

Что касается лечения БАР, то имеются указания на успешное хирургическое вмешательство в случаях ранней диагностики при ограниченном поражении опухолью легкого [6, 10].

Таким образом, знание клинической и рентгенологической картины бронхиолоальвеолярного рака легкого, особенностей течения этого заболевания позволяет поставить диагноз даже при отсутствии патогномичной симптоматики. Дополнительным методом верификации диагноза является бронхоскопия с получением бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальной биопсии легкого с последующим квалифицированным цитологическим и морфологическим исследованием материала.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гистологическая классификация опухолей легких.— 2-е изд.— М.,— 1984.— С. 22.
2. Гордон И. Б., Горбатовский Я. А. // Клин. мед.— 1973.— № 3.— С. 132—135.
3. Исаева И. Н., Журавлев А. В., Медвенский Б. В., Гор-

- деева Т. Я. // Клин. хир.— 1977.— № 12.— С. 61—62.
4. Калининский Ю. В., Мельник С. Г. // Врач. дело.— 1978.— № 8.— С. 103—106.
5. Лакомов В. В., Лакомова А. П., Синявин В. И. // Клин. мед.— 1978.— № 5.— С. 105—106.
6. Ланге А. З., Бальня И. А., Озолс А. Я. // Современные методики диагностики и лечения в клинической практике.— Рига, 1976.— С. 31—32.
7. Путов Н. В., Илькович М. М. // Фиброзирующие альвеолиты.— М., 1986.— С. 168.
8. Столыгво Н. С., Журавлев Н. Н., Савинова Т. А. // Ученые-медики — практика. Здравоохранение.— Рига, 1971.— С. 177—178.
9. Чумаченко А. В., Ивакин В. М., Галкин В. В., Чумаченко Г. А. // Здравоохр. Казахстана.— 1981.— № 4.— С. 77—78.
10. Шукин М. И., Левин М. Х. // Здравоохр. Белоруссии.— 1973.— № 5.— С. 67.
11. Эстис Э. Е., Смирнова З. В. // Вестн. хир.— 1976.— № 10.— С. 113—114.
12. Spencov H. // Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis).— 3-rd Ed.— Oxford.— 1977.— Vol. 2.— P. 826.

Поступила 21.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.233/235-006.6

*Р. А. Шукурова, Е. А. Коган, С. М. Секамова*  
**БРОНХИОЛИАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ РАК НА ФОНЕ  
ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА  
В СТАДИИ «СОТОВОГО» ЛЕГКОГО**

Кафедра терапии и профболезней (зав.— проф. Н. А. Мухин) и кафедра патологической анатомии (зав.— проф. М. А. Пальцев) ММА им. И. М. Сеченова

Среди причин смерти при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) наряду с другими упоминается рак легкого, а именно — бронхиолоальвеолярный рак (БАР), летальность от которого составляет 8—12,9 % случаев [3, 5, 6]. Риск развития рака легкого не зависит от возраста, пола и курения. Диагностика БАР при ИФА, по данным литературы, затруднена из-за отсутствия клинико-рентгенологических различий между этими заболеваниями, а также ввиду того, что рак легкого обычно развивается у больных ИФА с быстропрогрессирующим течением [6]. Те же авторы отмечают, что средняя продолжительность легочных симптомов при БАР на фоне ИФА до госпитализации равнялась 2 годам, а средняя выживаемость при этом составляла 47 мес.

Среди 43 больных ИФА, наблюдавшихся с 1979 по 1990 г. в клинике терапии и профболезней ММА им. И. М. Сеченова, БАР на фоне ИФА развился у 4 (9,3 %) пациентов.

Приводим эти наблюдения.

