

вацией ферментов антиоксидантной системы [6]. Выявленное нами увеличение содержания лимфоцитов в БАС при многократной гипоксической нагрузке может быть обусловлено гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани, регулирующей пролиферативные процессы в легких, вызванные гипоксическим повреждением [6]. Снижение в БАС крыс абсолютного количества клеточных элементов через сутки после однократной и после многократной гипоксической нагрузки является относительным. По-видимому, высокая адгезивная способность активированных гипоксией фагоцитов затрудняет их вымывание при проведении процедуры БАС.

Выводы

1. Однократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10 % O₂, увеличивает в БАС крыс Wistar процентное содержание нейтрофилов и эпителиальных клеток, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких.

2. Через сутки после однократного гипоксического воздействия изменения клеточного состава БАС у крыс Wistar сохраняются: остаются повышенными показатели содержания нейтрофилов и эпителия. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов легких нормализуются.

3. Через сутки после однократного и после многократного гипоксического воздействия выявлено снижение показателя цитоза БАС, что свя-

зано с высокой адгезивной способностью активированных фагоцитов.

4. Многократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10 % O₂, увеличивает в БАС крыс Wistar процентное содержание нейтрофилов, эпителия и лимфоцитов, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А. П., Лукомский Г. И., Романова Л. К. и др. // Сов. мед.— 1982.— № 7.— С. 8—14.
2. Александров О. В., Винницкая Р. С., Давыдов Э. Г., Стручков П. В. // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С. 96—99.
3. Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Нормобактериальная гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.— М.: Медицина, 1988.
4. Копьева Т. М., Макарова О. В., Михайлова Л. П. Иммунная система легких в норме и при хронических неспецифических заболеваниях // Арх. пат.— 1986.— № 3.— С. 86—89.
5. Миррахимов М. М. Бронхиальная астма и ее лечение гипобарической гипоксией.— Л.: Медицина, 1983.
6. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики.— М.: Медицина, 1973.
7. Blythe S., Ingham D., Esser B., Jank P. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol. 134.— P. 1246—1251.
8. Butcher E. C. // Am. J. Pathol.— 1990.— Vol. 136, N 1.— P. 3—11.
9. Nadziejko C. E., Lond A. V., Kikkawa X. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol. 140.— P. 743—748.
10. Schientti M. L., Sbarbati R., Scarlattini M. // Cardiovasc. Res.— 1989.— Vol. 23.— P. 76—80.

Поступила 31.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-002.282-092

В. В. Ерохин, Л. Н. Лепеха, Л. Е. Гедымин, Г. М. Николаева

ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

SPECIFIC FEATURES OF MACROPHAGEAL REACTION IN SOME GRANULOMATOUS LUNG DISEASES.

V. V. Erokhin, L. N. Lepekha, L. E. Gedymin, G. M. Nikolaeva.

Summary

Biopsy material and broncho-alveolar lavage from 146 patients with disseminated tuberculosis, 104 — with sarcoidosis and 36 patients with allergic alveolitis were used to assess heterogeneity of macrophageal elements and to reveal peculiarities of macrophageal reaction of the lungs taking into account the stage of disease. Data are of practical importance for differential diagnostics of histologically similar granulomatous lung diseases.

Резюме

На материале легочных биоптатов и бронхоальвеолярного лаважа, полученных от 146 больных диссеминированным туберкулезом, 104 больных саркоидозом, 36 больных экзогенным аллергическим альвеолитом, дана оценка гетерогенности макрофагальных элемен-

тов и выявлены особенности макрофагальной реакции легких с учетом стадии заболевания. Данные имеют практическое значение для дифференциальной диагностики близких по гистологической картине гранулематозных заболеваний легких.

Известно, что характер и особенности развития патологических изменений альвеолярной ткани при гранулематозных заболеваниях легких (ГЗЛ) в значительной степени зависят от активации эффекторных клеток воспалительного процесса — макрофагов [1, 3, 6]. Макрофагальная реакция при развитии ГЗЛ происходит как в результате непосредственного воздействия различных антигенов, так и опосредованно, медиаторами других клеточных элементов воспаления. Этим объясняется значительная морфофункциональная гетерогенность альвеолярных макрофагов (АМ), оценка которой может иметь определяющее значение для дифференциальной диагностики гранулематоза, установления стадии, степени активности патологического процесса в легких, прогноза заболевания.

