

активности как при ХБ, так и при БЭБ сопровождались различной активностью нейтрофилов БАС в НСТ-тесте [7]. Это, видимо, связано с тем, что при БЭБ в нейтрофилах БАС угнетены основные метаболические процессы (цикл Кребса и гликолиз), в ходе которых вырабатывается АТФ, являющийся, согласно современным представлениям, важнейшим кофактором «респираторного взрыва» [12].

Выводы

1. Нейтрофилы БАС при ХБ и БЭБ характеризуются снижением активности ЛДГ на высоте обострения воспаления. Динамика показателей двигательной и поглотительной активности, а также уровня обмена Г-6-ФДГ в этих клетках при различной степени активности воспаления отсутствует.

2. Нейтрофилы БАС обладают функциональными особенностями при различных воспалительных заболеваниях. При ХБ обострение воспаления сопровождается достоверным увеличением активности СДГ и НАДФДГ нейтрофилов БАС, при БЭБ динамика активности этих ферментов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. И., Тимошенко В. Н., Протченко П. З., Головаченко А. Н. // Лаб. дело.— 1984.— № 4.— С. 198—200.
2. Булычев А. Г., Журавлев А. Г., Ивчик Г. В. // Пробл. туб.— 1984.— № 8.— С. 62—65.
3. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Макарова О. В. и др. // Там же.— 1989.— № 12.— С. 7—11.
4. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Дыханов И. И., Русаков М. А. // Лаб. дело.— 1991.— № 4.— С. 31—35.
5. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Воронина М. М. и др. // Всесоюзный съезд патологоанатомов, 7-й: Материалы.— Тбилиси, 1989.— С. 38—40.
6. Канашикова Т. А., Шепелевич А. А., Кленицкая Т. В., Аршавская Е. В. // Всесоюзный съезд иммунологов, 1-й: Тезисы докладов.— Владивосток, 1989.— Т. 1.— С. 59.
7. Копьева Т. Н., Грובה О. М., Воронина Л. М. и др. // Клин. мед.— 1991.— № 5.— С. 21—23.
8. Копьева Т. Н., Шашев Н. С., Грובה О. М. и др. // Арх. пат.— 1991.— № 7.— С. 83—88.
9. Лойд Э., Гассау Р., Шиблер Г. Гистохимия ферментов (лабораторные методы).— М.: Мир, 1982.
10. Чернушенко Е. Ф., Белянская Т. И., Кузнецова А. В. // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С. 433—435.
11. Хилько В. А., Усанов Е. И., Хлуновский А. И. // Там же.— 1985.— № 3.— С. 143—145.
12. Clark R. A. // J. Clin. Invest.— 1990.— Vol. 85, N 3.— P. 701—721.
13. Gonzales M. C., Diaz P., Galleguilles F. R. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 136, N 3.— P. 600—605.
14. Stockley R. A., Shaw J., Hill S. L., Burnett D. // Clin. Sci.— 1988.— Vol. 74, N 6.— P. 645—650.

Поступила 12.10.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-07:616.233-008.8-074+616.5-004.1-031.81-06

Г. А. Дюбанова, Л. Д. Сидорова, Е. А. Мовчан, М. Ф. Валентик,
М. Б. Кудрявцева

БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЛАВАЖ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Кафедра внутренних болезней для субординаторов Новосибирского медицинского института

BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE IN DIAGNOSTICS OF LUNG INJURIES DURING SYSTEMIC SCLERODERMA.

G. A. Dubanova, L. D. Sidorova, E. A. Movchan, M. F. Valentik, M. B. Kudryavtzeva.

Summary

In two groups of patients suffering from systemic scleroderma: 1st group (11 patients) without and 2nd group (7 patients) with the signs of lung damage, diagnostic broncho-alveolar lavage (BAL) was performed. Cell content and functional activity of alveolar macrophages (AM) from the BAL fluid were studied by means of spontaneous and induced NBT-test. According to cytogram data, 54,5 % of patients from the 1st group were suffering from «latent» alveolitis of neutrophil type. Spontaneous NBT-test parameters witnessed for the activated condition of AM with no significant difference in this parameter between patients with diagnosed alveolitis and those, having normal cytogram. Higher levels of cytolysis and neutrophilia of BAL fluid from patients of the 2nd group corresponded to more severe cases of fibrosing alveolitis (FA) accompanied by X-ray changes and decrease in pulmonary function parameters. There was no difference in common tendencies of NBT-test parameters between the two groups. More severe and generalized damage of skin was marked in all patients with high activity of FA.

