



Надежность оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе легких по уровню лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа и неоптерина крови

Терпигорев С.А. • Палеев Ф.Н.

Актуальность. Саркоидоз относится к воспалительным гранулематозным заболеваниям неизвестной этиологии. Наиболее часто в процесс вовлекаются легкие и внутригрудные лимфоузлы. В связи с необходимостью оценивать течение воспалительного процесса большое значение приобретает вопрос выделения критериев активности заболевания. В клинической практике с этой целью широко используют показатель лимфоцитоза жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) и уровень неоптерина крови, однако надежность этих методов для мониторинга текущего воспаления при саркоидозе может оказаться недостаточно высокой.

Цель – оценить надежность показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина крови в качестве характеристик активности текущего

воспалительного процесса у больных саркоидозом органов дыхания.

Материал и методы. У 111 больных саркоидозом органов дыхания проводили исследование показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина крови. У 39 пациентов была первая рентгенологическая стадия саркоидоза, у 57 – вторая, у 15 – третья. У 28 пациентов сравнивали уровень лимфоцитов в порциях жБАЛ, взятых из разных сегментов одного легкого. Полученные данные сопоставляли с результатами функциональных исследований, рентгенологической стадией болезни и изменениями легочной паренхимы при компьютерной томографии.

Результаты. Показатель лимфоцитоза жБАЛ был связан с уровнем неоптерина плазмы крови ($r=0,26$, $p=0,027$), значением форсированной жизненной емкости легких ($r=-0,24$, $p=0,04$) и не

зависел от рентгенологической стадии болезни. У 43% пациентов выявлялось существенное (от 5 до 23%) различие относительного числа лимфоцитов в порциях жБАЛ, взятых из разных долей одного легкого. У 40% пациентов с признаками активности текущего воспаления значения неоптерина не превышали норму.

Заключение. Неравномерность воспалительного процесса в легочной ткани при саркоидозе оказывает существенное влияние на выраженность лимфоцитоза жБАЛ, получаемой из разных отделов легкого. Мониторинг показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина плазмы крови не может служить надежным ориентиром для оценки динамики воспалительного процесса при саркоидозе.

Ключевые слова: саркоидоз, бронхоальвеолярный лаваж, неоптерин, активность воспаления.

Саркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул в различных органах и тканях, наиболее часто – в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Характер течения и особенности клинических проявлений саркоидоза определяются локализацией процесса и его воспалительной активностью [1, 2, 3]. Интенсивное изучение патогенеза саркоидоза за последние годы позволило обнаружить десятки новых биологических маркеров гранулематозного воспаления. Однако, как оказалось, ни один из них не может рассматриваться в качестве универсального показателя активности заболевания [4, 5]. В клинической практике для оценки воспалительной активности саркоидоза широко используется измерение уровня неоптерина плазмы крови и количества лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного

Терпигорев Станислав Анатольевич – канд. мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачебно-трудоустройственной экспертизы¹
✉ 140407, Московская обл., г. Коломна, ул. Красная Заря, 3–200, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 979 61 10.
E-mail: smith42@yandex.ru

Палеев Филипп Николаевич – д-р мед. наук, профессор, директор¹

лаважа (жБАЛ). Между тем суждение о течении саркоидоза по результатам такого исследования может оказаться ошибочным. В ряде исследований не было выявлено связи этих параметров с другими воспалительными проявлениями болезни, а также с прогрессирующим течением саркоидоза [4, 5, 6, 7].

Цель исследования – оценить надежность показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина крови в качестве характеристик активности текущего воспалительного процесса у больных саркоидозом органов дыхания.

Материал и методы

К исследованию привлекались 111 некурящих больных саркоидозом органов дыхания (98 женщин и 13 мужчин в возрасте от 30 до 68 лет; средний возраст 47,6 года). У 39 пациентов имелись признаки первой рентгенологической стадии болезни, у 57 – второй, у 15 – третьей. В 55 (49,5%)



наблюдениях заболевание было обнаружено случайно при рентгенологическом исследовании и не сопровождалось какой-либо клинической симптоматикой. У 12 (10,8%) больных был диагностирован синдром Лефгрена. В 44 (39,6%) случаях выявлялись различные неспецифические симптомы болезни: слабость, непродуктивный кашель, одышка при нагрузке, умеренные болевые ощущения в грудной клетке и уменьшение массы тела.

