

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ НАНОБАКТЕРИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

В.Т. Волков, Н.Н. Волкова, Г.В. Смирнов, Г.И. Цыров.

(Сибирский государственный медицинский университет, ректор - член-корр. РАМН, д.м.н. проф. В.В. Новицкий, кафедра клинической практики сестринского образования, зав. - д.м.н. проф. В.Т. Волков)

Резюме. В статье освещается хламидийная теория болезней органов дыхания с участием *Chlamydia pneumoniae*, включая бронхиальную астму, после выявления в начале 90-х годов в крови больных высокого титра антител к хламидиям. Эта тема приобрела еще большую актуальность в пульмонологии в связи с открытием еще одной разновидности хламидий, ранее неизвестной науке - нанобактерии, активно участвующей в процессах биоминерализации в организме человека и животных и формировании кристаллических агрегатов и камней. Именно с этих позиций новое открытие послужило стимулом наших исследований возможного участия нанобактерии в генезе бронхитов, микролитов и открытого нами (В.Т. Волков, 1986) феномена кристаллизации кальция в респираторном тракте у больных бронхиальной астмой. В работе пока освещаются исследования больных бронхолитиазом, бронхиальной астмой, однако мы не оставляем без внимания туберкулез легких, саркоидоз, синдром Хамана-Рича, фиброзирующий альвеолит и остеопластическую пневмопатию.

Хламидийная теория болезней органов дыхания

Ссылки на возможное участие хламидий в патогенезе органов дыхания возникли в начале 90-х годов после выявления в крови больных повышенного уровня антител к хламидиям (А.Г. Чучалин и соавт., 1997). Большинство по затронутой проблеме касаются *Chlamydia pneumoniae*, которая предрасполагает к персистирующему течению заболевания, неблагоприятно влияет на иммунологию и хронизирует основной процесс. Наибольшая инфицированность хламидиями наблюдается у больных с гормонозависимой формой бронхиальной астмой (А.Г. Чучалин и соавт., 1997). Хламидии конкурируют с хозяином за витамины, кофакторы ферментов, синтез АТФ и макроэргов (С.А. Кротов и соавт., 1997), что ведет к дефициту энергоснабжения организма. По данным исследования Л.С. Лозовского и соавт. (1991) инфицирование лимфоцитов вирусами тем значительней, чем больше нарушено их энергоснабжение. Восстановление энергоснабжения способствует уменьшению вирусного присутствия в клетке (В. Вотяков и соавт., 1987). Р.Ф. Хаитов и соавт. (2000) в своих исследованиях указывают на вирусномикоплазменную ассоциацию у больных бронхиальной астмой, в 38% случаев выявлены антитела к *Chlamydia pneumoniae*. Г. Шуркова и соавт. (2000) оценивая роль хламидийной инфекции у детей, страдающих бронхиальной астмой, также отметили повышенный уровень антител к хламидиям в 55% случаев, однако серологические признаки активного инфекционного процесса им удалось выявить лишь в 14% случаев среди обследуемых. Е.И. Ровкина и соавт., (2000) в 42,9% случаев у больных бронхиальной астмой констатировали антитела к хламидиям. Следует особо подчеркнуть, что больные бронхиальной астмой отличаются низким уровнем энергообеспечения.

Лауреат Нобелевской премии Сент-Джорджи (1949) отмечал, что больные бронхиальной астмой являются людьми со слабым аккумулятором. Снижение энергетического потенциала цикла Кребса и его скорости, этого мощного лимонного котла, в котором происходит синтез и преобразование аминокислот, гликолей, макрофагов создает все предпосылки для снижения синтеза АТФ, в силу чего происходит нарушение обмена аминокислот и гликолей и организм наводняется дерииватами белка и увеличением неиспользованных аминокислот, участвующих в аутоиммунизации организма. Накопление щавелевой кислоты, повышенные ее концентрации в сыворотке крови, моче и вазомоторной жидкости были впервые выявлены нами у больных бронхиальной астмой (В.Т. Волков, 1990). Это вызывает нарушение гомеостаза кальция и приводит к психическим расстройствам у больных (депрессия, повышенная возбудимость и др.). Одной из наиболее вероятных причин снижения энергетического потенциала организма у больных бронхиальной астмой является усиленная элиминация креатина из организма (креатинурия) обнаруженная нами впервые у больных БА в 1978 году. Анализ миограмм скелетных мышц позволил нам констатировать наличие миастенической реакции. По мнению МакМюррея (1980) и американских цитологов Серайдаряна и Эббота (1976) креатин является химическим сигнализатором дефицита энергетического потенциала клетки и ресинтеза АТФ и креатинфосфата. Он активно участвует в процессах окислительного фосфорелирования и определяет скорость этого процесса и цикла Кребса. Дисбаланс адениловой системы возникает при условии разобщения процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорелирования (Schwartz, 1971). Наиболее эффективный путь синтеза АТФ происходит за счет окислительного фосфорилирования