Наблюдение 1. Б-ой П., 67 лет, контролер, поступил в клинику 18.01.89 г. В анамнезе курение в течение 50 лет, непостоянный малопродуктивный кашель. Заболел остро в ноябре 1988 г., когда после переохлаждения усилился кашель, появился субфебрилитет. С января 1989 г. присоединилась лихорадка до 39,6 °С, усилилась одышка, ухудшился

аппетит, потерял в весе 8 кг. Объективно состояние тяжелое, диффузный цианоз, выраженная одышка в покое (ЧД 42 в мин), изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек», ногтей — по типу «часовых стекол», в нижнебоковых отделах легких крепитация, АД 120/80 мм рт. ст. При рентгенологическом исследовании грудной клетки усиление и деформация легочного рисунка и множественные очаговые тени. ЭКГ без особенностей. В анализе крови лейкоциты  $12,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 40 мм/ч, диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии — 1,75 г%, повышение IgA до 8,2 г/л, IgG до 25,2 г/л комплемент — 41,8, С-реактивный белок (++) ; титр реакции Ваалера—Розе 1:20, ЦИК 0,70 ед. опт. пл. (норма — до 0,225 ед. опт. пл.). Установлено снижение уровня Т-лимфоцитов до  $780,8 \cdot 10^6/\text{л}$ , Т-активных — до  $566,0 \times 10^6/\text{л}$ , определявшихся методом розеткообразования (нормальные показатели соответственно  $979,8 \pm 16,8 \cdot 10^6/\text{л}$  и  $840 \pm 123 \cdot 10^6/\text{л}$ ) при нормальном содержании В-лимфоцитов ( $312,3 \cdot 10^6/\text{л}$ ),  $\text{pO}_2$  41,7 мм рт. ст.,  $\text{pCO}_2$  44,6 мм рт. ст. При исследовании мокроты неоднократно обнаружены атипичные клетки. Несмотря на терапию кортикостероидами, антибиотиками, гликозидами, мочегонными, а также оксигенотерапией, состояние больного прогрессивно ухудшалось, присоединились признаки нарушения кровообращения преимущественно по большому кругу и 21.02.89 г. при нарастающих явлениях дыхательной недостаточности с развитием гипоксической комы наступила смерть. Клинический диагноз: Основное заболевание: рак неуточненной первичной локализации с метастазами в легкое? ИФА быстропрогрессирующего течения? Осложнение: дыхательная недостаточность III ст. Нарушение кровообращения преимущественно по большому кругу. Гипоксическая кома.