В двух группах больных системной склеродермией (ССД) — без явной легочной патологии (I группа, 11 человек) и с поражением легких (II группа, 7 человек) проведен диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). В бронхоальвеолярных смывах (БАС) исследовалось клеточное содержимое и функциональная активность альвеолярных макрофагов (АМ) с помощью спонтанного (с) и индуцированного (и) НСТ — теста. У 54,5 % больных I группы по данным цитограммы БАС выявлен «латентный» альвеолит нейтрофильного типа. Показатели с. НСТ-теста ($64,1 \pm 4,76$ %) свидетельствовали об активизированном состоянии АМ, причем не обнаружено различия в данном показателе между больными с диагностированным альвеолитом и имеющими нормальную цитограмму. Более высокий общий цитоз и нейтрофилез БАС у больных II группы соответствовал более тяжелому течению фиброзирующего альвеолита (ФА), с рентгенологическими изменениями и снижением легочной функции. Общие тенденции в показателях НСТ-теста в группах отличий не имели. У всех больных с ФА высокой степени активности отмечалось более распространенное и тяжелое поражение кожи.

Фиброзирующий альвеолит (ФА) при системной склеродермии (ССД) встречается у 46—100 % больных и нередко определяет прогноз заболевания [3, 7, 9, 14, 17].

В повседневной практике ФА при ССД распознается, как правило, поздно, когда анатомические повреждения становятся распространенными и уже практически необратимыми. Применение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в клинике позволяет диагностировать начальные стадии альвеолита и изучать его патогенетические особенности. В патогенезе ФА ключевая роль отводится альвеолярным макрофагам (АМ). Механизм стимуляции АМ при ССД остается неясным, хотя предполагается участие в этом иммунных комплексов. Доказано, что активированные АМ освобождают в повышенных количествах фибронектин — хемоаттрактант для фибробластов, спонтанно секретируют ростовой фактор — белок, стимулирующий фибробласты к пролиферации, и секретируют хемотаксический фактор для привлечения нейтрофилов в альвеолярное пространство [5, 6, 12, 17]. В норме респираторные отделы легких содержат малое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), однако сосудистая сеть легких представляет собой большой резервуар ПМЯЛ. Так как просвет капилляров отделяется от просвета альвеол монослоем эндотелиальных и эпителиальных клеток, АМ, вырабатывая как ингибиторы миграции ПМЯЛ, так и хемотаксины, привлекающие их в альвеолярные пространства, регулируют движение ПМЯЛ в легких [16]. Нейтрофилам, выполняющим протеазы и оксиданты, отводят главную роль в разрушении легочной ткани. Поэтому увеличение относительного количества нейтрофилов в бронхоальвеолярных смывах (БАС) рассматривается как показатель активности ФА и один из факторов, определяющих прогноз легочной патологии.

БАЛ зарекомендовал себя как достаточно безопасный и информативный метод, позволяющий на основании цитологического исследования БАС судить о характере и степени активности

патологического процесса в легких при различных формах альвеолитов. Однако показания к применению БАЛ в ревматологической клинике разработаны недостаточно. Окончательно не установлено его диагностическое и прогностическое значение, а также влияние полученных результатов на построение общей тактики лечения.

Целью данной работы явилось изучение возможностей БАЛ в ранней (доклинической и до-рентгенологической) диагностике ФА при ССД и оценке активности интерстициального процесса в легких, в том числе под влиянием патогенетической терапии.

Исследования проведены у 20 больных ССД. Результаты обследования двух пациентов, у которых при фибробронхоскопии был выявлен вторичный гнойно-обструктивный бронхит, в данной работе не учитывались, т. к. заведомо искажали показатели активности собственно альвеолита. Из 18 обследованных больных было 14 женщин и 4 мужчины в возрасте 18—63 лет (средний возраст $39,8 \pm 10$ лет). Длительность заболевания до одного года отмечалась у 6 пациентов, от 1 до 5 лет — у 6, 6—10 лет — у 2, более 10 — у 4 пациентов и составила в среднем 6,2 года. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагноз ССД ставили с учетом клинико-лабораторных критериев, предложенных Н. Г. Гусевой (1975), и во всех случаях он расценивался как достоверный. Дополнительно использовалась классификация Е. С. Le Roy [11], в основу которой положено разделение больных ССД в зависимости от распространенности поражения кожи на две подгруппы. Больные с диффузным кожным склерозом по Le Roy имеют более высокий рост развития раннего и быстро прогрессирующего ФА в отличие от больных с ограниченным (дистальным) типом кожного склероза, при котором значительно позже отмечают появление признаков легочной гипертензии с наличием или без интерстициального поражения легких.