субстратов в митохондриях (цикл Кребса), зависящего от уровня креатина в клетке. Катехоламиновая разрядка при стрессе в условиях действия триггера приводит к нарушению митохондриального аппарата, обмена креатина, дисбаланса адениловой системы путем разобщения процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. А. Lenindger (1976) приводит доказательства связи снижения энергетического уровня адениловой системы и повышения функции фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ), способствующего распаду цАМФ. Согласно выводам отдельных исследователей (К. Гехт и соавт., 1981) проникновение креатина внутрь клетки является энергозависимым процессом и коррелирует с уровнем внутриклеточного цАМФ, а последний с синтезом АТФ. Снижение внутриклеточного цАМФ подавляет способность проникновения креатина внутрь клетки и создает его дефицит на этом участке, что не может не отразиться на энергетическом модуляторе на уровне митохондрий. С.Е. Северин (1967) приводит доказательства, что проникновение креатина внутрь клетки является энергозависимым процессом, чем, возможно, следует объяснить феномен креатинурии, впервые выявленной нами у больных бронхиальной астмой (В.Т. Волков, 1985). В лимфоцитах нами обнаружен выраженный дисбаланс креатина и адениловых компонентов (аденозин, АМФ, АДФ, АТФ). Для сохранения и восстановления энергетического потенциала клетки необходимо присутствие постоянного потенциала креатина, креатин-фосфата, пуриновых нуклеотидов. По мнению Н. Губановой (1978) небольшой избыток креатина в клетке усиливает приток энергии из митохондрий к миофибриллам, а его дефицит на уровне митохондрий в состоянии прервать цикл фосфорилирования в цикле Кребса и системе АТФ-АДФ. Согласно Л. Лениджера (1976) фосфорилирование АДФ и ресинтез АТФ происходит строго в митохондриях. Многие исследователи связывают замедление цикла Кребса с изменением уровня креатина в клетке, снижением активности креатин-киназы и снижением процессов фосфорилирования макроэргических соединений. Нетрудно в указанных ситуациях заметить порочный, заколдованный круг взаимосвязи адениловой системы, креатина и энергетики клетки, обуславливающих креатинурию, утечку креатина и пуринергических компонентов (аденозин, АМФ, АДФ, АТФ) за пределы клетки, падения энергетического потенциала клетки, снижения скорости цикла Кребса и глубоким нарушением обмена веществ и как следствие наводнение организма недоокисленными продуктами дефектного метаболизма. По данным Savory и соавт. (1985) избыток внеклеточных пуринергических компонентов (аденозин и пуриновые нуклеотиды) ингибируют креатин-киназу, что нарушает синтез креатина и способствует в свою очередь нарушению синтеза АТФ. В условиях энергетической недостаточности увеличивается вероятность перехода ионов кальция в кристалличе-

ские формы. Механизм кристаллизации кальция в респираторном тракте у больных бронхиальной астмой, впервые отмеченного нами (В.Т. Волков, 1988) до конца не ясен и с этих позиций, открытие финскими исследователями нового класса хламидий - нанобактерии, участвующей в процессах биоминерализации, позволил нам провести свои исследования у больных с разными формами легочной патологии. В первую очередь мы обратились к больным бронхолитиазом, бронхиальной астмой, микролитиазом, остеопатической пневмопатией и другими формами заболеваний респираторного тракта. Рассмотрим состояние проблемы и результаты наших исследований, касающихся бронхолитиаза и других форм легочной патологии при которых имеют место процессы биоминерализации, причины которых в наши дни практически не имеют достаточного объяснения и лечения.

