

фазы течения заболевания. Установлено, что глюкокортикоидные препараты — преднизолон и триамцинолон — в суточной дозе до 30 и 24 мг соответственно не вызывают у больных обследованной группы сколько-нибудь выраженного генотоксического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Засухина Г. Д., Сура В. В., Алехина Н. И. и др. Хромосомная нестабильность, связанная с нарушением процессов репликации и репарации синтеза ДНК, в клетках больных подагрической нефропатией // Генетика.— 1988.— Т. 24, № 6.— С. 1098—1104.
2. Ильинских Н. Н., Бочаров Е. Ф., Ильинских И. Н. Инфекционный мутагенез.— Новосибирск: Наука, 1984.
3. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н., Бочаров Е. Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет.— Новосибирск: Наука, 1986.
4. Ильинских Н. Н. Биологические факторы мутагенеза у человека // Генетика человека и патология.— Томск, 1989.— С. 68—69.
5. Керкис Ю. Я., Скорова С. В. Хромосомные нарушения в лейкоцитах у больных аллергией // Бюл. экспер. биол.— 1974.— № 3.— С. 101—103.
6. Линцов А. Е. Анализ цитогенетического действия иммуномодулирующей терапии у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1992.
7. Михельсон В. М. Дефекты репарации ДНК и хромосом при наследственных заболеваниях человека // Успехи соврем. генет.— 1979.— № 8.— С. 51—83.
8. Умянова Н. В., Москалева Е. Ю., Порошенко Г. Г. Участие процессов репарации ДНК в изменении частоты сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови при воспалительных заболеваниях // Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 12.— С. 743—745.
9. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
10. Чеботарев А. Н., Селезнева Т. Г., Платонова В. И. Модифицированный метод дифференциальной окраски сестринских хроматид // Бюл. экспер. биол.— 1978.— № 2.— С. 242—243.
11. Barrios L., Caballin M. R., Miro R. et al. Chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes from untreated Hodgkin's patients. A possible evidence for chromosome instability // Hum. Genet.— 1988.— Vol. 78, N 4.— P. 320—324.
12. Day P., Shalaby Z., Cohen M. M. et al. Effects of theophylline on chromosomal breakage and sister-chromatid exchange // Mutat. Res.— 1989.— Vol. 224, N 4.— P. 409—413.
13. Emerit I. Chromosomal instability in collagen disease // Z. Rheumatol.— 1980.— Bd. 39, N 3—4.— S. 84—90.
14. Ghosh R., Ghosh P. K. Sister chromatid exchanges in the lymphocytes of control women, pregnant women and women taking oral contraceptives: effects of cell culture temperature // Environ. Mol. Mutagenes.— 1988.— Vol. 12, N 2.— P. 179—183.
15. Topinka J., Binkova B., Sram R. J., Erin A. N. The influence of α -tocopherol and pyritinol on oxidative DNA damage and lipid peroxidation in human lymphocytes // Mutat. Res.— 1989.— Vol. 225, N 3.— P. 131—136.

«Поступила 05.05.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК [616.24-002.282+616.235-002]-092

Т. П. Сесь, И. В. Походзей, А. Г. Булычев, Е. А. Леонтьева

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATHOGENESIS OF CRYPTOGENIC FIBROSING ALVEOLITIS AND SARCOIDOSIS

T. P. Ses, I. V. Pochodsey, A. G. Bulychev, E. A. Leonteva

Summary

Immunological and biochemical parameters such as: Interleukin 1 and 2 (IL-1, IL-2), prostaglandin E and F2 α levels, subpopulations of T-lymphocytes, the activity of elastase and collagenase were studied in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis and pulmonary sarcoidosis.

It was found that the immunoreactivity of the patients is characterized by high levels of the IL-1 and IL-2 activity and the T-lymphocyte subpopulation disbalance. High levels of elastase and collagenase in bronchoalveolar fluid in these patients were detected.

