

10. Heerden P.V., Jacob W., Cameron P.D. et al. Bronchoscopic insufflation of room air for the treatment of lobar atelectasis in mechanically ventilated patients // Anesth. Intensive Care.— 1995.— Vol.23.— P.175—177.
11. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell G.D. et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assesment of severity, and initial antimicrobial therapy // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol.148.— P.1418—1426.
12. Pellegrino R., Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.486—475.
13. The Expert Panel Report 11: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.— Bethesda, 1997.— 244p.

Поступила 25.03.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-036.12-07:616.233-008.8-074

Д.Н.Маянский, О.П.Макарова, Л.Н.Шишкина, А.П.Огиренко**, С.М.Егунова **, С.Г.Чувакин***

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Лаборатория патофизиологии Института общей патологии и экологии человека СО РАМН,
г.Новосибирск; * НИИ аэриобиологии ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор",
пос. Кольцово Новосибирской области; ** Торакальный лазерный центр, г. Новосибирск

PRO-INFLAMMATORY ACTIVITY OF BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC LUNG DISEASES EXACERBATIONS

D.N.Mayansky, O.P.Makarova, L.N.Shishkina, A.P.Ogirenko, S.M.Egunova, S.G.Chuvakin

Summary

Pro-inflammatory activity of broncho-alveolar lavage fluid (BALF) was investigated in 93 patients with exacerbations of chronic lung diseases using biological test-systems — donor blood and experimental animals (mice). Previously the BALF supernatants were decontaminated by millipore filtration. At the first investigation way BALF was added to the donor blood and examined in nitroblue tetrasolinium reduction test. Hanks' balanced saline solution was used in the control test instead of BALF. The pro-inflammatory BALF effect was determined as the ratio of diformasan-positive neutrophile percentages in experimental and control groups (stimulation index — SI). At the second way BALF was injected into mice' trachea. Then mice' lungs were lavaged in 24 hours. Polymorphonuclear leucocytes percentage in mice BALF was estimated as a value of the pro-inflammatory BALF activity in patients (or chemotactic activity, CA). Patients BALF with low inflammatory activity was found to inhibit nitroblue tetrasolinium reduction test with donor blood neutrophiles (SI<1.0) and to stimulate slightly polymorphonuclear leucocytes migration in respiratory system of recipient mice (CA<10%). On the contrary, BALF in patients with high inflammatory activity was found to stimulate these parameters intensively (SI>1.5; CA>20%). Thus, our findings suggest that the values of pro-inflammatory BALF activity allow to estimate chronic lung diseases activity and to predict possible complications.

Резюме

У 93 пациентов с обострением хронических заболеваний легких исследовалась провоспалительная активность бронхоальвеолярного смыва (БАС) при использовании биологических тест-систем — донорской крови и экспериментальных животных (мышей). Супернатант БАС предварительно очищали фильтрацией через миллипоры. В первом варианте исследования лаважную жидкость добавляли к донорской крови и ставили тест восстановления нитросинего тетразолиния. В контроле применяли сбалансированный солевой раствор Хенкса. Провоспалительный эффект бронхоальвеолярного смыва определяли как соотношение содержания диформаза-положительных нейтрофилов в экспериментальной и контрольной группах (индекс стимуляции — ИС). Во втором варианте БАС вводили в трахею мышей и через 24 часа проводили бронхоальвеолярный лаваж. За показатель провоспалительной активности БАС пациентов принимали процент полиморфно-ядерных лейкоцитов лаважной жидкости (хемотоксическая активность, ХА). БАС больных с низкой воспалительной активностью подавлял реакцию восстановления нитросинего тетразолиния нейтрофилами донорской крови (ИС<1,0) и слегка стимулировал миграцию полиморфно-ядерных

нейтрофилов в респираторную систему мышей-реципиентов ($ХА < 10\%$). Напротив, БАС больных с высокой активностью воспаления стимулировал эти параметры более интенсивно ($ИС > 1,5$; $ХА > 20\%$). Таким образом, наши исследования позволяют предположить, что оценивая противовоспалительную активность бронхоальвеолярных смывов, можно определять степень активности хронических заболеваний легких и прогнозировать возможные осложнения.

