

Таким образом, особенностью данного наблюдения является сочетание идиопатического гемосидероза и туберкулеза легких, верифицированных с помощью комплексного анализа клинических данных и результатов цитологического исследования клеток субсегментарного бронхоальвеолярного смыва. Образование розеток АМ с эритроцитами в БАС может служить одним из диагностических признаков проявления внутрилегочных аутоиммунных реакций при идиопатическом гемосидерозе легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А., Журавлев А. В., Паламарчук Г. Ф., Новикова Л. Н. // Тер. арх.— 1985.— № 3.— С. 99—102.
2. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н. В. Путьова.— М.: Медицина, 1984.— С. 172—179.

3. Илькович М. М., Васильчук И. В., Двораковская И. В., Левашев Ю. Н. // Пробл. туб.— 1981.— № 8.— С. 22—24.
4. Рехман Б. О., Андреев М. Д., Кованькова В. Я. // Клини. мед.— 1975.— № 4.— С. 118—122.
5. Стейндер Б. // Там же.— 1980.— № 10.— С. 91—94.
6. Carnelli J., Zurio M. G., Giretto P., Auriti L. // Minerva pediat.— 1980.— Vol. 32, N 14.— P. 863—874.
7. Spencer H. Pathology of the Lung.— 3-rd Ed.— New York, 1977.— Vol. 2.— P. 754—759.

Поступила 25.05.91

THE PROBLEMS WITH THE DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC HEMOSIDEROSIS ACCOMPANYING PULMONARY TUBERCULOSIS

S. I. Ovtcharenko, L. K. Romanova, N. V. Petuchova, T. B. Mladkovskaya, Yu. B. Tuzikova, V. V. Filippov

SUMMARY. The article demonstrates the problems with the diagnosis of idiopathic hemosiderosis accompanying pulmonary tuberculosis and the role of the studies of bronchial lavage in verifying the diagnosis.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616-003.826-055.5/7-06:616.24

П. А. Болотов, А. Е. Сиваков, В. Ю. Васильев, Г. В. Евгущенко

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ БОЛЕЗНИ НИМАНА—ПИКА

Центральный НИИ туберкулеза Минздрава РФ, Москва

Болезнь Нимана—Пика — наследственно обусловленное заболевание, сопровождающееся накоплением в ганглиозных клетках ЦНС, клетках макрофагально-гистиоцитарной системы и внутренних органах сфингомиелина и вторично холестерина [1, 5]. Эта болезнь является истинным тезауризмозом из группы липидозов, связана с недостаточностью сфингомиелиназы и лизосомальных гидролаз, наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3, 4]. Классификация болезни Нимана—Пика в свете последних биохимических и клинических представлений подвергается переработке. Выделяют четыре типа болезни [1, 5]. А-тип (классический) — при котором у детей 1-го года жизни откладываются продукты обмена сфингомиелиновых липидов во внутренних органах и развивается тяжелая дегенерация ЦНС. В-тип — протекающий с тяжелым поражением внутренних органов у детей грудного возраста. Характерны наличие «пенистых клеток» в костном мозге и выраженная недостаточность сфингомиелиназы. С-тип — также характерный для детского возраста, однако в этих случаях поражение внутренних органов не выражено, а степень изменений ЦНС варьирует. Особый интерес для клиники внутренних болезней представляет D-тип болезни Нимана—Пика, проявляющийся в разные периоды жизни, активность сфингомиелиназы в этих случаях остается в пределах нормальных значений или незначительно снижена. Накопление сфинголипидов может отмечаться изолированно в отдель-

ных органах и тканях, а неврологическая симптоматика часто отсутствует [1, 6].

Диагностика «взрослого» типа болезни Нимана—Пика возможна лишь на основании морфологических исследований биоптатов. Патогномичным симптомом болезни является наличие больших, нагруженных липидами пенистых гистиоцитов, характерных для всех сфингомиелиновых липидозов. Эти клетки при болезни Нимана—Пика имеют характерную морфологию, отличаются от клеток Гоше и напоминают пенистые клетки при G_{m1}-ганглиозидозе [3, 5].