Бронхолитиаз - заболевание, характеризующееся наличием в просвете одного или нескольких бронхов известковых камней. Их попадание в просвет бронхов чаще происходит путем пенетрации через бронхиальную стенку петрификатов из трахео-бронхиальных лимфоузлов, пораженных туберкулезом. Значительно реже бронхолиты формируются эндобронхиальным путем обызествления комочков слизи, колоний грибов и т.д. В образовании бронхолитов из обызествленных лимфоузлов можно выделить несколько этапов: выпячивание стенки бронхов подлежащим лимфоузлом, внедрение конкремента в бронхиальную стенку с частичным проникновением в просвет бронха (интрамуральный бронхолит), выпадение в просвет всего камня с рубцеванием места пенетрации (эндобронхиальный бронхолит). Бронхолитиаз чаще возникает в долевых или сегментарных бронхах. Бронхолит обычно вызывает сужение или полную обтурацию просвета бронха с развитием неспецифического процесса на фоне гиповентиляции или ателектаза соответствующей доли легкого. Если резкое нарушение бронхиальной проходимости сохраняется более месяца, то воспалительный процесс в легких приводит к формированию пневмосклероза часто сочетаемого с бронхоэктазами. Клиническая картина бронхолитиаза включает симптомы рецидивирующего воспалительного процесса в легких с наличием кашля, кровохарканья и даже легочного кровотечения. Описаны случаи симуляции опухолевого процесса в легких, откашливания больными легочных камней. При переходе легочного конкремента из лимфоузла в бронх отмечается боль в грудной клетке по типу грудной колики. Диагностика бронхолитиаза осуществляется на основании данных рентгенологических и бронхологических исследований. На обзорных рентгенограммах грудной органов грудной клетки у большинства больных выявляются вторичные изменения в легких, связанные с обтурацией бронхов камнем, ателектаз, ограниченный пневмосклероз сегмента или доли легкого. Обнаружение бронхолита в просвете бронха возможно с помощью томогра-

фии. Бронхоскопическая диагностика основывается на выявлении в просвете бронха камня серовато-желтого цвета неправильной формы. Иногда в просвет бронха выступает лишь часть бронхолита, а основная масса его располагается внебронхиально в прилежащем лимфоузле. Обнаружение бронхолита может быть затруднено из-за сопутствующего бронхостеноза в результате сдавления бронха лимфоузлом или воспалительного процесса, сопровождающегося утолщением слизистой оболочки и разрастанием грануляционной ткани. Бронхолитиаз необходимо дифференцировать с сужением бронха, вызванным туберкулезом, новообразованием, аспирированным инородным телом. Открытие финскими исследователями (Kajander et al., 1998) участия нанобактерий в формировании почечных камней явился большим стимулом в наших исследованиях, поиска истинной причины образования бронхолитов. Проведенный нами ранее рентгено-структурный анализ бронхолита больного бронхолитиазом на установке ДРОН-3 позволил выяснить его полную идентичность почечным камням. По характерным пикам на дифрактограммах удалось обнаружить карбонат-апатит $\text{Ca}_5(\text{P}_4\text{O}_{13}\text{OH})_6 \cdot (\text{OH})_2$, описанный в почечных камнях (Prien, Frontdel 1947). Кроме карбонат-апатита в исследуемом бронхолите имеется примесь гидроксил-апатита $\text{Ca}_5(\text{P}_4\text{O}_{13})_3 (\text{OH})$ и витлокита $(\text{Ca}, \text{Mg}_3) (\text{P}_4\text{O}_{13})_2$, так же характерных для уролитов. Определенные показатели переломления минерального агрегата бронхолита и его псевдотропность подтверждают рентгеновскую диагностику. Используя растровую электронную микроскопию и микрохимическую окраску молибдат-аммонием нам удалось в структуре бронхолита выявить наличие овоидного вида включений диаметром 0,3-0,8 мм, активно сорбирующих моноклональные антинанобактериальные антитела А 4003-61-88 Nano-Bac Finland. Проведенный нами дисперстный рентгеновский микроанализ (EDX) позволил выявить карбонат-апатитную оболочку обнаруженных включений. При использовании метода электронно-оптической дифракции на установке Camesa-Microbeam (France) были получены пики, характерные для карбонат-апатита. Иммуно-флюоресцентная микроскопия с использованием культуры моноклональных антинанобактериальных антител А 4003-61-88 Nano-Bac Finland позволила нам убедиться в присутствии в бронхолите колоний нанобактерий по характерному свечению и феномену потускнения пятен в зоне колоний, свидетельствующее об образовании нанобактериями карбонат-апатитной оболочки.

