

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

О.В. Черемисина, О.В. Панкова, М.Ф. Ялова, В.А. Евтушенко

*НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск*

Медицинская и социальная значимость проблемы повышения эффективности методов профилактики, ранней диагностики и лечения рака легкого обусловлена прогрессивным ростом заболеваемости и смертности населения от опухолей легких. Однако и по сей день практическое здравоохранение не располагает по-настоящему эффективными методами профилактики и лечения предраковых заболеваний легких, а вместе с ними и реальными возможностями снижения заболеваемости злокачественными опухолями органов дыхания [4, 12]. В качестве объективного маркера повышенного онкологического риска вполне может рассматриваться дисплазия эпителия бронхов у больных ХНЗЛ. Существующий комплекс традиционных противовоспалительных методов лечения ХНЗЛ способствует лишь частичной ликвидации клинических и эндоскопических проявлений хронического воспаления, практически не оказывая существенного влияния на состояние имеющихся предопухолевых изменений бронхиального эпителия [7, 8, 11]. Таким образом, основной задачей совершенствования вторичной профилактики рака легкого является поиск и апробация эффективных методов лечения, способствующих полному восстановлению нормальной ультраструктуры слизистой оболочки бронхов [5, 6].

В последние годы широкое применение в медицинской практике получило лазерное излучение с различной длиной волны. Низкоинтенсивное лазерное излучение используется для лечения многих воспалительных, гнойно-септических процессов, его применение основано на анальгезирующем, сосудорасширяющем, противовоспалительном, иммуностимулирующем воздействии, что в конечном итоге благоприятно влияет на репаративные процессы в тканях [3, 10]. В НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН и ряде других клиник успешно применяется методика лечения предопухолевых состояний слизистой оболочки же-

лудка лазерным излучением, генерируемым лазером на парах меди [1]. Однако остается мало изученным вопрос об эффективности применения лазера на парах меди для лечения хронического бронхита с диспластическими (предопухолевыми) изменениями бронхиального эпителия [9].

При анализе литературы о роли иммунной системы в процессе канцерогенеза выявлена четкая тенденция тесной взаимосвязи механизмов пролиферации и злокачественной трансформации с дефицитом иммунитета, которые реализуются через нарушения кооперации иммунокомпетентных клеток и межклеточных взаимодействий на других уровнях. В первую очередь это касается показателей Т-системы, как основы противоопухолевого иммунитета. Снижение количества различных популяций Т-лимфоцитов является важным звеном в нарушении иммунологической толерантности и в обеспечении как пролиферативной стадии, так и стадии дифференцировки регенерационного процесса. Воздействуя на этом уровне, можно попытаться нормализовать разившиеся диспластические изменения [2].

В наше исследование включены 119 пациента с ХНЗЛ (хронический простой необструктивный бронхит и хронический обструктивный бронхит) с морфологически подтвержденным диагнозом: дисплазия бронхиального эпителия I-II степени. На момент обследования все больные находились в стадии длительной ремиссии по поводу основного заболевания. Стаж заболевания составил от 7 до 45 лет, в анамнезе систематическое стационарное лечение получал 21 человек, 30 периодически проходили амбулаторное лечение и остальные никогда не получали специального лечения. В группе исследования преобладали мужчины – 97 человек, женщин было 22. Все пациенты имели длительный стаж курения. Был проведен анализ стажа курения как основного фактора в развитии предопухолевых изменений в слизистой оболочке бронхов с высокой степенью ве-

роятности перехода последних в рак. Злобными курильщиками на момент обследования были 86 мужчин и 10 женщин, стаж курения от 15 до 25 лет зарегистрирован у 23, у 36 пациентов – 35-50 лет и у 9 – 50 лет и более. Из 22 женщин 9 являлись активными курильщиками с большим стажем курения – от 25 до 40 лет, остальные были «пассивными курильщиками» также с длительным стажем – до 30-40 лет.