Резюме

Иммунологические и биохимические параметры, такие как уровни интерлейкина 1 и 2 (IL-1, IL-2), простагландина E и F2 α , субпопуляции Т-лимфоцитов, активность эластазы и коллагеназы, исследовались у пациентов с криптогенным фиброзирующим альвеолитом и легочным саркоидозом.

Было найдено, что иммунореактивность данных пациентов характеризуется высокими уровнями IL-1 и IL-2 активности и дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов. Высокие уровни эластазы и коллагеназы были обнаружены в бронхоальвеолярной жидкости у этих пациентов.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) принадлежит к группе фиброзирующих альвеолитов, саркоидоз легких — к гранулематозам. Этиология этих заболеваний в настоящее время неизвестна. Гранулематозы и фиброзирующие альвеолиты относятся к группе диссеминированных заболеваний легких, характерной особенностью патогенеза которых является развитие в легочной ткани интерстициальных и/или фиброзных изменений.

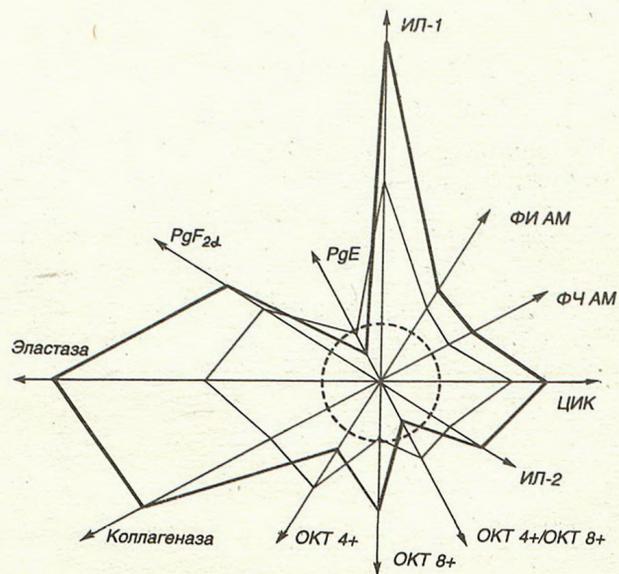
В последние годы показано, что в развитии ИФА ведущая роль принадлежит активированным альвеолярным макрофагам (АМ), синтезирующим хемотаксические факторы для нейтрофилов, мощный приток которых в легочную ткань сопровождается развитием деструктивных процессов [1, 3]. АМ у больных ИФА осуществляют в легких запуск иммунологических процессов, протекание которых сопровождается синтезом иммуноглобулинов и образованием иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы играют важную роль в развитии воспалительных ответов в легочной ткани больных ИФА [6].

В патогенезе саркоидоза легких ведущая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам-хелперам. Их активация альвеолярными макрофагами приводит к синтезу ими хемотаксических факторов для моноцитов, приток которых в легкие из периферической крови обеспечивает процесс гранулемообразования [2]. При длительном течении саркоидоза в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у больных отмечается нейтрофилез, причем деструктивные процессы в легочной ткани и в этом случае, так же как и у больных ИФА, завершаются интенсификацией процессов коллагенообразования и формированием пневмофиброза [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение различных этапов иммунологического процесса, протекающего непосредственно в легочной ткани больных саркоидозом легких и ИФА. Особое внимание при этом уделялось изучению активности ферментов АМ и нейтрофилов — эластазы и коллагеназы, которые, как известно, играют важную роль в осуществлении процессов деструкции соединительной ткани легких.

Исследования, позволяющие охарактеризовать некоторые особенности иммунологических и биохимических процессов, протекающих в легких у больных ИФА и саркоидозом, выполнены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Всего обследовано 39 больных ИФА и 48 больных саркоидозом легких, находившихся на лечении в отделении дифференциальной диагностики. Группу контроля составили 12 волонтеров, которым было выполнено исследование ЖБАЛ.

