

ОНКОЛОГИЯ

УДК 61624: 612

О.В. Черемисина, Е.Л. Чойнзонов, Л.В. Гердт, М.Н. Стахеева, О.В. Панкова

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

У 72 больных простым хроническим бронхитом с дисплазией бронхиального эпителия различной степени тяжести проведено исследование показателей системного и местного иммунитета. Контролем служила группа из 33 здоровых лиц. Проведенный анализ показал, что имеются значительные отклонения в системном иммунитете у больных с дисплазией эпителия бронхов по сравнению с группой здоровых лиц. Хотя уровень выявленных изменений не зависел от степени тяжести диспластического процесса, установлено, что иммунологические нарушения более выражены у больных с дисплазией II степени и зависят от вида эндобронхита. Наблюдается угнетение синтеза всех основных классов иммуноглобулинов в диспластически измененной слизистой оболочке бронхиального дерева.

Ключевые слова: простой хронический бронхит, дисплазия бронхиального эпителия, иммунитет

Практическое здравоохранение до сих пор не располагает по-настоящему эффективными методами диагностики и лечения предраковых заболеваний легких, и, следовательно, реальными возможностями снижения заболеваемости злокачественными опухолями органов дыхания. Последние представляют собой серьезную медико-социальную проблему в силу широкой распространенности среди населения трудоспособного возраста и низкой эффективности существующих способов лечения злокачественных новообразований данной локализации [3, 9].

До настоящего времени окончательно не определены критерии формирования "групп повышенного риска" по раку легкого. Однако в качестве такого объективного маркера рассматривается дисплазия бронхиального эпителия различной степени тяжести [4, 8]. Высокая вероятность развития злокачественных новообразований в эпителиальной ткани связана с ее высоким пролиферативным потенциалом. Механизмы пролиферации и злокачественной трансформации тканей тесно сопряжены с дисбалансом иммунитета и реализуются через нарушения кооперации иммунокомпетентных клеток и межклеточных взаимодействий на других уровнях. Нарушения микробиоценологических взаимоотношений на слизистых оболочках, развивающихся в условиях дефицита локального иммунитета и способствующих активации условно-патогенной микрофлоры, являются одной из причин хронизации инфекционно-воспалительных процессов и увеличения частоты развития предопухолевых и опухолевых заболеваний [5, 6].

В литературе практически нет данных по исследованию системы иммунитета у больных хро-

ническими неспецифическими заболеваниями легких с учетом наличия или отсутствия предопухолевых изменений слизистой оболочки бронхов, морфологической оценки характера, глубины и распространенности процесса [2, 7]. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение изменений параметров системного и местного иммунитета у больных простым хроническим бронхитом (ПХБ) с различной степенью тяжести диспластического процесса бронхиального эпителия и выявления возможных критериев для формирования групп повышенного риска по раку легкого.

В исследование включены 72 пациента с простым хроническим бронхитом и 33 здоровых донора, составивших группу контроля. Среди обследованных преобладали мужчины — 88 чел., женщин было 17 чел.; возраст — от 31 до 64 лет. У больных ПХБ стаж заболевания составил от 8 до 34 лет. На момент обследования пациенты с ПХБ находились в стадии ремиссии по основному заболеванию, однако 11 из них ранее проходили ежегодное лечение по поводу обострения хронического бронхита, в то время как остальные не получали специального лечения по поводу воспалительных заболеваний бронхов. Всем пациентам с ПХБ проведена диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) с забором материала для последующего морфологического исследования и для оценки состояния слизистой оболочки бронхиального дерева. Для оценки степени дисплазии использовались классификация ВОЗ (1999 г.) [10] и цитологическая классификация дисплазии и рака легкого К.А. Агамовой, З.Д. Гладуновой (1995 г.) [1]. При морфологическом исследовании предопухолевые изменения различной сте-

пени тяжести выявлены у всех обследованных больных ПХБ: дисплазия I степени диагностирована у 39 пациентов, дисплазия II степени - у 33. При этом у 6 пациентов с дисплазией I степени и у 5 больных с дисплазией II степени эндоскопически какой-либо патологии со стороны бронхиального дерева не выявлено. Несмотря на отсутствие жалоб на момент обследования, у 11 пациентов с дисплазией I степени и у 9 пациентов с дисплазией II степени при фибробронхоскопии был выявлен очаговый катаральный эндобронхит, который проявлялся очагами гиперемии, отечности, рыхлости и повышенной кровотоочностью слизистой оболочки бронхов при отсутствии истончения и гипертрофии. Атрофический эндобронхит был выявлен у 22 пациентов с дисплазией I степени и у 19 — с дисплазией эпителия бронхов II степени. Атрофический эндобронхит характеризовался истончением, бледностью слизистой оболочки бронхов с усиленным хрящевым рисунком.

