

ФТИЗИАТРИЯ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

УДК 616.24-002.5-076-08

И. М. Пеленёва

ИНДЕКСЫ ФОСФОЛИПИДОВ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ЛИМФОТРОПНОГО ВВЕДЕНИЯ ИЗОНИАЗИДА

Среди патогенетических и саногенетических механизмов при туберкулезе легких особое место занимает функционирование сурфактантной системы легких (ССЛ) [1–3]. Функции сурфактантной системы легких многообразны, они не ограничиваются предотвращением ателектаза, а включают в себя защитный, антифибротический, противоотечный механизмы. К сурфактантзависимым состояниям можно относить ателектаз, пневмофиброз, недорасправление легкого в послеоперационном периоде [1, 4, 5]. По-видимому, изначальное состояние легочного сурфактанта оказывает влияние на исход специфического процесса, а показатели его метаболизма могут служить прогностическими критериями при туберкулезе легких. Вместе с тем, улучшают результаты лечения больных туберкулезом легких технологии лимфологического доступа [5–7]. Поэтому целью данного исследования явилось изучение фосфолипидного обмена легочного сурфактанта в материале бронхоальвеолярных смывов у больных инфильтративным туберкулезом легких для оценки состояния сурфактантной системы легких в целом и для определения возможности использования найденных показателей для прогнозирования исходов специфического процесса на фоне традиционной и лимфотропной терапии.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 12 практически здоровых лиц (группа «Здоровые»), 90 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом с деструкцией лёгочной ткани у 87,1% пациентов и бактериовыделением в 96,7% случаев, получавших химиотерапию по I режиму. Из них 30 пациентов получали региональное лимфотропное введение изониазида в дозе 10 мг/кг в растворах с рН 7,4, подобранным экспериментально [5], верхним, нижним за грудиными доступами, в окологрудинную зону, 30 инъекций на курс в течение 2 месяцев. Они составили основную группу ЛТТ. У 30 больных инфильтративным туберкулезом лёгких проводилось внутрилёгочное введение изониазида (2 мл 10% раствора) посредством игольно-струйных инъекций — местное лимфотропное введение (группа ИСИ). 30 пациентов получали стандартное лечение и включены в группу К.

Пеленёва Ирина Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России; e-mail: im_p@rambler.ru

© И. М. Пеленёва, 2013

По полу и возрасту группы сопоставимы. Пациенты обследованы клиническими и рентгенологическими методами. При поступлении и через 2 месяца лечения при ФБС забирались бронхоальвеолярные смывы (БАС). В БАС изучался спектр фосфолипидов лёгочного сурфактанта методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). При статистической обработке материала использовались методы Стьюдента (t), ранговой корреляции Спирмена (r_s), критерий углового преобразования Фишера (φ^*).

Результаты и обсуждение. 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.

Для интегральной оценки состояния мембраны легочного сурфактанта мы вычисляли соотношение фракций фосфолипидов: ФХ/КЛ и ФХ/СФМ (табл. 1). Эти коэффициенты демонстрируют преобладание основного поверхностноактивного фосфолипида ФХ над минорными фракциями. Чем выше уровень коэффициента, тем «качественнее» фосфолипидный состав ЛС. Коэффициент ФХ/СФМ ранее рассчитывался другими авторами, применялся для прогнозирования послеоперационных осложнений во фтизиохирургии [4], коэффициент ФХ/КЛ нами предложен впервые. Важно отметить, что СФМ встречался не во всех БАС, поэтому коэффициент ФХ/СФМ вычислен не у всех пациентов, а КЛ постоянно присутствовал в БАС, поэтому соотношение ФХ/КЛ лучше отражает состояние легочного сурфактанта и удобен в применении.

Оказалось, что у наблюдаемых пациентов коэффициент ФХ/КЛ, сниженный по сравнению со здоровыми лицами, при наблюдении в динамике увеличивался при лимфотропном лечении изониазидом (группа ЛТТ), не менялся в группе ИСИ, уменьшался в группе К. Различия в выраженности коэффициента ФХ/КЛ после лечения между группами ЛТТ и К достоверны.

