
О ЛИМФОСУРФАКТАНТНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЯХ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

И.М. Пеленёва, С.А. Степанов

Кафедра фтизиопульмонологии
Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера
ул. Звонарёва, 6-9, Пермь, Россия, 614051

В статье приведено обсуждение сведений о взаимовлиянии лимфатической и сурфактантной систем легких, полученных на основе экспериментальных и клинических наблюдений при туберкулезе легких. Показан сурфактантпротективный эффект при лимфотропной терапии больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, сурфактант, лимфа.

Успех в лечении больных туберкулезом органов дыхания зависит от ряда причин, среди которых немаловажную роль играют саногенетические возможности организма. В частности, имеет значение адекватное функционирование лимфатической системы и выполнение дренажной, детоксикационной, иммунной функции.

Лимфатическая система начинается прямо от интерстиция, содержащего несосудистые пути микроциркуляции, проводящие прелимфу. Интерстиций — это не просто окружающая работающие клетки соединительная ткань, но и активная среда, модулирующая их функцию. Система легочного сурфактанта так же обеспечивает не только антиателектатическую, но и защитную, противоотечную, антифибротическую функции. Функционирование лимфатической и сурфактантной систем легких тесно взаимосвязано на основе лимфоинтерстициальных взаимоотношений. Ранее нами изучены лимфоинтерстициальные взаимоотношения на модели метаболизма сурфактантной системы легких [2].

В эксперименте обнаружено, что фосфолипидный обмен легочного сурфактанта претерпевает метаболические нарушения при введении изониазида. Важно отметить, что обнаруженные изменения фосфолипидного обмена легочного сурфактанта при введении изониазида лабораторным животным, с одной стороны, доказывают высокое содержание препарата в легочной ткани при лимфотропных путях, что должно было бы привести к большему повреждению ЛС, однако лимфопротективный эффект метода позволил уменьшить негативное влияние препаратов на фосфолипидный обмен.

Целью настоящей работы явилось обсуждение результатов экспериментальных и клинических исследований о взаимодействии лимфатической и сурфактантной систем легких в условиях лимфотропной терапии при туберкулезе легких.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 12 практически здоровых лиц (группа Зд), 90 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом с деструкцией легочной ткани у 87,1% пациентов и бактериовыделением в 96,7% случаев. Из них 30 пациентов получали региональное лимфотропное введение изониазида верхним, нижним за грудинным доступами, в окологрудинную зону, 30 инъекций на курс в течение 2 мес. Они составили группу ЛГТ. У 30 больных инфильтративным туберкулезом легких проводилось внутрилегочное введение изониазида посредством игольно-струйных инъекций — местное

лимфотропное введение (группа ИСИ). 30 пациентов получали традиционное лечение и включены в группу К. По полу и возрасту группы сопоставимы. При поступлении и через 2 месяца лечения при ФБС забирались бронхоальвеолярные смывы (БАС). В БАС изучался спектр фосфолипидов легочного сурфактанта методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). При статистической обработке материала использовались методы Стьюдента (t), ранговой корреляции Спирмена (r_s), критерий согласия распределения χ^2 .

В спектре фосфолипидов БАС идентифицированы сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), фосфатидилглицерол (ФГ), кардиолипин (КЛ) и X-фосфолипид, который не был нами идентифицирован (табл. 1). Наиболее часто встречались сочетания ФХ + КЛ, СФМ + ФХ + ФС + КЛ, ФХ + ФС + КЛ, СФМ + ФХ + КЛ. В материале БАС нами обнаружены существенные нарушения в составе фосфолипидов легочного сурфактанта, при чем не только у больных активным туберкулезом легких, но и у практически здоровых лиц.

Известно, что у здоровых людей наибольшую долю среди фосфолипидов сурфактанта занимает ФХ (до 70%). Он является наиболее поверхностно-активным веществом и обеспечивает антиателектатическую функцию [1, 3].