В зависимости от наличия или отсутствия явной легочной патологии, определявшейся на мо-

Клиническая характеристика больных ССД

№	Возраст/ пол	Продол- житель- ность болез- ни, годы	Синд- ром Рейно	Внелегочные поражения								СОЭ, мм/час	γ-гло- булины, %	РФ	Анти- тела к ДНК	β ₂ -микро- глобу- лины крови, мг/л
				Кожа		Пище- вод	Серд- це	Поч- ки	Сус- тавы	Мыш- цы	Нерв- ная си- стема					
				орган.	дифф.											
Первая группа																
1	45/ж	5	+	+	+	—	—	+	—	+	10	27	1/8	1/40	1,5	
2	40/ж	2	—	+	—	—	—	+	—	—	4	17	1/32	—	2,4	
3	32/ж	21	+	+	—	—	—	+	—	—	6	18	1/4	1/20	2,8	
4	63/м	10	+	+	—	—	—	+	+	+	4	16	1/4	—	2,8	
5	51/ж	11	—		+	—	—	+	+	—	39	20	1/32	1/20	4,4	
6	34/ж	1	+	+	—	+	—	+	+	—	7	22	1/8	1/20	—	
7	48/ж	1	+	+	—	—	—	—	—	—	5	18	1/8	1/20	—	
8	43/ж	3	+	+	+	+	—	+	—	—	23	24	1/4	—	4,2	
9	28/ж	2	+	+	+	—	—	+	—	+	6	23	1/8	—	7,0	
10	48/ж	10	+	+	+	—	—	+	—	—	5	19	1/16	1/40	4,6	
11	42/м	1	+	+	+	—	—	+	—	—	20	24	1/16	1/20	—	
Процент больных с от- клонением от нормы			81,8	36,3	63,6	45,4	18,1	—	90,9	27,2	27,2	27,2	45,4	20	—	50
Вторая группа																
1	33/ж	5	+	+	—	+	—	—	+	—	+	5	15	1/4	—	2,4
2	19/ж	1	+	—	+	+	+	—	+	—	—	4	24	1/16	1/20	4,6
3	25/ж	5	+	+	—	—	—	—	+	—	—	35	29	1/8	1/20	5,8
4	48/ж	17	+	+	—	—	—	—	+	—	—	11	24	1/16	—	4,8
5	44/м	3	+	—	+	—	+	—	+	+	+	4	16	1/8	—	2,4
6	18/м	3	+	—	+	—	+	—	+	—	—	9	23	1/16	—	—
7	56/ж	15	+	+	—	+	+	—	+	+	—	70	36	1/8	—	11
Процент больных с откло- нением от нормы			100	57,1	42,8	42,8	57,1	—	100	28,5	28,5	28,5	71,4	—	—	66,0

мент обследования, больные разделены на две группы. 1-ю группу составили 11 пациентов без клинических проявлений и анамнестических указаний на заболевания легких, с нормальными рентгенограммами и показателями функции внешнего дыхания. Согласно классификации E. C. Le Roy, у 7 больных отмечалось диффузное, а у 4 — ограниченное поражение кожи. К началу обследования лечение кортикостероидами в дозе 15—30 мг/сут в течение 5—36 месяцев проводилось 3 пациентам.

Во 2-ю группу вошли 7 человек с исходно определявшимися клинко-функциональными и рентгенологическими признаками вовлечения легких в патологический процесс. Пять пациентов жаловались на умеренную одышку инспираторного типа при ходьбе, у 2 одышка была выраженной при минимальном физическом напряжении. Малопродуктивный кашель отмечался у 3 больных. Двусторонняя крепитация на фоне ослабленного дыхания выслушивалась у 4 пациентов. На рентгенограммах грудной клетки у 5 из 7 больных отмечалось усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента: в базальных отделах — у 3, диффузное — у 2 пациентов. Рестриктивные нарушения функции

внешнего дыхания определялись у 6 пациентов. В 2 случаях изменения были легкими, в одном — умеренными и в 3 — тяжелыми. В среднем жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила $53,3 \pm 15,6\%$ от должной. У 3 пациентов выявлен диффузный, у 4 — ограниченный кожный склероз.

Активность заболевания в целом оценивалась по уровню СОЭ, γ-глобулинов, β₂-микроглобулина крови, наличию ревматоидного фактора (РФ), титру антител к ДНК и оказалась повышенной до I—II степени у 63,7% больных 1-й группы и у 71,5% — во 2-й группе.

Диагностический БАЛ выполняли во время трансназальной фибробронхоскопии под местной анестезией с помощью бронхофиброскопа ВФ—В2 фирмы «Олимпас» (Япония). Дистальный конец бронхофиброскопа устанавливали в устье субсегментарного бронха средней доли справа. Через канал бронхофиброскопа проводили пятикратную инстилляцию 20 мл изотонического раствора хлорида натрия с последующей аспирацией в силиконизированные флаконы. Для исследования использовали вторую и последующие порции БАС. Полученную жидкость фильтровали и центрифугировали в течение 5 мин со скоростью

Показатели цитограммы и НСТ-теста с АМ БАС у больных ССД ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Общий цитоз, $\cdot 10^6/\text{мл}$	Содержание клеток, %			с. НСТ-тест с АМ, %	и. НСТ-тест с АМ, %	ИС
		АМ	Нейтрофилы	Лимфоциты			
Контрольная группа	$0,17 \pm 0,03$	$91,1 \pm 1,3$	$1,0 \pm 0,53$	$8,1 \pm 1,0$	$52,3 \pm 2,32$	$76,7 \pm 3,1$	$1,46 \pm 0,12$
1-я группа больных ССД	$0,32 \pm 0,12^*$	$90,0 \pm 2,33$	$4,8 \pm 1,89^*$	$4,45 \pm 0,76^*$	$64,1 \pm 4,76^*$	$68,5 \pm 3,0$	$1,08 \pm 0,05$
2-я группа больных ССД	$0,48 \pm 0,058^*$	$78,3 \pm 7,1$	$19,3 \pm 7,1^*$	$4,25 \pm 0,89^*$	$66,1 \pm 6,8$	$71,3 \pm 3,75$	$1,04 \pm 0,06$

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

1500 об/мин. Мазки, изготовленные из осадка, окрашивали гематоксилином и эозином и по Романовскому—Гимзе. Для определения соотношения клеточных элементов подсчитывали 500 и более клеток. С трипановым синим оценивали жизнеспособность АМ, их функциональную активность определяли с помощью НСТ-теста: спонтанного (без стимуляции — с. НСТ) и индуцированного (после стимуляции продигиозаном — и.НСТ) по В. Н. Park в модификации Д. Н. Маянского [4, 13]. Контрольную группу составили 5 здоровых добровольцев. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи непараметрического метода — Манна-Уитни U-теста.

У всех больных во время фибробронхоскопии визуально определялась нормальная бронхологическая картина, посевы БАС были отрицательными. Для определения степени активности альвеолита по данным цитограммы БАС мы использовали опыт применения БАЛ в оценке активности идиопатического ФА [1, 2]. В 1-й группе больных общий цитоз составил $0,32 \pm 0,12 \cdot 10^6/\text{мл}$ и достоверно превышал показатели в контрольной группе (табл. 2). Цитологическое исследование в целом по группе выявило увеличение относительного количества нейтрофилов

($4,8 \pm 1,8 \%$) и снижение процентного содержания лимфоцитов ($4,45 \pm 0,76 \%$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У 5 пациентов цитограмма оказалась нормальной (рис. 1), у 6 — повышенное содержание нейтрофилов в БАС позволило диагностировать субклиническое альвеолярное воспаление — «латентный» альвеолит. У 5 из 6 больных количество нейтрофилов в БАС составило менее 6 %, что соответствовало минимальной степени активности иммунного воспаления в альвеолах и только у одного больного относительное число нейтрофилов превысило 20 % и указывало на высокую активность патологического процесса в респираторных отделах легких.

Во 2-й группе больных общее количество клеток в 1 мл БАС ($0,48 \pm 0,058 \cdot 10^6/\text{мл}$) не только достоверно отличалось от нормы, но и было выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Относительное количество нейтрофилов составило $19,3 \pm 7,1 \%$, что значительно превышало данный показатель в 1-й группе ($p < 0,05$). Достоверных различий в других клеточных составляющих БАС между группами не получено. Признаки активного альвеолита выявлены у 6 из 7 представителей 2-й группы, причем у 4 активность оказалась очень высокой, с содержанием нейтрофилов в БАС более 20 %. У двух больных ко-

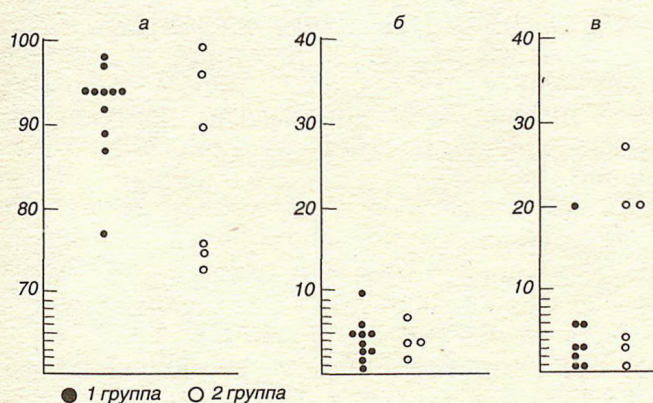


Рис. 1. Содержание клеток в БАС у больных ССД:

а — макрофагов; б — лимфоцитов; в — нейтрофилов.

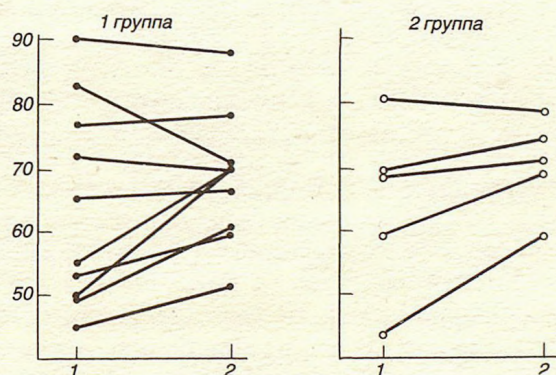


Рис. 2. Показатели НСТ-теста у больных ССД.

1 — до стимуляции продигиозаном; 2 — после стимуляции.

личество нейтрофилов менее 6 % свидетельствовало о низкой активности легочного процесса. В одном случае цитограмма оказалась нормальной при выраженных рестриктивных нарушениях функции легких (ЖЕЛ 46 % от должной), что расценено как «неактивный» легочный фиброз. Таким образом, более высокий общий цитоз и нейтрофилез в БАС соответствовали более тяжелому течению ФА с явными рентгенологическими изменениями и снижением легочной функции. Не было отмечено достоверной разницы в возрастном составе, продолжительности болезни между группами, но в 1-й группе значительно чаще выявлялось проксимальное поражение кожи, т. е. диффузные кожные изменения являлись своеобразным маркером латентного течения ФА.

Показатели с. НСТ-теста в 1-й группе ($64,1 \pm 4,76$ %; рис. 2) свидетельствовали об активизированном состоянии АМ ($p < 0,05$), причем не обнаружено различия в данном показателе между больными в 1-й группе с диагностированным альвеолитом ($63,5 \pm 5,95$ %) и имеющими нормальную цитограмму ($64,87 \pm 7,85$ %; $p > 0,05$).

Во 2-й группе в целом значение с.НСТ-теста было более высоким ($66,1 \pm 6,8$ %), но сопоставимы с контролем. Обращал на себя внимание низкий показатель с.НСТ-теста (44,2 %) у одной больной. В данном случае не исключалось влияние кортикостероидов на функциональную способность АМ, т. к. сроки применения преднизолона у данной больной были самыми длительными. Таким образом, общие тенденции не отличались от 1-й группы.

В то же время определялось снижение ответа АМ на дополнительную стимуляцию: и.НСТ-тест в обеих группах достоверно не отличался от нормы ($68,5 \pm 3,0$ и $71,3 \pm 3,75$ %). О напряжении процессов клеточного метаболизма и истощении потенциальных возможностей АМ также свидетельствовал индекс стимуляции (ИС) в НСТ-тесте, который в обеих группах был близок к 1,0 (1,08 и 1,04 соответственно).

Повторный БАЛ через 6—14 месяцев проведен 6 больным ССД, у которых ФА был одним из ведущих висцеритов. В 3 случаях мы наблюдали положительную динамику в течении заболевания. У одной больной в результате лечения преднизолоном (60 мг/сут — 1 месяц, затем поддерживающие дозы до 10 мг/сут) исчезла лихорадка, проявления суставного и миастенического синдромов, уменьшилась одышка, ЖЕЛ увеличилась с 60 до 70 % от должной, нормализовались СОЭ, уровень γ -глобулинов. Однако снижение количества нейтрофилов в БАС с 20 до 9 % и незначительное уменьшение с.НСТ-теста (с 68 до 60 %) отражало сохраняющуюся умеренную активность ФА и недостаточное влияние терапии на патологический процесс в легких. У двух пациентов клинический эффект был достигнут на прием D-пенициллина (750 мг/сут — выс-

шая доза, 500 мг/сут — поддерживающая) с малыми дозами кортикостероидов и выражался в уменьшении индурации кожи, проявлений синдрома Рейно, исчезновении артралгий, увеличении объема движений в суставах, нормализации СОЭ и других острофазовых тестов. В одном случае снижение количества нейтрофилов в БАС с 20 до 3 % вкупе с нормализацией с.НСТ-теста позволяло судить о достаточно эффективном лечении и достижении низкой активности ФА. При этом ЖЕЛ возросла почти вдвое (с 26 до 50 % от должной). В другом случае небольшое снижение относительного количества нейтрофилов в БАС с 20 до 12 %, показателя с.НСТ-теста с 83 до 74 % и незначительный рост ИС в НСТ-тесте с 0,85 до 1,0 указывали на достаточно высокую активность ФА, несмотря на «благополучие» общепринятых показателей, оценивающих степень активности ССД. Нарушений функциональной способности легких у данного больного не определялось.

Отрицательную динамику как со стороны легочного процесса, так и других проявлений ССД мы отметили у трех пациентов. Все больные получали кортикостероиды в малых и средних дозах. Повторный БАЛ выявил повышение относительного количества нейтрофилов в БАС (до 6—18 %), с. НСТ-теста до 72—84 %, тогда как рутинные лабораторные тесты отражали только минимальную активность ССД. То, что во всех трех случаях рост степени активности ФА не сопровождался немедленным ухудшением функции внешнего дыхания, подтверждает отсутствие четкой корреляции между ними и соответствует литературным данным [9, 18].

Ранее предполагалось, что интерстициальное поражение легких при ССД первично формируется как «чистый фиброз», без значительного воспалительного компонента. Работы последнего десятилетия изменили эти представления. Ряд исследователей, используя технические приемы БАЛ и возможность прижизненного изучения клеточного содержимого альвеол, доказали наличие воспаления в респираторных отделах легких при ССД [8—10, 12, 15]. Терапия, принятая в стадии активного воспаления, позволяет надеяться на более успешные результаты. Это определяет необходимость точной оценки характера патологических процессов, протекающих в легких при ССД. Наиболее благоприятными в плане лечения считаются ранние стадии альвеолита, предшествующие легочному фиброзу [12, 15]. Однако общепринятые методы исследования — клинко-рентгенологические и функциональные, как правило, не позволяют диагностировать начальные стадии ФА.

Мы использовали БАЛ у 11 больных ССД без признаков поражения легких по общепринятым диагностическим тестам. У 6 (54,5 %) пациентов по данным цитограммы БАС выявлено субклиническое альвеолярное воспаление, у пяти

из них минимальной и у одного — высокой степени активности. Среди больных с диагностированным латентным альвеолитом у пяти было подострое течение ССД I—II степени активности, у одного — хроническое течение II степени активности. У всех пациентов отмечался проксимальный тип поражения кожи. Однако у больного с высоко активным ФА индукция кожи была наиболее интенсивной и захватывала практически все туловище по типу панциря.

У всех больных с нормальной цитограммой БАС отмечалось хроническое течение ССД, минимальная активность заболевания определялась у 2 пациентов, у 3 — отсутствовала. У 4 больных поражение кожи было ограниченным, у одного — диффузным. Через год наблюдения за больными с нормальными цитологическими показателями БАС снижение функции легких (ЖЕЛ — до 75 % от должной) произошло только у пациентки с диффузным кожным склерозом. Повторный БАЛ подтвердил наличие ФА (нейтрофилез БАС — 6 %).