С целью характеристики функциональной активности АМ было выполнено исследование их поглотительной способности (Шмелев Е. И. и соавт., 1981), а также интенсивности синтеза интерлейкина-1 (Misel S. B., 1981). Субпопуля-



Показатели иммунореактивности у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и саркоидозом легких

На окружности расположены показатели в группе здоровых, на радиальных осях отложены показатели больных: толстая черта — больных ИФА, тонкая черта — больных саркоидозом, пунктир — здоровые.

ционный состав Т-лимфоцитов в ЖБАЛ больных саркоидозом легких и ИФА изучали с помощью метода моноклональных антител (Ledbetter J. A., 1981). Исследовали способность Т-лимфоцитов-хелперов к синтезу интерлейкина-2 (Crowska J. F., 1987). Содержание простагландинов группы E и $F_{2\alpha}$ определяли в ЖБАЛ больных с помощью Prostaglandin E-RIA Kit — Cambridge, USA и 3H -Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -RIA Kit — Budapest.

В клетках ЖБАЛ — альвеолярных макрофагах и нейтрофилах — определяли активность протеолитических ферментов — эластазы (Visser L. et al., 1972) и коллагеназы (Cawston J., 1981). В периферической крови определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов (Haskova V., 1977).

Оказалось, что фагоцитарная активность АМ у больных ИФА и саркоидозом легких достоверно повышена по сравнению с волонтерами ($p < 0,05$). Причем у больных ИФА активация поглотительной способности АМ выражена в значительно большей степени, чем у больных саркоидозом ($p < 0,01$). Так, фагоцитарное число, или процент фагоцитирующих клеток, (ФЧ) у больных ИФА составило $78,40 \pm 1,78 \%$, а фагоцитарный индекс, или среднее число частиц латекса, поглощенных одной клеткой, (ФИ) — $9,40 \pm 0,51$ усл. ед., в то время как у больных саркоидозом показатели фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов составили: ФЧ $60,20 \pm 2,28 \%$, ФИ $7,36 \pm 0,51$ усл. ед. при норме ФЧ $50,27 \pm 3,40 \%$, ФИ $5,40 \pm 0,37$ усл. ед. (рисунок).

Изучение способности АМ к синтезу интерлейкина-1 (ИЛ-1) выявило достоверное повышение величины этого параметра у больных ИФА и сар-

коидозом легких по сравнению с волонтерами ($p < 0,01$). Так, активность ИЛ-1 у больных ИФА составила $24,50 \pm 2,33$ усл. ед., а у больных саркоидозом легких $14,52 \pm 1,30$ усл. ед. при норме $4,40 \pm 0,32$ усл. ед.

Таким образом, у больных ИФА при обострении процесса была отмечена выраженная активация способности АМ к синтезу ИЛ-1 по сравнению с величиной этого параметра у здоровых, причем АМ больных ИФА являлись более активными продуцентами ИЛ-1, чем АМ больных саркоидозом легких.

Полученный факт согласуется с большей интенсивностью иммунологических процессов, протекающих в организме больных ИФА по сравнению с саркоидозом легких, что интегрально проявляется в достоверно более высоком ($p < 0,05$) уровне циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных ИФА ($235,88 \pm 32,18$ усл. ед.) по сравнению с величиной этого параметра у больных саркоидозом легких ($170,75 \pm 17,45$ усл. ед. при норме $87,90 \pm 4,10$ усл. ед.). При этом уровень ЦИК у больных ИФА и саркоидозом достоверно превышает норму ($p < 0,01$).

Субпопуляционный анализ Т-лимфоцитов, выполненный с помощью моноклональных антител, показал, что у больных ИФА и саркоидозом легких в ЖБАЛ наблюдается выраженный дисбаланс Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров. Так, у больных ИФА в ЖБАЛ отмечено повышение числа Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ8⁺ по сравнению с группой здоровых ($p < 0,01$), в то время как у больных саркоидозом легких в ЖБАЛ было достоверно повышено число Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ4⁺ ($p < 0,01$). Вследствие указанных различий в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов, а именно: увеличения числа Т-лимфоцитов-супрессоров у больных ИФА и повышения числа Т-лимфоцитов-хелперов у больных саркоидозом легких, субпопуляционный индекс, равный отношению ОКТ4⁺/ОКТ8⁺, у больных ИФА составил $1,48 \pm 0,08$ и был достоверно ниже нормы ($p < 0,01$), а у больных саркоидозом легких величина субпопуляционного индекса составила $3,11 \pm 0,21$ при норме $1,98 \pm 0,18$ ($p < 0,01$).

