

# PROBLEMY PRACY LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ I ZDROWIE POPULACJI

MEDYCYNA OGÓLNA, 2010, 16 (XLV), 1

*Praca oryginalna*

PAWEŁ KRAWCZYK<sup>1</sup>, PIOTR PAPRZYCKI<sup>2</sup>, ANNA SIWIEC<sup>3</sup>,  
KATARZYNA PERZYŁO<sup>3</sup>, LUCYNA KAPKA<sup>4,5</sup>, JAN SIWIEC<sup>1</sup>,  
OLGA JANKOWSKA<sup>1</sup>, KAMILA WOJAS-KRAWCZYK<sup>1</sup>,  
JANUSZ MILANOWSKI<sup>1,6</sup>

PARAMETRY IMMUNOLOGICZNE A WYNIKI TESTÓW  
CZYNNOŚCIOWYCH PŁUC W NIEKTÓRYCH CHOROBAH PŁUC  
PRZEBIEGAJĄCYCH ZE ZWŁÓKNIENIEM

*IMMUNOLOGIC PARAMETERS AND RESULTS OF LUNG FUNCTION  
TESTS IN SELECTED PULMONARY DISEASES TAKING COURSE  
WITH FIBROSIS*

*ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ ЛЕГКИХ, В НЕКОТОРЫХ БОЛЕЗНЯХ  
ЛЕГКИХ ПРОТЕКАЮЩИХ С ФИБРОЗОМ*

*ИМУНОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ  
ТЕСТІВ ЛЕГЕНІВ У ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ КОТРИ  
ПРОТІКАЮТЬ З ОЗНАКАМИ ФІБРОЗУ*

<sup>1</sup> Z Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. M i l a n o w s k i

<sup>2</sup> Z Zakładu Badań Czynnościowych Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie  
Kierownik: dr med. P. P a p r z y c k i

<sup>3</sup> Z Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 1 w Lublinie

<sup>4</sup> Z Samodzielnej Pracowni Biologii Molekularnej  
Instytutu Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie  
Kierownik Pracowni: dr n. med. L. K a p k a

<sup>5</sup> Z Katedry Zdrowia Publicznego  
Wyższej Szkoły Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

<sup>6</sup> Z Samodzielnej Pracowni Chorób Fibroproliferacyjnych  
Instytutu Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie  
Kierownik Pracowni: dr n. med. J. M i l a n o w s k i

Praca przedstawia wyniki badań immunologicznych i czynnościowych u pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc.

**SŁOWA KLUCZOWE:** choroby śródmiąższowe płuc, badanie czynnościowe płuc, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BALF), układ immunologiczny.

**KEY WORDS:** *parenchymal lung diseases, lung function test, broncho-alveolar lavage fluid (BALF), immune system.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *интерстициальные заболевания легких, тестирование функции легких, бронхоальвеолярный лаваж (BALF), иммунная система.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інтерстиціальні захворювання легень, тестування функції легень, бронхоальвеолярний лаваж (BALF), імунна система.

Choroby śródmiąższowe płuc są liczną grupą schorzeń cechujących się podobnym, wyróżniającym je spośród innych patologii płucnych, zespołem objawów klinicznych. Należą do nich: duszność wysiłkowa, zmiany rozsiane na zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej, upośledzenie wentylacji płuc typu restrykcyjnego, obniżenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej (hipoksemia) z prawidłową lub obniżoną zawartością dwutlenku węgla we krwi (normo- lub hipokapnia), obniżenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla oraz histopatologiczne cechy zapalenia i włóknienia miąższu płuc [13].

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią niejednorodną grupę chorób często o nieznanym przyczynie, które charakteryzują się zmianami zapalnymi wraz ze włóknieniem w obrębie śródmiąższu płuc, w obrębie pęcherzyków płucnych, a także dystalnych odcinkach dróg oddechowych [20].

Klasyfikacja rozlanych śródmiąższowych chorób płuc obejmuje: idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (IIP), rozsianą śródmiąższową chorobę płuc (DPLD) o znanej przyczynie (DPLD wywołane lekami, czynnikami środowiskowymi i zawodowymi oraz w przebiegu choroby tkanki łącznej), DPLD w przebiegu chorób ziarniniakowych (sarkoidozy, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych) i innych rzadkich chorób (limfangioleiomiomatozy, histiocytozy X, eozynofilowe zapalenie płuc, proteinozy płuc).

Wśród idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc (IIP) najnowszy podział ustalony przez *American Thoracic Society* wspólnie z *European Respiratory Society* (ATS/ERS) wyróżnia: idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) – 47-64% przypadków, niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP) – 14-36% przypadków, kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (COP) – 4-12% przypadków, ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (AIP) – niecałe 2% przypadków, śródmiąższową chorobę płuc z zapaleniem oskrzelików płucnych (RB-ILD) – 10-17% przypadków, złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (DIP) – 10-17% przypadków, limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP) – niecałe 2% [1].

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) jest najczęstszą chorobą śródmiąższową płuc o nieznanym etiologii. Według definicji ATS/ERS, IPF jest wyróżniającym się typem przewlekłego, włókniejącego, śródmiąższowego zapalenia o nieznanym przyczynie i ograniczonego do płuc. Jest rozpoznawane na podstawie materiału z biopsji płuca, której wynik odpowiada histopatologicznemu obrazowi zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia* – UIP) - choroby płuc polegającej na masywnym rozroście śródmiąższowej tkanki łącznej i rozplamie (miejscowe zwiększenie liczby komórek) komórek nabłonka pęcherzyków płucnych [10]. Zapadalność na IPF wzrasta z wiekiem i dotyczy głównie ludzi po 50 roku życia [2, 6, 4, 17]. Rokowanie jest zwykle niepomyślne, a choroba po kilku latach przebiegu kończy się niewydolnością oddechową.

Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP) charakteryzuje się

odrębnym obrazem histopatologicznym i lepszym rokowaniem niż IPF. Patogeneza NSIP nie jest znana. Podejrzewa się, że należy do chorób autoimmunologicznych, ponieważ często występuje u pacjentów chorych na choroby tkanki łącznej. Chorzy na NSIP są zwykle 10 lat młodszy od chorych na IPF [6, 17].

Limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP) rzadko występuje jako choroba samoistna. Często towarzyszy chorobom tkanki łącznej, szczególnie zespołowi *Sjögrena* i innym chorobom autoimmunologicznym oraz niedoborom odporności (np. u dzieci zakażonych HIV) [11].

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis* – SSc) jest układową chorobą tkanki łącznej, której głównymi objawami są postępujące włóknienie skóry i narządów wewnętrznych prowadzące do ich niewydolności. Charakteryzuje się nieprawidłowościami układu immunologicznego oraz zaburzeniami morfologii i funkcji naczyń krwionośnych. Szczyt zachorowalności przypada między 3 a 5 dekadą życia. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Śródmiąższowe włóknienie płuc występuje częściej u chorych na SSc niż u pacjentów z innymi układowymi chorobami tkanki łącznej. Przebieg choroby jest na ogół łagodny lub umiarkowany, ale u około 15% chorych choroba przebiega ciężko, ponieważ postępujące włóknienie prowadzi do niewydolności oddechowej. Śródmiąższowe włóknienie płuc jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na twardzinę układową [9].

Częścią obrazu chorób śródmiąższowych są zmiany obserwowane w badaniach czynnościowych układu oddechowego, które odzwierciedlają stopień i rodzaj uszkodzenia funkcji płuc przez proces chorobowy. Obecnie nie jest w pełni jasne, w jaki sposób te zmiany zależą od typu schorzenia śródmiąższowego. W badaniach czynnościowych wykonywanych w chorobach śródmiąższowych płuc wykrywa się najczęściej zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc. Wyniki badań spirometrycznych u chorych na śródmiąższowe włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej nie zmieniają się przez długi czas, w przeciwieństwie do idiopatycznego włóknienia płuc, w którym może w krótkim czasie dojść do znacznego obniżenia parametrów czynnościowych płuc [19].

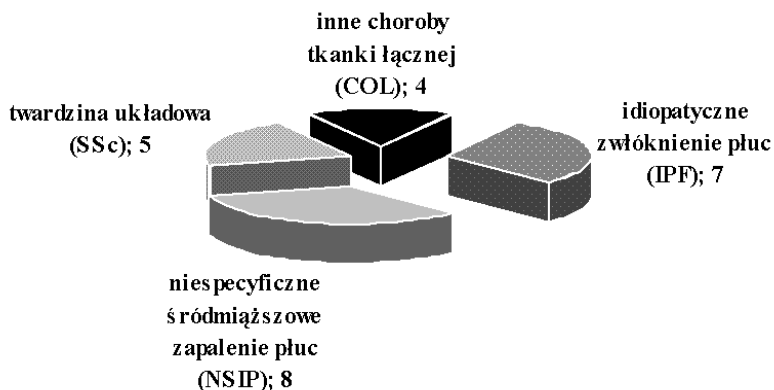
Śródmiąższowe choroby płuc przebiegające ze zwłóknieniem charakteryzują się wielokierunkową aktywacją układu immunologicznego z nagromadzeniem granulocytów, limfocytów i produkcją szeregu cytokin. Intensywność i jakość reakcji immunologicznej może mieć wpływ na przebieg kliniczny tych chorób i wyniki testów czynnościowych płuc [21].

#### CEL PRACY

Celem pracy była ocena różnic w badaniu dyfuzyjnym płuc i badaniu spirometrycznym u chorych z niektórymi chorobami śródmiąższowymi płuc oraz określenie związku obserwowanego profilu immunologicznego w miejscu toczonego się procesu chorobowego ze zmianami czynności płuc.

## MATERIAŁ I METODY

Materiał obejmował grupę 25 chorych (17 kobiet i 8 mężczyzn), u których na podstawie badania klinicznego, radiologicznego i histopatologicznego rozpoznano chorobę śródmiąższową płuc. Rycina 1 przedstawia podział chorych na grupy w zależności od rozpoznania choroby. Średnia wieku wynosiła 56 lat i nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wieku między grupami chorych.



