

18. Струков А. И., Петров В. И., Сметнев А. С. // Там же.— 1976.— № 11.— С. 18—23.
19. Сятковский В. А., Черствой Е. Д., Василенко И. П. и др. // Арх. пат.— 1989.— № 6.— С. 48—53.
20. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция.— М., 1974.
21. Dmoczynska A., Kutarski M., Pluta A. // Wiad. Lek.— 1981.— N 6.— P. 441—449.
22. El-Kassimi F., Al. Mashhadani S., Abdullan A. et al. // Chest.— 1986.— Vol. 90, N 4.— P. 571—574.
23. Fishman E. K., Frilans H., Ko-Pen Wang et al. // J. Comput. Assist. Tomogr.— 1984.— Vol. 8, N 3.— P. 547—549.
24. Richardson S., Matheus H. // Haematologica.— 1979.— Vol. 42, N 3.— P. 469—480.

Поступила 18.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-002.5-092

Г. О. Каминская, Г. Ю. Блонская, Т. О. Омаров, Л. Н. Ефимова,
О. В. Ловачева

УЧАСТИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза МЗ РФ, Москва

Работами последних лет установлена значительная роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в прогрессировании туберкулеза легких и развитии его осложнений. Данные эти базируются на результатах исследования крови больных [3, 11, 13] и легких экспериментальных животных [8, 10]. Однако при моделировании генерализованного туберкулеза происходит тотальное поражение легочной ткани, тогда как в условиях клиники обычно имеют место более или менее ограниченные поражения. Следовательно, в различных отделах легких у больных возможны локальные особенности в деятельности отдельных метаболических систем, в частности системы АОЗ. Поскольку объем непораженной легочной ткани у больных туберкулезом легких в большинстве случаев значительно превышает размеры зоны воспаления, нам представлялось вероятным, что метаболическая реакция всей бронхолегочной системы в целом может влиять на эволюцию самого очага и развитие таких осложнений, как воспалительные изменения слизистой бронхов и бронхообструкция. Настоящее исследование проведено с целью проверки данной гипотезы.

Были обследованы 86 больных. У 72 из них имели место различные формы впервые выявленного туберкулеза (18 — очаговый, 42 — инфильтративный, 12 — диссеминированный) и у 14 — обострение хронического фиброзно-кавернозного процесса. Распад легочной ткани выявлялся у 43, бактериовыделение — у 50 больных.

THE RESPONSE OF HAEMOSTASIS IN THE COURSE OF PROGRESSING CHRONIC BRONCHITIS

A. E. Makarevich

Summary

Specific features of haemostatic response were studied in 290 patients with different stages of chronic bronchitis in the course of its evolution. An increase of intravascular blood coagulation following the progress of chronic bronchitis was observed, but defensive anti-coagulative mechanisms were also active. Both the haemostatic impairments and blood fluidity disorders reduced microcirculation, thus facilitating pulmonary hypertension and right heart overload.

Материалом для исследования служили бронхоальвеолярные смывы (БАС), полученные у 49 больных из сегмента пораженного легкого, непосредственно примыкающего к зоне поражения, у 19 — из III, IV или V сегментов контралатерального легкого, а у 18 больных — с обеих сторон (полипозиционный лаваж).

БАС получали по методике В. П. Филиппова [9] путем дробного (по 20 мл) введения подогретого до 37 °С стерильного изотонического раствора хлорида натрия с последующей немедленной его аспирацией.

Полученные порции объединяли, фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали в течение 15 мин при 360g и +4 °С. Из осадка готовили мазки с окрашиванием по Романовскому для подсчета цитогаммы и выделяли чистую фракцию альвеолярных макрофагов (АМ) центрифугированием в градиенте плотности [16] с последующей постановкой спонтанного и стимулированного убитой культурой БЦЖ НСТ-теста [7].