На секции: диффузный цианоз кожных покровов, изме-

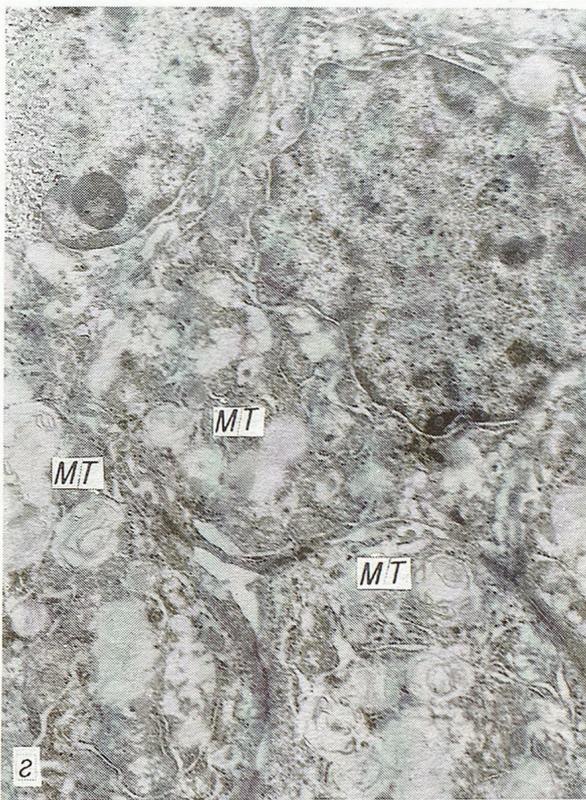
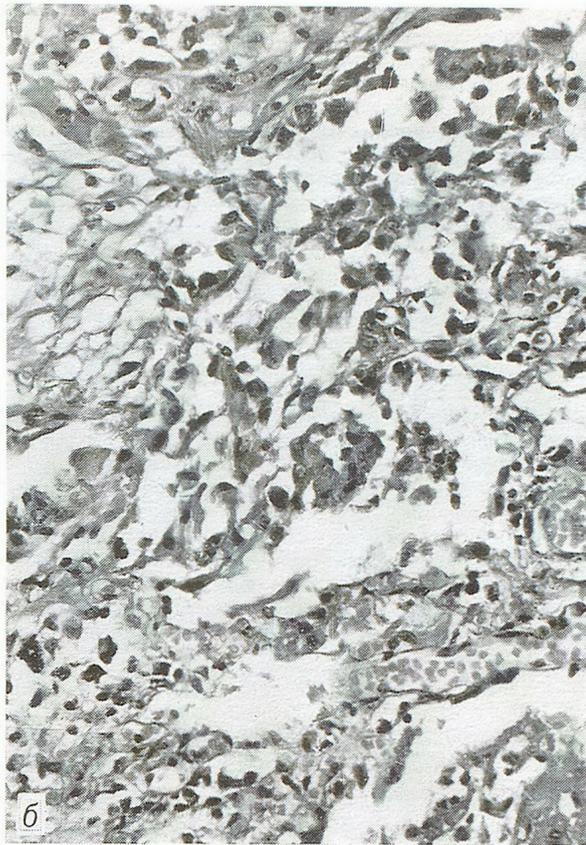
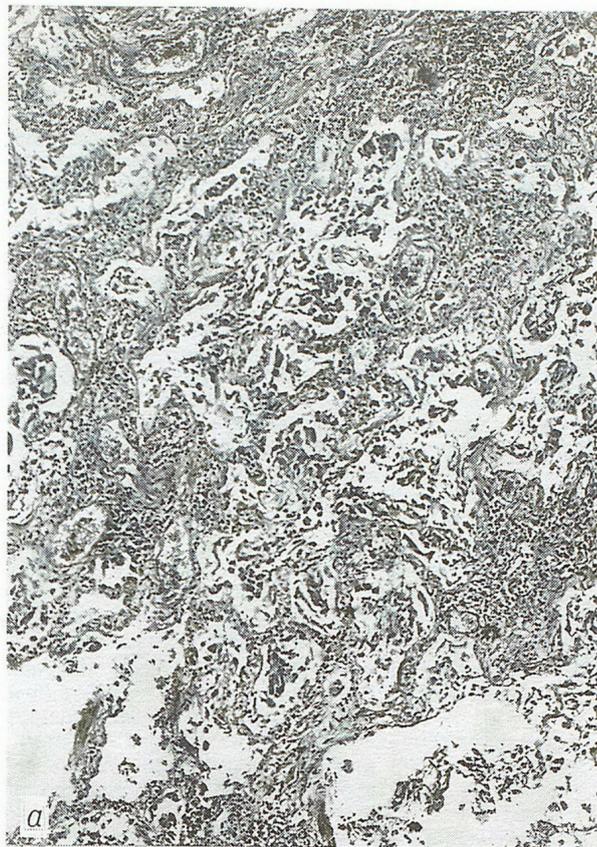


Рис. Микроскопическая картина бронхиолоальвеолярного рака.

*a* — смешанноклеточный вариант БАР из полиморфных раковых клеток, растущих по стенке и сливающимися в просветы альвеол. Ув. 50. Окраска гематоксилином и эозином; *b* — то же. Ув. 250; *v* — то же. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим — фуксином-азуром. Ув. 250; *z* — то же. Электроннограмма. Опухолевые клетки типа пневмоцитов II с мультимембранными тельцами.

нение пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей — по типу «часовых стекол». Легкие «резиновой» консистенции, маловоздушные, на разрезе темно-красного цвета с множеством серо-желтых очажков до 1—2 мм в диаметре. Бронхопупульмональные и бифуркационные лимфоузлы до 1,5 см в диаметре, антракотичного вида. Во внутренних органах картина хронического венозного полнокровия. Микроскопическое исследование: в легких обнаружен БАР смешанно-клеточного строения с мультицентричным характером роста (см. рисунок а, б). Опухолевая ткань растет по стенкам альвеол, кистозно измененных бронхиол, подрастает к стенкам крупных сосудов. Отдельные раковые эмболы обнаруживаются в просветах лимфатических сосудов перибронхиальной ткани. Альвеолярные перегородки как в очагах БАР, так и в легочной ткани без опухоли утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами, содержат фрагменты эластике и большое количество коллагена I, III, IV и V типов, выявляемых иммуногистохимически. Встречаются очаги протеиноза, десквамативной пневмонии. В лимфоузлах гиперплазия лимфоидной ткани с крупными фолликулами со светлыми центрами. Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: БАР, смешанно-клеточный вариант, мультицентрическая форма, с тотальным поражением обоих легких. Фоновое заболевание: ИФА в стадии «сотового» легкого. Осложнение: хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Заключение о причине смерти: смерть больного П., 67 лет, страдавшего БАР на фоне ИФА, наступила от легочной недостаточности.

