

## К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЕДИНСТВУ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И РАКА ЛЕГКОГО

**Х.Х. Ганцева, Д.М. Габитова, С.Ф. Афлятунова**

**ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет**

Ганцева Халида Ханафиевна, д-р мед. наук, профессор,  
зав. кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО  
Башкирский Государственный медицинский университет,  
450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
тел/факс 8 (347) 272-41-73,  
e-mail: utmu@inbox.ru,

Целью исследования стало изучение взаимосвязи между несколькими биомаркерами системного воспаления и каскадом реакций программированной гибели клеток у длительнокурящих больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и у больных, имеющих сочетанную патологию: ХОБЛ со сформировавшимся раком легкого (РЛ). В исследование были включены пациенты-мужчины: контрольной группы (здоровые – 30 чел.), больные ХОБЛ средней степени тяжести со стажем курения 20 лет и больные ХОБЛ средней степени тяжести с диагностированным раком легкого со стажем курения 25 лет. В сыворотке крови измеряли концентрацию CD3-CD16+, CD3+CD16+, CD4+CD25+, CD25+, CD4+95+, CD95+ методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител, уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови. Выявлены существенные параллельные взаимосвязи целого ряда биомаркеров системного воспаления и апоптоза у длительно курящих лиц, имеющих выраженные клинические проявления ХОБЛ как при наличии РЛ, так и вне его клинического манифеста. Предполагается, что у злостных курильщиков с наличием высоких показателей системного воспаления запускается и каскад реакций программированной гибели клеток - апоптоз, процесс во взаимосвязи с воспалительными характеристиками становится более выраженным.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, хронический воспалительный процесс, иммунологические нарушения, апоптоз.

## TO THE PATHOGENETIC UNITY IN THE DEVELOPMENT OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND PULMONARY CANCER

**Kh.Kh. Gantseva, D.M. Gabitova, S.F. Aflyatunova**

Bashkir State medical university

*Aim of research is to study the interaction among several biomarkers of systemic inflammation and the programmed cell death cascade reactions of long smoking patients and of COPD patients with formed lung cancer.*

*Research included men patients: checking group (healthy donors – 30 persons), COPD patients middle severity with 20 years smoking period and COPD patients middle severity with lung cancer with 25 years smoking period. In blood serum we detected the concentration of CD3-CD16+, CD3+CD16+, CD4+CD25+, CD25+, CD4+95+, CD95+ by using the flowing citofluometry method with monoclonal antibodies, phagocytes activity of neutrophils through cell capacity to absorb latex particles, the level of Il-6.*

*The parallel interactions among biomarkers of systemic inflammation and apoptosis of smokers with strong habit are detected. Such smokers have considerable clinical manifestations of COPD; no matter they are with lung cancer or without.*

*Supposed that malignant smokers with high indexes of systemic inflammation have also the reactions cascade of programmed cell death – apoptosis, the process in interaction with inflammation becomes more tough.*

**The key words:** COPD, lung cancer, chronic inflammatory process, immunological abnormalities, apoptosis.

### **Введение**

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость онкологическими заболеваниями во всем мире возрастет в 2-3 раза до 2020 года. Учитывая, что в развитых странах наблюдается тенденция к замедлению роста заболеваемости и снижению смертности от злокачественных опухолей как за счет профилактики, в первую очередь – борьба с курением, так и за счет улучшения ранней диагностики и лечения, то понятно, что основной прирост придется на развивающиеся страны, к которым сегодня следует отнести и Россию, и в частности, Республику Башкортостан. Из года в год увеличивающееся число больных раком легкого (РЛ) и смертности от него населения в масштабе всего мира предопределяет интерес к исследованиям по оценке факторов, способствующих тенденции к развитию этого заболевания. Медико-эпидемиологические исследования однозначно подтверждают негативную роль системы канцерогенных факторов, среди которых лидирующее значение имеют метаболиты – продукты курения.

В России заболеваемость РЛ за последние 10 лет имеет тенденцию к снижению, но все же ежегодно диагностируют более 50 тыс. новых случаев заболевания, и РЛ по-прежнему находится на первом месте (12%) по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований [1].

Ни одно из распространенных онкологических заболеваний не имеет столь явной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем жизни, как рак легкого [2].

Иммунная система одна из первых испытывает на себе воздействие вредных экологических факторов и служит чувствительным индикатором экологического неблагополучия. Так, по данным иммунологических обследований, отклонения в показателях клеточного иммунитета у городских детей встречаются в 4-5 раз чаще, чем у сельских. Но промышленное загрязнение и профессиональные вредности не играли бы настолько большую роль в росте заболеваемости РЛ, если бы эти факторы не сочетались с курением [3]. Увеличение заболеваемости РЛ во всех странах находится в прямой зависимости от роста потребления сигарет и числа курящих [4].

Фактор курения как негативный триггер объединяет ряд бронхолегочных заболеваний и, прежде всего, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и РЛ, ибо рак практически всегда развивается у многолетних курильщиков на фоне ХОБЛ. В связи с этим представляется целесообразным исследование клинко-иммунологических различий и сходств ХОБЛ и РЛ как заболеваний, развивающихся на основе общей ткани-мишени: РЛ и ХОБЛ являются заболеваниями с этиологически значимыми средовыми факторами.

Существуют многочисленные данные, подтверждающие роль хронического воспаления в генезе рака вообще и рака легких в частности [5,6]. Доказано, что пролиферативная и злокачественная трансформация тканей, а также хроническое воспаление зависимы от характера и уровня иммунных нарушений, обеспечиваются системным нарушением иммунокомпетентных клеток, их взаимоотношений на различных уровнях патологического процесса [7,8,9].

Установлено, что при различных дисрегенераторных изменениях легочного эпителия на фоне хронического воспалительного заболевания легких существует предполагаемый злокачественный потенциал [10]. Именно этим объясняют факт частого развития рака легкого на фоне ХОБЛ, при котором диспластические изменения и метаплазия бронхиального эпителия являются клиническими проявлениями.

Несмотря на известный факт развития РЛ и ХОБЛ у злостных курильщиков, до настоящего времени в научной литературе имеются лишь единичные факты, указывающие на ассоциацию ХОБЛ с повышенным риском формирования рака легкого [11,12].

Целью данного исследования явилась клинико-иммунологическая оценка больных раком легкого, развившегося на фоне ХОБЛ.

### Материалы и методы

Клинико-иммунологическое обследование выполнено у 30 больных ХОБЛ средней степени тяжести и 30 больных ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании с клинико-рентгенологически и гистологически подтвержденным РЛ. В данное исследование были включены пациенты мужского пола в возрасте 40-60 лет со средним стажем курения 20 лет.

Контрольная группа для лабораторных исследований включала 24 практически здоровых мужчины-добровольца в возрасте 40-60 лет.

У обследованных пациентов определяли содержание основных популяций и субпопуляций лимфоцитов CD3+CD16-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD3-CD16+, CD3+CD16+, CD3-CD8+, CD4+CD25+, CD25+CD4+95+, CD95+, CD4+HLADR+, HLADR+, CD19+CD23+ методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител и уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови.

### Результаты и обсуждение

Характеристики некоторых иммунологических параметров представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Иммунологические показатели у групп больных ХОБЛ, ХОБЛ и РЛ (M±m)**

Показатель	Контрольная группа	Больные ХОБЛ	
		без РЛ	с РЛ
CD3-CD16+	0,18±0,01	0,476±0,086*	0,426±0,048**,***
CD4+CD25+	0,12±0,006	0,31±0,057*	0,27±0,026**,***
CD95+	0,03±0,018	0,227±0,076*	0,248±0,029**,***
ИЛ-6	2,0 ±0,02	9,529±2,97*	14,435±2,1**,***

\* – различия достоверны между больными ХОБЛ без РЛ по сравнению с контрольной группой (-p<0,01)

\*\* – различия достоверны между больными ХОБЛ с РЛ по сравнению с контрольной группой (-p<0,01)

\*\*\* – различия достоверны между больными ХОБЛ без РЛ по сравнению с больными ХОБЛ с РЛ (-p<0,05)

Интерпретируя данные таблицы 1, которые включают наиболее измененные иммунологические маркеры у больных ХОБЛ с РЛ и без него, отмечено следующее.

Известно, что Т-лимфоциты инициируют и регулируют иммунный ответ, распознают антигены, которые, в свою очередь, влияют на их активность и увеличение численности. Содержание Т-лимфоцитов в крови лабильно и зависит от состояния организма (стресс, острое или хроническое воспаление) [13].

CD16+ является мембранным антигеном натуральных киллеров (NK). Их уникальная особенность – это способность спонтанно без предварительной сенсибилизации антигеном уничтожать вирусинфицированные, опухолевые и другие виды измененных клеток. Также известно, что антигенная активация Т-клеток приводит к повышению продукции ИЛ-2 и экспрессии его рецепторов на поверхности клеток. Это может служить признаком активации Т-лимфоцитов и подготовки их к пролиферации. Рецепторы к ИЛ-2, экспрессированные главным образом на поверхности активированных Т-лимфоцитов, характеризуются как CD25+-антигены [14].

Наши данные показали одновременное повышение содержания CD16+ и CD25+-антигенов (p<0.01), что может свидетельствовать о развитии гиперергического иммунного ответа под влиянием внешних воздействий.

CD95+-антиген (Fas) является клеточным рецептором, инициирующим апоптоз [15]. CD95-лиганд (FasL) опосредует гибель чувствительных к апоптозу клеток путем связывания с CD95-антигеном. CD95-лиганд в избытке представлен на активированных Т (CD8+ и CD4+)– и В-лимфоцитах, NK, клетках легких [16].

В ходе исследования нами обнаружена тенденция к увеличению количества клеток, экспрессирующих CD95+-антиген (p<0.01).

Апоптоз, являясь физиологической формой клеточной смерти, играет ключевую роль в разрешении воспаления. Повышенный апоптоз активированных Т-клеток может привести к дисбалансу гомеостаза, ведущему к перегрузке местной способности фагоцитов и дефектной очистке. По мнению Hodge и соавт.(2003), это потенциально может привести к сохранению апоптотического материала, дополнительной альтерации и прогрессированию воспаления. Таким образом, установленное нами повышение экспрессии CD95+-моноклеаров у больных с обструктивной болезнью легких может свидетельствовать о прогрессировании воспаления и, соответственно, неблагоприятном течении болезни.

Наше исследование показало также повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. ИЛ-6, как известно – это про- и противовоспалительный агент, который служит основным активатором синтеза гепатоцитами белков острой фазы; он способствует вовлечению в воспалительный процесс мезангиальных клеток почки, В- и Т-лимфоцитов и участвует в индукции пролиферации последних (особенно в

случае В-клеток и плазмоцитов); действует на гемопоэз, стимулируя его ранние этапы; на нейроэндокринную систему; способствует развитию лихорадки и секреции АКТГ. К тому же, он подавляет выработку ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и простагландина E2 макрофагами, тем самым способствуя завершению воспалительной реакции. Стимулируя выработку АКТГ, ИЛ-6 участвует в разворачивании стрессорных реакций, в том числе связанных с ингибирующим действием глюкокортикоидов [17].

### **Выводы**

1. ХОБЛ и РЛ имеют общие признаки хронического воспалительного процесса.
2. При оценке исследованных параметров достоверная взаимосвязь получена относительно CD3-CD16+, CD4+CD25+, CD25+, CD4+95+, CD95+.
3. Выявлены существенные параллельные взаимосвязи системного воспаления и апоптоза у длительно курящих лиц, имеющих выраженные клинические проявления ХОБЛ как при наличии РЛ, так и вне его клинического манифеста.
4. Предполагается, что у злостных курильщиков с наличием высоких показателей системного воспаления запускается и каскад реакций программированной гибели клеток – апоптоз.
5. Учитывая общность участника патологического процесса – ткани-мишени, наличия общих маркеров, реагирующих наиболее значимо (CD3-CD16+, CD4+CD25+, CD95+, ИЛ-6), полученные данные можно рассматривать как доказательство патогенетической общности хронической обструктивной болезни легкого и рака легкого.

### **Список литературы**

1. Коган Е.А., Парамонова Н.Б. и др. Цитогенетические варианты дисрегенераторных и предраковых изменений эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких // Архив пат. - 2003. - №4. - С. 12-18.
2. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Жогота А.В., Костров В.А., Ишанова О.С. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пожилых пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая геронтология – 2007. - № 7. - С. 17-21.
3. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. - М.: Медицина, 2003. - 288 с.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2004 г. - М.: Антиф, 2006. - 248 с.

5. Шварцбург, П. М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции // Вопросы онкологии. - 2006. - Т. 52. - № 2. - С. 137.

6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина. - 1999. - 608 с.

7. Baron J.A., Sandler R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention // Annu Rev Med. - 2000. - Vol. 51. - P. 511-523.

8. Garcia-Rodriguez L.A, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. /Epidemiology.- 2001. - Vol. 12. - P. 88-93.

9. Grosche B., Kreuzer M., Kreisheimer M. et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998 // Br.J.Cancer. - 2006. - Vol. 95. - № 9. - P.1280-1287.

10. Hodge S.J., Hodge G.L., Reynolds P.N., Scicchitano R., Holmes M. Lung Cell Mol. Physiol // American Journal Physiol. - 2003. - Vol. 285. - P. 492-499.

11. Kishi K., Gurney J.W., Schroeder D.R., Scanlon P.D., Swensen S.J. and Jett J.R. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study // Eur Respir J. - 2002. - Vol. 19. - P. 1093-1098.

12. Krueger A., Fas S.C., Baumann S., Krammer P.H. The role of CD95 in the regulation of peripheral T-cell apoptosis // Immunol Rev. - 2003. - Vol. 193. - P. 58-69.

13. Macarthur M., Hold G.L. Inflammation and cancer. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. - 2004. - Vol. 286. - P. 515-520.

14. Mannino D., Doherty D., Buist S., Holguin F. Global Initiative on Obstructive Lung Diseases (GOLD) classification of COPD and incident lung cancer: findings from a cohort study // Chest. - 2004. - 27 October. - Wednesday. - 853 s.

15. Pira E. Pelucchi C., Buffoni L. et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers // British Journal of Cancer. - 2005. - Vol. 92. - P. 580-586.

16. Ricci-Vitiani L., Conticello C., Zeuner A., De Maria R. CD95/CD95L interactions and their role in autoimmunity // Apoptosis. - 2000. - Vol. 5. - P. 419-424.

17. Subramanian J., Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review // J Clin.Oncol. - 2007. - Vol. 25. - № 5 - P. 561-570.