У больных инфильтративным туберкулезом наблюдалось снижение доли ФХ и увеличение минорных фракций по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1). Статистически значимые различия в фосфолипидном спектре по сравнению с группой здоровых отмечены в группе ЛТТ ($p < 0,05$, χ^2). Исходный уровень ФХ, по сравнению с группой здоровых, был ниже во всех изучаемых категориях больных инфильтративным туберкулезом легких. Нормализация содержания ФХ через 2 месяца лечения произошла во всех группах больных инфильтративным туберкулезом, кроме К. Уровни СФМ, исходно не отличающиеся от показателя здоровых лиц, уменьшались во всех группах с лимфотропной терапией, а в группе К, напротив, его содержание увеличивалось. Следовательно, в группах с лимфотропным введением АБП наблюдались позитивные сдвиги в спектре фосфолипидов легочного сурфактанта, а при традиционном лечении — негативные, поскольку известно, что повышение уровня СФМ сопровождается развитием пневмофиброза.

Таблица 1

Количество фосфолипидов ЛС у здоровых и больных инфильтративным туберкулезом легких в БАС до и после лечения, ммольР/л ($M \pm m$)

| ФЛ | Зд | ЛТТ | | ИСИ | | К | |
|-----|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | до | после | до | после | до | после |
| СФМ | 0,032 ± ± 0,011 | 0,033 ± ± 0,009 | 0,073 ± ± 0,010~ | 0,024 ± ± 0,009 | 0,012 ± ± 0,004 | 0,036 ± ± 0,011 | 0,012 ± ± 0,004* |
| ФХ | 0,146 ± ± 0,092 | 0,087 ± ± 0,021 | 0,158 ± ± 0,017* | 0,075 ± ± 0,017~ | 0,137 ± ± 0,051 | 0,100 ± ± 0,02 | 0,103 ± ± 0,019 |
| ФС | 0,052 ± ± 0,016 | 0,039 ± ± 0,01 | 0,078 ± ± 0,012* | 0,050 ± ± 0,01 | 0,059 ± ± 0,018 | 0,040 ± ± 0,009 | 0,051 ± ± 0,010* |
| ФЭ | 0,023 ± ± 0,003 | 0 | 0 | 0,036 ± ± 0,011 | 0,055 ± ± 0,016 | 0,042 ± ± 0,012 | 0,042 ± ± 0,006 |
| ФГ | 0,036 ± ± 0,006 | 0,026 ± ± 0,003 | 0 | 0,068 ± ± 0,026 | 0,119 ± ± 0,012 | 0 | 0 |
| X | 0,026 ± ± 0,001 | 0,036 ± ± 0,01 | 0,071 ± ± 0,013~ | 0,068 ± ± 0,013 | 0,142 ± ± 0,014 | 0,100 ± ± 0,012 | 0 |
| КЛ | 0,176 ± ± 0,033 | 0,058 ± ± 0,018~ | 0,127 ± ± 0,021* | 0,243 ± ± 0,029 | 0,266 ± ± 0,027~ | 0,288 ± ± 0,056~ | 0,255 ± ± 0,021~ |

| ФЛ | Зд | ЛТТ | | ИСИ | | К | |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | до | после | до | после | до | после |
| ФХ/КЛ | 1,137 ± ±0,078 | 1,687 ± ±0,073 | 1,623 ± ±0,017 | 0,323 ± ±0,010 | 0,330 ± ±0,069 | 0,533 ± ±0,026 | 0,394 ± ±0,019 |

Примечание: * — различия достоверны при сравнении показателей до и после лечения ($p < 0,05, t$), ~ — различия достоверны при сравнении с группой здоровых ($p < 0,05, t$).

При неадекватном функционировании лимфатической системы легкого в случае развития туберкулезного воспаления нарушается метаболизм альвеолярного эпителия. Вследствие этого нарушается работа ССЛ. При нарушении структуры и функции легочного сурфактанта развиваются сурфактантзависимые патологические состояния: ателектаз, эмфизема, пневмофиброз. Фтизиатры сталкиваются не столько с ателектазами, сколько с таким явлением как дистелектазы, при наличии которых велика опасность прогрессирования туберкулезного процесса.