С целью характеристики интенсивности иммунологических реакций, протекающих в легочной ткани больных ИФА и саркоидозом, была изучена способность Т-лимфоцитов-хелперов к синтезу интерлейкина-2 (ИЛ-2). Оказалось, что у больных ИФА и саркоидозом легких уровень активности ИЛ-2 в ЖБАЛ повышен, его величина составила $11,70 \pm 0,65$ усл. ед. у больных ИФА ($p < 0,01$) и $8,22 \pm 0,69$ усл. ед. у больных саркоидозом ($p < 0,05$) по сравнению с величиной этого параметра у волонтеров ($6,30 \pm 0,70$ усл. ед.).

Таким образом, очевидно, что в легочной ткани у больных ИФА и саркоидозом протекают иммунологические процессы, связанные с активацией альвеолярных макрофагов и их способности к синтезу ИЛ-1, что, соответственно, приводит к акти-

вации Т-лимфоцитов-хелперов и синтезу ими ИЛ-2. Вместе с тем выраженный дисбаланс иммунокомпетентных клеток у этих больных, по-видимому, свидетельствует об определенных нарушениях в характере иммунорегуляции в зависимости от особенностей патологического процесса при ИФА и саркоидозе.

Различия также были отмечены и в содержании простагландинов в ЖБАЛ больных ИФА и саркоидозом. Оказалось, что у больных ИФА концентрация простагландинов группы Е в ЖБАЛ достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у больных саркоидозом легких. При этом важно отметить, что содержание простагландинов группы Е у больных ИФА ($0,26 \pm 0,001$ нг/мл) и у больных саркоидозом легких ($0,63 \pm 0,03$ нг/мл) по сравнению с величиной соответствующего параметра у здоровых ($0,88 \pm 0,01$ нг/мл) было достоверно снижено ($p < 0,01$). В то же время содержание простагландина F_{2α} как при ИФА, так и при саркоидозе было достоверно ($p < 0,01$) повышено и составляло $2,48 \pm 0,30$ нг/мл у больных ИФА и $1,98 \pm 0,2$ нг/мл у больных саркоидозом при норме $0,84 \pm 0,05$ нг/мл. Наблюдаемые различия в содержании простагландинов группы Е и F_{2α} в ЖБАЛ больных ИФА и саркоидозом легких, по-видимому, отражают особенности воспалительного ответа, развивающегося в легочной ткани таких больных.

Важным свойством нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в очаге поражения является синтез ими ферментов, участвующих в деструкции белков соединительнотканного каркаса легких — эластина и коллагена.

У больных ИФА и саркоидозом легких в ЖБАЛ обнаружено повышение активности протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы. Как показали наши исследования, в норме у волонтеров уровень активности этих ферментов невысок, и его величина составляет $0,50 \pm 0,03$ нмоль $\times 10^6$ кл/мл — для эластазы и $1,40 \pm 0,20$ имп $\cdot 10^6$ кл/мл — для коллагеназы. У больных ИФА уровень активности эластазы составил $5,19 \pm 0,66$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мл, что более чем в 10 раз превышает норму. Активность коллагеназы у больных ИФА была также достоверно ($p < 0,05$) выше нормы, ее величина составила $6,09 \pm 0,96$ имп $\cdot 10^6$ кл/мин.

У больных саркоидозом легких активность протеолитических ферментов в ЖБАЛ была также выше величины соответствующих параметров у здоровых лиц и составила соответственно $2,82 \pm 0,60$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин для эластазы ($p < 0,05$) и $2,79 \pm 0,16$ имп $\cdot 10^6$ кл/мин для коллагеназы ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание факт, что у больных ИФА уровень активности протеолитических ферментов в ЖБАЛ выше ($p < 0,05$), чем у больных саркоидозом легких, что коррелирует с клиническими наблюдениями более высокой активности деструктивных процессов в легочной ткани

больных ИФА.