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли по стандартной методике при помощи фибробронхоскопа BF-10 (Olympus, Япония). Общее количество инстиллируемого физиологического раствора составляло 100–150 мл. После центрифугирования полученной жидкости производили окраску клеточного осадка по Романовскому – Гимзе для последующего цитологического исследования. Количество лимфоцитов выражали в процентном отношении к общему числу клеток жБАЛ.

У 28 пациентов со 2-й рентгенологической стадией болезни жБАЛ получали из 2 разных долей правого легкого с последующим сравнением лимфоцитоза в полученных порциях. Различие показателя в 5% и более считалось значимым.

Результаты сопоставляли со значениями функциональных параметров, выраженных в процентах должной величины, – объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), остаточным объемом легких, диффузионной способностью легких по окиси углерода (DL_{CO}), а также с рентгенологической стадией болезни и уровнем неоптерина плазмы крови.

Результаты

Количество лимфоцитов жБАЛ было связано с уровнем неоптерина плазмы крови ($r=0,26$, $p=0,027$); отрицательная зависимость отмечалась со значением ФЖЕЛ ($r=-0,24$, $p=0,04$). У больных с 1-й рентгенологической стадией верхняя квартиль показателя составляла только 26% при значении медианы 14%. С нарастанием рентгенологических изменений в легочной паренхиме существенного увеличения уровня лимфоцитов жБАЛ не происходило. Таким образом, значение лимфоцитоза жБАЛ не зависело от рентгенологической стадии болезни ($p=0,2$, табл. 1), в то время как уровень неоптерина отражал появление изменений в легочной паренхиме (табл. 2).

Из 28 больных, у которых лаважная жидкость была взята из разных долей правого легкого, было выявлено 12 (43%) пациентов со значимой

Таблица 1. Содержание лимфоцитов жБАЛ у больных с разными рентгенологическими стадиями внутригрудного саркоидоза ($n=111$)

Рентгенологическая стадия	Количество пациентов	Относительное содержание лимфоцитов в жБАЛ (Ме [Q25–Q75]), %
Первая	39	14 [8–26]
Вторая	57	17 [7–34]
Третья	15	14 [4–18]

жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

Таблица 2. Значение неоптерина плазмы крови у больных с разными рентгенологическими стадиями внутригрудного саркоидоза ($n=111$)

Рентгенологическая стадия	Количество пациентов	Уровень неоптерина (Ме [Q25–Q75]), нмоль/л
Первая	39	9,0 [7,0–14,4]
Вторая	57	16,0 [11,5–22,3]*
Третья	15	10,2 [4,7–21,0]*

* $p=0,01$ в сравнении с 1-й стадией

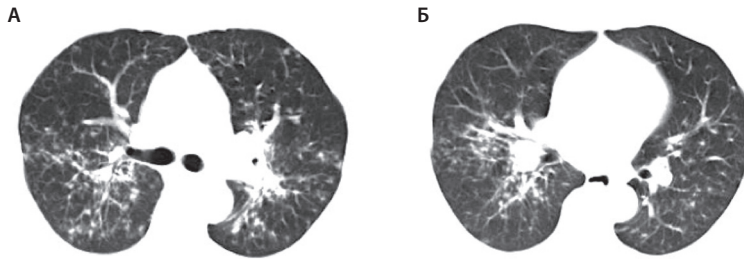
Таблица 3. Относительное количество лимфоцитов (% от числа всех клеток) в цитограммах жБАЛ из различных долей правого легкого при саркоидозе

Доли легкого	№ пациента											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Верхняя	28	19	22	17	4	–	–	–	–	–	44	29
Средняя	5	9	16	12	15	38	6	1	35	32	–	–
Нижняя	–	–	–	–	–	48	17	10	15	38	55	14

разницей уровня лимфоцитов в порциях жБАЛ (табл. 3).