Наблюдение 2. Б-ой Д., 40 лет, инженер, поступил в клинику 29.10.79 г. В анамнезе одышка при ходьбе, сухой кашель, боли в грудной клетке с 1974 г., курение отрицает, профвредностей нет. С 1976 г. присоединились симптомы правожелудочковой недостаточности (увеличение печени, отеки нижних конечностей). При госпитализации в различные стационары обсуждались диагнозы пневмонии, опухоли нижней трети пищевода (отвергнутой после лапаротомии в 1975 г.), миокардита. Лечение антибиотиками без эффекта, преднизолоном (с 1976 г.) в дозе 25—15 мг/сут с умеренным эффектом. В 1979 г. к вышеперечисленным симптомам присоединяются цианотические высыпания на конечностях, угреватая сыпь на спине, увеличение размеров печени, нарастают отеки на ногах. Учитывая системность поражения (легкие, сердце, кожный синдром), обсуждается диагноз узелкового периартериита, который подвергается сомнению в Институте ревматологии АМН СССР, и большой направляется в клинику. Объективно: состояние тяжелое, теплый диффузный цианоз, выраженная одышка, на коже рук, плечевого пояса, спине папулезные высыпания с геморрагическим компонентом, а также осподобные высыпания, выраженные отеки голеней, пульсация яремных вен, ЧД 36 в мин, в нижних отделах легких крепитация, пульс 110 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Печень выступает из-под реберного края на 2 см, гепатоюгулярный рефлюкс положительный. При рентгенологическом исследовании грудной клетки: усиление и деформация легочного рисунка по мелкоячеистому типу в средних и нижних легочных поясах, признаки гипертонии малого круга кровообращения. Через 3 дня отрицательная динамика: нарастает неомогенное понижение прозрачности всей нижней доли слева (по-видимому, по типу пневмонии). В анализе крови: Hb 170,5 г/л, эритроциты  $5,35 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты  $17,7 \cdot 10^9/л$  со сдвигом влево до палочкоядерных — 13 %, СОЭ 5 мм/ч; увеличение IgA до 3,9 г/л, С-реактивный белок (++++), титр реакции Ваалера—Розе 1:80, латекс-тест (++)). По данным ЭКГ и ЭхоКГ, признаки перегрузки, гипертрофии и дилатации правого желудочка. Несмотря на проводимое лечение кортикостероидами, антибиотиками, мочегонными, сердечными гликозидами, оксигенотерапией (сеанс гипербарической оксигенации, проведенный в связи с нарастающей легочно-сердечной недостаточностью 6.11.79 г.), 7.11.79 г. при явлениях нарастающей легочно-сердечной недостаточности наступила смерть больного. Клинический диагноз: ИФА в стадии «сотового» легкого. Острая пневмония с локализацией в сегментах нижней доли слева. Осложнение: дыхательная недостаточность III ст. Хроническое легочное сердце с выраженными явлениями правожелудочковой недостаточности. Тромбоз мелких ветвей легочной артерии? Сопутствующее: состоя-

ние после лапаротомии в 1975 г. На секции: кожные покровы синюшные с папулезно-геморрагическими высыпаниями. Легкие тестоватой консистенции, маловоздушные, на разрезе ячеистого вида. Бифуркационные лимфоузлы черного цвета, диаметром до 1 см. Сердце массой 550 г, толщина стенки левого желудочка 2,0 см, правого — 0,7 см, желудочковый индекс — 0,9. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Левосторонний гидроторакс (500 мл). Микроскопическое исследование: в легких обнаружены очаги аденоматоза и БАР из слизьпродуцирующих клеток. Раковые клетки с выраженными признаками атипизма, гиперхромными ядрами формируют множество опухолевых узлов. В легочной ткани изменения по типу «сотового» легкого, а также obstructивный бронхиолит и тромбоз мелких веточек легочной артерии с формированием геморрагических инфарктов. В лимфоузлах гистиоцитоз синусов. Выраженная гипертрофия миокардиоцитов правого и левого желудочков. Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: БАР из слизьпродуцирующих клеток, мультицентрическая форма с тотальным поражением обоих легких. Фоновое заболевание: ИФА в стадии «сотового» легкого. Легочное сердце. Осложнение: хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Тромбоз мелких веточек легочной артерии с развитием геморрагических инфарктов легкого. Заключение о причине смерти: смерть больного Д., 40 лет, страдавшего БАР на фоне ИФА, наступила от легочно-сердечной недостаточности.

Наблюдение 3. Б-ой К., 51 года, инженер, поступил в клинику 4.03.83 г. В анамнезе длительно занятия спортом, не курил, в течение нескольких лет рецидивирующая крапивница, периодические боли в суставах, эпизоды кратковременной (по 2—3 дня) лихорадки, купирующейся самостоятельно, с января 1982 г. одышка при ходьбе, постепенно прогрессирующая, спустя месяц присоединились сухой кашель, боли в мышцах, слабость. Обратился к врачу только в октябре 1982 г. Рентгенологически выявлен диссеминированный процесс в обоих легких, расцененный как активный туберкулез легких (учитывая плеврит в подростковом возрасте). Проведенная туберкулолостатическая терапия без эффекта. Активный туберкулезный процесс не подтверждается. Рентгенотомографически диагностирован очаговый туберкулез в верхней доле левого легкого в фазе уплотнения. Для верификации диагноза проводится бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем. Патологии в бронхиальном дереве не выявлено. В лаважной жидкости обнаружено много светлых пенистых макрофагов, большое число лимфоцитов и эозинофилов. Заключение: интерстициальная десквамативная пневмония. На основании клинико-рентгенологических данных был выставлен диагноз ИФА. Начата терапия преднизолоном в дозе 40—25 мг/сут под прикрытием тубазида с умеренным эффектом. Однако спустя 2 недели после выписки из больницы отмечено усиление одышки, в связи с чем был госпитализирован в клинику. Объективно: состояние тяжелое, что обусловлено дыхательной недостаточностью, цианоз, ЧД 28—36 в мин, в нижних отделах легких с обеих сторон крепитация, акцент II тона над легочной артерией, пульс 128 уд/мин, АД 110/80 мм рт. ст. На рентгенограммах грудной клетки отрицательная динамика за счет усиления легочного рисунка и мелких и средней величины узелковоподобных и очаговоподобных теней. ЭКГ без патологии. В крови: эритроцитоз, Hb 170 г/л, лейкоциты  $12,2 \cdot 10^9/л$ , сдвиг формулы влево до юных — 1—7 %, СОЭ 20—13 мм/ч; диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии 1,7 г%, повышение IgA до 4,1 г/л, IgM до 2,19 г/л, С-реактивный белок (++++), титр реакции Ваалера—Розе 1:80, латекс-тест (++++),  $pO_2$  61 мм рт. ст.,  $pCO_2$  30 мм рт. ст. Получал кортикостероиды, туберкулолостатики. 9.03.83 г. присоединились отеки на нижних конечностях, лихорадка до 39 °С, пароксизмы сердцебиения с усилением цианоза, подозрительные в отношении тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Были назначены антибиотики, гепарин. 17.03.83 г. проведен сеанс гемосорбции, 18.03.83 г.— нижняя трахеостомия, переведен на искусственную вентиляцию легких. Несмотря на реанимационные мероприятия, при явлениях падения сердечной деятельности 18.03.83 г. больной скончался. Клинический диагноз: ИФА по типу десквамативной пневмонии. Лимфогенный карциноматоз легких (рак легких? рак желудка?) с паранеопластическими