В основе обострения различных форм хронических заболеваний легких (ХЗЛ) лежит экссудативно-деструктивный воспалительный процесс, движущей силой которого являются полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ). Тактика и стратегия лечебных мероприятий при обострении ХЗЛ, протекающем в виде экссудативно-деструктивного воспаления, во многом определяются скоростью и направлением его развития: либо в сторону усиления деструкции, затягивания процесса и появления тяжелых осложнений, либо наступления ремиссии и стихания воспалительной реакции в пораженном органе. Из литературных источников известно, что ПЯЛ обладают мощным деструктивным потенциалом, который используется ими для подавления патогенной микрофлоры и разрушения продуктов ее жизнедеятельности [2]. Уровень миграции ПЯЛ в дыхательные пути и реализация ими деструктивного потенциала зависят от присутствия комплекса провоспалительных медиаторов в окружающей среде. В связи с этим представляется важным исследовать провоспалительные свойства биологической жидкости, получаемой из пораженного органа при лечебном бронхоальвеолярном лаваже, прежде всего ее способность стимулировать процесс инфильтрации легочной ткани ПЯЛ и модифицировать биоцидность этих клеток. Хотя в последние годы бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) и ее клеточные компоненты подвергаются интенсивному изучению как в эксперименте [14,15], так и в клинике [1,6,7], они чаще всего направлены на поиски принципов дифференциальной диагностики разных типов ХЗЛ, а не активности воспалительного процесса в легких и носят фрагментарный характер. О характере процесса судят по общей численности клеток в БАЛЖ и их отдельных фракций [7,8,11], активности различных цитокинов [12,13], факторов роста [14] и уровню некоторых ферментов [9]. При всей пользе этих наблюдений в них есть общий недостаток: они не позволяют адекватно сориентироваться в оценке ситуации в зоне воспаления и не дают представления о развитии воспалительной реакции. Это побудило нас разработать новый патофизиологический подход к оценке активности воспалительного процесса в легочной ткани. В настоящей работе предлагается определить диагностические возможности нового подхода к оценке активности воспалительного процесса в легких по общим провоспалительным свойствам БАЛЖ по сравнению с традиционными лабораторными методами — гематологическим анализом, цитологическим анализом БАЛЖ.

Обследовано 93 больных с нагноительными воспалительными процессами при разных вариантах патологии в легких. У 39 больных выявлены различные формы туберкулеза (фиброзно-кавернозный, инфильтративный, очаговый, туберкулемы, диссеминирован-

ный), у 9 — острые абсцессы, у 8 — острая пневмония на фоне хронического бронхита, у 30 — хронический бронхит, у 7 — новообразования в легких. У 24 больных была произведена радикальная операция. Диагнозы заболеваний были поставлены с помощью общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования. У всех больных рентгенологически выявлялись изменения структуры легочной ткани и бронхоскопически — неспецифический эндобронхит. Среди них было 26 женщин и 67 мужчин в возрасте от 15 до 69 лет. БАЛЖ от больных получали в утренние часы при процедуре бронхоальвеолярного лаважа с использованием фибробронхоскопа BFBC2 "Олимпус" (Япония). Для инстилляций применяли 100 мл стерильного теплого (37°C) изотонического раствора хлорида натрия, которые вводили порциями по 50 мл. При аспирации получали 40—50 мл жидкости. Забор БАЛЖ осуществляли в стерильные пластиковые бакпечатки (Санкт-Петербург), фильтровали через два слоя марли в пластиковые центрифужные стаканы, помещенные в лед, и центрифугировали при 2500 об/мин, $2-4^\circ\text{C}$ 15 мин на центрифуге ОС-6. Супернатант последовательно фильтровали через миллипоровые фильтры ("Millipore", США) с диаметром пор 45 мкм и 22 мкм для удаления клеточного дебриса и бактерий. При первом варианте тестирования стерильный фильтрат добавляли к донорской крови здоровых людей и ставили тест восстановления нитросинотетразолия (НСТ-тест) по методу Park в модификации [5]. В контроле в инкубационную смесь вносили аналогичный раствор Хэнкса. Провоспалительный эффект БАЛЖ оценивали по отношению процента диформазанпозитивных нейтрофилов в опытной и контрольной пробе (по индексу стимуляции, ИС). При втором варианте тестирования 0,1 мл того же фильтрата БАЛЖ вводили шприцем в трахею интактных мышей-реципиентов (СВАхС57В1)F₁ и через 24 ч промывали легкие для получения клеток по методу Myrvik et al. с модификациями [3]. После краниоцервикальной дислокации под эфирным наркозом у животных выделяли легочносердечный аппарат и помещали его в раствор Хэнкса. Через катетер, вставленный в трахею, средой 199 (Москва) с гепарином (5 ЕД/мл) трижды промывали легкие. Промывную жидкость центрифугировали, из осадка клеток готовили цитологические препараты по методу Л.Н.Шишкиной [4], окрашивали по Паппенгейму и подсчитывали процент ПЯЛ в цитограмме. В этом месте хемотаксическую, или провоспалительную, активность (ХА) БАЛЖ выражали в проценте ПЯЛ по отношению к общему числу клеток в бронхоальвеолярных смывах мышей.