Другой коэффициент, ФХ/СФМ (табл. 1), принимал более высокие значения. В процессе лечения при ЛТТ индекс существенно не изменялся, находясь в пределах показателей здоровых, в группах ИСИ и, особенно, К — значительно повышался. Полученные данные свидетельствуют о различной динамике минорных фракций фосфолипидов в процессе лечения и о влиянии на этот процесс состояния лимфопроводящих путей. Коэффициент ФХ/СФМ более динамичен, но менее специфичен. Интересно, что изменения коэффициента ФХ/КЛ более существенны при лимфотропном лечении, а ФХ/СФМ — при традиционном.

Таблица 1. Коэффициенты ФХ/КЛ и ФХ/СФМ до и после лечения больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Группы	ФХ/КЛ		ФХ/СФМ	
	до	после	до	после
Здоровые	1,137±0,178		4,05±0,59	
ЛТТ	0,687±0,073 ¹	1,623±0,117 ^{1,4}	2,86±0,21 ¹	2,36±0,34 ^{1,4}
ИСИ	0,323±0,100 ¹	0,330±0,069 ¹	5,30±2,11	9,94±3,53
К	0,533±0,126 ¹	0,394±0,119 ¹	4,47±1,11*	11,15±3,23 ¹

Примечание: * — различия при сравнении показателей до и после лечения достоверны ($p < 0,05$, t); различия достоверны ($p < 0,05$, t) при сравнении показателей: ¹ — с группой здоровых, ² — с группой ЛТТ, ³ — с группой ИСИ, ⁴ — с группой К.

Поскольку увеличение коэффициента может быть связано как с нарастанием содержания ФХ, так и с уменьшением количества КЛ или СФМ, необходимы дополнительные статистические исследования коэффициентов ФХ/КЛ и ФХ/СФМ. Анализируя вариационные ряды, мы сочли необходимым ранжировать коэффициенты фосфолипидов по степени выраженности. Результаты представлены в таблице 2. Обнаружено, что у 50% здоровых лиц соотношение ФХ/КЛ было высоким, до начала лечения статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых в распределении ФХ/КЛ по степени выраженности были найдены в группе К.

В процессе лечения в группах с применением лимфотропного введения изониазида ФХ/КЛ сохранялся на уровне здоровых (табл. 2). В группе К нарастало неблагоприятное в фосфолипидном составе ЛС, которое проявлялось в тенденции к увеличению доли низких значений ФХ/КЛ и сокращению процента БАС с высоким уровнем ФХ/КЛ.

Таблица 2. Выраженность коэффициентов ФХ/КЛ и ФХ/СФМ в БАС здоровых лиц и больных инфильтративным туберкулёзом лёгких до и после лечения

Коэффициенты	Градации		Здоровые	ЛТТ+ИСИ		Контрольная (К)	
				до	после	до	после
ФХ/КЛ	<0,5	%	33,3	22,2	17,9	69,6~	73,3
		<i>n</i>	4	4	5	16	11
	0,5–1,0	%	16,7	16,8	25,0	8,7	20,0
		<i>n</i>	2	3	7	2	3
	>1,0	%	50	61,0	57,1	21,7	6,7
		<i>n</i>	6	11	16	5	1
Всего	%/ <i>n</i>		100/12	100/8	100/28	100/23	100/15
ФХ/СФМ	<2,0	%	–	–	33,3*	10	12,5
		<i>n</i>	–	–	5	1	1
	2,0–3,0	%	25	40	26,8	30	–
		<i>n</i>	1	4	4	3	–
	>3,0	%	75	60	40,0	60	87,5
		<i>n</i>	3	6	6	6	7
Всего	%/ <i>n</i>		100/4	100/10	100/15	100/10	100/8

Примечание: * — различия достоверны при сравнении показателей до и после лечения ($p < 0,05$, χ^2), ~ — различия достоверны при сравнении с группой здоровых ($p < 0,05$, χ^2).