Легочный альвеолярным микролитиаз, для которого так же характерна выраженная биоминерализация в наши дни остается малоизвестной формой патологии, этиология и патогенез которого не выходит за рамки предположений и туманных гипотез. Результаты проведенных нами исследований, касающихся бронхолитиаза не исключают активного участия нанобактерий "в пато-

генезе легочного альвеолярного микролитиаза (ЛАМ). Считается эта патология семейной, для него характерно наличие в легких множественных очень нежных похожих на песок очагов. Эти очаги представляют собой обширные внутриальвеолярные отложения включений, содержащих известь. Симптоматика этого заболевания минимальная несмотря на рентгенологическую картину, однако, по мере прогрессирования процесса возможно развитие дыхательной недостаточности и формирование легочного сердца. Высказываются предположения, что кальцинаты являются обызвествленными грибами. Это локальный процесс в легких, не сопровождаемый нарушением кальциевого гомеостаза. Легкие больных уплотнены и могут тонуть в воде. В них повсюду имеются зернышки в виде песчинок, рассеянных диффузно особенно в базальных отделах. При аутопсии легкие с трудом удастся разрезать. Микроскопически определяются образования в виде луковичной шелухи, напоминающие амилоидные тельца. Конкременты имеют концентрическую структуру и представляют собой отложения кристаллов трифосфатов и карбоната кальция с примесью железа и магния. W. binding в 1951 году, используя открытую биопсию легких, впервые установил прижизненный диагноз ЛАМ у больных. Buchetal (1976) описывает это заболевание у животных. Учитывая наличие процесса биоминерализации в легких у больных ЛАМ и химический состав микролитов имеются все основания предполагать инфекционную природу этого заболевания, этиологическим фактором которого может быть каменная карликовая бактерия - нанобактерия, обнаруженная финскими учеными лишь в последние годы у человека и животных. К 1986 году в мировой печати было опубликовано 160 случаев ЛАМ, многие исследователи обращают свое внимание на семейственность этой формы патологии, что так же не исключает ее контагиозность. В отечественной литературе опубликовано к настоящему времени не более 20 работ посвященных ЛАМ. P.R. Caffrey et al. (1986) описали ЛАМ у умерших близнецов в возрасте 29 недель. Чаще всего ЛАМ обнаруживается в возрасте 25-40 лет, M.R. Sears et al. (1971) сообщают о случае ЛАМ у 80-летней женщины. Частота встречаемости ЛАМ у мужчин и женщин одинаковая. Некоторые авторы предполагают у больных ЛАМ недостаточность фермента карбоангидразы и нарушение кислотно-щелочного равновесия (M.R. Sears et al., 1971).

Существует мнение об экссудативной природе микролитов на фоне конгенитального повреждения микроциркуляторного русла, однако остается не ясным осаждение в экссудате кальция и фосфата. По мнению И.П. Соловьевой и соавт. (1979) ЛАМ относится к так называемым болезням накопления - тезуарозам и тезузауропатиям. Имеются единичные наблюдения нахождения микролитов в подслизистой бронхов и предстательной железе (Burger et al., 1962). Denis A. Carson (1998) в сво-