При сопоставлении компьютерно-томографических характеристик поражения разных долей легких и данных лимфоцитоза жБАЛ из этих долей оказалось, что значение параметра может не соответствовать изменениям легочного интерстиция. В частности, у пациента с изменениями легочного интерстиция по типу множественных очаговых теней и участков «матового стекла» количество лимфоцитов в жБАЛ, взятой из заднего сегмента верхней доли и латерального сегмента средней доли правого легкого, значительно различалось (5 и 28% соответственно), несмотря на отсутствие выраженного различия в характере поражения легочной ткани этих сегментов по данным компьютерной томографии (см. рисунок). Только у 7 из 20 пациентов (в 35%) с признаками «матового стекла» на компьютерной томограмме выявлялся лимфоцитоз жБАЛ, подтверждающий наличие саркоидного альвеолита.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Компьютерная томограмма больного саркоидозом легких. Бронхоальвеолярный лаваж проводился из заднего сегмента верхней доли (А) и латерального сегмента средней доли (Б) правого легкого. Лимфоцитоз жБАЛ в 1-м случае составил 5%, а во 2-м – 28%

Обсуждение

Наличие признаков активности саркоидоза может свидетельствовать о формировании новых эпителиоидно-клеточных гранулем, а также развитии фиброзных изменений в пораженных тканях [8, 9, 10]. Уточнение механизмов межклеточного взаимодействия при саркоидозе позволило выявить большое число маркеров его активности, но в клинической практике продолжают использоваться простые и относительно недорогие тесты, в частности, анализ лимфоцитоза жБАЛ [4, 11, 12]. Однако на этот показатель оказывают влияние множество факторов. Цитограмма жБАЛ у здоровых людей меняется в зависимости от возраста и статуса курения. В исследовании М. Негон средний уровень лимфоцитоза жБАЛ у некурящих здоровых лиц составлял 11,7%, а его 10-я и 90-я перцентили – 3,0 и 32,4% соответственно, что указывает на выраженный разброс этого показателя в популяции. Различия количества лимфоцитов в 2 последовательных порциях лаважной альвеолярной жидкости также оказалось существенным: 5,2 [1,1–21,6] и 11,7 [3,0–32,4]% соответственно, $p < 0,0001$ [13].

Мы сравнивали результаты анализа цитогрaмм жБАЛ из разных сегментов одного легкого у некурящих больных саркоидозом с диффузными изменениями легочной паренхимы по данным компьютерной томографии, полагая, что уровень лимфоцитоза жБАЛ зависит от локализации воспалительного процесса в легочной ткани. При этом удалось выявить значительное колебание этого параметра в порциях лаважной жидкости, взятой из разных долей одного легкого. У 48% пациентов различие было существенным и составляло от 5 до 23% при отсутствии значимой разницы количества эозинофилов, эпителиоидных клеток, гистиоцитов и нейтрофилов. При этом изменения цитогрaммы жБАЛ

не соответствовали локализации и степени выраженности патологии легочной паренхимы на компьютерной томограмме. Эти данные свидетельствуют о выраженной неоднородности воспалительных изменений в легочной ткани при саркоидозе.

Вырабатываемый альвеолярными макрофагами неоптерин (дериват птеридина) участвует в патогенезе саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких. Неоптерин усиливает процессы транскрипции различных провоспалительных цитокинов в клетках-участниках воспалительного процесса, и повышение его уровня в периферической крови и в жБАЛ расценивают как показатель активности заболевания. Количество синтезируемого неоптерина коррелирует с другими параметрами активности воспаления, в том числе со способностью макрофагов к высвобождению активных радикалов кислорода, а кроме того – с рентгенологической стадией саркоидоза [4, 7].

В нашем исследовании удалось подтвердить связь уровня неоптерина крови с рентгенологической стадией болезни: появление изменений в легочной паренхиме (2-я стадия) сопровождалось достоверным повышением этого показателя (по сравнению с больными саркоидозом 1-й стадии), что объясняется увеличением количества эпителиоидно-клеточных гранулем в легочной ткани. Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии при сохраняющихся изменениях легочного рисунка (3-я рентгенологическая стадия) сопровождалось достоверным снижением уровня неоптерина. Вместе с тем у 6 из 15 (40%) пациентов, имеющих неспецифические симптомы активности воспаления (субфебрилитет, уменьшение массы тела, артралгии), повышенные значения острофазовых показателей (С-реактивного белка, фибриногена) в крови или рентгенологические признаки прогрессирования заболевания, значения неоптерина не превышали норму. Таким образом, этот показатель в ряде случаев не отражал активность течения воспалительного процесса.