Как показал опыт Центрального НИИ туберкулеза РАМН, большие возможности в этом плане представляет материал бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) — бронхоальвеолярный смыв (БАС), который позволяет получить популяцию макрофагов, вымываемых со значительной поверхности альвеол и отражающих все особенности макрофагальной реакции легких [5, 7].

Целью настоящего сообщения является оценка особенностей макрофагальной реакции легких, имеющих диагностическое значение при таких близких по гистологической картине ГЗЛ, как диссеминированный туберкулез, саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА).

С этой целью проанализирован материал биопсированной альвеолярной ткани и БАС от 146 больных диссеминированным туберкулезом, 104 больных саркоидозом и 36 больных ЭАА. Кусочки альвеолярной ткани изучили с помощью обычных гистологических методов и использовали главным образом для определения стадии гранулематозного заболевания.

БАЛ производили во время бронхоскопии, обычно до начала химиотерапии, из прилежащих к очагу поражения зон легкого [5]. У всех больных подсчитывали клеточную формулу БАС, определяли процентное содержание молодых и зрелых АМ [2].

Для электронно-микроскопического анализа клеточный осадок БАС фиксировали 30—40 минут 2,5 % раствором глутарового альдегида на 0,1 М кокадилатном буфере рН 7,2—7,4 и дофиксировали 40 минут 1 % OsO_4 . Материал промывали 50° спиртом, контрастировали 3 % спиртовым раствором уранил-ацетата, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и окиси пропилен, разбивали на кусочки и заключали в эпон-аралдит обычным способом. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца по Рейнальдцу и

просматривали в электронном микроскопе JEM 100 В.

Острая стадия (альвеолит). Гистологическая картина острой стадии ГЗЛ определяется нарушением проницаемости сосудистой системы, развитием отека экстрацеллюлярного матрикса альвеолярных перегородок, повышением числа лимфоцитов и молодых моноцитоподно-макрофагальных элементов в стенках и просветах альвеол. Однотипность морфологических изменений на этой стадии развития ГЗЛ делает ее наиболее затруднительной для дифференциальной диагностики заболевания. Вместе с тем уже при гистологическом изучении альвеолярной ткани обращает внимание гетерогенность макрофагальных элементов, имеющая свои особенности при различных ГЗЛ.

Так, при туберкулезе среди клеток, инфильтрирующих альвеолярные стенки, появляется много мелких АМ с базофильной цитоплазмой и гиперхромным ядром. При светооптическом исследовании мазков клеточного осадка лаважа содержание таких клеток достигало 40—45 % всех макрофагальных элементов.

Как показало электронно-микроскопическое исследование, базофильные АМ имеют плотное клеточное вещество цитоплазмы, в котором располагаются хорошо развитые каналцы грануляционной цитоплазматической сети и, особенно, пластинчатого комплекса. Последний, кроме того, содержит многочисленные вакуоли и везикулы (рис. 1, а). Эти клетки богаты мелкими лизосомоподобными включениями, тогда как фагосомы и фаголизосомы в них практически не выявляются. Макрофаги этого типа, очевидно, относятся к биосинтезирующим клеткам, наращивающим свой лизосомальный потенциал, необходимый для выполнения фагоцитарной функции [5, 7].

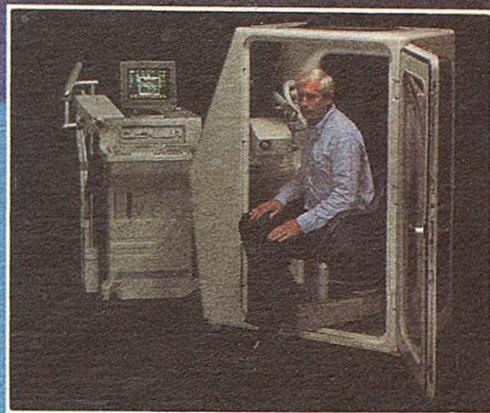
При саркоидозе и ЭАА число базофильных АМ не превышает 30 %. Молодые макрофаги чаще всего содержат слабо развитые внутриклеточные структуры, единичные лизосомные включения. Развитие макрофагальной реакции при ЭАА обычно сопровождается появлением в БАС значительного числа эозинофилов и тучных клеток (рис. 1, б).