Клеточный осадок, полученный после центрифугирования БАЛЖ больных, ресуспендировали в 1 мл среды 199 с 20% телячьей сыворотки. Общее количе-

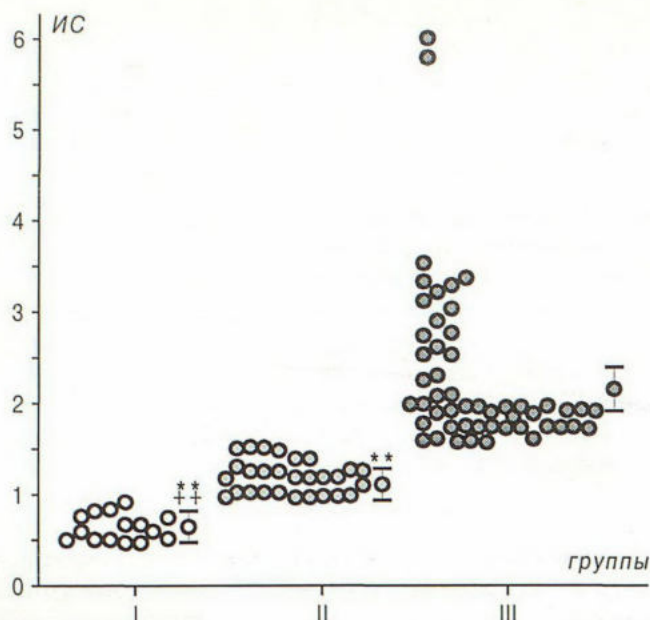


Рис.1. Показатели провоспалительной активности БАЛЖ, определяемой по индексу стимуляции, у больных при обострении хронических заболеваний легких.

I — группа больных I, у которых БАЛЖ подавляет восстановление НСТ нейтрофилами донорской крови.

II — группа больных II, у которых БАЛЖ умеренно стимулирует восстановление НСТ нейтрофилами донорской крови.

III — группа больных III, у которых БАЛЖ значительно усиливает восстановление НСТ нейтрофилами донорской крови.

** — $p < 0,01$ по сравнению с группой III; ++ — $p < 0,01$ по сравнению с группой II.

ство клеток подсчитывали в камере Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали по включению 0,1% трипанового синего. Готовили цитологические препараты, окрашивали по методу Паппенгейма и подсчитывали процент клеточных элементов, просматривая 500 клеток под световым микроскопом "Orthoplan" (Германия) при увеличении $\times 1000$ (иммерсия). При этом в эндопульмональную цитогранию не включали эритроциты. Бицидный потенциал легочных ПЯЛ определяли по показателям НСТ-теста [4]. НСТ-тест ставился в спонтанном и индуцированном вариантах (с-НСТ, и-НСТ). В качестве стимулятора использовали бактериальный липополисахарид *Serratia marcescens* — продигозан ("Мосхимфармпрепараты", Москва). Одновременно с тестированием БАЛЖ выполнялся традиционный общий анализ крови.

Статистическая обработка результатов исследований и выявление корреляционных связей между показателями проводились с помощью статистической программной системы Statgraphics, (Statistical Graphics Inc., USA).

В основу дифференцирования обследуемых больных по группам были положены показатели провоспалительной активности БАЛЖ. Так, в группу I вошли больные с низкой провоспалительной активностью БАЛЖ, у которых она подавляла способность донорских лейкоцитов продуцировать реактивные метаболиты кислорода ($ИС < 1,0$). В группу II были включены лица с умеренной активностью, у которых БАЛЖ

несколько увеличивала ее ($1,0 < ИС < 1,5$), в группу III — с высокой активностью те, чья БАЛЖ обладала очень высокой стимулирующей способностью ($ИС > 1,5$) (рис.1).

Низкую провоспалительную активность БАЛЖ обнаружили примерно у шестой части обследуемых больных (15 человек), большинство из которых были мужчины (67%). Средний возраст группы составлял 49,1 года. В группе I оказались больные с обострением хронического бронхита и различных форм туберкулеза, за исключением фиброзно-кавернозной. У двух человек из этой группы течение воспалительного заболевания легких осложнялось сахарным диабетом и хроническим алкоголизмом.

В дыхательных путях большинства больных этой группы скапливались значительные массы лейкоцитов. Содержание клеток в БАЛЖ у отдельных больных достигало $1-1,5 \times 10^6$ /мл, в среднем же их численность находилась в пределах $4,46 \pm 1,21 \times 10^5$ /мл (рис.2). В цитогрании БАЛЖ большинства обследуемых преобладали ПЯЛ (62—98%) и только у трех больных доля этих клеток составляла 15—35% (в норме ПЯЛ в БАЛЖ — 1—2%) [6]. Жизнеспособность ПЯЛ во многих случаях была низкой ($< 50\%$), на цитологических препаратах клетки часто располагались в виде "голых ядер". Относительное содержание альвеолярных макрофагов (АМ) варьировало в более широких пределах от 5 до 60% и в среднем составило 19,9% (см. табл.1), что значительно ниже нормы (у здоровых АМ в БАЛЖ — 90—96%). Третьей по численности была популяция клеток бронхиального эпителия — около 9% (см. табл.1), большинство из которых оказались нежизнеспособны и включали трипановый синий. Только у половины больных данной группы обнаружили лимфо-