Для иммунологического исследования у всех пациентов с ПХБ при ФБС производился забор бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), в которой определяли концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G твердофазным иммуноферментным методом (набор реагентов RgoCоп, С.-Петербург).

Для оценки общего иммунного статуса определяли субпопуляции лимфоцитов, несущие дифференцировочные антигены CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, а также активационный антиген CD25+, методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (НПЦ "МедБиоСпектр", Москва). Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови определяли нефелометрическим методом. Активность системы комплемента в сыворотке крови оценивали количественным методом иммунного гемолиза. Функциональную активность нейтрофилов определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладного пакета программ "Статистика" для РС.

Результаты. Сравнительная характеристика некоторых показателей периферической крови, клеточного и гуморального иммунитета больных ПХБ и контрольной группы приведена в табл. 1, 2. Анализируя полученные результаты (табл. 1), можно отметить отсутствие достоверных различий между показателями клеточного звена системного иммунитета у больных с дисплазией бронхиального эпителия II степени по сравнению с больными, у которых выявлена дисплазия I степени. Наблюдается лишь тенденция ($p < 0,1$) к снижению относительного числа C08+-лимфоцитов в группе без эндобронхита и повышению абсолютного числа cB4+-лимфоцитов в группе с атрофическим эндобронхитом у боль-

ных с дисплазией бронхиального эпителия II степени. Однако при сравнении средних значений показателей иммунного статуса у больных ПХБ с диспластическими изменениями бронхиального эпителия, находящихся в стадии ремиссии, и здоровых доноров выявлены определенные отклонения у больных ПХБ в зависимости от степени дисплазии и формы эндобронхита. Вполне естественно, что при очаговом катаральном эндобронхите, протекавшем без явных клинических проявлений, даже при наличии незначительных очагов воспаления в бронхах изменения носили более выраженный характер. Так, в этой группе выявлены следующие изменения со стороны клеток крови: количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание CD4+-, CD8+-, C072+-лимфоцитов у больных с дисплазией эпителия II степени было достоверно повышено по сравнению с этими показателями у здоровых лиц. Увеличение количества В-лимфоцитов (CB72+-клетки) сопровождалось достоверным повышением уровня IgA в сыворотке крови. У больных с дисплазией бронхиального эпителия I степени выявлены достоверные различия лишь в содержании общего количества лейкоцитов, абсолютного числа CD4+-, относительного и абсолютного количества C08+-лимфоцитов. Эти показатели были достоверно повышены, а коэффициент CD4/CD8 снижен по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

При атрофическом эндобронхите наблюдается только достоверное повышение относительного и абсолютного числа CD8+-, C072+-лимфоцитов, снижение коэффициента CD4/CD8 и тенденция к повышению общего количества лейкоцитов и уровня сывороточного IgA у больных с дисплазией эпителия II степени по сравнению с этими показателями у здоровых доноров. В этой группе у больных с дисплазией бронхиального эпителия I степени достоверно было повышено лишь относительное содержание C08+-лимфоцитов и снижен регуляторный индекс (CD4/CD8), а тенденция к повышению числа В-лимфоцитов сопровождалась достоверным увеличением уровня IgA в сыворотке крови. У больных с не измененными визуально бронхами и дисплазией эпителия II степени отмечается достоверное снижение относительного количества CD4+-, C08+-лимфоцитов при повышенном абсолютном общем количестве лимфоцитов по сравнению с этими показателями у здоровых лиц. У больных с дисплазией бронхиального эпителия I степени при отсутствии эндобронхита достоверных изменений со стороны клеток крови по сравнению с показателями здоровых доноров не выявлено.

Следует отметить, что фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови была подавлена у всех больных ПХБ с диспластическими изменениями бронхиального эпителия, независимо от наличия и формы эндобронхита. Так, практически во всех группах фагоцитарный резерв нейтрофилов и интенсивность реакции в

Таблица 1

Показатели системного иммунитета у больных ПХБ и у здоровых лиц (М±ш)

Показатель	БезЭБ		АЭБ		Очаговый КЭБ		Контроль (п=33)
	D I (п=6)	D II (п=5)	D I (п=22)	D II (п=19)	D I (п=11)	D II (п=9)	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,1±0,5	6,2±0,9	5,9±0,4	6,2±0,1	6,6±0,5+	7,5±0,9+	5,4±0,2
Лимфоциты, %	30,0±2,3	35,0±6,4	58,9±2,7	32,8±2,4	57,6±2,7	29,9±4,8	32,6±1,0
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,53±0,18	2,28±0,64+	1,70±0,19	2,02±0,20	2,03±0,13	2,02±0,26	1,74±0,06
CD3+, %	55,3±2,8	50,0±2,1	53,9±2,7	53,2±2,3	52,8±2,5	57,0±3,4	55,7±1,3
CD3+, $\bullet 10^7/\text{л}$	0,85±0,12	1,11±0,28	0,92±0,14	1,04±0,10	1,08±0,01	1,12±0,01	0,98±0,05
CD4+, %	35,0±5,3	28,7±4,7+	37,0±3,2	39,0±2,6	42,3±2,7	45,4±4,1+	39,1±0,8
CD4+, $\bullet 10^9/\text{л}$	0,51±0,01	0,66±0,01	0,56±0,01	0,77±0,01	0,85±0,01+	0,93±0,02+	0,67±0,03
CD8+, %	32,7±1,9	20,7±7,1 +	37,3±11,3+	38,3±1,6+	40,7±2,4+	40,8±4,3+	30,3±0,8
CD8+, $\bullet 10^6/\text{л}$	0,50±0,01	0,39±0,01	0,64±0,01+	0,81±0,01 +	0,82±0,01	0,79±0,1+	0,55±0,03
CD4+ / CD8+	1,1±0,2	1,6±0,4	1,0±0,1+	1,1±0,1+	1,1±0,1+	1,2±0,1	1,33±0,04
CD16+, %	20,0±3,4	10,3±4,5	19,4±1,5	19,7±1,2	19,1±2,4	21,7±4,7	19,2±0,9
CD16+, $10^9/\text{л}$	0,30±0,01	0,19±0,01	0,33±0,01	0,39±0,01	0,40±0,01	0,47±0,1	0,34±0,03
CD72+, %	19,5±3,1	16,3±2,7	20,9±2,3	24,9±2,6+	24,7±3,4	27,7±4,9+	17,5±0,9
CD72+, $10^9/\text{л}$	0,29±0,01	0,36±0,1	0,34±0,01	0,49±0,01+	0,51±0,01	0,52±0,1+	0,32±0,03
CD25+, %	12,7±2,6	12,0±4,6	15,9±2,3	14,6±2,2	19,9±4,2	14,3±2,8	16,3±1,6
CD25+, $10^9/\text{л}$	0,19±0,01	0,25±0,1	0,34±0,01	0,26±0,01	0,42±0,1	0,29±0,01	0,35±0,04
НСТ-тест: сп., %	18,0±8,4	23,3±5,9	15,4±3,1	24,6±4,3	26,5±6,4	18,4±5,5	20,6±3,5
НСТ-тест: сп. ир., у. е.	23,0±10,8	28,7±10,5	16,9±3,5	32,3±7,7	33,7±8,2	21,0±6,3	21,0±6,3
НСТ-тест: ФР., %	24,7±19,7	36,0±11,3	38,7±3,5	31,7±3,9	31,8±7,0+	38,9±7,7	48,0±3,8
НСТ-тест: ИР, у. е.	36,0±27,1 +	94,0±26,2	68,1±7,3+	57,2±7,3+	57,5±10,7+	62,7±11,9	93,5±7,6
СН'50, гем. ЕД	68,2±3,4	75,5±14,2	90,6±7,7	67,5±7,3*	87,2±11,7	109,3±12,2+	77,1±4,2
ЦИК, у. е.	82,5±13,1	58,3±13,6	102,8±15,9	97,4±11,5	79,5±9,5	76,1±11,6	89,3±9,3
IgM, г/л	1,5±0,2	0,9±0,1	1,4±0,4	1,2±0,2	1,9±0,5	1,0±0,2	1,2±0,2
IgG, г/л	11,3±1,5	16,4±0,9*	12,7±1,3	14,3±1,5	10,7±1,0	12,3±1,4	13,3±1,6
IgA, г/л	1,9±0,4	2,9±0,9	4,7±1,2+	3,2±0,4	2,4±0,5	4,8±1,8+	2,0±0,4

Примечание. Группа "Без ЭБ" — эндобронхита нет, группа "АЭБ" — атрофический эндобронхит, группа "Очаговый КЭБ" — очаговый катаральный эндобронхит; D I — дисплазия бронхиального эпителия I степени, D II — дисплазия бронхиального эпителия II степени.

* — статистически значимые различия между показателями у больных с различными степенями дисплазии бронхиального эпителия ($p < 0,05$); + — статистически значимые различия между показателями у больных ХБ с различными степенями дисплазии бронхиального эпителия и здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов в БАЛЖ больных ПХБ (М±г)

Показатель	БезЭБ		АЭБ		Очаговый КЭБ	
	D I (n=6)	D II (n=5)	D I (n=22)	D II (n=19)	D I (n=11)	D II (n=9)
IgM, мкг/мл	46,3±7,9	41,4±13,9	89,7±27,5	41,0±6,5*	166,1±65,2	123,5±82,3
IgG, мкг/мл	253,9±56,2	72,4±36,2	317,0±72,7	123,0±33,6*	349,0±131,2	245,6±60,0
IgA, мкг/мл	318,3±162,9	112,9±20,1	373,8±191,2	98,6±4,8*	529,0±222,9	129,7±41,6*

Примечание. Группа "Без ЭБ" — эндобронхита нет, группа "АЭБ" — атрофический эндобронхит, группа "Очаговый КЭБ" — очаговый катаральный эндобронхит; D I — дисплазия бронхиального эпителия I степени, D II — дисплазия бронхиального эпителия II степени.

* - статистически значимые различия между показателями у больных с различными степенями дисплазии бронхиального эпителия ($p < 0,05$).

НСТ-тесте оказались сниженными по сравнению с этими показателями у здоровых лиц. Между этими показателями у больных с дисплазией II степени и больных с дисплазией I степени различий не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о напряженности микробицидной функции нейтрофилов у больных ПХБ, что может способствовать дальнейшей хронизации процесса и затяжному характеру обострений.

Показатель активации системы комплемента, отражающий участие сывороточного комплемента в формировании защитных сил, был достоверно снижен при атрофическом эндобронхите у больных с дисплазией бронхиального эпителия II степени по сравнению с больными, у которых выявлена дисплазия I степени. При сравнении этого показателя у больных и здоровых лиц отмечается достоверное увеличение гемолитической активности лишь у больных с дисплазией II степени при катаральном эндобронхите.

Уровень IgM и IgA в сыворотке крови у больных с дисплазией II степени и у больных с дисплазией I степени во всех группах находился примерно на одном уровне; можно отметить лишь тенденцию к повышению уровня IgA в 2 раза при катаральном эндобронхите у больных с дисплазией II степени. Уровень сывороточного IgG был повышен у больных с дисплазией бронхиального эпителия II степени по сравнению с больными, у которых выявлена дисплазия I степени, но достоверно различался лишь в группе без эндобронхита.

Защитная функция слизистой оболочки бронхов во многом определяется состоянием местного иммунитета. Со стороны гуморального звена местного иммунитета выявлены следующие изменения (табл. 2): в БАЛЖ достоверно был снижен уровень IgM в 2 раза; IgG - в 2,5 раза; IgA — в 4 раза А, М, G при атрофическом эндобронхите и IgA — в 4 раза при очаговом катаральном эндобронхите у больных с дисплазией бронхиального эпителия II степени по сравнению с больными, у которых определена дисплазия покровного эпителия бронхов I степени. Обращает на себя внимание тот факт, что независимо от наличия или формы эндобронхита при дисплазии эпителия I