Подострая стадия (гранулематоз). Эта стадия характеризуется уменьшением отека легочной ткани, усилением инфильтративно-пролиферативных процессов, дальнейшей активацией макрофагальной реакции, что приводит к формированию гранулематозных образований. Именно на этой стадии появляются выраженные отличительные признаки того или иного ГЗЛ, позволяющие уже на светооптическом уровне дифференцировать заболевание.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



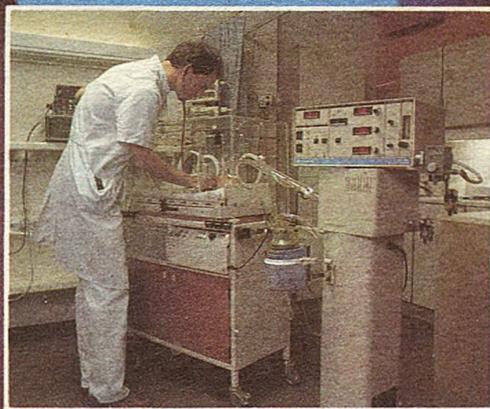
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию

 **SENSORMEDICS**

The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O. Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992, SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2
Тел: (095) 465-83-85; 465-83-58
Факс: (095) 465-83-85

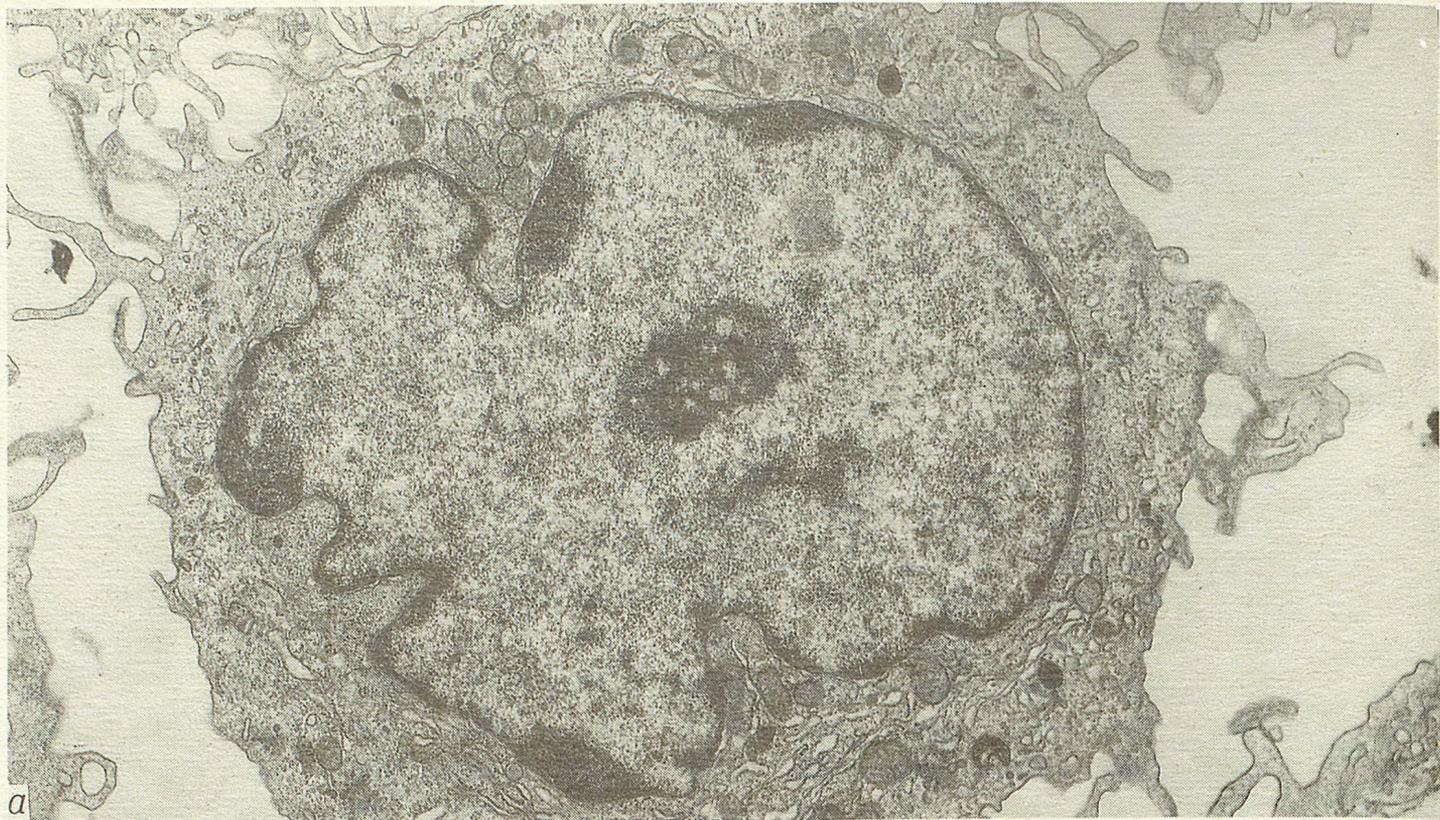
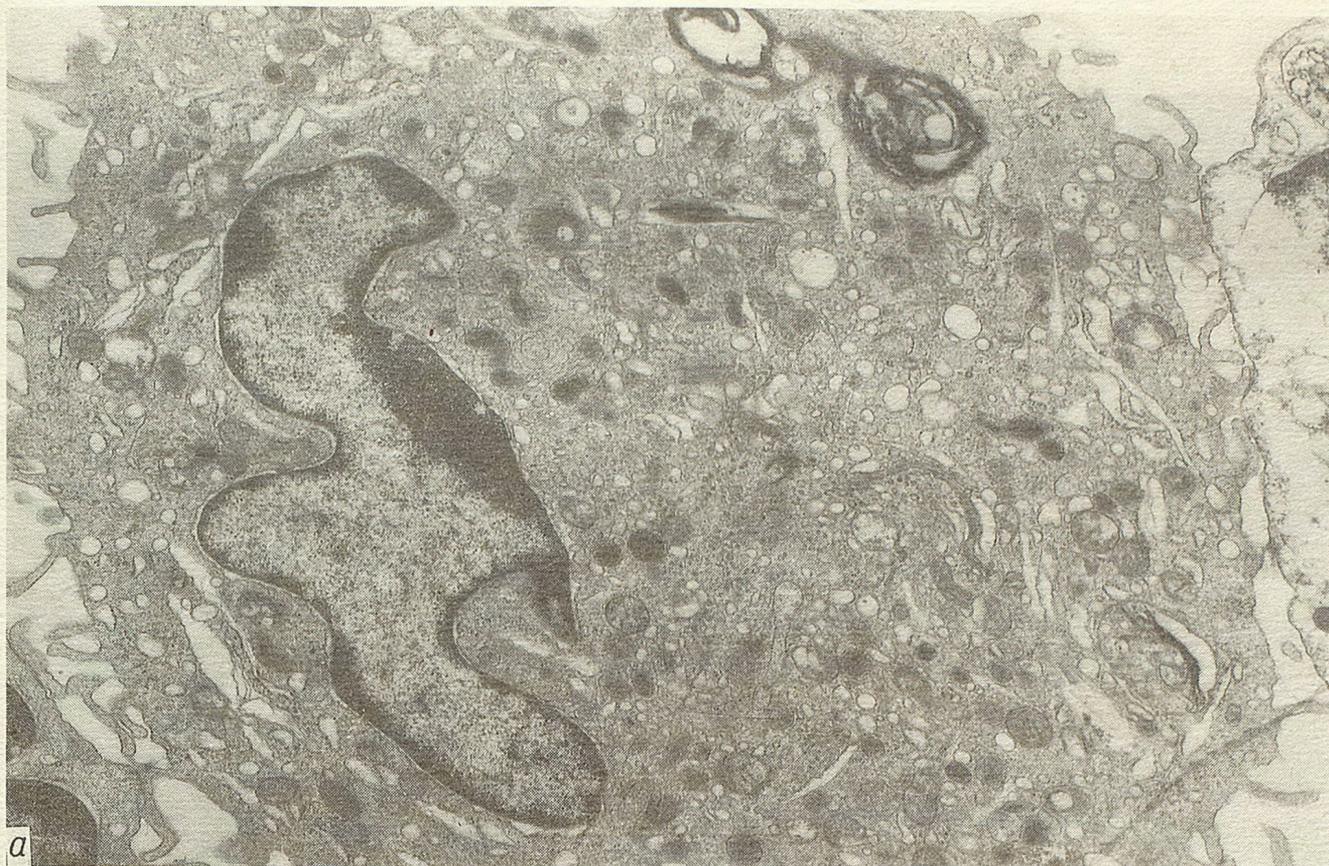
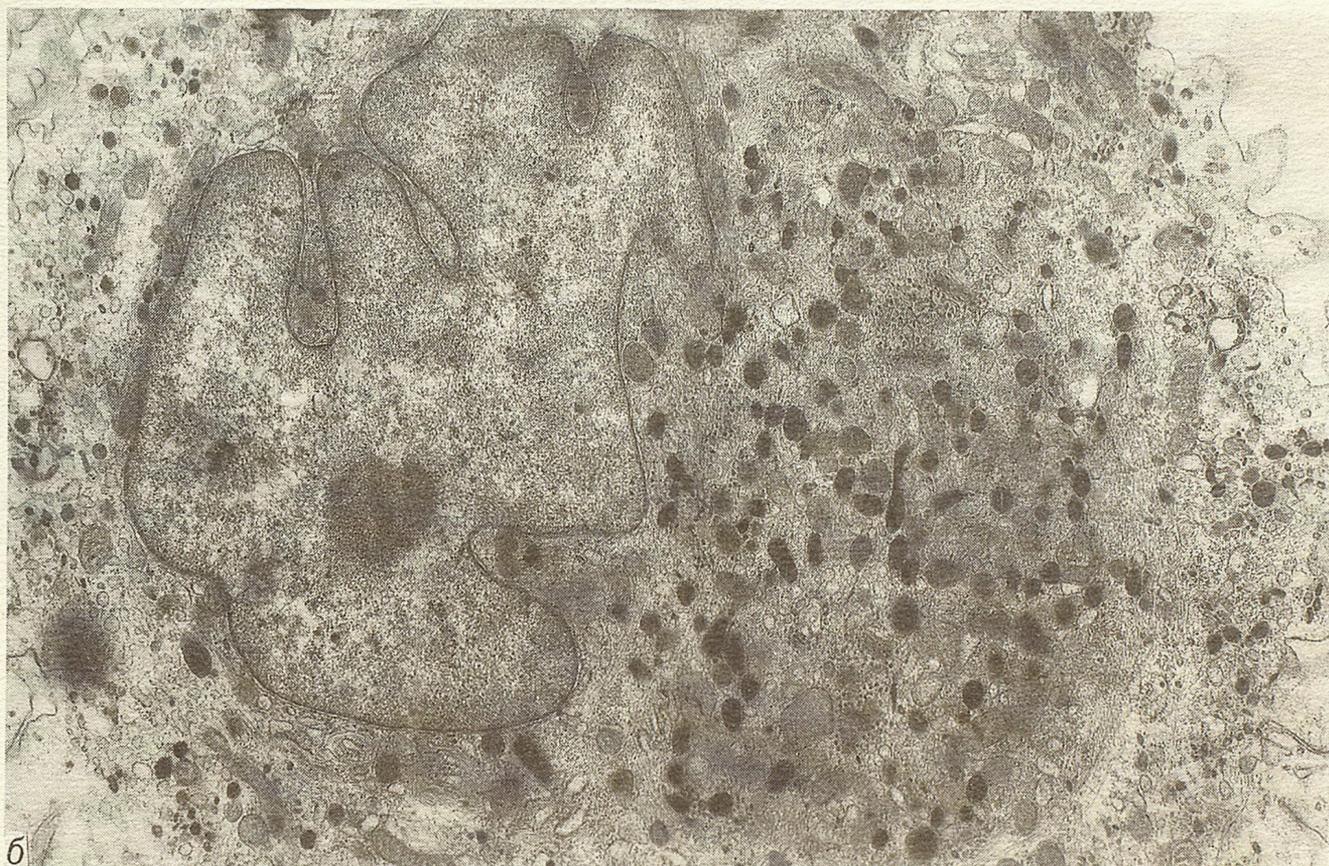