Все пациенты были разделены на три группы. В I группе, которую составил 41 больной, в качестве лечения проводился курс эндоскопической лазерной терапии (ЭЛТ). Для проведения ЭЛТ использовался лазер на парах меди желто-зеленого спектра, курс лечения составил 7 сеансов. Во II группе (33 больных) для лечения выявленных изменений пациентам назначалась иммунотерапия: Т-активин по 1 мл подкожно двумя курсами по 5 дней с перерывом между ними в течение 7 дней. В III группе (группа контроля) пациентам назначался курс традиционной противовоспалительной терапии, в группу вошли 45 пациентов. Курс традиционной противовоспалительной терапии состоял из назначения антибиотиков с учетом чувствительности к микрофлоре, бронхолитических, отхаркивающих и муколитических препаратов.

Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, частоте клинических и эндоскопических симптомов хронического бронхита. Клиническая картина хронического воспаления характеризовалась однотипными проявлениями – кашлем сухим и с отхождением мокроты, одышкой и повышенной температурой тела. Степень их выраженности зависит от стадии заболевания, скорости прогрессирования болезни и преимущественного уровня поражения бронхиального дерева. Кашель у пациентов чаще носил надсадный характер, сопровождался свистящим дыхани-

ем с выделением вязкой мокроты в небольшом количестве. До лечения кашель с мокротой был выявлен у 28 пациентов, у 64 он был сухой, одышка наблюдалась у 36 пациентов и повышенные температуры тела – у 22 больных (табл. 1).

При проведении фибробронхоскопии были выявлены следующие основные признаки хронического воспаления: гиперемия слизистой оболочки, отек слизистой оболочки, большое содержание мокроты в просвете бронхов, контактная кровоточивость слизистой оболочки и атрофия слизистой оболочки. Гиперемия слизистой оболочки отмечалась у 70 пациентов, отек – у 39, наличие мокроты в бронхиальном дереве – у 71, контактная кровоточивость – у 23 (табл. 2).

На основании эндоскопической классификации установлено, что катаральный эндобронхит различной степени тяжести наблюдался у 52 пациентов, в большинстве случаев он соответствовал II степени тяжести, и у 29 он носил очаговый характер. У 37 больных наблюдался атрофический эндобронхит, причем степень проявления атрофических изменений была различна: от незначительной очаговой атрофии, проявлявшейся бледностью и тусклостью слизистой оболочки на шпорах бронхов, до обширной тотальной атрофии с обеих сторон бронхиального дерева, а в некоторых случаях вплоть до отсутствия слизистой оболочки бронхов. Обструктивный эндобронхит отмечался у 15 пациентов и у 15 больных эндобронхит носил смешанный характер: катаральный эндобронхит различной степени тяжести в сочетании с атрофическим (см. табл. 3).

Всем пациентам до начала лечения выполнялся забор материала для последующего цитологического и гистологического исследования, биопсия осуществлялась из каждого долевого бронха. При гистологическом исследовании были получены следующие данные: фиброз диаг-

Т а б л и ц а 2

## Эндоскопические признаки хронического бронхита в исследуемых группах

Эндоскопические признаки	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперемия слизистой	24	3	19	16	27	16
Отек слизистой	14	-	11	7	14	9
Наличие мокроты	28	3	14	11	29	12
Контактная кровоточивость	8	-	5	3	10	3

ностирован у 95 пациентов, метаплазия бронхиального эпителия и лейкоциты в скоплении – у 82, отек слизистой – у 52 пациентов, лимфоидная инфильтрация – у 69 больных и гиперплазия желез – у 31 больного (см. табл. 4).