степени в БАЛЖ больных ПХБ уровень IgA наиболее высок по сравнению с уровнями других иммуноглобулинов, а при дисплазии II степени преобладающим становится IgG. Хроническая антигенная стимуляция вызывает гиперпродукцию слизи и усиление синтеза антител класса IgA, которые обладают свойствами опсоинов и вместе с муцином создают защитный слой для эпителиального пласта. Альтеративные изменения и нарушения дифференцировки клеток покровного эпителия ведут к нарушению сборки IgA и синтеза его секреторного компонента, а длительное антигенное раздражение служит пусковым моментом для включения интенсивного синтеза плазматическими клетками IgG при подавлении пролиферации клона IgA-продуцирующих плазматических клеток. Подобное переключение синтеза иммуноглобулинов в плазматических клетках собственной пластинки слизистой оболочки приводит к реализации в ней иммуно-комплексной реакции с повреждением микро-циркуляторного русла, что вызывает нарушение эпителиостромальных взаимодействий в слизистой оболочке бронхов. Это в свою очередь ведет к изменению регенерации, дифференцировки покровного эпителия с утратой способности к синтезу иммуноглобулинов, и, как следствие, резко снижается резистентность покровного эпителия, происходит как бы формирование "порочного круга", важным звеном которого являются нарушение местного иммунитета и иммунопатологические реакции слизистой оболочки бронхов.

Заключение. Несмотря на то что существенных различий между показателями системного иммунитета у больных с дисплазией II степени и дисплазией I степени не выявлено, наблюдаются значительные отклонения у больных ПХБ, находящихся в стадии ремиссии, по сравнению со здоровыми лицами как со стороны клеточного, так и со стороны гуморального звеньев системного иммунитета. У больных с дисплазией бронхиального эпителия II степени изменения носят более выраженный характер и зависят от наличия и формы эндобронхита.

Развитие диспластических изменений в эпителии бронхов приводит к снижению резистентности покровного эпителия за счет угнетения синтеза основных классов иммуноглобулинов на местном уровне. Переключение синтеза иммуноглобулинов ведет к развитию иммунопатологических реакций в слизистой оболочке бронхов с нарушением эпителиостромальных взаимодействий, обеспечивая замыкание патологического круга. Однако современный этап исследования не позволяет однозначно оценить прогностическую значимость выявленных изменений местного иммунитета в качестве иммунологических маркеров возникновения рака легкого и требует дальнейшего клинико-лабораторного наблюдения и сопоставления с динамикой диспластических изменений бронхиального эпителия.

IMMUNOLOGIC INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES WITH DYSPLASTIC CHANGES OF BRONCHIAL EPITHELIUM

O.V. Cheremisina, E.X. Choinzonov, L.V. Gerdt, M.N. Stakheeva, O.V. Pankova

The paper deals with the problems of studying the indices of systemic and local immunity in 72 patients having simple chronic bronchitis with dysplasia of bronchial epithelium of different degree of severity. The group consisting of 33 healthy examines was taken as a control. The analysis has shown that there are significant deviations in the system immunity in patients with dysplasia of bronchial epithelium compared to the group of healthy persons. Though the level of the revealed changes did not depend on the degree of severity of the dysplastic process, it was established that immunologic disturbances were clearly marked in patients with dysplasia II degree and were dependent on the type of endobronchitis. The depression of synthesis of all main types in dysplastically changes mucous membrane of the bronchial tree was observed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агамова К.А. Цитологическая классификация дисплазий и рака легкого: Метод, рекомендации / К.А. Агамова, З.Д. Гладунова, Н.А. Сидорова. М., 1995.
2. Балмасова И.П. Эндоскопические и иммунологические параллели при сопутствующих катаральном и гнойном бронхитах у больных острыми гнойными абсцессами легких / И.П. Балмасова, С.А. Блащенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. № 5 С. 50-55.
3. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака / Д.Г. Заридзе // Архив патологии. 2002. Т. 64. № 2. С. 53-61.
4. Коган Е.А. Молекулярная патология предрака и рака легкого / Е.А. Коган // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. № 1. С. 13-22.
5. Кологривова Е.Н. Роль местного иммунитета слизистой ротовой полости в патогенезе хронических воспалительных и неопластических процессов: Автореф. дис.... д-ра мед. наук / Е.Н. Кологривова. Томск, 2001. 31 с.
6. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева. СПб., 1998. 688 с.
7. Морфологические исследования бронхиальных биоптатов при хроническом бронхите до и после лечения / А.А. Чумаков, С.П. Бойкова, А.М. Попкова и др. // Арх. патологии. 1995. Т. 57. № 6. С. 21-25.
8. Непомнящих Т.Н. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких / Г.И. Непомнящих, Л.М. Непомнящих // Пульмонология. 1997. № 2. С. 7-16.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. СПб., М., 1998. 512 с.
10. Travis W.D. Histological typing of lung and pleural tumours. — 3rd. Ed. — Geneva: World Health Organisation / W.D. Travis. 1999.