Заключение

Неравномерность воспалительного процесса в легочной ткани при саркоидозе оказывает существенное влияние на выраженность лимфоцитоза жБАЛ, получаемой из разных отделов легкого. Мониторинг показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина плазмы крови не может служить надежным ориентиром для оценки динамики воспалительного процесса при саркоидозе. ©



Литература (References)

- Илькович ММ, Новикова ЛН, Лучкевич ВС. Саркоидоз органов дыхания. Руководство для врачей. СПб.; 1996. 66 с. (Il'kovich MM, Novikova LN, Luchkevich VS. Pulmonary sarcoidosis. Guidelines. Saint-Petersburg; 1996. 66 p. Russian).
- Визель АА, ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН, Академия наук РТ; 2004. 348 с. (Vizel' AA, editor. Sarcoidosis: from hypothesis to practice. Kazan': FEN, Akademiya nauk RT; 2004. 348 p. Russian).
- Чучалин АГ, ред. Саркоидоз. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань: КГМУ; 2010. 58 с. (Chuchalin AG, editor. Sarcoidosis. Kazan': KGMU; 2010. 58 p. Russian).
- Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):445–58, viii.
- Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):379–90, vii.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736–55.
- Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem.* 1989;27:81–141.
- Сесь ТП. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких. Цитокины и воспаление. 2002;(3):3–6. (Ses' TP. [Specific features of inflammation in pulmonary sarcoidosis]. *Tsitokiny i vospalenie.* 2002;(3):3–6. Russian).
- Semenzato G, Adami F, Maschio N, Agostini C. Immune mechanisms in interstitial lung diseases. *Allergy.* 2000;55(12):1103–20.
- Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. Immunology and pathophysiology. In: Drent M, Costabel U, editors. *Sarcoidosis.* *Eur Respir Mon.* 2005;32:49–63.
- Danila E, Jurgauskiene L, Norkuniene J, Malickaite R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci.* 2009;114(1):26–31.
- Consensus conference: activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8–11, 1993. *Eur Respir J.* 1994;7(3):624–7.
- Heron M, Grutters JC, ten Dam-Molenkamp KM, Hijdra D, van Heugten-Roeling A, Claessen AM, Ruven HJ, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):523–31.

Reliability of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes count and blood neopterin levels as inflammatory markers in sarcoidosis

Terpigorev S.A. • Paleev F.N.

Terpigorev Stanislav Anatol'evich – MD, PhD, Chief of the Department for Occupational Diseases and Medical and Labour Expert Commission¹
 ✉ 3–200 Krasnaya Zarya ul., Kolomna, Moskovskaya obl., 140407, Russian Federation.
 Tel.: +7 (903) 979 61 10.
 E-mail: smith42@yandex.ru

Paleev Filipp Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Director¹

Background: Sarcoidosis is an inflammatory granulomatous disease of unknown origin. Lungs and thoracic lymph nodes are most frequently affected. To assess inflammatory process activity, disease activity criteria are to be identified. In clinical practice, bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes count and blood neopterin levels are commonly used for the monitoring of inflammatory activity in sarcoidosis, though, reliability of the methods may be inadequate.

Aim: To assess reliability of BAL fluid lymphocytes count and blood neopterin levels as inflammatory markers in pulmonary sarcoidosis.

Materials and methods: BAL fluid lymphocytes counts and blood neopterin levels were measured in 111 patients with pulmonary sarcoidosis. 39 patients had stage I sarcoidosis on chest radiographs, 57 patients had stage II, 15 patients had stage III sarcoidosis. In 28 patients, BAL fluid was sampled from different segments of the lung to compare lymphocytes counts. The results

were paralleled with pulmonary function tests, radiographic stage and lung parenchyma changes in computed tomography.

Results: Lymphocytes counts in BAL fluid correlated with blood neopterin levels ($r=0.26$, $p=0.027$), forced vital capacity value ($r=-0.24$, $p=0.04$), and did not correlate with sarcoidosis radiographic stage. In 43% of patients, relative lymphocyte counts in BAL fluid samples from different parts of the lung varied significantly (from 5 to 23%). Normal neopterin levels were detected in 40% of patients with active inflammation.

Conclusion: Non-uniform pattern of pulmonary inflammation results in variable lymphocytes counts in BAL fluid samples from different parts of the lung. BAL fluid lymphocytes counts and blood neopterin levels should not be used for reliable monitoring of inflammation in sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, bronchoalveolar lavage, neopterin, inflammatory activity.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation