

бронхах, а также наличием дисбактериоза, обусловленного присутствием гелико- и кампилобактерий.

Дальнейшие исследования этой проблемы, очевидно, дадут основания для коррекции общепринятой терапии и обязательного обследования и лечения патологии ЖКТ у больных со всеми формами аллергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева Н.М., Гончарова Г.И. и др. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных клиническими инфекциями. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. - М., 1986.
2. Калинина Е.П., Колганова Н.А. и др. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме и крапивнице // Пульмонология. — 1994. — № 1. — С.37—42.
3. Мазурин А.В., Куттыкджанова Г.Г. и др. Клинико-эндоскопические параллели при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при пищевой аллергии // Вопр. охр. мат. — 1981. — № 3. — С.8—13.
4. Макарова С.Г., Мазо В.К. Возможное участие кишечной микрофлоры в проявлении пищевой аллергии у детей // Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии. — Нижний Новгород, 1991. — С.119.
5. Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. — М.: Медицина, 1983.
6. Путова В.М. и др. Роль поражений желудочно-кишечного тракта в генезе крапивницы // Тер. арх. — 1992. — № 2. — С.87—89.
7. Синявская О.А. Аллергический диатез как основа формирования аллергодерматозов // Физиобальнеотерапия нейродермита у детей. — Свердловск, 1991. — С.6—9.
8. Торопова Н.П. и др. Показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы и функциональное состояние билиарной системы у детей с нейродермитом // Вестн. дерматол. — 1980. — № 3. — С.8—10.
9. Чернова Р.А. и др. Состояние естественной колонизации буккального эпителия при аллергических кишечных заболеваниях у детей // Проблемы иммунологии и аллергологии в детской гастроэнтерологии. — Нижний Новгород, 1991. — С.84—89.
10. Чистова Л.В. и др. Секреторный гуморальный иммунитет и микробная сенсибилизация в условиях нарушенного биоценоза кишечника при хронических вирусных заболеваниях печени у детей // Там же. — С.31—39.
11. Misiewicz J.J., Tytlat G.N.Y., Goodwin C.S. et al. The Sydney system a new classification of gastritis // Congress of Gastroenterology, 9-th. Working Party Reports. — Melbourne: Blackwell, 1990. — P.1—10.
12. Whitehead R. Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract. 4-th Ed. — Philadelphia: Saunders, 1990.

Поступила 15.07.96.

© САМСОНОВА М.В., 1996

УДК 616.24—003.4—004—07:616.233—008.8—074

М.В.Самсонова

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CYTOLOGIC AND BACTERIOSCOPIC CHARACTERISTICS OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS DURING TREATMENT

M.V.Samsonova

S u m m a r y

The purpose of this study was to investigate the activity of inflammatory reactions in bronchoalveolar system of adult patients with cystic fibrosis during complex treatment.

Bronchoalveolar lavages from 8 patients with cystic fibrosis were estimated before and after complex therapy. On the basis of cytologic and bacterioscopic observations the inflammatory process of high activity and presense of mixt-infection were found in obtained samples. Improvements in cytologic parameters were not detected during complex therapy but it was possible to decrease the activity of inflammatory process in bronchoalveolar system by means of adequate antibacterial therapy.

Р е з ю м е

Целью настоящего исследования явилось изучение активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе взрослых больных муковисцидозом в процессе комплексного лечения.

Исследованы бронхоальвеолярные смывы 8 больных муковисцидозом при поступлении и после курса комплексной терапии. На основании цитологического и бактериоскопического исследования выявлен воспалительный процесс высокой степени активности с наличием микст-инфекции. На фоне комплексной

терапии не обнаружено нормализации цитологических показателей. При адекватной антибактериальной терапии удастся добиться снижения активности воспалительного процесса в бронхоальвеолярном пространстве.

Наследственные заболевания представляют собой важный раздел современной клинической медицины. В последнее время большое внимание уделяется изучению одного из наиболее распространенных генетически детерминированных заболеваний — муковисцидозу (МВ). Хронический воспалительный процесс в легких является определяющим в клиническом течении МВ взрослых и обуславливает тяжесть состояния больных. Однако исследования, связанные с изучением воспалительного процесса в легких у взрослых больных, немногочисленны. Использование метода бронхоальвеолярного лаважа у больных с МВ было ограничено, поскольку подобные исследования у детей сопряжены с высоким риском развития осложнений. В то же время в мировой литературе дискутируется вопрос о целесообразности проведения бронхоальвеолярного лаважа у больных МВ.