Рис. 1. Диагностические особенности клеточного состава БАС при ГЗЛ на стадии альвеолита:

а — биосинтезирующий макрофаг с развитой цитоплазматической сетью и небольшим числом первичных лизосом при диссеминированном туберкулезе ($\times 17\,800$), *б* — фрагмент эозинофила и тучная клетка с развитой ультраструктурой в стадии дегрануляции при ЭАА ($\times 16\,200$).



а



б

Рис. 2. Ультраструктурные особенности эпителиоидных клеток БАС при ГЗЛ на стадии гранулемы:
а — фрагмент эктоплазмы эпителиоидной клетки с большим числом вторичных лизосом и фагосом при диссеминированном туберкулезе ($\times 32\ 500$);
б — фрагмент эктоплазмы эпителиоидной клетки с многочисленными везикулами секреторного типа при саркоидозе ($\times 34\ 600$).

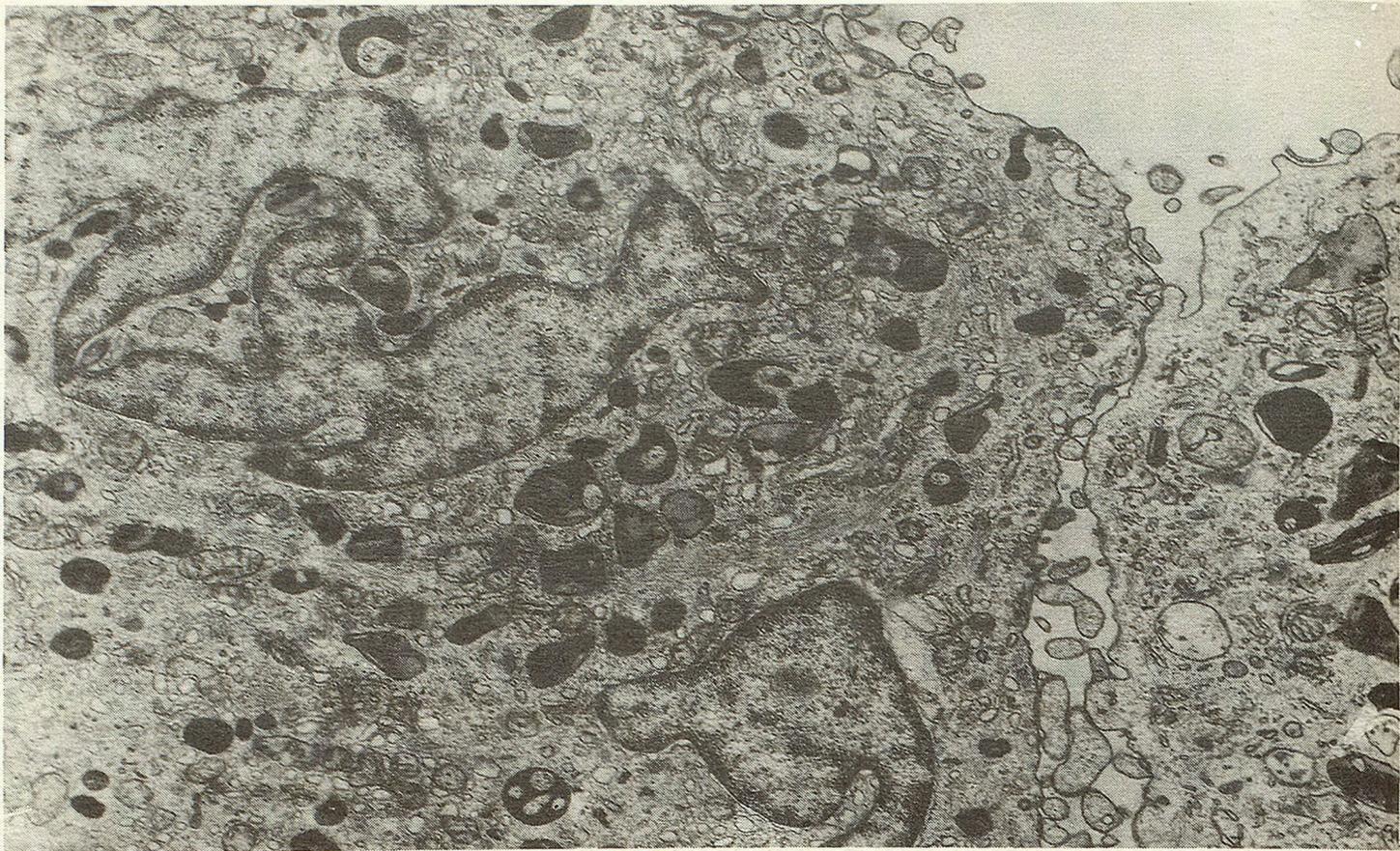


Рис. 3. Фрагмент цитоплазмы многоядерного макрофага с большим числом полиморфных включений в БАС при ЭАА на стадии фиброза ($\times 19\ 200$).

Так, при диссеминированном туберкулезе имеет место хорошо известная эпителиоидно-клеточная гранулема с центральным казеозом и лимфоидным валом по периферии. В материале БАЛ сохраняется высокое содержание биосинтезирующих АМ (до 40%), появляется значительное число зрелых одноядерных и многоядерных макрофагов и отдельные эпителиоидные клетки.

Зрелые макрофаги обычно крупных размеров, имеют умеренно развитые мембраны цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, но содержат значительное количество митохондрий, лизосомных включений и фагоцитарных вакуолей.

Фагоцитированный материал чаще всего имеет гомогенное электронно-плотное содержимое, определить природу которого не представляется возможным. В ряде случаев в цитоплазме АМ располагаются крупные фагосомы, включающие фрагменты разрушенных эритроцитов, нейтрофилов, материал легочного сурфактанта и клеточных мембран. Эпителиоидные клетки, наряду с мелкими лизосомоподобными включениями в околядерной цитоплазме, также содержат крупные вторичные лизосомы и фагосомы (рис. 2, а), что указывает на сохранение у них фагоцитарной активности.