реакциями (лихорадка, миалгии, тромбофлебит голени?). Осложнение: острая мелкоочаговая пневмония? Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии? Выраженная дыхательная недостаточность (гипоксемия, гипоксия). Гипертония малого круга кровообращения с начальными явлениями подострого легочного сердца. Сочетанное: очаговый туберкулез в верхушке левого легкого в фазе уплотнения. На секции: диффузный цианоз кожных покровов. Легкие резиновой плотности, темно-красного цвета, ячеистого вида с белесоватыми очажками, расположенными диффузно во всех отделах. Сердце увеличено в размерах преимущественно за счет правого желудочка, массой 350 г, толщина стенки правого желудочка 0,5 см, желудочковый индекс 0,75. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Микроскопическое исследование: «сотовое» легкое с кистозной трансформацией бронхиол, с пролиферацией и дисплазией эпителия. Очаги БАР с продукцией слизи и плоскоклеточной дифференцировки. В просвете альвеол и сотовых структур слущенные макрофаги, сидеробласты и сидерофаги. Альвеолярные перегородки утолщены, капилляры с гиалинизированными стенками, в просвете мелких веточек легочной артерии тромботические массы. Отмечается перестройка сосудов малого круга со склерозом и утолщением их стенок, очагами ангиоматоза. Встречаются очаги абсцедирующей пневмонии с колониями микробов в центре. Отдельные очаги ангиоматоза трудно отличимы от рака. При исследовании миокарда отмечаются гипертрофия миокардиоцитов и диффузный кардиосклероз. Глубокая вена голени обтурирована свежими тромботическими массами. Патологоанатомический диагноз: БАР из слизьпродуцирующих клеток с очагами плоскоклеточной дифференцировки, мультицентрическая форма с тотальным поражением обоих легких. Фоновое заболевание: ИФА в стадии «сотового» легкого. Легочное сердце. Осложнение: хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Тромбы глубоких вен голени. Тромбоэмболия мелких веточек легочной артерии. Заключение о причине смерти: смерть большого К., 51 года, страдавшего БАР на фоне ИФА, наступила от легочно-сердечной недостаточности.

Наблюдение 4. Б-ой Б., 43 лет, газорезчик, поступил в клинику 16.01.90 г. В анамнезе — не курил, заболел остро в январе 1989 г., когда появился сухой кашель, одышка, лихорадка до 39 °С. Лечение антибиотиками по поводу предполагаемой пневмонии без эффекта: нарастала одышка, упорной была лихорадка, присоединились артралгии, скованность в суставах, высыпания на коже, слабость, за время болезни похудел на 15 кг. Обсуждался диагноз системного васкулита с поражением легких, кожи. Больному был назначен преднизолон в дозе 30—10 мг/сут, однако оставались выраженная одышка, рентгенологические изменения в легких. Для уточнения диагноза направлен в клинику. Объективно: состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы бледные, чистые, цианоз губ, суставы внешне не изменены, дыхание ослабленное, хрипов нет, пульс 88 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. В крови: СОЭ 30—24 мм/ч, С-реактивный белок (++) , увеличение IgM до 2,75 г/л, титр реакции Ваалера—Розе 1:20, латекс-тест (++) . На рентгенограммах грудной клетки отмечается понижение прозрачности легочных полей за счет выраженного интерстициального компонента и мелкосетчатой деформации легочного рисунка преимущественно в средних и базальных отделах левого легочного поля, в меньшей степени в правом. На ЭКГ синусовая тахикардия, тенденция к предсердной правограмме. При скинтиграфии легких с изотопом галлия-67 определяются зоны повышенного содержания препарата в области бифуркации трахеи и обоих ворот легких. Накопление достигает 130 %. Проведена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом. При бронхоскопии признаки атрофии слизистой трахеи и бронхов. В лаважной жидкости атипичных клеток не найдено, макрофаги — 80 %, лимфоциты — 19 %, лейкоциты — 1 %. С диагностической целью произведена малая торакотомия с открытой биопсией легкого. При микроскопическом исследовании: «сотовое» легкое с кистозно-трансформированными альвеолами и бронхиолами. Альвеолярные перегородки склерозированы, инфильтрированы лимфоцитоцитарными элементами. Капилляры альвеолярных перегородок и мелкие веточки легочной артерии с утолщенными, склерозированными стенками. Встречаются артерии замыка-

тельного типа и очаги ангиоматоза. На этом фоне обнаруживаются очаги аденоматоза и БАР из клеток типа Клара, пневмоцитов II, слизьпродуцирующих клеток и клеток с плоскоклеточной дифференцировкой, что подтверждается гистохимическим и электронномикроскопическими исследованиями (см. рисунок, в, з). На основе клинико-рентгенологических, лабораторных и морфологических данных выставлен диагноз смешанноклеточного варианта БАР на фоне ИФА в стадии «сотового» легкого с паранеопластическими реакциями (артралгии, васкулит, лихорадка).