**Ryc. 1.** Podział chorych w zależności od rozpoznania rodzaju choroby przebiegającej z śródmiąższowym włóknieniem płuc

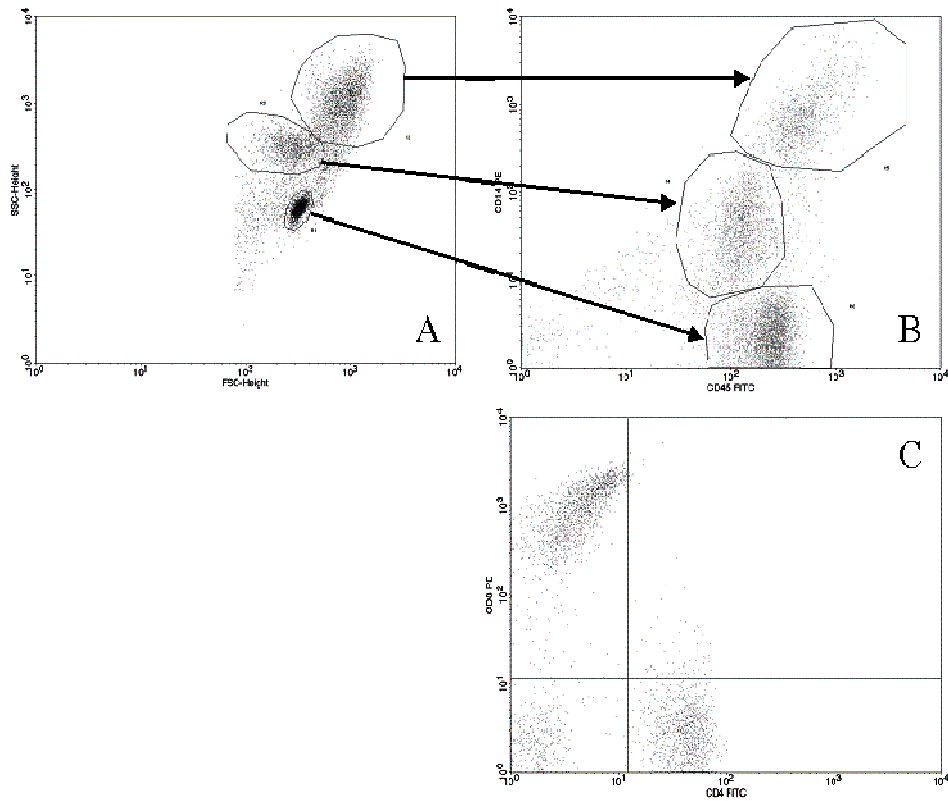
**Fig. 1.** Patients according to diagnosis of the type of disease taking course with parenchymal pulmonary fibrosis

**Рис. 1.** Распределение больных в зависимости от распознавания типа болезни протекающей с интерстициальным легочным фиброзом

**Мал. 1.** Розподіл хворих залежно від розпізнаного типу хвороби, що протікає з інтерстиціальним легеневим фіброзом

U wszystkich badanych w każdej z grup wykonano badanie spirometryczne (próba natężonego wydechu) z oznaczeniem pojemności życiowej (VC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i maksymalnego przepływu wydechowego ze środkowej fazy forsownego wydechu (FEF25/75). Wykonano także badanie dyfuzyjne (metodą pojedynczego oddechu) z oznaczeniem pojemności dyfuzyjnej płuc dla CO (DLCO) oraz z pomiarem pojemności płuc: całkowitej pojemność płuc (TLC) i objętości zalegającej (RV) za pomocą rozcieńczenia He.

Badania wykonano z zachowaniem wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dla spirometrii oraz ATS/ERS dla dyfuzji. U wszystkich badanych wykonano także bronchoskopię z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym według opisanej wcześniej procedury. Analizę fenotypu leukocytów z płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) przeprowadzono za pomocą przeciwciał monoklinalnych przy wykorzystaniu cytometru przepływowego (Ryc 2) [8].



**Ryc. 2.** Przykładowa analiza cytometryczna populacji leukocytów (A, B) i odsetków limfocytów T pomocniczych (Th, CD 4+) i T cytotoksyczno-supresorowych (Tc-s, CD 8+) u chorego z IPF

**Fig. 2.** Exeplary cytometric analysis of the population of lymphocytes (A,B) and percentage of T-helper lymphocytes (Th, CD 4+) and T-cytotoxic-suppressor cells (Tc-s, CD 8+) in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

**Рис. 2.** Цитометрический анализ лейкоцитов популяции (A, B) и процент вспомогательных T-лимфоцитов (Th, CD 4+) и цитотоксических T-супрессоров (Tc-s, CD 8+) (C) у пациента с IPF

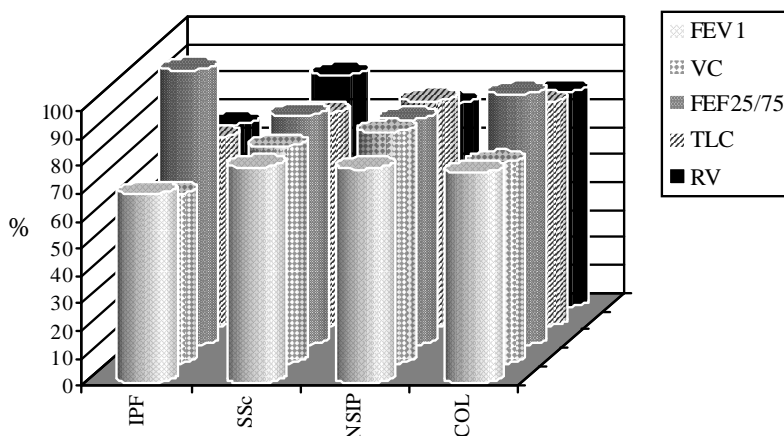
**Мал. 2.** Цитометричний аналіз лейкоцитів популяції(A, B) і відсоток допоміжних T-лімфоцитів (Th, CD 4+) та цитотоксичних T-супресорів (Tc-s, CD 8+) (C) у пацієнта з IPF

Do badania zależności statystycznych stosowano metodę wieloczynnikowej analizy regresji parametrów czynnościowych względem parametrów immunologicznych oraz test korelacji.