У больных саркоидозом развитие в легких штампованной гранулемы с большим числом эпи-

телиоидных клеток сопровождается появлением в БАС АМ с хорошо развитой ультраструктурой цитоплазмы, но содержащих небольшое число фагоцитарных вакуолей. По периферии таких макрофагов выявляются микропиноцитозные вакуоли с электронно-прозрачным или осмиофильным содержанием. Часть этих структур находится в непосредственном контакте с плазмолеммой, что свидетельствует об активации в макрофагах секреторных процессов.

Эпителиоидные клетки выявляются в БАС чаще, чем при туберкулезе, почти не содержат фагоцитарных вакуолей (рис. 2, б). Структура поверхности, большое число микропиноцитозных везикул в эктоплазме указывают на преобладание у них секреторной функции, что не характерно для туберкулеза и ЭАА.

У больных ЭАА в составе гранулематозных образований выявляются зрелые АМ, а также эпителиоидоподобные и гигантские клетки. В ряде случаев гранулемы состоят преимущественно из крупных многоядерных макрофагов.

В клеточном осадке БАС выявляются главным образом зрелые одноядерные и многоядерные АМ с хорошо развитой ультраструктурой, свидетельствующей о преобладании в них фагоцитарных процессов. Типичные эпителиоидные клетки не определяются. Клетки, описанные при светоопти-

Совместное предприятие BALTIC AMADEUS
и фирма CUSTO MED (Германия)



BALTIC
AMADEUS



Компьютерная
диагностическая
система
для
исследования
функций внешнего
дыхания

Компактность, простота в обращении,
максимум удобств персоналу и
пациенту, надежность, пригодность
для массовых исследований и
контроля за результатами лечения,
большой набор определенных
показателей, исследования
дыхательного сопротивления методом
форсированных осцилляций - все это
делает систему CUSTO VIT
необходимой для каждого врача
пульмонолога.