Сообщений о преимущественно легочной локализации процесса в доступной литературе мы не встретили. Приводим наше наблюдение.

Больная А., 31 года, поступила в ЦНИИТ МЗ СССР 22.01.90 г. с жалобами на прогрессирующую одышку при физической нагрузке, сухой кашель, слабость. Считает себя больной с 1986 г., когда появился периодический кашель с небольшим количеством мокроты, медленно нарастающая инспираторная одышка. Лечилась амбулаторно и стационарно по поводу обструктивного бронхита. Диффузные изменения в легких были выявлены при контрольном обследовании в октябре 1989 г. Для уточнения диагноза госпитализирована в диагностическое отделение ЦНИИТ МЗ СССР.

Объективно: телосложение правильное, нормостеник. Кожные покровы розовые, чистые. Периферические лимфоузлы, селезенка пальпаторно не увеличены. Отеков нет. Дыхание через нос свободное. ЧД — 18 в мин. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук легочный. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости не увеличены. Тоны сердца ритмичны, правильного соотношения. ЧСС 84 в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень

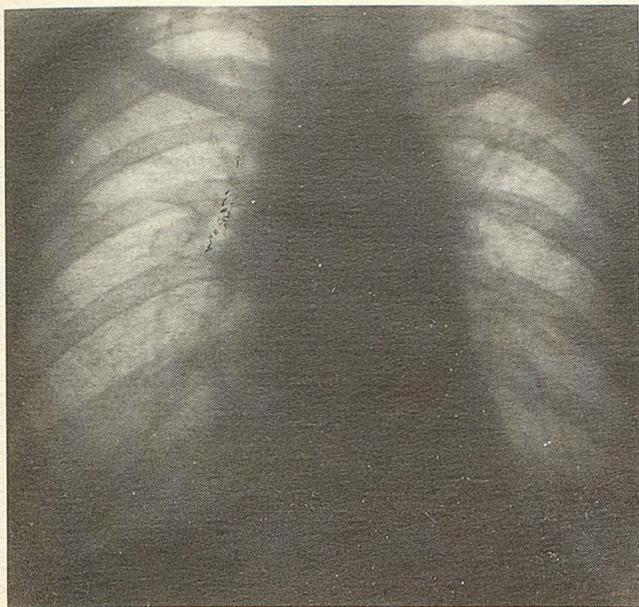


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной А.

у края реберной дуги. Нервно-психический статус без патологических изменений. Общий анализ крови: Нв 123 г/л, эр. $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, цв. пок. 0,9, л. $5,7 \cdot 10^9$ /л, п. 5 %, с. 51 %, э. 7 %, лимф. 32 %, мон. 5 %, СОЭ 13 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологических изменений; реакция Манту с 2 ТЕ — отрицательная. Анализ мокроты: атипические клетки, МБТ — не найдены. При рентгенологическом исследовании: отмечается диффузная деформация и усиление легочного рисунка преимущественно за счет интерстициального компонента. В субплевральных отделах обоих легких имеются рассеянные мелкоочаговые тени полиморфного характера. Корни легких подчеркнуты. Плевральные оболочки диффузно уплотнены, отмечается формирование плевропюльмональных и плевродиафрагмальных сращений. Срединная тень не изменена (рис. 1). Результаты исследования функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ — 1,8 л (50 %); ЖЕЛ — 1,7 л (47 %); ОФВ₁ — 1,7 л (56 %); т. Тиффно 96 %; ПСВ — 5,7 л/с (87 %); МСВ₇₅ — 5,3 л/с

