без диссеминации) может явиться причиной прогрессирования и диссеминации патологического процесса. Поэтому при определении сроков начала и формы противовоспалительной терапии следует учитывать возможные ее результаты.

Важной проблемой является повышение эффективности противовоспалительной терапии при ГБЛ. Выяснилось, что методы гемафереза (плазмаферез, лимфоцитаферез и их сочетание) оказывают мощное противовоспалительное влияние, потенцируя эффект кортикостероидов при ЭАА, легочном гемосидерозе, саркоидозном альвеолите, ИФА.

Проблема ограничения фиброобразования — одна из трудноразрешаемых задач, особенно при фиброзирующих альвеолитах. D-пеницилламин является средством выбора. Углубленное изучение механизмов фиброобразования позволит определить новые пути эффективного контроля этого неоднозначного процесса.

Иммунотропная терапия. Постулируя легочные гранулематозы как форму клинко-морфологической манифестации недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы, мы должны предполагать определенные успехи в использовании этого подхода. В лечении туберкулеза и саркоидоза они получены. Однако основным препятствием в этом плане является практически полное отсутствие объективной информации о дефектах центрального звена патогенеза ГБЛ — моноцитарно-макрофагальной системы и возможностях их целенаправленной коррекции.

Особенностью практически всех ГБЛ является длительное течение заболевания и длительное использование препаратов, в том числе и в качестве противорецидивных средств. Надежные, научно обоснованные противорецидивные программы созданы лишь для больных туберкулезом. Остальные формы ГБЛ нуждаются в разработке подобных программ. Серьезной проблемой длительно текущих ГБЛ неинфекционной природы является лечение вторичной суперинфекции. Сложности тут возникают в установлении причины активации процесса (иммунная или инфекционная), что требует порой взаимоисключающих методов лечения (антибактериальное или иммуносупрессивное). Галопирующее прогрессирование ГБЛ нередко связано с неадекватностью лечения, примененного на ранних стадиях возникновения заболевания.

Представленные соображения относительно вы-

деления группы гранулематозных заболеваний не исключают другой трактовки описываемых заболеваний и синдромов. В частности, можно взять за основу одну из наиболее неблагоприятных форм течения этих болезней — диффузное поражение легких. Но, независимо от различий во взглядах на сущность причинно-следственных отношений среди этих болезней, несомненно главное: эти заболевания встречаются

значительно чаще, чем представлялось ранее, для этого есть объективные предпосылки в виде нарастающей экологической агрессии и, наконец, многие вопросы диагностики и лечения этих болезней далеки от разрешения. Все это оправдывает привлечение внимания врачей и научных сотрудников к проблеме легочных гранулематозов.

Поступила 21.01.92

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-06:616.45-092.19

А. Г. Чучалин, Т. А. Чеглакова, Б. И. Шмушкович

БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ, ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ РЕЦЕПЦИЯ И ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ КАК МЕХАНИЗМЫ СТРЕССА И АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) доминирующая роль придается частичной блокаде (десенситизации) бета-адренергической рецепции (БАР) [14, 23, 24]. Степень ее выраженности имеет тенденцию к корреляции с тяжестью БА [7]. Функциональное состояние БАР определяет процесс фосфорилирования клеточных белков [9], а следовательно, и активацию глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) [11] — мишени действия глюкокортикоидов (ГК). Приступ удушья, приводящий к нарушению целостности внутренней среды организма больных БА (стресс), обусловлен десенситизацией БАР. С другой стороны, адаптивная реакция на стресс, в частности активация симпатико-адреналовой системы, должна осуществляться в условиях дефекта мишени, на которую действует эта система, то есть в условиях той же десенситизации БАР.

С учетом изложенного представляется значимым в целях изучения механизмов стресса и адаптивной реакции при БА проведение одновременного исследования БАР, ГКР и кортизола как в фазе обострения, так и в фазе клинической ремиссии заболевания, а также оценка корреляционных связей между исследуемыми показателями.

Исследование проведено в группе больных БА, не получавших к моменту исследования вообще или эпизодически получавших стероидную терапию в периоды обострений короткими

курсами системных (таблетированных) ГК или в виде внутривенных (в/в) вливаний. Исследуемая группа состояла из 43 больных (15 мужчин и 28 женщин) в возрасте 18—57 лет (средний — 37,9 года). Длительность БА составляла от 1 года до 26 лет (средняя — 7,1 года). Атопическая форма БА была у 19 больных, инфекционно-зависимая — у 8 и смешанная — у 16. В легкой форме БА протекала у 4 больных, в форме средней тяжести — у 29, в тяжелой — у 10. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте 22—51 года (средний — 29,3 года). У 18 больных исследование проведено в обеих фазах БА, у 13 — только в обострении, у 12 — только в ремиссии. У больных, получавших в обострении заболевания стероидную терапию, исследование в фазе ремиссии проводилось не менее чем через 3 и 7 дней после отмены в/в и системных ГК (короткий курс), соответственно.

При расчете корреляций проводилось объединение результатов исследований, полученных в фазе обострения и клинической ремиссии БА.

Исследование бета-адренергической и глюкокортикоидной рецепции проводилось на модельной системе лимфоцитов периферической крови. Оценка функции надпочечников проводилась по уровню кортизола плазмы крови. Забор венозной крови в количестве 50 мл в пробирки с антикоагулянтом проводился утром (8.30—9.30),