В отношении коэффициента ФХ/СФМ следует отметить, что у здоровых лиц не встречаются низкие значения этого показателя (табл. 2). При лечении в основной группе происходит существенное нарастание доли низких значений коэффициента ФХ/СФМ, в группе К наблюдается тенденция к ее увеличению. Доля высоких показателей коэффициента ФХ/СФМ, напротив, несколько уменьшается в группе ЛТТ и несущественно увеличивается в группе К.

Представляет интерес изучение уровня коэффициентов фосфолипидов в зависимости от фазы, распространенности процесса, воспалительной реакции со стороны корней легких, поскольку эти явления, с одной стороны, отражают интенсивность и объем поражения ССЛ, а с другой — наличие затруднения лимфооттока из легких. Коэффициент ФХ/КЛ, изученный до и в процессе лечения, не реагировал на наличие распада легочной ткани, мы не получили достоверных различий ни в одной из исследуемых групп. Но найдены статистически значимые отличия в уровне ФХ/КЛ в зависимости от распространенности специфического процесса. Так, в группе К соотношение ФХ/КЛ до лечения у пациентов с двусторонними процессами был выше, а при односторонних — ниже ($0,74 \pm 0,28$ и $0,16 \pm 0,07$ соответственно, $p < 0,05$, t). После двух месяцев лечения коэффициент ФХ/КЛ во 2-й группе был меньше у больных с двусторонним воспалением, по сравнению с односторонним ($1,031 \pm 0,262$ и $1,953 \pm 0,321$ соответственно, $p < 0,05$, t).

У пациентов с воспалительной реакцией корней легких при распространенных процессах величина соотношения ФХ/КЛ была меньше, чем у больных без реакции корней ($0,069 \pm 0,031$ и $0,588 \pm 0,182$ соответственно, $p < 0,05$, t). После двух месяцев лечения уровень коэффициента ФХ/КЛ имел противоположные изменения, более высоким он определялся у больных с наличием расширения корней легких в группе ЛТТ ($2,071 \pm 0,273$ и $1,223 \pm 0,294$ соответственно, $p < 0,05$, t) и в группе К ($0,832 \pm 0,243$ и $0,256 \pm 0,084$ соответственно, $p < 0,05$, t).

При изучении взаимосвязи скорости рассасывания инфильтративных изменений и уровня ФХ/КЛ обнаружены разнонаправленные сдвиги коэффициента у пациентов исследуемых групп. Статистически значимо оказалось изменение величины ФХ/КЛ у больных группы К, где при замедленном рассасывании инфильтрации отмечен более высокий уровень ФХ/КЛ ($0,798 \pm 0,225$), чем у пациентов с быстрым рассасыванием воспалительных явлений в лёгких ($0,247 \pm 0,022$, $p < 0,05$, t).

Нами была изучена корреляционная взаимосвязь между фосфолипидными коэффициентами и рядом признаков. Выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между самими коэффициентами ФХ/КЛ и ФХ/СФМ ($r_s = 0,867$, при $p < 0,01$); между абсолютным количеством альвеолярных макрофагов в БАС и соотношением ФХ/КЛ ($r_s = 0,873$, при $p < 0,01$); между коэффициентом ФХ/КЛ и индексом стабильности Клементса (ИС), характеризующим поверхностную активность легочного сурфактанта ($r_s = 0,863$, при $p < 0,01$); между ФХ/КЛ и показателем фактической жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ) ($r_s = 0,901$, при $p < 0,01$) и фактической мощностью выдоха (ФМВ) ($r_s = 0,893$, при $p < 0,01$). Далее мы проводили однофакторный дисперсионный анализ для связанных и несвязанных выборок коэффициента ФХ/КЛ для изучения вариативности, обусловленной действием тех или иных факторов. Так, обнаружена изменчивость соотношения ФХ/КЛ под воздействием такого фактора, как «вид лечения», после лечения критерий Фишера $F = 9,01$, $p < 0,01$. В то же время различия в вариационных рядах ФХ/КЛ у больных инфильтративным туберкулёзом признаны случайными.