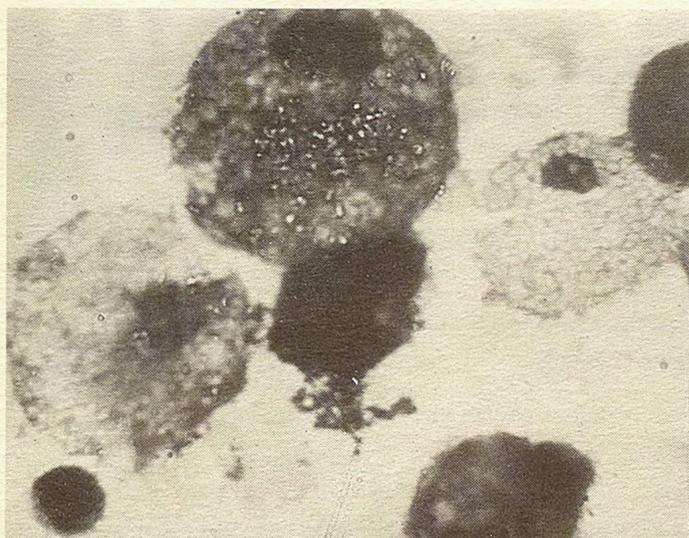


Рис. 2. Цитохимическое исследование осадка БАС больной А.

Альвеолярные макрофаги, нагруженные липидами, с цитоморфологией клеток Нимана — Пика. Окраска суданом III. $\times 860$.

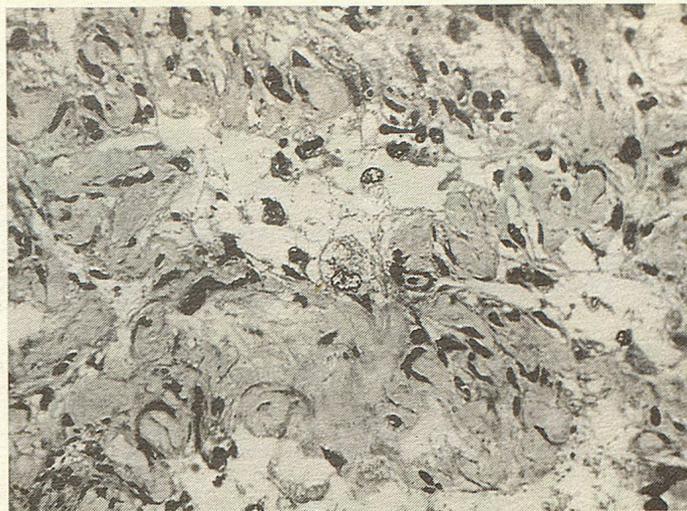


Рис. 3. Микрофото биоптата легкого больной А.

Клетки Нимана — Пика, липидный детрит в альвеолярном пространстве. Разрыхление межальвеолярных перегородок. Полутонкий срез. Окраска метиловым синим. $\times 200$.

(86 %); МСВ₅₀ — 3,5 л/с (71 %); МСВ₂₅ — 1,6 л/с (61 %). Общая плетизмография: R выд. 0,223 Кпа/л/с; R общ. 0,153 Кпа/л/с; ВГО 2,33 л (109 %); ОЕЛ — 3,77 л (69,6 %); ОО — 1,62 л (130,5 %); ОО/ОЕЛ — 181,2 %. Диффузионная способность легких: ДСО (метод уст. состояния) — 0,102 ммоль/с/Кпа (90,3 %); ТСО (метод одиночного вдоха) — 0,102 ммоль/с/Кпа (67 %); ДСО/ТСО 1,0. Газы артериальной крови: рО₂ — 88 мм рт. ст.; рСО₂ — 34 мм рт. ст. Выявлены значительные obstructивные изменения бронхов мелких градаций, умеренное снижение ЖЕЛ, ОЕЛ и удельной диффузионной способности легких. Биохимическое исследование крови патологических отклонений от нормальных значений не выявило. Общий белок 76,0 г/л; альбумины 38,5 г/л; глобулины 37,5 г/л; общий билирубин 9,5 ммоль/л; АсТ 0,16 ммоль/ч·л; АлТ 0,2 мм/ч·л; тимоловая проба 4,9 ед., церулоплазмин 2,7 ммоль/л; С-реактивный белок — отр. Общие липиды 5,4 г/л; бета-липопротеиды 3,6 г/л; холестерин 3,7 г/л. Иммунологическое исследование крови: количество и функциональная активность Т-лимфоцитов в пределах нормальных значений. РБТ с РРД — отсутствует. Количество В-лимфоцитов в норме. Отмечается небольшое увеличение концентрации IgG до 17 г/л; IgM до 1,55 г/л; снижение концентрации IgA до 1,45 г/л. Выявлено повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов до 2,0 мг/мл. При перфузионном сканировании легких с цитратом Ga-67 отмечено незначительное накопление изотопа в прикорневой зоне. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости увеличения печени и селезенки не выявлено.