Поэтому, с одной стороны, недостаточность функционирования лимфатической системы приводит к нарушению функций легочного сурфактанта, а с другой стороны, повреждение поверхностно-активной пленки экзогенными (пыль, табачный дым, ингаляционные анестетики, аэрозоли) или эндогенными (токсины при ARDS, активация ПОЛ) агентами приводит к перегрузке микроциркуляторного лимфатического русла отработанным сурфактантом, блоку лимфооттока, накоплением жидкости в интерстиции, а затем в альвеолах (рис. 1).

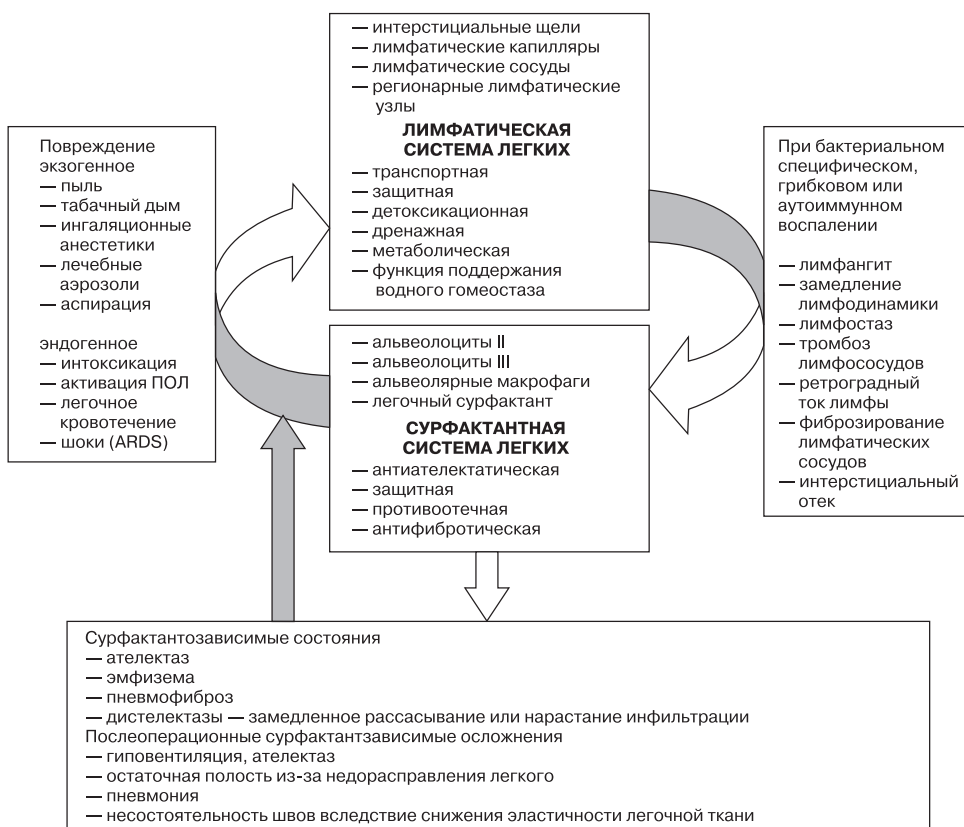


Рис. 1. Схема взаимоотношений лимфатической и сурфактантной систем легких (Пеленёва И.М., 2005)

Напротив, при длительном воздействии повреждающего фактора постепенно формируются дистелектазы и пневмофиброз, затрудняющие лимфоотток (см. рис. 1). Там, где лимфостаз формирует пневмофиброз, и возникает порочный круг. Случается наоборот, вследствие компенсаторной гиперпродукции поверхностно-активного фактора возникает перерастяжение альвеол и формирование эмфиземы легких, истончение легочного интерстиция, разрушение межальвеолярных перегородок и нарушение продвижения лимфы. Во всем вышеизложенном прослеживается тесная лимфосурфактантная взаимосвязь, являющаяся частным случаем лимфоинтерстициальных взаимоотношений. На данной модели возможно оценить наличие или отсутствие лимфопротективных свойств лечебных воздействий.

