

СУРФАКТАНТНАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЕЕ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

В. В. Ерохин, Л.Н. Лепеха

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

Сурфактантная система легких - многокомпонентная, сложноорганизованная система, включающая как внеклеточный компонент, или собственно альвеолярный сурфактант, так и клетки, участвующие в синтезе, секреции, утилизации и регуляции состава компонентов сурфактанта (Ерохин В.В., 1987; Романова Л.К., 1987; Лепеха Л.Н., 1895 и др.). Сурфактантная система обеспечивает защиту и нормальное функционирование альвеол в процессе дыхания. В тоже время выраженный недостаток альвеолярного сурфактанта служит причиной развития синдрома острой дыхательной недостаточности из-за резкого повышения поверхностного натяжения альвеол и их спадения в конце выдоха. К настоящему времени накоплено достаточно большое число работ отечественных и зарубежных авторов, освещающих различные стороны этой проблемы.

Установлено, что хроническое воспаления легких сопровождается возникновением дисателектазов и ателектазов, причиной которых, наряду с нарушениями вентиляции и микроциркуляции, являются морфофункциональные изменения сурфактантной системы. Поэтому важное значение имеет своевременное выявление сурфактантзависимых нарушений альвеолярной паренхимы для их профилактики и коррекции. С этой целью применяют физико-химические, биохимические и морфологические методы исследования. Среди последних наиболее информативными являются методы электронной микроскопии, позволяющие оценить состояние как внеклеточного, так и клеточного компонентов сурфактантной системы легких.

Целью данного исследования является оценка сурфактантной системы легких при экспериментальном туберкулезе, определение сурфактантзависимых нарушений и возможности их коррекции с помощью средств патогенетического воздействия, в частности препарата сурфактанта-BL (ST-BL). Действие препаратов сурфактанта и их заменителей направлено на восстановление газообменной функции легких и предотвращение развития дыхательной недостаточности, обусловленной дефицитом сурфактанта. Другим действием сурфактанта является активирующее влияние на легочные макрофаги, для которых он служит естественным стимулятором фагоцитарной активности (Ерохин В.В., 1987; Лепеха Л.Н., 2000), влияя на нее через рецепторный аппарат макрофага (Weight J.R. et al, 1995).

Эксперименты были выполнены на морских свинках и кроликах, зараженных вирулентной культурой микобактерий туберкулеза.

Результаты исследования показали, что туберкулезное воспаление, нарушая структурную организацию легких, вызывает сдвиги и в сурфактантной системе, выраженность которых зависит от степени повреждения альвеолярной паренхимы. Повышение капиллярной и клеточной проницаемости ведут к внутриклеточному отеку и выходу жидкости в интерстиций и в просвет альвеол. Это вызывает изменения в ультраструктуре внеклеточного альвеолярного сурфактанта и в функциональных свойствах поверхностно-активного вещества, его вымывание из гипофазы и альвеолоцитов, набухание фосфолипидов, инактивацию.

Отек и клеточная пролиферация нарушают условия микроциркуляции жидкости и кровоснабжения клеточных элементов стенки альвеолы, вследствие этого снижается интенсивность внутриклеточных метаболических процессов в альвеолоцитах II типа, вырабатывающих сурфактант. Разрушение клеток аэрогематического барьера, сопровождается изменениями в системе легочного сурфактанта, возникновением его дефицита, развитием дис- и ателектазов, что усугубляет тяжесть поражения легких и способствует прогрессированию специфического процесса.

О полноценности сурфактантной системы судили по ультраструктуре и физико-химическим свойствам поверхностно-активного вещества альвеол, а также по уровню секреторной активности альвеолоцитов II типа. Было установлено, что в основе нарушений в сурфактантной системе легких, в ответ на действие патогенного раздражителя, лежат различные механизмы: 1) повреждение сурфактанта на альвеолярной поверхности, 2) повреждение альвеолоцитов-II типа, 3) нарушение механизмов удаления сурфактанта с альвеолярной поверхности, 4) нарушение механизмов нейро-гуморальной регуляции сурфактантной системы легких, 5) нарушение механизмов рециклизации компонентов сурфактанта, 6) истощение пула функционально активных альвеолоцитов II типа.

Данные электронно-микроскопического исследования показывают, что нарушения в системе микроциркуляторного русла, наблюдаемые уже в первые сроки после заражения морских свинок *Mycobacterium tuberculosis*, приводят к развитию локальных изменений в виде внутриклеточного, интерстициального и внутриальвеолярного отека, отслаиванию и вымыванию мембранного компонента сурфактанта отечной жидкостью. В дальнейшем эти изменения нарастают, приводят к изменению ультраструктуры альвеолоцитов II типа, высвобождению в просвет альвеол большого количества

осмиофильных пластинчатых телец, которые вместе с мембранными компонентами сурфактанта образуют обширные скопления. Среди них появляются измененные формы мембранного компонента сурфактанта.