С нашей точки зрения, от характера нарушений в фосфолипидной мембране легочного сурфактанта зависит течение и исход специфического воспаления. Мы проанализировали итоги стационарного этапа основного курса лечения больных инфильтративным туберкулёзом лёгких в зависимости от выраженности фосфолипидных коэффициентов. Анализировались частоты благоприятных исходов при

том или ином уровне коэффициента соотношения фосфолипидов с помощью критерия углового преобразования Фишера (φ^*) по показателям общих итогов стационарного лечения (благоприятный исход), закрытия полостей распада, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтрации или диссеминации. Были выделены возможные варианты исходов инфильтративного туберкулёза лёгких: неблагоприятные исходы — летальный, прогрессирование, отсутствие клинико-рентгенологической динамики; относительно благоприятные — клиническое улучшение без рентгенологической динамики (стабилизация процесса); благоприятные — улучшение, значительное улучшение, выздоровление.

При анализе полученных данных обнаружено, что прямой зависимости между уровнем соотношения ФХ/КЛ или ФХ/СФМ и благоприятным исходом по указанным критериям нет. Однако отмечено, что чем выше уровень ФХ/КЛ, тем чаще наступает рассасывание инфильтрации, рубцевание полостей и прекращение бактериовыделения у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких (рис. 1).

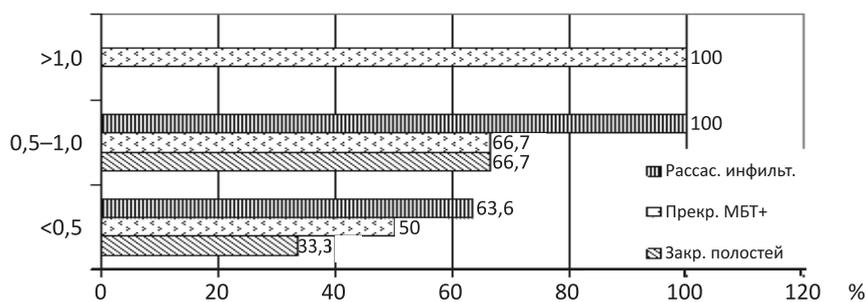


Рис. 1. Эффективность лечения больных инфильтративным туберкулёзом легких в группе К в зависимости от соотношения фосфолипидов ФХ/КЛ после 2 месяцев терапии

Существенно, что при высоком уровне ФХ/СФМ $>1,0$ благоприятный исход чаще наступал в основной группе, чем в контрольной, по критериям общих итогов стационарного этапа лечения и, особенно, по рассасыванию инфильтративного компонента. Эффект по критерию прекращения бактериовыделения был выше также в группе ЛТТ при уровне ФХ/КЛ $<0,5$ (рис. 2).

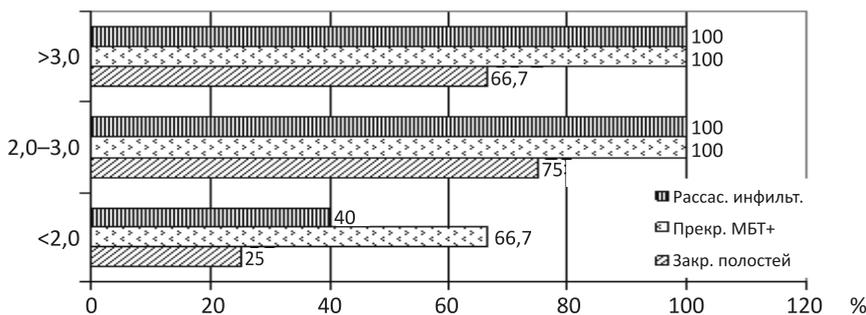


Рис. 2. Эффективность лечения больных инфильтративным туберкулёзом легких в группе ЛТТ в зависимости от соотношении фосфолипидов ФХ/СФМ после 2 месяцев терапии

Как видно из рисунков 1 и 2, на успех в рассасывании инфильтрации оказывает влияние баланс фосфолипидов ЛС, следовательно, уровень поверхностной активности и, как следствие, иммуномодулирующей активности. Важно, что у больных инфильтративным туберкулёзом основной группы значительное рассасывание инфильтрации наступает чаще при всех уровнях коэффициентов ФХ/КЛ и ФХ/СФМ ($p < 0,05, \varphi^2$).