их комментариях приводят данные об участии нанобактерии в формировании микролитов в предстательной железе при хроническом калькулезном простатите и тестикулярном микролитиазе. Автор также приводит данные об участии нанобактерии в образовании микролитов слюнных желез и кальциноза кожи. Именно нанобактерия, по мнению автора, в качестве разновидностей хламидий способна к осаждению кальция и фосфата, остальные хламидии не способны к этому процессу. При исследовании с помощью световой и сканирующей микроскопии микролиты у больных ЛАМ выглядят как концентрические слоистые структуры вокруг ядра. Они имеют размеры 0,01-3,0 мм и шаровидную, овальную форму, что так же соответствует данным нанобактерии. В окружности микролитов повышено количество макрофагов, встречается пластинчатая кость, содержащая костно-мозговые полости, что так же свидетельствует о процессах биоминерализации. В поздней стадии ЛАМ присоединяется диффузный интерстициальный фиброз. При химическом анализе кальциферолитов выявлено наличие кальция и фосфора в соотношении 2:1 преимущественно в виде Ca_2PO_3 (И.П. Соловьева и соавт., 1976). Характерной особенностью болезни является диссоциация между хорошим самочувствием больных и изменениями в легких. На рентгенограммах обнаруживаются диффузные мелкоочаговые тени высокой кальциевой плотности с четко очерченными границами в средних и нижних отделах легких. Создается картина "песчаной бури" или "растущего дерева". Плотность теней настолько велика, что за ними не видно тени ребер и средостения. На более поздних стадиях выявляются так называемые линии Керли, буллезная эмфизема. По данным Тао (1978) в 26% случаев у больных ХНЗЛ в мокроте определяются микролиты, при бронхоскопии в бронхоальвеолярном лаваже выделяются кальцифериты. По данным А. Овчаренко и соавт. (1987) при изучении цитолита БАЛ отмечено увеличение активности легочных макрофагов и наличие телец типа инородных тел. При исследовании функции внешнего дыхания отмечены признаки рестриктивных изменений легких. Наиболее чаще больным ЛАМ выставляется туберкулез легких и проводится соответствующее лечение. Этиотропное лечение для больных ЛАМ не разработано. Гормональная терапия, лаваж, применение хелатных комплексов эффекта не дают. Средняя продолжительность жизни больных по данным Крофтона (1975) от 10 до 40 лет. В течение 14 лет заболевание может протекать без всяких симптомов и функциональных нарушений несмотря на обширные рентгенологические изменения. Поскольку у больных с различными формами туберкулеза повсеместно наблюдается выраженная биоминерализация ткани легких и плевры в зонах присутствия бациллы Коха не исключается антагонизма и межвидовой борьбы между нанобактериями и возбудителем туберкулеза, в результате которой бацилла Коха оказывается в

каменном саркофаге петрификата. Не исключается участия нанобактерии в кристаллизации сурфактанта.

Бронхиальная астма. В проведенных нами ранее исследованиях нам удалось в 1981 году выявить в респираторном тракте у больных бронхиальной астмой феномен активной кристаллизации кальция в период обострения бронхиальной астмы и в дни активной магнитной бури. Выпадающие депозиты кальция, включая гипс, фосфат, карбонат, оксалат кальция способствуют ухудшению реологии трахеобронхиального секрета с переходом золя в гель и формированием слизистых пробок (феномен тиксотропии), а так же способствуют абактериальному воспалению слизистых шокового органа, ЛОР-патологии, формированию полипов. С помощью раструбной микроскопии, гистохимической окраски по Коссу и молибдат-аммония нам удалось в 2001 году констатировать наличие овоидных включений в толще кристаллов апатита бронхиального секрета диаметром 0,5-1,3 мм, шаровидные агрегаты были выявлены нами при раструбной электронной микроскопии и на поверхности кристаллов кальция бронхиального секрета больных. Используя метод электронно-оптической дифракции с помощью установки Camesa-Microbeam (Paris) и дисперсного рентгеновского микроанализа (EDX) нам удалось выявить карбонат-апатитную оболочку включений и активную способность их сорбировать моноклональные антинанобактериальные антитела А 4003-61-88 (Nano-Bac Finland). По данным гистохимической окраски с молибдат-аммонием и микродисперсному рентгеновскому анализу и электронной микроскопии (ТЭМ) в макрофагах бронхоальвеолярного лаважа нам удалось обнаружить вирусоподобные электронноплотные овоидные включения диаметром 0,3-0,8 мм. Гистохимическая окраска с молибдат-аммонием и использованием метода электронно-оптической дифракции на установке Camesa-Microbeam (Paris) указанные включения содержат карбонат-апатит. Применение иммунофлюоресцентной микроскопии с моноклональными антинанобактериальными антителами А 4003-61-88 (Nano-Bac Finland) позволило внутриклеточные включения идентифицировать в качестве нанобактерий. Проведенные нами исследования выявления присутствия нанобактерий нового класса пока открывают возможное их участие в механизмах кристаллизации кальция в респираторном тракте, открытого нами у больных бронхиальной астмой и связанных с этим феноменом ухудшения реологии бронхиального секрета и абактериального воспаления слизистой бронхов. Дальнейшее изучение этой проблемы может привести к более интересным открытиям. Интригующим аспектом в дальнейших исследованиях этой проблемы является на наш взгляд выяснение возможной связи нанобактерии на пуриновый обмен и энергетическую недостаточность у больных бронхиальной астмой и других формах патологии легких. Представляет несомненный интерес воз-