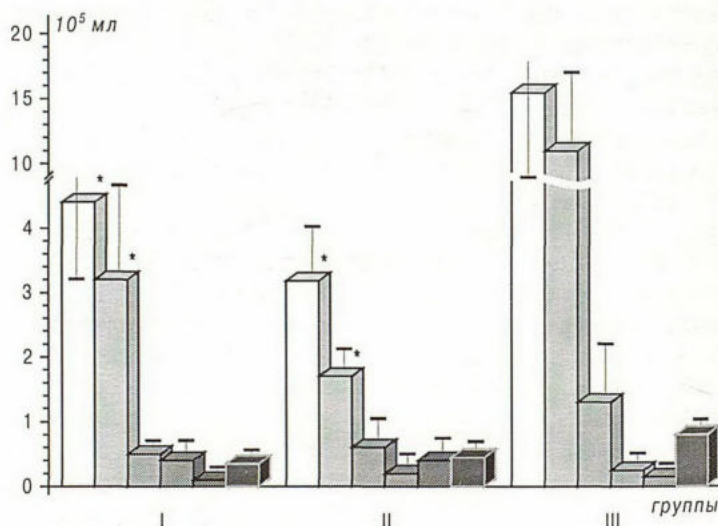


Рис.2. Содержание клеток в бронхоальвеолярных смывах у больных с разной провоспалительной активностью БАЛЖ при обострении хронических заболеваний легких.

1-й столбик — общее количество клеток, 2 — полиморфно-ядерные лейкоциты, 3 — альвеолярные макрофаги, 4 — лимфоциты, 5 — эозинофилы, 6 — клетки бронхиального эпителия.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой III.

Таблица 1

Эндопальмональная цитогарма больных ХЗЛ с разнй провоспалительной активностью БАЛЖ ($M \pm m$)

Тип клеток (%)	Группы больных		
	I (n=15)	II (n=28)	III (n=50)
Полиморфно-ядерные лейкоциты	65,4 $\pm$ 7,59	50,3 $\pm$ 6,34	62,7 $\pm$ 4,44
Альвеолярные макрофаги	19,9 $\pm$ 4,61	22,6 $\pm$ 3,91	15,1 $\pm$ 2,42
Лимфоциты	2,57 $\pm$ 0,85	5,11 $\pm$ 1,34	4,5 $\pm$ 1,01
Эозинофилы	0,93 $\pm$ 0,79	1,46 $\pm$ 0,95	0,59 $\pm$ 0,21
Клетки бронхиального эпителия	9,79 $\pm$ 4,06	20,4 $\pm$ 5,4	17,4 $\pm$ 3,45

циты в БАЛЖ, причем их содержание не превышало общепринятую норму (<10%). Присутствие эозинофилов в смывах наблюдали лишь в двух случаях. Кроме вышеперечисленных типов клеток в БАЛЖ присутствовали также эритроциты. Пересчет относительных показателей численности клеточных популяций в абсолютные практически не изменял вышеописанной картины клеточной композиции БАЛЖ больных данной группы (см. рис.2). При исследовании провоспалительной активности супернатантов БАЛЖ у больных группы I обнаружили, что она не только подавляла биоцидность донорских лейкоцитов (ИС<1,0), но и слабо стимулировала миграцию ПЯЛ в дыхательные пути мышей-реципиентов (ХА<10%) — табл.2. Между показателями провоспалительной активности БАЛЖ, отражающей ее хемотаксические свойства в отношении лейкоцитов, и численностью ПЯЛ, полученных из легких больных, выявили высокую степень прямой корреляционной зависимости ($r=0,96$; $p<0,01$). Низкая способность БАЛЖ больных группы I к стимуляции донорских лейкоцитов в НСТ-тесте сочеталась со слабой функциональной активностью популяции ПЯЛ (см. табл.2). В среднем только 4% этих клеток восстанавливали НСТ. Диапазон разброса показателей НСТ-теста находился в пределах от 1 до 11%. У здоровых людей отложения диформазана определяют в среднем в 5—10% нейтрофилов крови [7]. Сравнить вышеприведенные показатели функциональной активности ПЯЛ из БАЛЖ больных с аналогичными значениями для ПЯЛ из БАЛЖ здоровых не представлялось возможным ввиду малочисленности их популяции в норме. У всех больных данной группы ПЯЛ оказались чувствительными к дополнительному стимулу: в ответ на продигозан число активных клеток возрастало вдвое.