#### WYNIKI

Dla ogółu grup stwierdzono istotną statystycznie zależność między typem rozpoznanej choroby śródmiąższowej a zmniejszeniem pojemności dyfuzyjnej płuc [DLCO] ( $p=0,01$  w teście ANOVA; Ryc. 3). Natomiast inne parametry czynnościowe układu oddechowego (FEV1, VC, FEF25/75 oraz TLC i RV)

różniły się w sposób nieistotny. Najniższe wartości pojemności dyfuzyjnej występowały u chorych z IPF, najwyższe u pacjentów z NSIP i chorobami tkanki łącznej z wyłączeniem twardziny układowej. SSc zajmowała pozycję pośrednią (Ryc. 3).



**Ryc. 3.** Średnia TLCO w procentach wartości należnej w zależności od rozpoznania (p ANOVA = 0,012)

**Fig. 3.** Mean TLCO value expressed as the percentage of the normal value according to diagnosis (p ANOVA = 0,012)

**Рис. 3.** Средний показатель TLCO в процентах прогнозируемого значения, в зависимости от диагноза (ANOVA, p = 0,012)

**Мал. 3.** Середній показник TLCO у відсотках прогнозованого значення, в залежності від діагнозу (ANOVA, p = 0,012)

Odsetki populacji leukocytów i limfocytów w BALF przedstawiono w tabeli I. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odsetkach poszczególnych subpopulacji badanych komórek pomiędzy analizowanymi grupami. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że najwyższym odsetkiem limfocytów charakteryzował się BALF uzyskany od chorych z NSIP (blisko 40% komórek). Odsetek granulocytów w BALF był wysoki u chorych z IPF i NSIP (około 15%), natomiast u chorych z włóknieniem mięszu płucnego w przebiegu chorób tkanki łącznej wynosił około 5%. Odsetek limfocytów B był najwyższy w grupie chorych z SSc. Wskaźnik CD4:CD8 u badanych chorych zmieniał się w szerokich granicach (od 0,13 do 4,33). Najniższy wskaźnik CD4:CD8 charakteryzował chorych z NSIP (Tabela I).

Zarówno podczas badania metodą wieloczynnikowej analizy regresji, jak i testem korelacji wykazano istotny dodatni związek ( $p < 0.005$ ) pomiędzy odsetkiem makrofagów w BALF a przepływem oskrzelowym, ocenionym za pomocą FEV1 i FEF 25/75 (Ryc. 4, Ryc. 5). Analiza regresji potwierdziła także taki związek między odsetkiem limfocytów T pomocniczych (ang. *T helper* – Th) a FEF 25/75 (Ryc. 6).

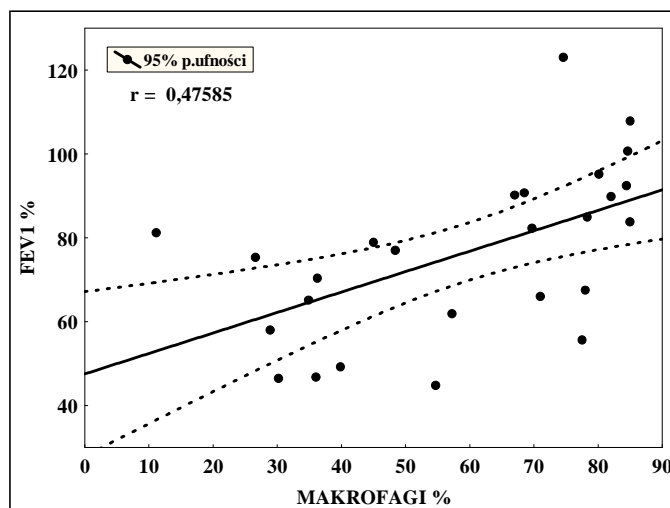
**Tabela I.** Odsetki populacji leukocytów i limfocytów w BALF u chorych z różnymi chorobami płuc przebiegającymi ze zwióknieniem

*Table I.* Percentages of leukocytes and lymphocytes populations in BALF in patients with various lung diseases taking course with pulmonary fibrosis

*Таблиця I.* Процент популяції лейкоцитів і лімфоцитів в BALF у больних з різними захворюваннями легких, протекаючими з фіброзом

*Таблиця I.* Відсоток популяції лейкоцитів і лімфоцитів в BALF у хворих з різними захворюваннями легень, що протікають з фіброзом

	SSc	Inne kolagenozy	IPF	NSIP
<b>Limfocyty</b>	28,5±25,4%	20,7±10,9%	19,9±15%	39,3±29,9%
<b>Granulocyty</b>	5,5±6%	7,3±5,3%	13,8±14,9%	15,6±24,4%
<b>Makrofagi</b>	57,6±27,3%	67,3±14,2%	58,7±22,3%	49,7±30,5%
<b>Limfocyty B (CD19+)</b>	7,2±5,7%	3,5±4,8%	2±0,9%	4,9±8,3%
<b>Limfocyty T (CD3+)</b>	78,7±9,1%	83,5±11,8%	85±5,3%	79,9±9,5%
<b>Limfocyty Th (CD4+)</b>	41,6±9,4%	45,3±28,3%	47,7±18,7%	35±8,9%
<b>Limfocyty Tc-s (CD8+)</b>	37,8±12,3%	39,5±25,4%	40,1±19,9%	47,6±16,3%
<b>Wskaźnik CD4:CD8</b>	2,2±0,7%	2,6±3%	1,7±1,3%	0,9±0,7%
<b>Komórki NK</b>	9,2±4,3%	6,3±3,3%	5,9±2,3%	6,4±5,15%
<b>Limfocyty T HLA DR+</b>	36,8±8,5%	46,9±15,9%	38,3±18,7%	34±7%

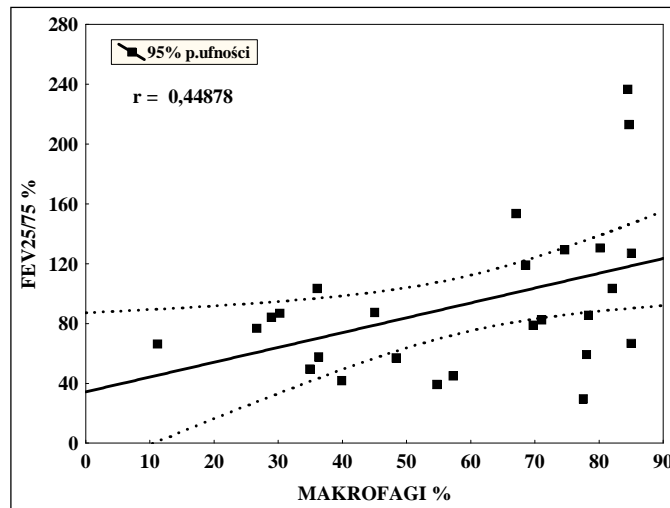


**Рис. 4.** Wykres korelacji FEV1 w procentach wartości należnej oraz odsetka makrofagów w BALF ( $p = 0,027$ )

*Fig. 4.* FEV1 correlation expressed as the percentage of the normal value and the percentage of macrophages in BALF ( $p = 0,027$ )

*Рис. 4.* Диаграмма корреляции FEV1 в процентах от прогнозируемого значения и процент макрофагов в BALF ( $p = 0,027$ )

*Мал. 4.* Діаграма кореляції FEV1 у відсотках від прогнозованого значення і відсоток макрофагів в BALF ( $p = 0,027$ )

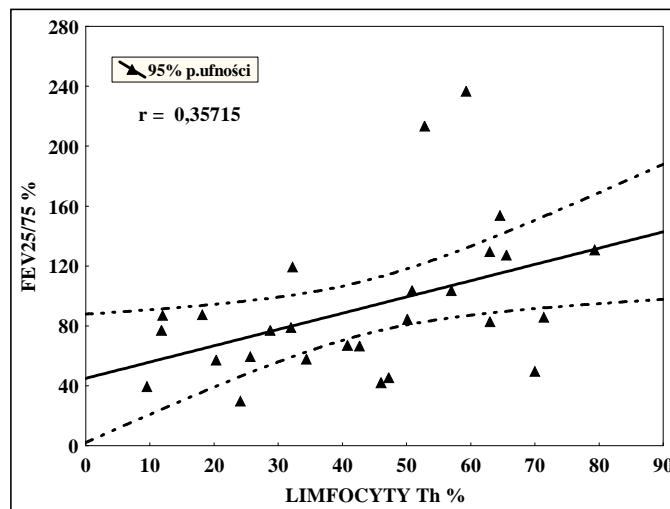


**Рис. 5.** Wykres korelacji FEF25/75 w procentach wartości należnej oraz odsetka makrofagów w BALF ( $p = 0,028$ )

**Fig. 5.** FEF25/75 correlation expressed as the percentage of normal value and the percentage of macrophages in BALF ( $p = 0.028$ )

**Рис. 5.** Диаграмма корреляции FEF25/75 в процентах от прогнозируемого значения и процент макрофагов в BALF ( $p = 0,028$ )

**Мал. 5.** Діаграма кореляції FEF25/75 у відсотках від прогнозованого значення і відсоток макрофагів в BALF ( $p = 0,028$ )



**Рис. 6.** Wykres korelacji FEF25/75 w procentach wartości należnej oraz odsetka limfocytów Th w BALF ( $p = 0,084$ )

**Fig. 6.** FEF25/75 correlation expressed as the percentage of the normal value and percentage of Th lymphocytes in BALF ( $p = 0.084$ )

**Рис. 6.** Диаграмма корреляции FEF25/75 в процентах от прогнозируемого значения и процент лимфоцитов Th в BALF ( $p = 0,084$ )

**Мал. 6.** Діаграма кореляції FEF25/75 у відсотках від прогнозованого значення і відсоток лімфоцитів Th в BALF ( $p = 0,084$ )



Nie wykazano istotnych związków pomiędzy profilem immunologicznym a całościową funkcją płuc ocenianą badaniem pojemności dyfuzyjnej. Nie wykazano również związku pomiędzy odsetkiem limfocytów i granulocytów w BALF a wynikami testów czynnościowych.

#### OMÓWIENIE

W badaniach czynnościowych układu oddechowego w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc takich jak NSIP, UIP, SSc stwierdza się cechy restrykcji i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazów w płucach oraz obniżoną całkowitą pojemność i podatność płuc. We wczesnej fazie choroby pojemność życiowa płuc pozostaje w normie lub ulega nieznacznemu obniżeniu, natomiast upośledzona jest wymiana gazowa i zmniejsza się podatność płuc. Wraz z progresją choroby parametry czynnościowe płuc ulegają pogorszeniu. Niestety na podstawie wyników badań czynnościowych nie jest możliwa diagnostyka różnicowa między poszczególnymi jednostkami chorobowymi. Badania te znajdują natomiast zastosowanie w ocenie zaawansowania choroby oraz określeniu typu zaburzeń czynnościowych. [14].

W prezentowanych badaniach najwyższe wartości pojemności dyfuzyjnej występowały wśród chorych z NSIP, a najniższe z IPF. Badania *Nagai* i wsp. wykazały również wyższe wartości DLCO u chorych z NSIP w stosunku do chorych z UIP [12]. Natomiast wyniki otrzymane przez *Tanaka* i wsp. Dla populacji chorych z UIP w porównaniu do pacjentów z NSIP, wykazały nieznacznie wyższą wartość pojemności dyfuzyjnej [18]. Jednakże wyniki badań spirometrycznych przeprowadzonych przez *Schildge* i wsp. u pacjentów z IPF oraz ze zwłóknieniem płuc w przebiegu chorób układowych nie różniły się od siebie [15].

Zdecydowanie wyższe wartości pojemności dyfuzyjnej płuc u chorych z IPF zostały opisane w pracy *Shimizu* i wsp. [16]. W ich opracowaniu wartości DLCO w grupie chorych nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych u osób zdrowych. Rozbieżności cytowanych wyników badań wynikają prawdopodobnie z różnic w przebiegu omawianych chorób, a także z trudności w ocenie stopnia zaawansowania choroby – określenia jej początku i długości trwania. Natomiast wśród chorych z zarostowym zapaleniem oskrzelików, zaobserwowano znaczny spadek wartości VC (średnio ze 105% do 68 % wartości należnej) w okresie kilku lat obserwacji [3].

U chorych na IPF stwierdzono w BALF zwiększenie liczby leukocytów obojętnochłonnych, leukocytów kwasochłonnych, aktywnych makrofagów pęcherzykowych i wielu cytokin. Za najbardziej typowe nieprawidłowości dla IPF uznaje się neutrofilie powyżej 5% występującą u 70-90 % chorych oraz eozynofilię powyżej 5% występującą u 40-60% chorych [6]. Odchylenia te nie są specyficzne dla omawianych chorób i można je stwierdzić również w innych postaciach włóknienia płuc. Neutrofilia w BALF potwierdza możliwość istnienia procesu chorobowego prowadzącego do włóknienia płuc (IPF, kolagenoza, azbestoza). Limfocytoza w BALF może sugerować nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc, zmiany polekowe lub chorobę ziarniniakową. U chorych na NSIP

stwierdza się w BALF limfocytozę, która może przekraczać 50% wszystkich komórek oraz zwiększony odsetek neutrofilów i(lub) eozynofiliów [6].

W niniejszych badaniach stwierdzono wysoki odsetek limfocytów i granulocytów u chorych na NSIP, a także granulocytów u chorych na IPF. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na związek występowania tych komórek, a zwłaszcza granulocytów, z procesem włóknienia płuc w przebiegu NSIP i IPF.

W badaniu cytometrycznym BALF u chorych ze zwłóknieniem płuc najwcześniej można obserwować wzrost odsetka limfocytów (przed lub tuż po wystąpieniu objawów choroby śródmiąższowej płuc), a następnie wzrost odsetka granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych. Nieprawidłowy skład komórek w materiale z BALF może występować u chorych na SSc nawet bez wyraźnych zmian płucnych obserwowanych w badaniach obrazowych [14].

Omawiane wyniki badań wykazały dodatnią korelację między odsetkiem limfocytów Th i makrofagów a wartościami FEV1 oraz FEF25/75. Nie ustalono natomiast związku między restrycją a podwyższonym odsetkiem limfocytów i granulocytów. Natomiast inne badania przeprowadzone w populacji chorych z IPF oraz ze zwłóknieniem płuc w przebiegu chorób układowych uwiarydliły dodatnią zależność między odsetkiem makrofagów a wartością FEV1 oraz ujemną korelację pomiędzy wartością FEV1 a odsetkiem limfocytów [15]. Niemniej jednak stwierdzili oni brak korelacji między parametrami immunologicznymi a wartością tzw. wskaźnika *Tiffenau* i pojemnością życiową. Wskaźnik *Tiffenau* (ang. *forced expiratory volume in one second % of vital capacity*) - określa stosunek FEV1 (natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej) do pojemności życiowej. Obniżenie jego wartości poniżej 70% pozwala na rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [15]. Natomiast wyniki badań przeprowadzonych w grupie u chorych z NSIP i UIP wykazały dodatnią korelację pomiędzy odsetkiem limfocytów a wartością wskaźnika *Tiffenau* [12].

W niniejszej pracy oraz w cytowanych artykułach brak jest dowodów na istnienie zależności pomiędzy odsetkiem granulocytów w BALF, a wynikami badań czynnościowych wskazującymi na zjawisko restrykcji płuc. Zjawisko to zasługuje na uwagę w aspekcie ustalonej w wielu pracach roli granulocytów w procesie włóknienia tkanki śródmiąższowej płuc. Jest jednak kwestią dyskusyjną, czy komórki odnajdywane w drogach oddechowych odzwierciedlają stan układu immunologicznego w tkance śródmiąższowej płuc. Wyniki te mogą także wskazywać na brak prostej zależności pomiędzy pojawieniem się granulocytów w drogach oddechowych, procesem włóknienia płuc oraz zjawiskiem restrykcji płuc. Istnieje zatem konieczność poszukiwania innych czynników immunologicznych odgrywających rolę w patogenezie chorób płuc przebiegających ze zwłóknieniem tkanki śródmiąższowej.

#### WNIOSKI

1. Wyniki badania dyfuzyjnego wykazują największe odchylenia od wartości należnych w przypadku idiopatycznego włóknienia płuc i w tej jednostce

chorobowej mogą mieć największą wartość diagnostyczną i rokowniczą.

2. Badanie spirometryczne nie ma istotnego znaczenia w wykrywaniu i różnicowaniu postaci zwłóknienia płuc.

3. Wysoki odsetek limfocytów i granulocytów w BALF kojarzony zwykle ze złym rokowaniem i postępującym włóknieniem, nie wiąże się istotnie z komponentą restrykcyjną w badaniach czynnościowych i upośledzeniem zdolności dyfuzyjnej płuc obserwowanych często w chorobach śródmiąższowych układu oddechowego.

4. Niski odsetek makrofagów i limfocytów Th może wiązać się przede wszystkim z komponentą obturacyjną towarzyszącą chorobom płuc przebiegającym ze zwłóknieniem.

5. Zarówno badania czynnościowe, jak i immunologiczne składu komórek w (BALF) mogą odgrywać jedynie pomocniczą rolę w różnicowaniu chorób płuc przebiegających ze zwłóknieniem tkanki śródmiąższowej.

P. Krawczyk, P. Paprzycki, A. Siwiec, K. Perżyło, L. Kapka, J. Siwiec, O. Jankowska, K. Wojas-Krawczyk, J. Milanowski

#### IMMUNOLOGIC PARAMETERS AND RESULTS OF LUNG FUNCTION TESTS IN SELECTED PULMONARY DISEASES TAKING COURSE WITH FIBROSIS

##### Summary

The objective of the study was the evaluation of the differences in diffusion capacity and spirometric test in patients with selected parenchymal lung diseases, and determination of the relationship observed in immune profile at the site of pathological process in progress with changes in lung function.

Parenchymal lung disease was diagnosed in a group of 25 patients based on clinical, radiologic and histopathologic examinations. In addition, spirometric test was performed, and single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) with the measurement of the total diffusing capacity of the whole lung and residual volume by the method of He dilution. In all the patients examined bronchoscopy was also performed with bronchoalveolar lavage, and the analysis of leukocyte phenotypes in bronchoalveolar lavage fluid by means of monoclonal antibodies with the use of flow cytometer.

For all the groups analysed a statistically significant relationship was noted between the type of parenchymal disease diagnosed and reduction in lung diffusion capacity. In addition, significant positive correlations were confirmed between the percentage of macrophages in bronchoalveolar lavage fluid and alveolar flow, and between the percentage of T-helper lymphocytes and maximum expiratory flow.

П. Кравчк, П. Папшицки, А. Сивец, К. Пержило, Л. Капка, Я. Сивец, О. Янковска, К. Вояс-Кравчк, Я. Малиновски

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ ЛЕГКИХ, В НЕКОТОРЫХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ ПРОТЕКАЮЩИХ С ФИБРОЗОМ

##### Аннотация

Целью исследования была оценка отличий в диффузионной емкости и спирометрическом исследовании у пациентов с определенными интерстициальными заболеваниями легких, а также определение связи наблюдаемого иммунного профиля, в месте протекания процесса болезни, с изменениями в легочной функции.

Для группы, состоящей из 25 пациентов, у которых при клиническом обследовании, радиологическом и патогистологическом, было распознано интерстициальное заболевание легких, была выполнена спирометрия и экспертиза диффузионной способности легких для СО (метод одиночного вдоха), вместе с измерением общей емкости легких и остаточного объема методом растворения He. У всех респондентов была выполнена бронхоскопия бронхоальвеолярного лаважа и анализ фолликулярного фенотипа лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии.

Для всех исследуемых групп зафиксировано статистически значимую связь между типом распознанной интерстициальной болезни и уменьшением диффузионной способности легких. Кроме того, значительные положительные корреляции были обнаружены между процентом макрофагов с бронхоальвеолярного лаважа и бронхиального потока, а также между процентом Т-клеток и максимальным выдыхаемым потоком.

П. Кравчик, П. Папшицкі, А. Сівец, К. Пержило, Л. Капка, Я. Сівец, О. Янковска, К. Вояс-Кравчик, Я. Маліновскі

#### ІМУНОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТЕСТІВ ЛЕГЕНІВ У ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ КОТРІ ПРОТІКАЮТЬ З ОЗНАКАМИ ФІБРОЗУ

##### Анотація

Метою дослідження була оцінка відмінностей у дифузійній ємності й у спірометричному дослідженні у пацієнтів з певними інтерстиціальними захворюваннями легень, а також визначення зв'язку спостережуваного імунного профілю, в місці протікання процесу хвороби, зі змінами функції легень.

Для групи, що складалася з 25 пацієнтів, у яких при клінічному обстеженні, радіологічному та патогістологічному, було розпізнано інтерстиціальне захворювання легень, була виконана спірометрія та экспертиза дифузійної здатності легень для СО (метод одного вдиху), разом з вимірюванням загальної ємності легень і залишкового обсягу методом розчинення He. У всіх респондентів була виконана бронхоскопія бронхоальвеолярного лаважу та аналіз фолікулярного фенотипу лейкоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу за допомогою моноклональних антитіл методом проточної цитометрії.

Для всіх досліджуваних груп зафіксовано статистично значущий зв'язок між типом розпізнаної інтерстиціальної хвороби і зменшенням дифузійної здатності легень. Крім того, значні позитивні кореляції були виявлені між відсотком макрофагів з бронхоальвеолярного лаважу і бронхиального потоку, а також між відсотком Т-клітин і максимальним потоком, що видихається.

##### PIŚMIENNICTWO

1. American Thoracic Society. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161, 646-664.
3. Boehler A., Vogt P., Speich R., Weder W., Russi E.W.: Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J.*, 1996, 6, 1317-1319.
4. Bouros D., Antoniou K.M.: Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.*, 2005, 26, 693-702.
5. Choi K.H., Lee H.B., Jeong M.Y., Rhee Y.K., Chung M.J., Kwak Y.G., Lee Y.C.: The role of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cryptogenic organizing pneumonia. *Chest*, 2002, 121, 5, 1478-1485.
6. Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Jr.: Classification and Natural

History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3, 285-292.

7. Fireman E., Vardinon N., Burke M., Spizer S., Levin S., Endler A., Stav D., Topilsky M., Mann A., Schwarz Y., Kivity S., Greif J.: Predictive value of response to treatment of T-lymphocyte subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J, 1998, 11, 3, 706-711.

8. Kieszko R., Krawczyk P., Michnar M., Chochołska S., Milanowski J. The Yield of Endobronchial Biopsy in Pulmonary Sarcoidosis: Connection between Spirometric Impairment and Lymphocyte Subpopulations in Bronchoalveolar Lavage Fluid. Respiration, 2004, 71, 72-76.

9. King T.E.: Connective tissue disease. W: Interstitial Lung Disease (M.I. Schwarz, T.E. King, red.). B.C. Decker Inc. Hamilton, London 1998, 451-505.

10. Liebow A.: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog. Respir. Dis, 1975, 8, 1-33.

11. Lovell D., Lindsley C., Langston C.: Lymphoid interstitial pneumonia in juvenile rheumatoid arthritis. Clinical and Laboratory observations, 1984, 105, 947-950.

12. Nagai S., Kitaichi M., Itoh H., Nishimura K., Izumi T., Colby TV.: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. Eur Respir J, 1998, 12, 5, 101-9.

13. Raghunath G.: Interstitial Lung Disease: A Diagnostic Approach. Are CT Scan and Lung Biopsy Indicated in Every Patient?. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151, 909-914.

14. Rowińska-Zakrzewska E., Kuś J.: Choroby Układu Oddechowego Wydanie III Zmienione, Warszawa, 2004, 255-256.

15. Schilge J., Nagel C., Grun C.: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases: does the recovery rate affect the results?. Respiration, 2007, 74, 5, 553-557.

16. Shimizu Y., Tsukagoshi H., Nemoto T., Honma M., Nojima Y., Mori M.: Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. Rheumatol Int, 2002, 22, 5, 216-218.

17. Talmadge E., King Jr.: Idiopathic interstitial pneumonias: progress in classification, diagnosis, pathogenesis and management, Transactions of the American Clinical and Climatological Association, vol. 2004, 115, 43-78.

18. Tanaka N., Kim J.S., Newell J.D., Brown K.K., Cool C.D., Meehan R., Emoto T., Matsumoto T., Lynch D.A.: Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. Radiology, 2004, 232, 1, 81-91.

19. Wells A.U.: Lung disease in association with connective tissue diseases. Eur. Respir. Mon., 2000, 14, 137-164.

20. Wiatr E.: Definicja, klasyfikacja i patogenezę chorób śródmiąższowych. W: Choroby śródmiąższowe. Red. Rowińska-Zakrzewska E, wyd. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2001, 9-17.

21. Zandman-Goddard G., Tweezer-Zaks N., Shoenfeld Y.: New therapeutic strategies for systemic sclerosis-a critical analysis of the literature. Clin. Dev. Immunol., 2005, 12, 165-173.

Data otrzymania: 20.08.2009.

Adres Autorów: dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, 20-965 Lublin, ul. Jaczewskiego 8, Katedra i Klinika Reumatologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.