CUSTO VIT

СОВМЕСТНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

Академийос 4, 2600 Вильнюс, Литва Тел. (0122) 359903, факс (0122) 359909 телекс 261145 BAMAD SU
телетайп 02 303368 БАЛТ

ческом исследовании как эпителиоидоподобные, очевидно, относятся к крупным макрофагам вытянутой формы, ультраструктурная организация которых напоминает гистиоциты или ретикулярные клетки стромы. В околядерной цитоплазме такие клетки содержат сильно развитые пучки микрофиламентов, тогда как другие внутриклеточные структуры развиты незначительно. Короткие каналцы цитоплазматической сети могут быть расширены, иногда значительно (вакуолизация цитоплазмы).

Характерной особенностью гранулематозной стадии ЭАА является выявление в БАС большого числа многоядерных гигантских клеток и их фрагментов. Они содержат умеренно развитые внутриклеточные структуры, несколько фагоцитарных вакуолей, в том числе крупных размеров. Крупные остаточные включения часто имеют слоистое строение и высокую электронную плотность, обусловленную, вероятно, отложениями солей кальция.

Хроническая стадия (фиброз). Гистологическая картина хронической стадии ГЗЛ характеризуется развитием фиброза на уровне альвеолярных перегородок, особенно сильно выраженного при ЭАА (фиброзирующий альвеолит). При диссеминированном туберкулезе заключительная стадия заболевания характеризуется фиброзом интерстиция с преимущественным поражением лимфатических путей и развитием на месте бывших гранул «звездчатых» рубчиков. При саркоидозе выявляются округлые гигантские рубчики, связанные со стенками микрососудов.

Цитологическая картина легких на этой стадии заболевания при рассмотренных ГЗЛ близка. В материале лаважа преобладают зрелые макрофаги с умеренно развитой ультраструктурой цитоплазмы без выраженных признаков функциональной направленности или фагоцитирующие. Последние обычны для больных туберкулезом и ЭАА. При саркоидозе легких и в заключительной стадии заболевания в БАС выявляются эпителиоидные клетки, что не характерно для других гранулематозов. В составе фагоцитарных вакуолей у больных ЭАА выявляются кристаллоидные образования (рис. 3), часто игловидной формы. В гигантских клетках эти образования могут достигать очень крупных размеров и выявляются

не только при электронно-микроскопическом, но и светооптическом исследовании. В гигантских макрофагах, кроме того, можно видеть тельца Шауманна различных размеров. Количество их может быть весьма значительным; в тельцах обнаруживаются отложения кальция и железа.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы, имеющие диагностическое значение для рассмотренных ГЗЛ:

1. При активном диссеминированном туберкулезе легких в БАС выявляется большое число (более 40 %) молодых биосинтезирующих макрофагов. Среди зрелых макрофагальных элементов преобладают АМ с выраженной фагоцитарной функцией. Эпителиоидные клетки встречаются реже, чем при саркоидозе, и наряду с признаками секрети имеют фагосомные вакуоли.

2. Для саркоидоза органов дыхания характерно преобладание в БАС зрелых макрофагов, эпителиоидных клеток с ультраструктурными признаками секрети.

3. Для ЭАА характерна выраженная макрофагальная реакция с преобладанием зрелых клеток с хорошо развитой ультраструктурой и макрофагов, по своей внутриклеточной организации напоминающих гистиоциты легочной ткани. Среди других клеточных элементов обращает внимание появление в БАС значительного числа эозинофилов и тучных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации / Хоменко А. Г., Филиппов В. П., Лебедев К. М. и др. — М., 1986.
2. Ерохин В. В., Филиппенко Л. Н., Машковцев Н. Ю. // Пробл. туб. — 1980. — № 11. — С. 54—60.
3. Николаева Г. М. // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких. — Барнаул, 1985. — С. 75—77.
4. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. — М.: Медицина, 1989.
5. Хоменко А. Г., Ерохин В. В., Николаева Г. М. и др. // Пробл. туб. — 1984. — № 1. — С. 34—38.
6. Хоменко А. Г. // Выявление и диагностика легочных диссеминаций. — Свердловск, 1990. — С. 4—5.
7. Филиппенко Л. Н., Каминская Г. О., Алиева Л. П. // Бюл. exper. биол. — 1988. — № 8. — С. 242—247.