По данным гематологического анализа у половины больных группы I отсутствовали признаки активного воспалительного процесса: содержание лейкотриенов в периферической крови, показатели СОЭ, лейкоформулы находились в пределах общепринятой нормы. У остальных больных отмечался умеренный лейкоцитоз ($8-11 \times 10^9/\text{л}$), со сдвигом лейкоцитарной формулы

Таблица 2

Показатели провоспалительной активности БАЛЖ и функциональной активности альвеолярных ПЯЛ у разных групп больных ХЗЛ ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных		
	I (n=15)	II (n=28)	III (n=50)
Провоспалительная активность БАЛЖ			
ХА(%)	6,0 $\pm$ 2,07**	22,1 $\pm$ 6,6	20,6 $\pm$ 6,69
Полиморфно-ядерные лейкоциты			
с-НСТ-тест (%)	4,25 $\pm$ 2,29	9,0 $\pm$ 4,67	9,2 $\pm$ 2,15
и-НСТ-тест (%)	8,99 $\pm$ 1,96*	17,3 $\pm$ 8,05	16,5 $\pm$ 3,09

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с группой III; ** — $p<0,01$ по сравнению с группой II.

влево (6—8% палочкоядерных нейтрофилов), увеличение СОЭ до 20—22 мм/ч. Усредненные показатели лейкоцитоза, лейкоформулы и СОЭ практически не отличались от нормы (табл.3).

В группу II больных с умеренной провоспалительной активностью БАЛЖ ($1,0<\text{ИС}<1,5$) вошла примерно третья часть обследуемого контингента (28 человек). Средний возраст больных в этой группе оказался ниже, чем в группе I, на 10 лет и составил 38,7 года. Мужчин среди них было больше половины — 61%. В эту группу входили больные с острыми пневмониями, абсцессами, с обострением хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, различных форм туберкулезного процесса, а также перенесшие радикальные операции по поводу туберкулеза и новообразований.

Из бронхоальвеолярного тракта подавляющего числа больных группы II вымывалось значительное количество клеток, в отдельных случаях достигавшее $3 \times 10^6/\text{мл}$. Однако в среднем общая численность клеток в БАЛЖ мало отличалась от данного показателя в группе I (см. рис.2). У половины больных в цитогарме БАЛЖ преобладали ПЯЛ (40—90%), в 9 случаях на их долю приходилось 10—35%, и только у трех человек относительное содержание этих клеток было в пределах нормы (1—2%). В среднем же процентное содержание ПЯЛ в БАЛЖ больных групп I и II было сходным (см. табл.1). Относительное содержание АМ в БАЛЖ от больных группы II в целом было вдвое меньше численности популяции ПМЛ. В большинстве случаев АМ составляли 20—45%, и у 4 человек эти клетки полностью отсутствовали в смывах из легких. В целом усредненные показатели численности АМ в БАЛЖ у больных группы II мало отличались от аналогичных значений для группы I. На долю клеток бронхиального эпителия в эндопальмональной цитогарме приходилось в среднем 20%, а в некоторых случаях значительно больше (50—90%). В БАЛЖ больных группы II присутствовало вдвое больше эпителиальных клеток, чем в группе I. При этом все клетки бронхиального эпителия оказались нежизнеспособными и хорошо окрашива-

Показатели гематологического анализа у больных ХЗЛ с разной провоспалительной активностью БАЛЖ ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных			
	Норма	I (n=15)	II (n=28)	III (n=50)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	6—8	7,34 $\pm$ 0,65	11,4 $\pm$ 3,77	7,51 $\pm$ 0,4
Нейтрофилы (%):				
Сегментоядерные	55—58	54,5 $\pm$ 1,99	53,8 $\pm$ 1,94	53,6 $\pm$ 1,37
Палочкоядерные	2—5	3,84 $\pm$ 0,74	4,44 $\pm$ 0,7	5,66 $\pm$ 0,72
Моноциты (%)	1—6	7,15 $\pm$ 1,07	7,16 $\pm$ 0,58	8,36 $\pm$ 0,49
Лимфоциты (%)	27—41	31,2 $\pm$ 1,73	31,2 $\pm$ 1,69	29,5 $\pm$ 1,48
Эозинофилы (%)	1—4	3,31 $\pm$ 0,81	3,36 $\pm$ 0,63	3,20 $\pm$ 0,61
СОЭ (мм/час)	<15	14,4 $\pm$ 1,72* ^{**}	29,1 $\pm$ 5,32	33,9 $\pm$ 3,03

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с группой III, ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой II.

лись трипановым синим. Лимфоциты в БАЛЖ находились только у половины больных данной группы, относительное содержание которых находилось в пределах нормы ($<10\%$). Присутствие эозинофилов (от 4 до 24%) в смывах отмечалось лишь в 5 случаях, и численность их превышала норму (1—2%). В целом существенных отличий в показателях эндопульмональной цитограммы больных групп I и II не наблюдали. Пересчет относительного количества основных типов клеток в абсолютное также не выявил значительной разницы между группами (см. рис. 2). Однако у больных группы II усредненный показатель абсолютного содержания эозинофилов в БАЛЖ был примерно в 50 раз выше, чем в группе I. БАЛЖ больных группы II умеренно стимулировала восстановление НСТ донорскими нейтрофилами ($1,0 < \text{ИС} < 1,5$) и существенно повышала рекрутирование ПЯЛ в бронхоальвеолярный тракт мышей-реципиентов (в среднем ХА — 22,1%) — см. табл.2. У 50% больных БАЛЖ обладала высокой хемотоксичностью ($\text{ХА} > 30$), в 25% — умеренной ($10 < \text{ХА} < 30$) и в 25% — низкой ($\text{ХА} < 10$). В группе II между показателями ИС и ХА выявили высокую положительную корреляционную зависимость ($r=0,73$; $p < 0,05$). Более высокая провоспалительная активность БАЛЖ в группе II по сравнению с группой I сочеталась с повышенной биоцидной активностью легочных ПЯЛ. ПЯЛ вдвое активнее восстанавливали НСТ и отвечали на стимуляцию по сравнению с лейкоцитами больных группы I (см. табл.2). Разброс показателей в с-НСТ-тесте составлял от 1 до 40% и в и-НСТ-тесте — от 4 до 68%. Чувствительность ПЯЛ легких к продигозану сохранялась почти во всех случаях.

По данным общего гематологического анализа у 60% больных группы II встречался умеренный лейкоцитоз ($8\text{—}12 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (6—15% палочкоядерных нейтрофилов) и повышенное СОЭ (25—70 мм/ч). Однако среди больных данной группы были лица, у которых полностью отсутствовали признаки воспалительной реакции

по данным общего анализа крови. Усредненные показатели численности лейкоцитов и СОЭ превышали норму, тогда как показатели лейкоформулы находились в ее пределах (см. табл.3).

Больше половины больных с обострением ХЗЛ (50 человек из 93) вошли в группу III, которую составляли мужчины и женщины. По численности мужчины преобладали, их представительство достигало 80% и было выше, чем в других группах. Больные этой группы оказались старше больных группы II, их средний возраст составлял 44,9 года. В эту группу вошли больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом, деформирующим бронхитом, абсцессами, деструктивными пневмониями, послеоперационными гнойными осложнениями. Дыхательные пути больных были заполнены обильным гнойным содержимым. При промывании легких концентрация клеток в БАЛЖ иногда достигала 28×10^6 клеток/мл, но в среднем находилась в пределах 15×10^5 клеток/мл (см. рис.2). Основную массу клеток в эндопульмональной цитограмме представляли ПЯЛ — 40—90% и лишь в 9 случаях лейкоцитов было менее 30%. Следует отметить, что значительная часть ПЯЛ окрашивалась трипановым синим, что свидетельствовало об их нежизнеспособности. В цитологических препаратах часто обнаруживались ПЯЛ с признаками дегенерации. Групповых различий по процентному числу ПЯЛ в БАЛЖ не выявлено (см. табл.2). У большинства больных группы III АМ присутствовали в БАЛЖ, хотя в половине случаев их содержание не превышало 20%. Высокое содержание АМ (30—70%) в цитограмме БАЛЖ обнаружили только у 8 больных из 50. Полное отсутствие АМ наблюдали в 4 случаях. Клетки дегенерирующего бронхиального эпителия находили у большинства больных ($<20\%$). В 10 случаях доля этих клеток составляла 40—90%. У больных группы III также, как в группе II, из легких вымывалось вдвое больше эпителиальных клеток, чем в группе I. Лимфоциты в БАЛЖ обнаруживали у большей части больных группы III, процентное содержание их в среднем не превышало норму ($<10\%$). Эозинофилы в

смывах находились лишь у пятой части больных, при этом их число не отличалось от нормы. Относительная нейтрофилия в БАЛЖ, наблюдаемая во всех группах больных, сочеталась с абсолютной. Однако у больных группы III объем всей клеточной популяции, вымываемой из легких, почти в 4 раза превышал аналогичный показатель у больных групп I и II (см. рис.2). Это заметно отразилось на групповых различиях абсолютной численности значимых популяций клеток — ПЯЛ и АМ. Так, абсолютное содержание ПЯЛ в БАЛЖ больных группы III было в 4 и 6 раз выше, чем в группах I и II, соответственно. Если заметных отличий в относительном содержании АМ в БАЛЖ среди разных групп больных не наблюдалось, то в абсолютном они выявились. У больных группы III число АМ было в 3 и в 2 раза больше, чем в группах I и II.