Комплексное клиническое обследование не позволило уверенно диагностировать характер диффузного поражения легочной ткани. 6.02.90 г. была выполнена диагностическая фиброbronхоскопия под местной анестезией, дополненная бронхоальвеолярным лаважем и чрезбронхиальной биопсией правого легкого.

Результаты лабораторного исследования бронхоальвеолярного смыва (БАС): общее количество клеток $0,31 \cdot 10^6$ /мл, жизнеспособность альвеолярных макрофагов 98 %; эндопульмональная цитограмма: альвеолярные макрофаги — 33 %, лимфоциты — 67 %. В жидкости БАС при микроскопическом исследовании отмечается значительное количество миелиновых зерен, множество кристаллов холестерина. Подавляющее число макрофагов БАС представлено клетками, морфологически сходными с клетками Нимана — Пика (рис. 2). При цитохимическом исследовании более 60 % макрофагов дают положительную реакцию с суданом-4. Содержание свободного сфингомиелина в БАС — 0,07 мг/мл. При цитологическом исследовании

вании мазков отпечатков с биоптатов легкого в них определяется большое количество макрофагов, нагруженных липидами, клеток Нимана—Пика, свободный холестерин. Комплексное морфологическое исследование подтвердило диагноз болезни Нимана—Пика.

Исучен биоптат легкого с применением гистологических, гистохимических методов исследования. Остаток биоптата и осадок БАС изучены на полутонких срезах и методом прицельной электронной микроскопии.

Гистологически в исследованном материале межальвеолярные перегородки разрыхлены, пронизаны нежными волокнистыми структурами, окружающими сосудистые петли. Цитоплазма альвеолярных клеток вакуолизирована. Многие из них слущены в просвет альвеол. Последний заполнен бледно-эозинофильными массами, дающими слабоположительную ШИК-реакцию и окраску с суданом III. Указанный жироподобный детрит содержит большое количество макрофагов (рис. 3). Последние содержат липидные включения, состоящие преимущественно из холестеринэстеров, и гранулы, окрашивающиеся суданом IV. Многие из них резко увеличены в объеме за счет липидных включений, ядро несколько отнесено к периферии (клетки Нимана—Пика). В детрите часто встречаются скопления эритроцитов, фибрин, кристаллы холестерина, окруженные ги-

гантскими клетками. В отдельных полях зрения выявляется периваскулярный фиброз, который носит очаговый характер со скоплениями лимфомакрофагальных элементов. Вокруг подобных очагов обнаруживаются грубые пучки коллагеновых волокон. Отдельные альвеолы расширены, местами альвеолярная поверхность покрыта жиробелковыми массами по типу «гиалиновых мембран» с выраженной клеточной реакцией. При трансмиссионной электронной микроскопии осадка БАС обнаружены клетки Нимана—Пика. Эти клетки имеют характерную ультраструктуру. В их цитоплазме преобладают осmioфильные пластинчатые тельца различного размера и мелковезикулярные включения диаметром 1—3 мкм с электронно-плотным материалом, большое количество вторичных лизосом (рис. 4).

Представленное наблюдение, исходя из существующих классификаций болезни Нимана—Пика, можно отнести к висцеральному, или D-типу [6]. Особенностью случая является первичное вовлечение в процесс легочной паренхимы. Генетический дефект сфинтомиелиназы и, возможно, других лизосомальных ферментов привел к разобщению нормального метаболического пути сфинголипидов в легких и отложению сфингомиелина, холестерина и холестеринэстеров в межальвеолярном интерстиции, перибронхиальной, периваскулярной соединительной ткани и в альвеолярном пространстве. Указанные патологические процессы нашли выражение в клинической картине заболевания, проявляясь медленно прогрессирующей респираторной недостаточностью, документированной с помощью функциональных тестов. Отмечено снижение емкостных и объемных показателей, удельной диффузионной способности, проходимости бронхов мелких градаций. Рентгенологическое исследование выявило равномерное диффузное поражение легочной паренхимы. Верификация прижизненного диагноза основывается на данных морфологических исследований биоптатов легкого и БАС. Основу гистологических изменений составляют отложение сфинголипидов и продуктов их распада в межклеточном пространстве легочного интерстиция, на альвеолярной поверхности и интрацеллюлярно, преимущественно в альвеолярных клетках II типа и альвеолярных макрофагах. Высокоинформативным диагностическим методом, указывающим на вовлечение в патологический процесс легких при болезни Нимана—Пика, является бронхоальвеолярный лаваж. Он позволяет атравматично получить содержимое дистальных респираторных путей и альвеол [2]. При лабораторном исследовании БАС обнаружены клетки-маркеры заболевания — так называемые клетки Нимана—Пика — альвеолярные макрофаги с характерными цитологическими признаками и специфической ультраструктурой.



Рис. 4. Трансмиссионная электронная микроскопия альвеолярного макрофага БАС больной А.

Гигантские осмеофильные пластинчатые тельца. Ядро с «изрезанными» контурами, маргинация хроматина. $\times 17\ 000$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по педиатрии: болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ / Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана.: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1987.— С. 462—465.
2. Филиппов В. П. // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С. 24—28.

3. Ben Rejeb A., Bouziani A., Ben Kirane M. et al. // Path. Res. Pract.— 1989.— Vol. 185, N 1.— P. 17.
4. Chamlian A., Benkoel L., Payan M. et al. // Ann. Path.— 1989.— Vol. 9, N 2.— P. 132—136.
5. Crocker A. C., Farber S. // Medicine. (Baltimore).— 1958.—

- Vol. 37.— P. 1.
6. Mc Farlane J., Murry L., Braddury K., Cowen P. N. // J. clin. Path.— 1988.— Vol. 41, N 6.— P. 619—622.

Поступила 25.10.91

Обзоры

© Н. И. ГОЛУБ, 1992

УДК 612.017.1.06:613.84

Н. И. Голуб

ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ИММУННУЮ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

НИИ физико-химической медицины МЗ РФ (дир.— академик АМН РФ Ю. М. Лопухин)

Курение табака является одной из наиболее распространенных вредных привычек, которая прочно укоренилась в образе жизни широких слоев населения. Получая удовольствие от курения, люди часто недооценивают или просто игнорируют вред курения. Правительства многих стран мало заинтересованы в сокращении продажи табака в связи с тем, что табачный бизнес приносит существенные доходы в государственный бюджет, да и сама антисиокингговая политика, как свидетельствуют многочисленные факты, не пользуется популярностью у населения [21]. Популяционные исследования, проведенные в СССР в середине 80-х годов, показали, что среди мужчин привычка к курению имеют 35—80%. Доля курящих женщин составляет около 10%. Наиболее широко распространено курение среди лиц молодого возраста, особенно среди подростков [21].