В этой связи целью настоящего исследования явился анализ активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе взрослых больных МВ в процессе комплексного лечения при изучении бронхоальвеолярных смывов (БАС).

Обследовано 8 больных смешанной легочно-кишечной формой МВ (3 мужчин и 5 женщин в возрасте 16—31 года, средний возраст $20,67 \pm 2,83$ года). Диагноз МВ был подтвержден у всех больных при генетичес-

ком исследовании, при этом у одной больной выявлена мутация $\Delta F508$ в гомозиготном состоянии, остальные пациенты — гетерозиготные носители гена МВ с мутацией $\Delta F508$ в одном аллеле и другой мутацией. Контрольную группу составили 6 мужчин без патологии органов дыхания (средний возраст $23,2 \pm 3,1$ года).

Материалом для исследования послужили БАС больных МВ и обследуемых контрольной группы. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли по традиционной методике в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [7]. В полученном БАС определяли общий цитоз, жизнеспособность клеточных элементов. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимза, проводили подсчет различных клеточных элементов. Количественное бактериоскопическое исследование проводили, подсчитывая общее число микроорганизмов на 100 клеток БАС, учитывая микроорганизмы, располагающиеся внеклеточно, в эпителиальных клетках и фагоцитах. Выполняли микробиологическое исследование БАС.

Больные МВ находились под наблюдением в течение трех лет и имели в среднем по 3 госпитализации. При ретроспективном анализе состояния больных, поступавших в стационар, не было выявлено достоверных отличий клинических, рентгенологических и эндоскопических показателей, а также цитологических показателей БАС в различные периоды госпитализации. С учетом этого при анализе полученных данных каждое поступление больного в стационар рассматривали как отдельное наблюдение.

Все исследования БАС больных МВ проводили в динамике до и после 10-дневного курса комплексной терапии с внутривенным введением антибактериальных препаратов, а также с применением муколитических, бронхолитических лекарственных средств и санационных бронхоскопий. Дополнительно всем больным назначали курс лечебной физкультуры, постуральный дренаж, массаж. Общее число исследований БАС до и после лечения составило 37.

Проводили статистическую обработку полученных данных с использованием стандартного пакета программ "Statgraphics".

Результаты клинического обследования больных МВ при поступлении представлены в табл.1. При рентгенологическом исследовании у всех больных обнаружены признаки эмфиземы, усиление бронхосудистого рисунка, некоторое расширение тени корней легких. Выявленные при эндоскопическом исследовании изменения слизистой оболочки бронхов были расценены как гнойный эндобронхит II—III степени.

При поступлении в БАС больных МВ обнаружено достоверное, по сравнению с контрольной группой, повышение общего числа клеток в 1 мл (цитоз), снижение среднего значения клеточной жизнеспособности, достоверное увеличение содержания полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и снижение доли альвеолярных макрофагов. Относительное число эпите-

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных муковисцидозом

Характеристика	Больные МВ n=8
Пол (муж./жен.)	3/5
Возраст, годы	$20,67 \pm 2,83$ (16—31)
Показатели функции внешнего дыхания	
ОФВ ₁ , % от должн.	$55,20 \pm 11,87$
ФЖЕЛ, % от должн.	$74,60 \pm 15,57$
ОО, % от должн.	$271,40 \pm 33,86$
DLco	$22,00 \pm 12,11$
Генотип МВ	
$\Delta F508/\Delta F508$	1
$\Delta F508$ /другая	7
Хлориды пота, ммоль/л	$99,43 \pm 24,85$ (65,0—120,6)
Лейкоциты крови ($\times 10^3$ /мл)	$7,86 \pm 0,85$ (5,4—9,5)
Иммуноглобулины плазмы, г/л	
Ig G	$24,66 \pm 9,38$ (2,4—36,9)
Ig A	$7,36 \pm 6,28$ (1,2—20,2)
Ig M	$2,39 \pm 1,23$ (1,2—3,2)

П р и м е ч а н и е. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; ОО — остаточный объем; DLco — диффузионная способность легких по СО.

Цитологические и цитобактериоскопические показатели БАС в группах контроля, больных муковисцидозом до и после комплексной терапии с использованием тиенама

Показатель	Контроль n=6	Муковисцидоз до лечения n=15	Муковисцидоз после традиционной терапии n=13	Муковисцидоз после лечения тиенамом n=4
Жизнеспособность	63,67±5,65	37,86±7,35*	49,60±7,49*	64,60±11,76
Цитоз × 10 ⁶ /мл	0,68±0,32	1,98±0,69	3,89±2,20*	2,70±1,20*
Цитограмма				
Эпителиальные клетки	1,35±0,24	1,36-0,64	2,60±1,46	1,20±0,97
	0,0084±0,0016	0,018—0,004	0,047±0,026	0,015±0,015
Макрофаги	88,41±2,13	8,79—1,64*	11,60±2,72*	33,40±9,54*##
	0,540±0,078	0,181—0,056*	0,412±0,213	0,580±0,170#
Нейтрофилы	3,39±0,79	87,64—2,12*	83,40±3,63*	60,40±8,23*#
	0,020±0,004	1,731—0,620*	3,429±2,000*	1,90±0,11*
Лимфоциты	6,88±2,30	1,64—0,84	1,40±0,73	2,20±0,73
	0,041±0,013	0,041—0,002	0,002±0,001	0,10±0,07
Эозинофилы	0	0,57—0,17	1,00±0,60	0,25±0,14
		0,018—0,001	0,002±0,001	0,001±0,001
Микроорганизмы на 100 клеток БАС	8,33±1,19	145,5—55,24*	88,75±37,70*	83,40±44,84*

Примечание. В числителе — относительное число клеточных элементов (%), в знаменателе — абсолютное число клеточных элементов (10⁶/мл)

— достоверные отличия в группе больных муковисцидозом до лечения и после терапии с использованием тиенама ($p < 0,05$);

— достоверные отличия в группе больных муковисцидозом после традиционной терапии и терапии с использованием тиенама ($p < 0,05$).

* — достоверные отличия в группах больных муковисцидозом и контрольной группе ($p < 0,05$).

лиальных клеток, а также лимфоцитов и эозинофилов в БАЛ больных МВ достоверно не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе. При подсчете абсолютного числа различных клеточных элементов в БАЛ больных основной группы также выявлено статистически значимое повышение числа ПЯЛ в лаважной жидкости при достоверном снижении числа альвеолярных макрофагов. Содержание лимфоцитов, эозинофилов и клеток бронхиального эпителия в контрольной и исследуемой группах достоверно не отличалось (табл.2).

При проведении цитобактериоскопического исследования в жидкости БАЛ больных МВ исходно было обнаружено большое число полиморфной микрофлоры. При этом в 44,8% наблюдений были выявлены грамположительные кокки, в 27,6% обнаруживали ассоциацию грамположительных кокков и грибов. Грамотрицательные палочки, идентифицированные в дальнейшем при микробиологическом исследовании как *Ps. aeruginosa*, были выявлены цитобактериоскопически у трех больных.

При проведении количественного бактериоскопического исследования обнаружено достоверное увеличение числа микроорганизмов на 100 клеток БАС по сравнению с контрольной группой.

При микробиологическом исследовании БАС больных МВ при поступлении в диагностически значимых

титрах (более 10⁶ микробных тел в 1 мл) были выявлены *St.aureus* — в 50% наблюдений, *Ps.aeruginosa* — в 50%, *Str.viridance* — в 50%, у одной больной была обнаружена *H.Influenzae* и у одной больной — *Acinetobacter*. В 75% наблюдений выявлена смешанная бактериальная флора.

После курса комплексной терапии больные отмечали улучшение отхождения мокроты в 50% наблюдений, изменялся ее характер с гнойного на слизисто-гнойный, уменьшалась частота приступов кашля. У двух больных уменьшилась степень выраженности одышки. При рентгенологическом исследовании обнаружено снижение объема инфильтратов в легких. Эндоскопически наблюдали незначительное уменьшение отека слизистой оболочки бронхов и количества бронхиального секрета в просвете бронхов.

При исследовании БАС после курса терапии выявлена тенденция к увеличению относительного количества альвеолярных макрофагов и уменьшению доли ПЯЛ (см. табл.2). При определении абсолютного числа различных клеточных элементов описанные тенденции сохранялись.

При количественном цитобактериоскопическом исследовании БАС больных МВ также наблюдали лишь тенденцию к снижению содержания микроорганизмов. После проведенного антибактериального лечения, как

правило, не происходило качественного изменения состава микробной флоры, однако у 3 пациентов отмечено появление в бронхиальном смыве больных мицелия или спор гриба. При проведении микробиологического исследования бронхиальных смывов на фоне терапии была обнаружена элиминация лишь грамположительной флоры у 6 пациентов при сохранении персистенции синегнойной инфекции.

Группа больных МВ (4 человека) с синегнойной инфекцией дыхательных путей получала антибактериальную монотерапию тиенамом (имипенем/целастатин) в дозе 1,0—2,0 г препарата в сутки внутривенно капельно в течение 6 дней.