БАЛЖ больных группы III обладала самой высокой способностью стимулировать донорские лейкоциты к наработке реактивных форм кислорода ($ИС > 1,5$). В двух случаях супернатант БАЛЖ максимален (в 5—6 раз) повышал активность донорских клеток в НСТ-тесте (см. рис.1). В среднем ИС составлял 2,28. БАЛЖ больных этой группы активно стимулировала приток ПЯЛ в дыхательные пути экспериментальных животных (в среднем ХА — 20,6) — см. табл.2. Высокая хемотаксическая способность БАЛЖ отмечалась в 30% случаев. Функциональная активность легочных ПЯЛ у больных групп III и II была сходной и вдвое превышала аналогичные показатели в группе I (см. табл.2). В большинстве случаев ПЯЛ оказались чувствительны к дополнительной стимуляции. После добавления продигозана в монослойную культуру легочных ПЯЛ показатели НСТ-теста увеличивались в среднем почти в 2 раза.

Гематологический анализ показал, что в группе III у половины больных общее количество лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов находилось в пределах нормы. В остальных случаях отмечали умеренный лейкоцитоз ($7,5—14,2 \times 10^9/\text{л}$) и сдвиг лейкоцитарной формулы влево (7—23% палочкоядерных нейтрофилов). Следует отметить, что у большинства больных данной группы наблюдали высокий уровень СОЭ, который в среднем был значительно выше, чем у больных группы I (см. табл.3).

Таким образом, показатели общей провоспалительной активности БАЛЖ от отдельных больных, как и следовало ожидать, колебались в широких пределах. Это говорит о том, что показатели отражали сильно варьирующую ситуацию в зоне воспаления. У больных группы I БАЛЖ подавляла биоцидность нейтрофилов донорской крови и слабо стимулировала миграцию ПЯЛ в дыхательные пути мышей-реципиентов. Это сочеталось с низкой активностью ПЯЛ в НСТ-тесте и слабой чувствительностью к дополнительной стимуляции. В данную группу попали пациенты старшего возраста с вялым воспалительным процессом без существенной деструкции легочной ткани (хронические бронхиты средней тяжести, инфильтративные формы туберкулеза), у которых лечение основного заболевания осложнялось вторичным иммунодефицитом. У многих

из них полностью отсутствовали изменения в периферической крови, характерные для воспаления. Это дало основание считать, что у лиц с низкой провоспалительной активностью БАЛЖ активность воспалительного процесса в легких являлась также низкой.

В группе II БАЛЖ от больных с хроническими бронхитами, осложненными пневмонией, хроническими гнойными бронхитами с явлениями обструкции, повышала биоцидность донорских нейтрофилов в 1,1—1,5 раза и существенно усиливала приток лейкоцитов в легкие мышей-реципиентов. ПЯЛ, полученные из дыхательных путей этих пациентов, обладали более высокой биоцидной активностью и чувствительностью к дополнительной стимуляции. Среди больных группы II отмечалось уже большее число лиц с лейкоцитозом, высоким уровнем СОЭ и ярко выраженной нейтрофилией. Больные этой группы оказались в среднем на 10 лет моложе больных группы I. У больных с умеренной воспалительной активностью БАЛЖ обострение ХЗЛ протекало активно.

В группе III больных БАЛЖ резко стимулировала донорские лейкоциты и повышала миграцию ПЯЛ в альвеолы мышей-реципиентов. Кроме того, альвеолярные ПЯЛ этих пациентов активно продуцировали реактивные метаболиты кислорода. Накопление ПЯЛ с высоким повреждающим потенциалом усиливало деструкцию в легких и активность воспалительного процесса. В эту группу вошли больные с тяжелыми гнойными процессами в легких, включая абсцессы и фиброзно-кавернозные формы туберкулеза. В эту же категорию попали больные с гнойными осложнениями после резекции легких или пульмонэктомии.

Предлагаемый подход к оценке общей провоспалительной активности БАЛЖ с использованием для этих целей доступных чувствительных биологических тест-систем позволяет объективно определить интенсивность процесса инфильтрации лейкоцитами пораженного органа и возможности для проявления их деструктивного потенциала, которые можно отнести к основным критериям остроты воспалительной реакции. Согласно данным традиционного цитологического анализа БАЛЖ трудно оценивать активность воспалительного процесса в легких, поскольку практически у всех больных при обострении ХЗЛ в дыхательных путях скапливаются значительные массы ПЯЛ. Картина крови во многих случаях совсем не диагностирует наличие воспаления — отсутствует лейкоцитоз, сдвиг влево в лейкоцитарной формуле и увеличение СОЭ. Усиление традиционных методов диагностики экссудативно-деструктивных процессов комплексной оценкой провоспалительной активности БАЛЖ и биоцидного потенциала лейкоцитов из зоны повреждения позволяет объективнее оценивать ситуацию в очаге воспаления, оптимизировать лечение больных и избежать нежелательных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейлина В.Б., Шевелев В.И., Андросов В.В. и др. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.49—52.

2. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск: Наука, 1989.— 256 с.
3. Цырендоржиев Д.Д., Маянский Д.Н. Функциональные характеристики легочных макрофагов при разных вариантах стимуляции системы мононуклеарных фагоцитов // Нереспираторные функции легких.— Л., 1988.— Т.1.— С.123—127.
4. Шишкина Л.Н., Маянский Д.Н., Богомолова М.В. Реакция легочных макрофагов крыс на стимуляцию зимозаном // Бюл. экспер. биол.— 1985.— № 10.— С.454—457.
5. Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функций фагоцитов при воспалительных заболеваниях: Метод. рекомендации.— Новосибирск., 1988.— С.17.
6. Романова Л.К., Овчаренко С.И., Младковская Т.Б. и др. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.20—26.
7. Чернушенко Е.Ф., Гавриленко Т.И. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток бронхоальвеолярного смыва при заболеваниях легких // Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций.— Горький, 1989.— С.228—237.
8. Abufarsakh H.A.A., Katz R.L., Atkinson N. et al. Prognostic factors in bronchoalveolar lavage in 77 patients with bone marrow transplantants // Acta Cytol.— 1995.— № 6.— P.1081—1088.
9. Avissar N. et al. Extracellular glutathione peroxidase in human lung epithelial lining fluid and in lung cells // Am. J. Physiol. Lung Cell.— 1996.— Vol.14.— P.L173—L182.
10. Everard M.L., Swarbrick A., Wraitham M. et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection // Arch. Dis. Child.— 1994.— Vol.71.— P.428—432.
11. Hilman N., Graudal N., Jacobsen G.K. Bronchoalveolar lavage in radiologically detected diffuse lung disease. Diagnostic value of total and differential cell count in a series of 130 patients // APMIS.— 1995.— Vol.103.— P.764—768.
12. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // Am. J. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P. 30—534.
13. Law K., Weiden M., Harkin T. et al. Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153.— P.799—804.
14. Maeda A., Hiyama K., Yamakido H. et al. Increased expression of platelet-derived growth factor A and insulin-like growth factor-1 in BAL cells during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice // Chest.— 1996.— Vol.109.— P.780—786.
15. Syrbu S., Thrall R.S., Smilowitz H.M. Sequential appearance of inflammatory mediators in rat bronchoalveolar lavage fluid after oleic acid-induced lung injury // Exp. Lung Res.— 1996.— Vol.22.— P.33—49.

Поступила 09.02.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-006.446.3-07:616.24-008.4-07

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И УСЛОВИЙ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГИСТИОЦИТОЗОМ X ЛЕГКИХ

В.К.Кузнецова, Е.М.Дембо, Н.Г.Яковлева, М.Ю.Каменева

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

CHARACTERISTICS OF CHANGES OF BREATHING MECHANICS AND GAS EXCHANGE CONDITIONS IN PULMONARY HISTIOCYTOSIS X PATIENTS

W.K.Kuznetsova, E.M.Dembo, N.G.Yakovleva, M.Yu.Kameneva

Summary

Seventy cases of verified pulmonary histiocytosis X (HX) were analysed retrospectively. The patients' age ranged from 13 to 52 years. There were examined 62 males and 8 females. Standard examination included determination of total and vital capacities (TLC and VC), residual volume (RV), RV/TLC ratio, parameters of forced expiratory maneuver (FEV₁, PEF, MEF 25,50,75 and FEV₁/VC), the airway resistance (Raw) and diffusion capacity for carbon monoxide using both the single-breath (TCO) and steady-state (DCO) methods. A very few patients (frequency 0.03) had entirely normal test results. RV and RV/TLC indices were increased in 0.71 patients, TCO and DCO indices were decreased in moderate to severe degree in 0.70 patients. Moderate to severe airflow limitation was found in 50% of cases with various TLC and RV/TLC values and with decrease of TCO and DCO in the most of cases (0.86). There was a great variety of measured parameters combinations, such as obstructive, restrictive or mixed patterns. The type and degree of lung function abnormalities varied according to the extent of the granulomatous affection and cysts and bullae formation. As more the fibrosis has progressed, TCO and DCO indices have been decreased. However, as cysts and bullae have been formed, RV/TLC ratio has been increased without airflow limitation. Therefore, there were no consistent changes in lung function measurement in pulmonary histiocytosis X patients, but decreased TCO and DCO values without airflow limitation were correlated to the granulomatous fibrosis and the airflow limitation was correlated to the bullous formation. In other cases the TLC decrease evidences the exhaustion of compensatory possibilities of active-functioning pulmonary surface.