Описанные наблюдения БАР на фоне ИФА имеют клинические и морфологические особенности. К клиническим особенностям следует отнести отсутствие бронхореи, быстропрогрессирующее течение в сочетании с паранеопластическими реакциями — артралгиями, миалгиями, васкулитами, лихорадкой, тромбофлебитом. Морфологические особенности заключаются в том, что рак легкого на фоне ИФА развивается в стадии «сотового» легкого с выраженными склеротическими изменениями, ведущими к гипоксии, накоплению канцерогенных агентов, иммунодепрессии, нарушению межклеточных взаимодействий, приводящих к повреждению генома эпителиальных клеток, активации в них клеточных онкогенов и злокачественной трансформации клеток [1, 2, 4, 6]. Возникновение БАР при ИФА, вероятно, является не случайным, поскольку на стадии «сотового» легкого злокачественной трансформации могут подвергаться клетки терминальных отделов дыхательных путей, бронхиол и альвеол.

Диагноз БАР на фоне ИФА в трех из четырех случаев поставлен на основании данных вскрытия и только у одного больного — данных открытой биопсии легкого, хотя быстрое прогрессирование заболевания, наличие системных проявлений, не свойственных ИФА, заставляли подозревать неопластический процесс клинически. Учитывая вышесказанное, следует рекомендовать проведение открытой биопсии легкого с морфологическим исследованием в случае быстропрогрессирующего течения ИФА, в особенности при наличии паранеопластических реакций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е. А., Кодолова И. М. Итоги науки и техники: Патологическая анатомия. — М., 1989. — Т. 7. — С. 84—147.
2. Коган Е. А., Мазуренко Н. Н., Юшков П. В. и др. // Арх. пат. — 1990. — N 8. — С. 3—12.
3. Пугов Н. В., Илькович М. М. Фиброзирующие альвеолиты. — М., — 1986.
4. Spener H. Pathology of the Lung. — 3-rd Ed. — Oxford et al., 1977.
5. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. // Thorax. — 1980. — Vol. 35. — P. 171—180.
6. Turner-Warwick M., Lebowitz M., Burrows B., Johnson A. // Ibid. — P. 496—499.

Поступила 22.02.91

BRONCHIOLO-ALVEOLAR CARCINOMA DEVELOPING IN PATIENTS WITH IDIOPATIC FIBROSING ALVEOLITIS.

R. A. Shukurova, Ye. A. Kogan and S. M. Sekamova

Bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC) development was observed in 4 (9.3%) of the 43 patients with idiopathic fibrosing alveolitis (IFA). The observed process was characterized by the following pattern: the absence of bronchorrhea, rapid progression accompanied by paraneoplastic reactions. BAC occurring in patients with IFA is morphologically characterized by its

development in the stage of honeycomb lung. There is an hypothesis of sclerotic changes in BAR playing a role in IFA, since in the stage of honeycomb lung the cells of terminal airways, bronchioles and alveoli may be a subject to transformation. Open lung biopsy with morphological examination in rapidly progressing IFA, especially in the case of paraneoplastic reactions, is recommended.

## Обзоры

© А. Р. ТАТАРСКИЙ, К. М. АЛИЕВА

УДК 616.248-092:616.155.2

А. Р. Татарский, К. М. Алиева

### ТРОМБОЦИТЫ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ. РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии (зав.— акад. АМН СССР А. Г. Чучалин) педиатрического факультета II ММИ им. Н. И. Пирогова