В супернатанте БАС определяли содержание начальных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) [5], а также активность ряда ферментов, в комплексе образующих систему АОЗ. С этой целью определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [14], каталазы (Кат) [1], глутатионпероксидазы (ГПО) [6], глутатионредуктазы (ГР) [4], церулоплазмина (ЦП) [2]. Поскольку степень возврата жидкости у разных больных значительно варьировала, все полученные результаты, с целью их стандартизации, относили к 1 мг белка, который опре-

Таблица 1

Показатели НСТ-теста альвеолярных макрофагов, полученных из бронхоальвеолярных смывов пораженного и контралатерального легкого ($M \pm m$)

Сторона смыва	Число смывов	Показатели НСТ-теста, ед. опт. пл./10 ⁶ кл.	
		Спонтанный	Стимулированный
Интактное легкое	29	60,1±5,05	211,6±15,4
Пораженное легкое	54	64,1±5,19	247,1±14,3

деляли микробиуретовым методом. Исследования проводили в первые 2—3 недели после поступления больных в клинику, т. е. в самом начале лечения.

Исследование цитограммы БАС показало, что не только на стороне поражения, но и в рентгенологически интактном легком клеточный состав БАС был значительно изменен за счет снижения процентного содержания АМ при увеличении лимфоцитов и нейтрофилов. Если в норме содержание АМ составляет не менее 90 % всех клеточных элементов, лимфоциты не превышают 10 %, а число нейтрофилов колеблется в пределах 0—1 % [9], то у больных туберкулезом в смывах из интактного легкого эти показатели в среднем составили соответственно 78,8±3,78 %; 15,3±3,14 и 2,07±0,52 %, а у больных с массивным бактериовыделением — 56,5±10,4 %; 41,0±9,15 % и 3,2±1,6 %. Приток лимфоцитов и нейтрофилов в рентгенологически интактное легкое свидетельствовал об его активном участии в инфекционном процессе.

На это же указывали и результаты сравнения показателей НСТ-теста в АМ, полученных из БАС пораженного и контралатерального легкого (табл. 1).

Из приведенных данных видно, что как базальный уровень кислородзависимого метаболизма, так и показатели его после инкубации клеток со специфическим возбудителем не различались существенно в макрофагах, полученных из

зоны поражения и из рентгенологически интактного легкого.

Вместе с тем в интактном легком клинические особенности процесса оказывали определенное влияние на показатели стимулированного НСТ-теста. В частности, у больных со свежим инфильтративным туберкулезом показатели стимулированного НСТ-теста в АМ интактного легкого были выше, чем у больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом (соответственно 225,8±22,8 и 172,8±20,7 ед. опт. пл./10⁶ кл., $p < 0,1$), а при массивном бактериовыделении достоверно выше, чем у больных со скудным бактериовыделением (247,2±29,4 и 161,9±23,5 ед. опт. пл./10⁶ кл., $p < 0,05$). На стороне поражения какие-либо различия в показателях НСТ-теста при любой группировке больных отсутствовали.

Полученные результаты привели нас к заключению, что даже при ограниченных формах туберкулеза легких контралатеральное, рентгенологически интактное легкое участвует в инфекционном процессе развития реакции клеточной защиты.

Нарастание кислородзависимого метаболизма в легочных фагоцитах (как и приток нейтрофилов, включающихся в процессы фагоцитоза) неизбежно влечет за собой увеличенное высвобождение соединений активированного кислорода и, последовательно, активацию процессов ПОЛ [12]. Конечный повреждающий эффект этого явления определяется адекватностью реакции со стороны системы АОЗ.

При суммарном анализе не было выявлено существенных различий в средних показателях системы АОЗ между смывами со стороны пораженного и контралатерального легкого (табл. 2). Однако эти средние значения маскировали чрезвычайно большой индивидуальный разброс показателей. В частности, значения СОД у отдельных больных различались более чем на два порядка. Это обстоятельство требовало более тщательного клинического анализа. Вместе с тем, отчетливая тенденция к более высоким показателям ДК в рентгенологически интактном легком могла явиться косвенным отражением не-

Таблица 2

Содержание ДК и показатели активности отдельных компонентов АОЗ в бронхоальвеолярных смывах, полученных у больных туберкулезом легких из пораженного и рентгенологически интактного легкого ($M \pm m$)