Изучение патологических изменений в организме, вызванных воздействием табака, начали проводить с 1950-х годов. В одной из ранних работ английскими авторами был сделан вывод о том, что курение является важным фактором возникновения и развития рака легкого. Сходные результаты были получены позднее в США, Канаде, Японии [5, 9]. В химическом составе табака содержится более 2400 компонентов, многие из которых обладают токсическим, мутагенным и канцерогенным действием, что доказано экспериментами на животных и клиническими наблюдениями [21].

Курение является одним из существенных факторов длительной утраты трудоспособности, предрасполагает к развитию различных опухолевых, сосудистых и респираторных заболеваний. Наиболее частым заболеванием курящих является хронический бронхит. В развитых странах хроническим бронхитом страдают до 10% населения. Риск развития рака легкого у курящих в 40 раз выше, чем у никогда не куривших. Заядлый курильщик в среднем сокращает 7 лет своей жизни. Каждая выкуренная сигарета оценивается в 5,5 минуты жизни [5]. По данным, приведенным на 7-м Всемирном конгрессе по курению и здоровью в 1990 г., курение явилось причиной смерти около 3 млн. человек, а к 2020 г. предполагается рост смертности от курения до 10 млн. человек в год [6, 22].

Специальные исследования, проводимые в Англии и Уэльсе в 1945—1985 гг., показали, что смертность от рака легкого и хронических обструктивных заболеваний легких имеет связь с курением и тенденцию к ежегодному росту. Изучение влияния пассивного курения показало, что среди детей, матери которых курят, чаще встречается рак легкого, они во много

раз больше болеют пневмонией [23]. Ежедневное употребление даже небольшого количества табака, трех сигарет например, в течение 5 лет приводит к развитию клинически выраженных признаков эмфиземы легких [24].

Специфическое влияние курения на бронхолегочную систему обусловлено тем, что сигаретный дым непосредственно проходит через дыхательные пути, воздействуя на слизистую бронхов. Токсический эффект сигарет зависит от содержания смолы и никотина в сигаретном дыму. В выпускаемых в США сигаретах средние значения уровней смолы и никотина упали соответственно с 38 и 2,7 мг в 1956 г. до 13 и 1 мг в 1980 г. Около 90% употребляемых в СССР сигарет относятся к категории сортов с высоким выходом смолы (20 мг/сиг.).

Часть компонентов табачного дыма удаляется посредством мукоцилиарного транспорта, часть задерживается в слизистой полости рта, глотки, бронхов. Все курящие кашляют. Риск развития кашля возрастает с ростом числа выкуриваемых сигарет, снижением возраста, в котором человек начал курить, и с увеличением глубины затяжки сигаретным дымом. Было также установлено, что отхождение мокроты по утрам чаще наблюдается у курящих сигареты без фильтра (37,2%), чем у тех, кто пользуется сигаретами с фильтром (31,9%).

Сигаретный дым влияет на различные звенья местной защиты легких: мукоцилиарный транспорт, антипротеазную защиту, клеточный и гуморальный иммунитет. Эффект сигаретного дыма на мукоцилиарный транспорт изучался в экспериментах на животных. Сигаретный дым вводился через верхние дыхательные пути, а затем изучались возникшие в них гистологические изменения. Они включали в себя дегенерацию слизистой различной степени, увеличение числа бокаловидных клеток, снижение числа реснитчатых клеток и появление участков сквамозной метаплазии [19]. Морфометрические изменения состояли в увеличении количества секрета в просвете бронха без гистологических данных эмфиземы и обструкции бронхиального дерева. Все эти данные сопоставимы с результатами, полученными позднее при обследовании курящих людей. У молодых курящих воспалительные изменения с дегенерацией слизистой и присутствием слизистых пробок в просвете мелких бронхов являются доказательством бронхолита [19].

Повреждения мукоцилиарного транспорта, вызванные длительным воздействием сигаретного дыма, патогенетически связаны с деструкцией реснитчатого эпителия. Не совсем ясно, является ли избыток слизи в просвете бронхов результатом гиперсекреции или недостаточности ее удаления. Прямое влия-