Значительные изменения были выявлены в этой группе больных при цитологическом исследовании: обнаружено достоверное повышение относительного числа альвеолярных макрофагов и снижение доли ПЯЛ в БАС. Общее число клеток в 1 мл БАС снижалось до значений, выявленных в контрольной группе. При оценке абсолютного содержания клеточных элементов в 1 мл БАС не выявлено достоверных изменений после проведенного комплексного лечения. Наблюдали тенденцию к снижению абсолютного числа микроорганизмов на 100 клеток БАС. При лечении тиенамом в БАС больных МВ повышалось число альвеолярных макрофагов, содержащих в цитоплазме липидные гранулы, — содержание таких клеток составило в среднем 4,8% от общего числа макрофагальных элементов. В БАС появлялись апоптозно измененные ПЯЛ с базофильными округлыми образованиями, число которых достигало в некоторых клетках 8, единичные округлые базофильные образования встречались внеклеточно. Апоптозно измененные клетки были обнаружены также в цитоплазме альвеолярных макрофагов. Среди альвеолярных макрофагов выявлены клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Помимо этого в БАС в этой группе больных отмечали появление гигантских многоядерных клеток.

Полученные данные о клеточном составе бронхоальвеолярной лаважной жидкости у взрослых больных МВ свидетельствуют о высокой степени активности воспалительного процесса. Абсолютное число клеток в БАС больных МВ было повышено в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой, что связано прежде всего с повышенным абсолютным числом ПЯЛ. Число этих клеток при МВ оказывается увеличенным в 86 раз, однако в то же время наблюдается достоверное снижение абсолютного числа АМ, что свидетельствует об угнетении макрофагального звена местной защитной системы. Полученные данные по анализу клеточного состава БАС у больных МВ согласуются с проведенными ранее исследованиями [2,8], однако более выраженное повышение ПЯЛ в данном исследовании связано с тяжестью заболевания, обусловленной более старшим возрастом больных, а также с тем обстоятельством, что исследования лаважной жидкости проводили у больных в фазу обострения заболевания.

Результаты цитобактериоскопического исследования при МВ показали, что в качестве возбудителей инфекционного процесса имеет место микстинфекция.

При этом наиболее часто у больных МВ встречается синегнойная инфекция, что согласуется с данными *N.Hoiby et al.* [5].

Впервые в данной работе анализ клеточного состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости был использован для оценки эффективности проводимой комплексной терапии у взрослых больных МВ. Исследования БАС в динамике после проведенного комплекса лечебных мероприятий показали, что несмотря на активную терапию с применением антибактериальных средств, обладающих широким спектром действия, обнаружены лишь незначительные положительные тенденции в восстановлении клеточного состава. При цитобактериоскопическом исследовании не обнаружено достоверного снижения числа микроорганизмов после проведенного лечения, при этом не наблюдали изменения спектра выявляемых микроорганизмов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в проанализированных наблюдениях проводимая антибактериальная терапия была недостаточно эффективна. Согласно Европейским рекомендациям по оценке антибактериальной терапии [4], результаты цитобактериоскопического и микробиологического исследований следует трактовать как персистенцию микроорганизмов в бронхолегочном пространстве.

По данным цитологического исследования наибольшая эффективность в наших наблюдениях обнаружена при использовании в качестве антибактериального препарата тиенама. Об этом свидетельствуют снижение доли ПЯЛ в цитограмме БАЛ и повышение практически в три раза относительного числа альвеолярных макрофагов. В то же время необходимо отметить, что даже в этих наблюдениях доля полиморфно-ядерных нейтрофилов в БАЛ не уменьшалась до значений контрольной группы.

При лечении тиенамом, помимо изменения количественного содержания макрофагов в БАС, были обнаружены вакуолизированные альвеолярные макрофаги и макрофаги, содержащие большое число липидных гранул. По нашему мнению, появление таких форм альвеолярных макрофагов, возможно, связано с их участием в поддержании гомеостаза сурфактанта на поверхности альвеол [3]. Вторым возможным объяснением появления большого числа альвеолярных макрофагов, нагруженных включениями липидной природы, является возможность развития у взрослых больных МВ альвеолярного легочного протеиноза вследствие нарушения липидного обмена. Известно, что альвеолярный липопротеиноз может быть морфологическим признаком, сопутствующим различным вирусным и грибковым заболеваниям, пневмоцистным инвазиям и инфекциям широкого профиля. В связи с этим в последнее время высказывается мнение о том, что легочный альвеолярный протеиноз следует расценивать как неспецифическую реакцию на разнообразные повреждающие факторы [1]. В связи с резко выраженным нарушением мукоцилиарного клиренса бронхиального дерева при МВ эскалация макрофагов и обеспечение обмена липидов или сурфактанта оказывается нарушенной. Улучшение санации бронхоальвео-

лярного пространства после проведенной антибактериальной терапии в сочетании с лечебным БАЛ приводит к частичному восстановлению этой функции фагоцитов, что проявляется обнаружением таких клеток при исследовании БАС.

При исследовании БАЛ больных МВ после проведенной антибактериальной терапии тиенамом отмечали появление апоптозно измененных ПЯЛ. Было показано, что апоптоз является одним из механизмов контроля над процессом воспаления и повреждения ткани, связанным с удалением нейтрофилов из очага воспаления. В литературе имеются данные о том, что липополисахаридный компонент эндотоксина, а также некоторые медиаторы воспаления ингибируют концентрационно-зависимое развитие апоптоза ПЯЛ [6]. В связи с этим повышение числа апоптозно измененных ПЯЛ в БАЛ при лечении тиенамом, по-видимому, следует связывать с антибактериальным действием препарата. По нашему мнению, появление в БАС апоптозных тел и апоптозно измененных ПЯЛ можно расценивать как положительный эффект лечения. В то же время появление таких клеток, возможно, связано с токсическим действием антибактериального препарата.

Таким образом, проведенное цитологическое исследование позволило сделать вывод о том, что при адекватном подборе антибактериального препарата удастся снизить активность воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ. Появление в БАС активированных форм альвеолярных макрофагов и

апоптозно измененных нейтрофилов является свидетельством активизации местной клеточной защитной системы и, возможно, может служить критерием эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В.В., Эккерт Х. Электронно-микроскопическое изучение патогенеза экспериментальной масляной пневмонии // Бюл. exper. биол. — 1980. — № 3. — С.362—366.
2. Климанская Е.В., Овчинникова А.А., Федоров А.А. и др. Бронхиальный лаваж при легочной форме муковисцидоза у детей и подростков // Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. — Л., 1976. — С.122—123.
3. Филиппенко Л.Н. Участие легочных макрофагов в регуляции количества сурфактанта на поверхности альвеол // Бюл. exper. биол. — 1977. — № 12. — С.646—650.
4. European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products / Eds T.R. Beam, D.N. Gilbert, C.M. Kunin // Clinical Infectious Diseases. — 1993. — Suppl. — P.21—98.
5. Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O. Pathogenic mechanisms of chronic P.aeruginosa infection in CF patients // Antibiot. Chemother. — 1987. — Vol.39. — P.69—76.
6. Lee A., Whyte M.K., Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory process // J. Leukoc. Biol. — 1993. — Vol.54, № 4. — P.283—288.
7. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Ed. H.Klech, W.Pohl // Eur.Respir. J. — 1989. — Vol.2. — P.561—585.
8. Volkov I.K., Kapranov N.I. BAL in children with cystic fibrosis // Internatoinal Children Fibrosis Congress, 11-th. — Dublin, 1992. — P.447.

Поступила 22.06.96.

© АНАЕВ Э.Х., 1996

УДК 616.248—085—07:616.155.35—091

Э.Х.Анаев

ЭОЗИНОФИЛЫ И ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EOSINOPHILS AND THEIR MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES IN BRONCHIAL ASTHMA

Е.Н.Анаев

Summary

Blood and sputum eosinophil counts, levels of eosinophil cationic protein (ECP), serum IgE, forced expiratory volume in one second (FEV₁), morphometrical parameters of eosinophils were assessed in 20 consecutive patients with acute exacerbation of moderate atopic bronchial asthma characterized by initial blood and sputum eosinophilia. Before treatment blood eosinophil count ranged from 4.1 to 20.2×10⁸ cell/l; sputum eosinophil count — from 18 to 61% (60% of all sputum eosinophils were degranulated), the mean value of ECP concentration was 45.2±11.6 mkg/l; IgE level was 593.5±68.2 mU/ml and FEV₁ — 65.4±4.5% respectively. Morphometrical assessment revealed increased main parameters of eosinophils compared with that ones of healthy individuals. During exarcebation of asthma there was noted a strong correlation between eosinophil counts in blood and sputum ($r=0.89$; $p<0.05$), and also between levels of ECP and IgE ($r=0.70$; $p<0.05$). After treatment the improvement in general condition was