Сторона смыва	Число смывов	Показатели					
		ДК, ед. опт. пл. мг	ЦП, мкг/мг	СОД, МЕД/мг	Кат, мг H ₂ O ₂ мг·мин	ГПО, мкмоль Г-SH мг·мин	ГР, нмоль НАДФ·Н мг·мин
Интактное легкое	35	0,12±0,03	1,12±0,18	273±47,8	19,7±3,34	13,3±1,3	2,13±0,51
Пораженное легкое	65	0,08±0,01	1,34±0,14	256±29,6	26,6±3,51	13,9±0,93	2,27±0,34

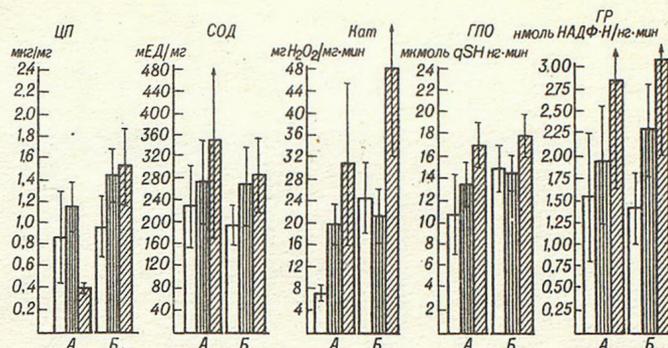
$(p < 0,1)$

достаточности в нем системы АОЗ.

Исходя из этих соображений, мы распределили больных по формам туберкулеза в порядке возрастания их тяжести и обнаружили при этом отчетливую тенденцию к нарастанию активности АОЗ в легких по мере утяжеления процесса (рисунок). Эта тенденция просматривалась в обоих легких, но в интактном легком была более отчетливой. Общей закономерности здесь не подчинялся только ЦП, имеющий плазменное происхождение и нарастающий, по-видимому, вместе с повышением сосудистой проницаемости.

Сравнительный анализ показал также, что активность СОД — ключевого фермента в детоксикации супероксиданиона — вблизи очага поражения была несколько ниже, чем в контралатеральном легком. Показатели каталазы в БАС из пораженного легкого оказались самыми низкими при инфильтративном туберкулезе, для которого характерна выраженная экссудативная реакция. Кроме того, в смывах из пораженного легкого обращала на себя внимание известная монотонность показателей ГПО у больных с разным характером процесса, что могло свидетельствовать о малом участии этого фермента в детоксикации гидроперекисей, образующихся в очаге туберкулезного воспаления. В целом создавалось впечатление, что вблизи очага поражения реакция ферментативной системы АОЗ была менее адекватной и дифференцированной, чем в контралатеральном легком.

Мы сопоставили показатели местной системы АОЗ не только с формой процесса, но и с клиническими особенностями заболевания и при этом выявили определенные различия исключительно на стороне интактного легкого (табл. 3). Оказалось, что по мере нарастания интоксикационного синдрома в непораженной легочной ткани происходило постепенное угнетение активности большинства компонентов систе-



Показатели системы АОЗ в бронхоальвеолярных смывах из контралатерального (А) и пораженного (Б) легкого у больных с разными формами туберкулеза легких.

Не заштриховано — очаговый туберкулез, вертикальная штриховка — инфильтративный туберкулез, косая штриховка — фиброзно-кавернозный туберкулез

мы АОЗ. Явления эти были прямо связаны с наличием и интенсивностью бактериовыделения.

Интересно, что одновременно обнаружилась определенная взаимосвязь между показателями системы ПОЛ — АОЗ в непораженной легочной ткани и состоянием бронхиальной проходимости. У больных с наличием бронхообструкции содержание ДК в БАС из интактного легкого было вдвое выше ($0,18 \pm 0,06$ и $0,08 \pm 0,01$ ед. опт. пл./мг белка; $p < 0,01$), а активность СОД вдвое ниже ($184,5 \pm 46,9$ и $349,9 \pm 76,8$ МЕД/мг; $p < 0,1$), чем у больных без нарушений функции внешнего дыхания. Соответственно, между показателями ДК в интактной легочной ткани и значениями PaO_2 выявилась умеренная обратная зависимость ($r = -0,33$).

Все эти факты дают основание предположить, что генерализованное угнетение системы АОЗ во всей респираторной системе (а именно так следует рассматривать данные, относящиеся к непораженной легочной ткани), возникающее под действием специфической туберкулез-

Таблица 3

Показатели АОЗ в смывах интактного легкого при разных клинических характеристиках туберкулеза легких ($M \pm m$)

Принципы группировки	Число смывов	Показатели				
		ЦП, мкг/мг	СОД, МЕД/мг	Каталаза, мг Н ₂ О ₂ /мг-мин	ГПО, мкмоль Г-Ш/мг-мин	ГР, нмоль НАДФ-Н/мг-мин
По степени интоксикации:						
1) отсутствует	14	$1,23 \pm 0,3$	$316 \pm 97,8$	$20,0 \pm 4,1$	$13,0 \pm 1,48$	$2,29 \pm 0,74$
2) умеренная	16	$1,16 \pm 0,28$	$279 \pm 59,4$	$23,2 \pm 7,1$	$14,3 \pm 2,53$	$2,26 \pm 0,89$
3) выраженная	5	$0,68 \pm 0,35$	$132 \pm 22,9$	$11,2 \pm 2,45$	$11,3 \pm 1,88$	$1,1 \pm 0,42$
			$p_{1-3} < 0,1$	$p_{1-3} < 0,1$		
По признаку бактериовыделения:						
1) отсутствует	18	$1,38 \pm 0,3$	$342 \pm 77,0$	$20,8 \pm 4,13$	$14,5 \pm 2,22$	$2,89 \pm 0,85$
2) скудное	10	$1,01 \pm 0,3$	$228 \pm 86,5$	$16,7 \pm 3,57$	$12,6 \pm 2,08$	$1,69 \pm 0,7$
3) обильное	8	$0,69 \pm 0,26$	$160 \pm 31,7$	$20,9 \pm 9,8$	$11,7 \pm 2,05$	$0,75 \pm 0,28$
		$p_{1-3} < 0,1$	$p_{1-3} < 0,05$			$p_{1-3} < 0,05$

ной интоксикации, играет определенную роль в формировании бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких. На участие супероксиданиона и его производных в развитии гиперреактивности бронхов и бронхиальной обструкции имеются указания в литературе [16, 17].

С другой стороны, на стороне поражения практически все показатели системы АОЗ оказались сниженными у больных с наличием неспецифических воспалительных изменений слизистой бронхов (катаральный эндобронхит). При сопоставлении отдельных показателей системы АОЗ и БАС из пораженного легкого у больных без и с наличием эндобронхита соответственно получены следующие значения: ЦП $1,33 \pm 0,18$ и $1,05 \pm 0,18$ мкг/мг; СОД $268,0 \pm 40,7$ и $171,6 \pm 33,8$ мЕД/мг ($p < 0,1$); Кат $25,6 \pm 3,6$ и $11,6 \pm 2,32$ мг H_2O_2 /мг·мин ($p < 0,01$); ГПО $14,1 \pm 1,1$ и $12,1 \pm 2,38$ мкмоль Г—SH/мг·мин; ГР $2,7 \pm 0,45$ и $0,7 \pm 0,19$ нмоль НАДФ·Н/мг·мин ($p < 0,01$).

Снижение показателей системы АОЗ в этих случаях не было основанием рассматривать как следствие эндобронхита, поскольку последний, как правило, носил разлитой характер, а биохимические изменения локализовались вблизи очага специфического воспаления. Скорее тут имели место обратные причинные отношения, когда недостаточность местной системы АОЗ в зоне специфического воспаления способствовала возникновению и распространению неспецифических повреждений слизистой бронхов.

Заключение

У больных даже с ограниченными формами туберкулеза легких в инфекционный процесс вовлекается вся легочная ткань. Приток фагоцитирующих клеток и повышение в них уровня кислородзависимого метаболизма обуславливает увеличение образования соединений активированного кислорода с последующей активацией процессов ПОЛ. Последовательно во всей респираторной системе активируются компоненты АОЗ. Степень активации системы АОЗ нарастает вместе с утяжелением формы заболевания.