В заключение следует указать на важную роль иммунологических процессов, протекающих непосредственно в легочной ткани больных ИФА и саркоидозом, в патогенезе этих заболеваний. Важно отметить, что конечной целью изучения иммунопатогенеза саркоидоза легких и идиопатического фиброзирующего альвеолита является поиск возможных путей для предотвращения каскада иммунологических и биохимических изменений, наблюдаемых в легочной ткани таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell D. A., Poulter L. W., du Bois R. M. Phenotypic analysis of BAL cells from patients with interstitial lung disease // *Thorax*.— 1986.— Vol. 41, N 6.—

P. 429—434.

2. Müller-Quernheim J., Pfeifer S., Strausz J. et al. Correlation of clinical and Immunological parameters of the Inflammatory Activity of pulmonary Sarcoidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol. 144, N 6.— P. 1322—1329.
3. Ozaki T., Hayashi H., Tani K. et al. Neutrophil chemotactic Factors in the respiratory Tract of Patients with Chronic Airway Diseases of Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Ibid.*— 1992.— Vol. 145, N 1.— P. 85—91.
4. Pohl W. R., Thompson A. B., Körn H. Serum procollagen III Peptid level in subjects with Sarcoidosis // *Ibid.*— N 2.— P. 413—417.
5. Thomas P. D., Hunninghake G. W. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis // *Ibid.*— 1987.— Vol. 135, N 3.— P. 747—760.
6. Turner-Warwick M., Haslam P. L. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis // *Ibid.*— N. 1.— P. 26—34.

Поступила 09.04.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-002-073.75

О. Л. Панасик, В. А. Картавова

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКИРОВАННОГО АБСЦЕССА ЛЕГКОГО

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE ROENGENOLOGIC CHARACTERISTICS OF BLOCKED PULMONARY ABSCESS

O. L. Panasik, V. A. Kartavova

Summary

Data of 12 patients with blocked pulmonary abscess cured in the reserch institute of pulmonology in the period from 1988 to 1992 were presented. Difficulties of the differential diagnostics of blocked pulmonary abscess and some features of its clinical roentgenological abd bronchological currence and of data of the morphological and hystological currence and of data of morphological and hystological studies were observed. The role of transbronchial puncture resulting in some cases in the abscess cavity drainage and in the patient relief was emphasized.

Резюме

В статье приводятся данные 12 больных, лечившихся во ВНИИ пульмонологии с 1988 по 1992 год по поводу заблокированного абсцесса легкого. Обращается внимание на трудности дифференциальной диагностики заблокированных абсцессов легкого, а также на некоторые особенности их клинко-рентгенобронхологической картины и данных морфологического и гистологического исследования. Подчеркивается роль чрезбронхиальной пункции, которая в некоторых случаях может привести к дренированию полости абсцесса и выздоровлению больного.

В рентгенологической картине острого абсцесса легкого принято различать три стадии развития: инфильтрация, распад и опорожнение гнойника [3, 7]. Каждая из перечисленных фаз имеет свою продолжительность. Последовательность их возникновения во многом зависит от состояния дренирующего бронха. Обычно фаза инфильтрации длится 5—10 дней, после чего возникает типичная картина полости с наличием жидкости (или без нее) в зоне затемнения без четких границ. При благоприятном течении опорожнение

гнойника через дренирующий бронх сопровождается постепенным уменьшением размеров полости и инфильтрации в окружающей легочной ткани. В ряде случаев стадия инфильтрации затягивается на неопределенное время и, несмотря на деструкцию в легочной ткани, полость абсцесса при рентгенологическом исследовании выявить не удается. Значительную роль при этом играет закупорка дренирующего бронха некротическими массами. Возникает рентгеновская картина заблокированного абсцесса.