Во 2-й группе больных ССД с помощью БАЛ мы оценивали активность легочного процесса. У 4 пациентов из 7 она оказалась высокой, у 2 — минимальной. У одной больной нормальная цитограмма при функциональных и рентгенологических изменениях трактовалась как показатель «неактивного» легочного фиброза. Значительный нейтрофилез в цитограмме БАС получен у 3 больных с подострым течением ССД и одной больной с хроническим течением заболевания в стадии выраженного обострения.

Все больные с ФА высокой степени активности в наших наблюдениях имели более распространенное и тяжелое поражение кожи, что, по-видимому, можно расценивать как фактор риска развития легочного фиброза при ССД. Показателем высокой активности ФА следует считать повышение содержания нейтрофилов в БАС более 10—20 %, а высокий нейтрофилез в БАС при повторных исследованиях — плохим прогностическим признаком [2]. Сохраняющаяся или нарастающая интенсивность альвеолита отражает недостаточное влияние терапии на легочный процесс и может предсказывать последующее ухудшение функции легких, а также и течения ССД в целом. Несмотря на более частую гипергаммаглобулинемию во 2-й группе обследованных, мы не выявили четкой корреляции между нейтрофилезом БАС и большинством иммунологических или острофазовых показателей при ССД. По данным G. Konig et al. [10] БАС также является лучшим индикатором активности при коллагенозах.

По нашим данным, у 5 из 18 больных активность ФА согласно цитологическому исследованию БАС оказалась высокой и потребовала коррекции проводимой патогенетической терапии. Отмечен недостаточный эффект кортикостероидов

на количественное содержание нейтрофилов в БАС, что согласуется с данными других авторов [15, 17, 18]. Нам представляется более целесообразным сочетание D-пенициллина с небольшими дозами кортикостероидов.

Об активизированном состоянии АМ в нашей работе свидетельствовало повышение с.НСТ-теста в обеих группах больных ССД. Причем нами не было отмечено достоверного различия в показателях с.НСТ-теста между больными с нормальной цитограммой БАС и с диагностированным латентным альвеолитом в 1-й группе. Спонтанное образование АМ супероксиданиона у больных ССД без поражения легких, отражающее активированное состояние АМ, отмечено и другими авторами [16, 19]. Требуется дальнейшее наблюдение, чтобы определить, являются ли эти изменения показателями степени риска для развития легочного фиброза. Мы отметили тенденцию к снижению показателей НСТ-теста у больных с положительным эффектом на лечение и, наоборот, их рост у больных с отрицательной динамикой заболевания. Не исключено, что нормализация как цитограммы БАС, так и показателей функциональной активности АМ указывает на более стойкую ремиссию альвеолита и сохранение повышенных значений с.НСТ-теста при нормализации клеточного содержимого БАС отражает возможность дальнейшего прогрессирования легочного фиброза. Отсутствие прироста активности клеток на дополнительную стимуляцию, являющегося показателем недостаточной способности АМ к завершению фагоцитозу, по-видимому, можно рассматривать как одну из причин частых бронхолегочных инфекционных осложнений у больных ССД.

Таким образом, БАЛ позволяет выявлять наиболее ранние, доклинические и дорентгенологические, стадии поражения легких при ССД и прогнозировать течение заболевания. Изучение клеточного содержимого БАС дает возможность оценить активность ФА при ССД и следить за эффективностью проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А., Паламарчук Г. Ф., Ивчик Т. В., Журавлев А. В. // Тер. арх.— 1981.— № 5.— С. 102—104.
2. Герасин В. А., Журавлев А. В., Новикова Л. Н., Паламарчук Г. Ф. // Там же.— 1988.— № 10.— С. 129—132.
3. Гусева Н. Г. Системная склеродермия.— М., 1975.
4. Маянский Д. Н., Сидорова Л. Д., Цырендоржиев Д. Д. и др. // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР.— 1986.— № 6.— С. 42—47.
5. Походзей И. В., Сесь Т. П. // Тер. арх.— 1988.— № 10.— С. 129—132.
6. Crystal R. G., Gaded J. E., Ferrans V. J. // Am. J. Med.— 1981.— Vol. 70.— P. 542—568.
7. Hunninghake J. W. // Am. Rev. Resp. Dis.— 1979.— Vol. 119.— P. 471—503.
8. Kallenberg C. G. M., Jansen H. M., Elema D. // Chest.— 1984.— Vol. 86.— P. 489—492.
9. Konig G., Luderschmid C., Hammer C. et al. // Ibid.—