Прогностические характеристики коэффициентов фосфолипидов в лечении больных инфильтративным туберкулёзом лёгких с различными способами введения АБП производились с помощью анализа таблиц 2×2. В отношении разных критериев характеристики коэффициентов значительно различались (табл. 3).

Таблица 3. Прогностические характеристики коэффициентов соотношения фосфолипидов легочного сурфактанта у больных инфильтративным туберкулёзом лёгких по основным критериям эффективности лечения

Критерии	Коэффициенты	Специфичность (%)	Чувствительность (%)	ДПП (%)	К асимметрии
Закрытие полостей	ФХ/КЛ	18,8	77,8	59,6	0,8
	ФХ/СФМ	100	38,5	52,9	0
Прекращение выделения МБТ	ФХ/КЛ	20,0	87,5	50,0	1,8
	ФХ/СФМ	100	57,1	81,3	0
Рассасывание инфильтрации	ФХ/КЛ	26,6	68,0	41,2	0,7
	ФХ/СФМ	66,7	37,5	56,5	1,2

Примечание: ДПП — доля правильных прогнозов, К асимметрии — коэффициент, характеризующий силу связи между фактором и прогнозом.

Установлено, что коэффициент ФХ/СМ обладает большей специфичностью, а ФХ/КЛ — большей чувствительностью. Оба коэффициента показывают высокую долю правильных прогнозов. У ФХ/СФМ менее выражен коэффициент асимметрии. Более надежны прогнозы в отношении прекращения бактериовыделения и рубцевания полостей распада.

Таким образом, коэффициенты фосфолипидов легочного сурфактанта ФХ/КЛ и ФХ/СФМ отражают динамику метаболических процессов по-разному. Лимфостимуляция при ЛТТ изменяет характер метаболизма легочного сурфактанта и выработку минорных фракций фосфолипидов. Коэффициент ФХ/КЛ более точно отражает состояние сурфактантной системы легких. К сурфактантзависимым осложнениям при инфильтративном туберкулёзе лёгких следует относить замедленное рассасывание инфильтративного компонента. Коэффициенты ФХ/КЛ и ФХ/СФМ могут использоваться как прогностические критерии при туберкулезе легких. При значении коэффициента ФХ/КЛ ниже 0,5 прогнозируют неблагоприятные результаты лечения. У больных распространенными формами туберкулеза легких требуется проведение коррекции метаболизма легочного сурфактанта. Лимфотропная химиотерапия вследствие облегчения детоксикационной и дренажной функций лимфатического региона легких оказывает сурфактантпротективный эффект.

Литература

1. *Ерохин В. В., Лепеха Л. Н.* Морфофункциональные изменения сурфактантной системы лёгких при туберкулёзе лёгких // Вест. РАМН. 2000. № 12. С. 31–35.
2. *Chimote G., Banerjee R.* Lung surfactant dysfunction in tuberculosis: Effect of mycobacterial tubercular lipids on dipalmitoylphosphatidylcholine surface activity // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2005. Vol. 45, N 3–4. P. 215–223.
3. *Hite R. D., Seeds M. C., Safta A. M.* et al. Lysophospholipid generation and phosphatidylglycerol depletion in phospholipase A₂-mediated surfactant dysfunction // *Chest*. 2008. Vol. 133, N 4. P. 975–980.
4. *Абулкасимов С. П.* Состояние сурфактантной системы лёгких при хирургическом лечении распространенных деструктивных форм туберкулёза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1993. 20 с.
5. *Пеленёва И. М.* Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации технологий лимфологического профиля в лечении больных туберкулёзом лёгких: дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2005. 361 с.
6. *Джугостран В. Я.* Непрямая эндолимфатическая химио- и антибиотикотерапия при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях лёгких // *Фундаментальная и клиническая лимфология — практическому здравоохранению: мат. научно-практической конф.* Пермь, 2001. С. 62–65.
7. *Левин Ю. М.* Эксклюзивные принципы и методы лечения и оздоровления. Практическим врачам и руководителям здравоохранения. М., 2005. 97 с.

Статья поступила в редакцию 15 августа 2013 г.