Вблизи специфического очага функциональный статус системы АОЗ слабее адаптируется к особенностям процесса, чем в ткани, находящейся на отдалении, а недостаточность АОЗ в зоне специфического воспаления сопутствует его экссудативному характеру и развитию неспецифических эндобронхитов.

При массивном бактериовыделении и выраженном интоксикационном синдроме признаки декомпенсации системы АОЗ начинают выявляться в рентгенологически интактном легком, что, возможно, является одним из патогенетических моментов в формировании бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Г. А., Гойнацкий М. Н. // Лаб. дело.— 1976.— № 3.— С. 157—158.
2. Бестужева С. В., Колб В. Г. // Справочник по клинической химии.— Минск, 1982.— С. 290—291.
3. Бурлачук В. Т., Наровлянская С. Е. // Пробл. туб.— 1984.— № 5.— С. 45—50.
4. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии.— М., 1981.— С. 84—85.
5. Гаврилов В. В., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 33—36.
6. Гаврилова А. Р., Хмара И. Ф. // Там же.— 1986.— № 12.— С. 721—724.
7. Грачева М. П. // Журн. микробиол.— 1984.— № 2.— С. 87—88.
8. Гурьева И. Г., Андржеюк Н. И., Смирнова Н. А. и др. // Пробл. туб.— 1984.— № 4.— С. 59—64.
9. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации / Филиппов В. П.— М., 1986.— С. 4—8.
10. Елистратова Н. А. Исследование перекисного окисления липидов и субстратной специфичности моноаминоксидазы при туберкулезе в связи с формированием фиброзных изменений в легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
11. Казаков К. С., Пятаева Э. В., Сидорова Л. Д. // Пробл. туб.— 1985.— № 10.— С. 41—45.
12. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.
13. Старостенко Е. В., Андржеюк Н. И., Салпагаров А. М. // Пробл. туб.— 1987.— № 10.— С. 34—37.
14. Чумаков В. Н., Осинская Л. Ф. // Вопр. мед. химии.— 1977.— № 5.— С. 712.
15. Cohen A. B., Cline M. J. // J. clin. Invest.— 1971.— Vol. 50.— P. 1390.
16. Postma D. S., Renkema T. E. J., Noordhoek J. A. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1988.— Vol. 137.— P. 57—61.
17. Renkema T. E. J., Postma D. S., Noordhoek J. A. et al. // Agents a. Actions.— 1989.— Vol. 26.— P. 52—54.

Поступила 22.06.91

THE INVOLVEMENT OF THE ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE AFFECTED AND ROENTGENOLOGICALLY INTACT LUNG TISSUE IN THE FORMATION OF CLINICAL PATTERN OF PULMONARY TUBERULOSIS

G. O. Kaminskaya, G. Yu. Blonskaya, T. O. Omarov, L. N. Efimtova, O. V. Lovatcheva

SUMMARY

In 86 patients suffering from different forms of pulmonary tuberculosis, we performed analysis of bronchoalveolar lavage obtained from the affected and contralateral lung. We evaluated the cellular contents, spontaneous and stimulated with the killed BCG-culture NST-test with alveolar macrophages, as well as the contents of the dienic conjugates and the activity of some enzymes of antioxidant protection (AOP), i. e., ceruloplasmin, superoxidismutase, catalase, glutation-peroxidase, glutation-reductase. It has been shown that even in acute limited cases, the whole lung tissue was involved into the infection process. The activation of the AOP system, being increased in parallel with the disease becoming more severe, promoted the inflow of phagocytic cells and intensification of the oxygen-dependent metabolism in them. Severe intoxication and massive release of the bacilli initiated gradual decompensation of the AOP system of intact lung tissue, thus being one of the facts predisposing to bronchoobstruction developing in tuberculosis patients. The reaction of the AOP system in the vicinity of the inflammatory locus in principle is less differentiated, while its insufficiency contributes into the development of extensive non-specific inflammatory changes of the bronchial mucosa.