Нами впервые был рассчитан коэффициент ФХ/КЛ (табл. 1) и применен не только для характеристики ЛС, но и с прогностической целью. Показана взаимосвязь между уровнем коэффициента и исходом стационарного этапа лечения (4—6 месяцев): чем ниже уровень ФХ/КЛ, тем медленнее наступает положительная динамика специфического процесса. Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между самими коэффициентами: между коэффициентом ФХ/КЛ и индексом стабильности Клементса (ИС), характеризующим поверхностную активности ЛС ($r_s = 0,863$, при $p < 0,01$); между ФХ/КЛ и показателем фактической жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($r_s = 0,901$, при $p < 0,01$) и фактической мощностью выдоха (ФМВ) ($r_s = 0,893$, при $p < 0,01$).

В процессе химиотерапии нам удалось достичь частичного восстановления баланса фосфолипидов легочного сурфактанта, наиболее успешно у пациентов с лимфотропным введением изониазида. Этим, отчасти, объясняется более выраженный клинический эффект у больных, получивших курс непрямой эндолимфатической химиотерапии.

Важно отметить, что избыток сурфактанта также опасен, как недостаток, поскольку приводит к перерастяжению альвеол, коллапсу терминальных бронхиол, формированию эмфиземы легких [1, 3]. По принципу обратной связи, как на местном, так и на центральном уровнях, ССЛ ограничивает гиперпродукцию ЛС. При этом поверхностная активность ЛС сохраняется в определенных пределах. Нами обнаружено, что более позитивно на поверхностную активность ЛС влияет тактика лимфотропного введения растворов изониазида.

Важно, что противотуберкулезные препараты влияют на поверхностную активность легочного сурфактанта, изменяя рН среды. Эндотоксикоз сказывается на обмене жидкости в легком [4]. Локальный или общий ацидоз приводит к угнетению антиателектатической функции легочного сурфактанта и развитию отечности легочной паренхимы, что еще раз подтверждает лимфо-сурфактантные взаимоотношения на уровне обмена жидкости в легочном интерстиции. В случае туберкулеза зона отечности и дистелектазов распространяется вокруг участка специфического воспаления и приводит к ограничению вентиляции и микроциркуляции [5]. Вследствие этого функциональные нарушения оказываются более распространенными, чем морфологические, выявляемые, например, рентгенологически. Это следует учитывать при химиотерапии больных туберкулезом легких, выбирая более безопасный метод введения АБП — региональную или местную лимфотропную терапию.

Таким образом, при лимфотропном введении изониазида не только достигается высокая концентрация препарата в легком, но и усиливается дренажная, метаболическая, защитная функции лимфатической системы легких, что позитивно сказывается на улучшении фосфолипидного обмена легочного сурфактанта и других нереспираторных функциях легких.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Нестеров Е.Н., Паневская Г.Н.* Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях // Пульмонология. — 2000. — № 3. — С. 19—25.
- [2] *Пеленёва И.М.* Особенности фармакокинетики изониазида при различных путях его введения в эксперименте // Пермский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 5—8.
- [3] *Таганович А.Д.* Исследование сурфактантной системы легких с помощью биохимических методов // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С. 45—50.
- [4] *Esbenshade A.M., Newman J.H., Lams P.M. et al.* Respiratory failure after endotoxin infusion in sheep: lung mechanics and lung fluid balance // *J. Applied Physiology*. — 2003. — Vol. 53. — Is. 4. — P. 967—976.
- [5] *Ferguson J.S., Schlesinger L.S.* Pulmonary surfactant in innate immunity and the pathogenesis of tuberculosis // *Tuber. Lung Dis*. — 2000. — Vol. 80. — № 4—5. — P. 173—184.

ABOUT LYMPHATIC AND SURFACTANT SYSTEMS INTERRELATION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

I.M. Peleneva, S.A. Stepanov

Chair of phthisiopneumology
Perm State Medical Academy
Zvonareva str., 6-9, Perm, Russia, 614051

Abstract: the information about lymphatic and surfactant system's interrelations in pulmonary tuberculosis based on experimental and clinical observations are discussed in this article. Surfactant-protective effect of lymphotropic therapy have been proved in patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: surfactant, tuberculosis, lymph.