Результаты исследования показали, что в условиях развившегося туберкулезного воспаления альвеолоциты II типа по своей субмикроскопической организации весьма разнообразны: в одних клетках наблюдаются признаки дистрофии и деструкции, в других - увеличение внутриклеточных структур, усиление секреторных процессов. Поэтому важно определить соотношение этих процессов и оценить морфо-функциональное состояние всей популяции альвеолоцитов II типа в пораженном легком. Использование метода клеточной и субклеточной стереоморфометрии позволяет выявить неоднородность популяции альвеолоцитов II типа, выделить в ней функционально активные и молодые формы клеток, соотношение которых и определяет состояние сурфактантной системы. Наши данные (Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Давыдов А.П. 1982) указывают на то, что основным цитологическим механизмом, поддерживающим функциональный потенциал сурфактантной системы в измененном туберкулезом легком, является увеличение в популяции альвеолоцитов II типа относительно нормального легкого гипертрофированных форм альвеолоцитов, обладающих высокой секреторной активностью.

В период гиперактивного состояния альвеолоцитов II типа наблюдается максимальная активация альвеолярных макрофагов. В составе фагосом чаще, чем в норме встречаются характерные мембранные структуры сурфактанта. Однако в условиях постоянного воздействия сильного антигенного раздражителя, какими являются вирулентные микобактерии туберкулеза, напряженно функционирующие альвеолоциты II типа повреждаются и разрушаются, что приводит к декомпенсации сурфактантной системы, дефициту сурфактанта и спадению альвеол. В этот период среди альвеолоцитов II типа много клеток со слабо развитой ультраструктурой.

При прогрессировании процесса в составе БАЛ возрастает доля нейтральных липидов до $42,14 \pm 2,105\%$ (норма $28,46 \pm 1,070\%$), тогда как доля общих фосфолипидов, а среди них - фосфатидилхолина, снижается до $64,66 \pm 2,187\%$ (норма $> 70\%$). На поверхности альвеол и в составе БАЛ выявляются деструктивные формы сурфактанта - крупногранулярный материал с фрагментами разрушенных мембран тубулярного миелиноподобного сурфактанта. Для БАЛ характерно низкое значение показателя состояния антиателектатической функции сурфактанта. У подопытных животных гистологически выявляются обширные ателектатические изменения альвеолярной

паренхимы, площадь которых у разных животных занимает от 17% до 29% площади среза.

Отмеченные деструктивные изменения легочного сурфактанта сопровождаются значительными нарушениями фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов.

Важная роль в механизмах регуляции сурфактантной системы принадлежит нейроэпителиальным клеткам легкого (щеточные эпителиоциты). Они содержат хеморецепторы, которые реагируют на изменения газового состава воздуха и гипофазы сурфактанта и способны вызывать реакцию со стороны респираторных отделов легких. В условиях хронического воспаления в ультраструктуре щеточных эпителиоцитов происходят сдвиги, указывающие на внутриклеточные повреждения, что, вероятно, отражается на функциональном состоянии сурфактантной системы легких.

Изучение сурфактантной системы легких в условиях прогрессирующего экспериментального туберкулеза свидетельствует о ее чувствительности к действию патогенных факторов, а также о возможности развития в ней механизмов адаптации. При прогрессировании изменений в альвеолярной паренхиме нарушения в системе сурфактанта нарастают, особенно в участках легкого, граничащих с туберкулезным очагом. Структурная дезорганизация мембран сурфактанта усиливается вплоть до их лизиса. Большие скопления осмиофильных пластинчатых телец в альвеолах указывают не только на усиленный выход ОПТ из альвеолоцитов II типа, но и нарушение механизмов удаления сурфактанта с альвеолярной поверхности. Противотуберкулезная химиотерапия останавливает прогрессирование специфического воспаления у животных, однако длительное (до 6 мес.) их применение, в частности комбинации изониазид+рифампицин+этамбутол оказывает ингибирующее влияние на биосинтетические процессы в альвеолоцитах II типа. Установлено повреждающее влияние этих препаратов на гранулярную цитоплазматическую сеть, что приводит к замедлению процессов формирования секреторных гранул и выработки сурфактанта. Наблюдается развитие множественных мелких дисателектазов и ателектазов, суммарная площадь которых составляет 12% - 19% площади среза, в то время как у контрольных здоровых животных, получавших те же препараты, они составляют 34%.

Введение амброксола оказывает протективное действие на альвеолоциты II типа, активизирует выработку сурфактанта предупреждает или уменьшает риск развития ателектатических изменений, что подтверждает сурфактантзависимый характер ателектазов, наблюдаемых у экспериментальных животных.

Результаты исследования показали, что использование отечественного препарата сурфактанта - VL в комплексном лечении туберкулеза у животных позволяет уменьшить частоту возникновения сурфактантзависимых изменений в легких, способствует развитию более качественных процессов заживления в туберкулезных очагах и компенсаторно-восстановительных реакций в окружающей очаги легочной паренхиме. Действие сурфактанта - VL связано с усилением фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов, нормализацией поверхностно-активных свойств легкого за счет как заместительной функции, так и усиления внутриклеточной выработки сурфактанта,

Для прижизненной оценки состояния сурфактантной системы легких у больного туберкулезом человека важное значение имеют ультраструктурные особенности мембран сурфактанта и макрофагов, присутствие альвеолоцитов II в БАЛ. В зависимости от степени нарушения сурфактантной системы легких (незначительная, локальная; выраженная и распространенная) определяется способ профилактики и коррекции сурфактантзависимых нарушений в пораженных туберкулезным процессом легких, включая и применение препарата сурфактанта.