Исследования последних лет в области бронхиальной астмы открыли новые перспективы в изучении этого заболевания. Они связаны с определением ведущей роли тромбоцитов в патогенезе аллергических и неиммунологических процессов при бронхиальной астме. По описаниям современных исследователей, тромбоциты представляют собой отрывки фрагмента цитоплазмы мегакариоцитов, имеющие форму диска, 0,6—1,0 м толщиной и 1,5—2,5 м в диаметре. Цитоплазма тромбоцитов условно разделяется на две зоны — центральную (зернистую) и периферическую (глиалиновую). В последней имеется пучок микротубул со множеством секреторных гранул, митохондрии, внутренняя мембранная система, т. н. плотная тубулярная система, а также открытая каналикулярная система, представленная сетью каналов, идущих изнутри к наружной поверхности клетки. Предполагается, что через эту систему выводятся в экстрацеллюлярное пространство вещества, выделяемые из секреторных гранул при активации тромбоцита [1, 15]. В крови концентрация тромбоцитов колеблется в пределах  $250\,000 \pm 40\,000$  в  $1\text{ мм}^3$ . Продолжительность их жизни  $9,5 \pm 0,5$  дней [1]. Тромбоциты, циркулирующие в крови, являются гетерогенными по размерам, плотности, функции, метаболизму и возрасту. Однако причины и значение этой гетерогенности остаются спорными.

Сообщается о явной корреляции между средним объемом тромбоцитов (СОТ) и тромбоцитарной агрегацией (ТА). Предполагалось, что большие тромбоциты могут агрегировать быстрее, чем маленькие, так как они сталкиваются друг с другом чаще. Однако С. Thompson и соавт. [44] считают, что различия в ответах тромбоцитов на индукторы агрегации связаны с реакциями выделения. Обнаружено, что большие тромбоциты содержат большее число гранул и соответственно большие количества АТФ и  $\beta$ -тромбоглобулина. Показано, что свойства различных по размерам субпопуляций тромбоцитов схожи, но степень их агрегационной способности и выраженность реакций выделения тесно коррелируют с размером [44].

Физиологическая активация или ингибирование тромбоцитов начинается с момента, когда сигнальная (внеклеточная) молекула взаимодействует с поверхностью тромбоцита. Это взаимодействие включает лиганд-рецепторное связывание, когда структурно и функционально различные молекулы связываются с одним или более специфическим рецепто-

ром мембраны. Внеклеточные сигналы, вызывающие ответы тромбоцитов, можно распределить следующим образом: а) сильные агонисты (тромбин, коллаген, кальциевый ионофор А-23187, простагландиновые эндопероксиды, тромбоксан  $A_2$ — $TxA_2$  и фактор, активирующий тромбоциты, — ФАТ); б) слабые агонисты (АДФ, адреналин, вазопрессин, серотонин); в) антагонисты ( $PGI_2$ ,  $PGD_2$ , EDRF) [3, 20].

Описаны тромбоцитарные рецепторы для многих этих лигандов [40, 50]. Установлено, что некоторые мембранные гликопротеины являются рецепторами тромбоцитарной мембраны. Лиганд может иметь больше одного рецептора, и эта рецепторная гетерогенность имеет функциональное значение. Предполагается, что один тромбоиновый рецептор может быть связан с ингибированием аденилатциклазы, когда она связывает идентичный лиганд, в то время как другой связан с активацией фосфолипазы С [27]. Продукт аденилатциклазной реакции цАМФ вызывает сильное подавление тромбоцитарной активации и продукции эйкозаноидов. Тромбоциты содержат также криптовые рецепторы, которые появляются только при их активации, и рецепторы фактора  $V_a-X_a$  (необходимые для прокоагулянтной активности) [16, 25].

Частичная активация тромбоцитов происходит при соприкосновении их с инородными поверхностями (стекло), а также друг с другом (тесный клеточный контакт). Недавно было установлено [36], что эритроциты могут вызывать спонтанную агрегацию тромбоцитов в цельной крови *in vivo*, которая может подавляться дипиридамолом. Предполагается, что эритроцит-индуцированная агрегация тромбоцитов преобладает на искусственных поверхностях (где нет эндотелия) — искусственных сосудах, сердечных клапанах, в системе экстракорпорального кровообращения или при турбулентном потоке.

Итак, связывание агониста с рецептором мембраны тромбоцита вызывает процессы активации. Происходит серия последовательных процессов: а) изменение формы; б) агрегация; в) три различных секреторных процесса; г) выделение арахидоновой кислоты, которая быстро превращается в простагландины, тромбоксаны и продукты липоксигеназы [16]. Первым ответом тромбоцитов на стимул является изменение формы с плоской эллипсоидной на сферическую, из которой быстро растут псевдоподии (филоподии) [15]. Происходит распад микротрубочек, нарушение