возможность участия нанобактерии в качестве этиологического фактора в генезе еще ряда редких форм заболеваний бронхолегочного аппарата.

Остеопластическая бронхо- и трахеопатия.

Эта сравнительно редкая форма заболевания органов дыхания отличается наличием множества хрящевых и обызвествленных пластинок, выступающих в просвет трахеи и крупных бронхов, иногда с поражением гортани. В мировой литературе до 1967 года описано всего 144 случая этого заболевания. В основном это касается лиц среднего и пожилого возраста мужского пола, реже женского. Костные и хрящевые выступы или пластинки исходят из хрящей. Они могут быть локальными или диффузными и быть причиной закупорки бронхов. Большинство случаев болезни

выявляются на аутопсии. Может возникнуть метаплазия, связанная с клетками соединительной ткани. Обструкция бронхов может вызвать пневмонию с необходимостью бронхоскопии. Бронхиальная обструкция может вызвать ателектаз, на рентгеновских снимках отчетливо определяются продолговатые образования исходящие в виде лучей от прикорневых отделов легких. Это определяет древовидное окостенение легких. Ввиду полного отсутствия представления об истинных причинах этого заболевания лечение его не разработано. Поиски возможного участия в механизмах окостенения бронхолегочного аппарата при этой форме заболевания нанобактерии возможно приведет к разрешению загадки этой патологии человека.

PROSPECTS OF STUDYING NANOBACTERIA IN PULMONOLOGY

V.T. Volkov, N.N. Volkova, G.V. Smyrnov, G.I. Tsirov

(Siberian State Medical University)

In the article is discussed the Chlamidia theory of diseases of organs of breath with the participation of Chlamydia pneumoniae, including bronchial asthma, after revealing at the beginning 90-y in blood of patients of high titer antibody to Chlamidia. This subject has gained greater urgency in pulmonology in connection with the opening of one more variety of Chlamidia, earlier unknown science - nanobacteria, actively participating in processes of biomineralisation in the organism of a person and animal and shaping the crystalline units and stones. Exactly with these positions new opening has served a stimulus of our studies of possible participation of nanobacteria in genesis of bronchitis, microlitias and opened by us phenomenon of crystallizations of calcium in respiratory tract beside the sick bronchial asthma. In work are illuminated the studies of sick bronchitis, bronchial asthma, however we do not leave aside pulmonary tuberculosis, sarcoidosis, syndrome Hama-Richey.

Литература

1. Волков В.Т. Анализ микроэлементов и кристаллических образований в мокроте при бронхиальной астме // Тер. арх. - 1988. - №3. - С.87-88.
2. Гетх К.Н., Итвина Н.А. Нервно-мышечные болезни. - М.: Мед. - 1982. - 351 с.
3. Северин С.Е. Успехи сов. биохимии. - М., 1967. - Т.64, №3. - С.161-163.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. - М.: Мед. - 1995. - 98 с.
5. Denis Carson. Commentary. - 1998. - P.540-550.
6. Kajander E.O., Kurpnen J., Akerman K., Ciftcioglu N. Nanobacteria from blood the smallest culturable autonomously replicating agent on Earth; Science 31П. - 1997. - P.420-228.