- Vol. 85.— P. 318—324.
10. *Konig G., Behr J.* // Atemwegs Lungehkr.— 1989.— Bd. 15, N 11.— S. 605—609.
 11. *Le Roy E. C., Black C. M., Fleischmajer R. et al.* // J. Rheum.— 1988.— Vol. 15.— P. 202—205.
 12. *Miller K. C., Smith E. A., Kinsella M. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1990.— Vol. 141.— P. 301—306.
 13. *Park B. H.* // Lancet.— 1968.— Vol. 2.— P. 532—534.
 14. *Pistelli R., Maini C. Z., Fuso Z. et al.* // Respiration.— 1987.— Vol. 51.— P. 296—306.
 15. *Rossi G. A., Bitterman P. B., Rennard S. J. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 612—617.
 16. *Sibille Y., Reynold H. Y.* // Ibid.— 1990.— Vol. 141.— P. 471—501.
 17. *Silver R. M., Matcalf J. F., Stanley J. H. et al.* // Arthr. Rheum.— 1984.— Vol. 127.— P. 1254—1262.
 18. *Wallaert B., Hatron P. Y., Grosbois J. M. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1986.— Vol. 133.— P. 574—580.
 19. *Wallaert B., Bart F., Aerts C. et al.* // Thorax.— 1988.— Vol. 43.— P. 24—30.

Поступила 02.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-07:616.233-008.8-07

*Л. К. Романова, Е. Ю. Москалева, С. И. Овчаренко, Т. Б. Младковская,
Г. П. Ильин*

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лаборатория пульмонологии НИИ морфологии человека РАМН; лаборатория иммунологии Всероссийского научного центра молекулярной диагностики и лечения, г. Москва

IMMUNOREGULATORY AND CYTOTOXIC PROPERTIES OF BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE DURING ASTHMA EXACERBATIONS.

L. K. Romanova, E. Yu. Moskaleva, S. I. Ovcharenko, T. B. Mladkovskaya, G. P. Iljin.

Summary

Cytotoxic activity of cell free fraction (CFF) of the broncho-alveolar lavage (BAL) according to its ability to lyse the cells from the monocytoid human blast cell line J96 was assessed in 8 asthmatics and 4 normals. Immunoregulatory properties of CFF were assessed according to its influence on spontaneous and konkanavaline A induced proliferation of peripheral human blood lymphocytes, cultivated in the presence of ³H-thymidine. As a rule during «normal» stage CFF has no cytotoxic and mitogenic activity, and very slightly inhibits mitogenic response of lymphocytes stimulated by konkanavaline in vitro. During the state of bronchial asthma CF of BAL presents high cytotoxic activity, which is not followed by appearance or rise in level of tumor necrotizing factor α . Immunoregulatory properties of BAL CFF are changing during asthma exacerbations: There appear some factors capable of inhibiting the spontaneous proliferation of peripheral human blood lymphocytes and strengthen their response to mitogens in comparison with the «normal» BAL CFF.

Резюме

У 8 больных бронхиальной астмой и 4 лиц без легочной патологии определяли цитотоксическую активность бесклеточной фракции (БФ) бронхоальвеолярных смывов (БАС) по её способности лизировать клетки моноцитоидной линии опухолевых клеток человека J 96. Иммунорегуляторные свойства БФ оценивали по её влиянию на спонтанную и индуцированную конканавалином А пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека, культивируемых в присутствии ³Н-тимидина. В «норме» БФ смыва, как правило, не обладает цитотоксической и митогенной активностью, а также незначительно ингибирует индуцируемый конканавалином митогенный ответ лимфоцитов in vitro. При бронхиальной астме БФ БАС обладает высокой цитотоксической активностью, которая не сопровождается появлением или повышением концентрации фактора некроза опухоли α . Иммунорегуляторные свойства БФ БАС во время обострения бронхиальной астмы изменяются: в ней появляются факторы, способные подавлять спонтанную пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека и усиливать их ответ на митогены по сравнению с БФ БАС в «норме».

На эпителиальной поверхности респираторного отдела легких расположен жидкий слой (lung lining fluid [3, 16]), содержащий продукты секреции бронхолярного и альвеолярного эпителия,

а также цитокины, продуцируемые клетками внутренней среды легких (альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами и др.). Одним из компо-