При цитологическом исследовании предопухолевые изменения различной степени тяжести были выявлены у всех пациентов. Дисплазия I степени в I группе регистрировалась у 18 пациентов, дисплазия II степени – у 23 пациентов; во II группе дисплазия I степени встретилась в 19 случаях, II степени – в 14 случаях; в контрольной группе дисплазия I степени отмечена в 19 и дисплазия II степени – в 26 случаях. При анализе гистологического материала были получены аналогичные данные о степени и распространенности диспластического процесса. Следует особо подчеркнуть, что не отмечалось корреляции между степенью диспластического процесса и выявленными эндоскопическими и морфологическими критериями, характеризующими степень воспалительных изменений в стенке бронха.

**Результаты лечения**

После проведенного лечения в группе с ЭЛТ клиническое улучшение с полным отсут-

ствием жалоб отмечено в 87,8% случаев, эндоскопические признаки воспаления были купированы в 85,4% случаев. Сухой кашель сохранился у 5 пациентов, все они злостные курильщики на момент лечения и курят в основном табачные изделия низких сортов. После проведенной иммунотерапии клинические симптомы отсутствовали у 48,5% больных, эндоскопические симптомы – лишь у 21,2% больных. В группе контроля клиническое выздоровление отмечено только в 53,3% случаев, кашель сохранился у 21 пациента, причем следует отметить, что практически не изменился характер кашля, а также количество и характер отделяемой мокроты, субфебрильная температура тела сохранилась у 11 пациентов, одышка – у 9 больных (см. табл. 1). Эндоскопические признаки воспаления в контрольной группе после окончания лечения были купированы в 40,0% случаев. Следует подчеркнуть, что у 54 пациентов сохранились два и более эндоскопических признаков воспалительного процесса (см. табл. 2).

В I группе после лечения катаральный эндобронхит сохранился только у одного пациента, у 4 больных атрофический эндобронхит остался без динамики и у 1 пациента со смешанным вариантом не получено эффекта. Во II группе эффекта

Т а б л и ц а 3

## Виды эндобронхита в исследуемых группах

Виды эндобронхита	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Катаральный	17	1	16	12	19	11
Атрофический	12	4	12	12	13	13
Обструктивный	7	-	2	2	6	2
Смешанный	5	1	3	3	7	6

Т а б л и ц а 4

## Гистологические признаки эндобронхита в исследуемых группах

Гистологические признаки	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фиброз	34	23	25	22	36	33
Метаплазия	32	7	19	15	31	27
Лейкоциты в скоплении	30	-	20	16	32	14
Лимфоидная инфильтрация	26	5	16	14	27	13
Гиперплазия желез	12	-	7	5	12	8

практически не получено, у 4 пациентов купированы явления катарального эндобронхита. В группе контроля катаральный эндобронхит сохранился у 11 пациентов, у 5 он стал носить очаговый характер, у 2 больных обструктивный эндобронхит и у всех пациентов атрофический эндобронхит остались без динамики. В 6 случаях смешанного эндобронхита какого-либо эффекта от проведенного лечения не отмечено (табл. 3).

При морфологическом контроле установлено, что после ЭЛТ в 87,8% случаев полностью ликвидированы признаки воспаления. Анализ гистологических критериев воспаления после лечения показал, что такие признаки, как лейкоциты в скоплении и отек слизистой оболочки, были полностью купированы. Метаплазия бронхиального эпителия наблюдалась у 7 больных, у 23 пациентов сохранился фиброз, однако он заместился нежно-волокнистой соединительной тканью. Полиморфно-клеточная лимфоидная инфильтрация сохранилась у 5 пациентов, при этом преобладала крупно- и среднечеточная лимфоидная инфильтрация, что отражает уменьшение степени воспалительной реакции в стенке бронха. После иммунотерапии и противовоспалительного лечения у большинства больных сохранились ранее определявшиеся морфологические признаки активности воспалительного процесса. Соответственно во II и контрольной группах у 22 и 33 пациентов сохранился фиброз в стенке бронха, причем он остался грубым. Лимфоидная инфильтрация по-прежнему носила мелкоклеточный характер, что свидетельствует о сохранении участков активного воспаления, и определялась соответственно у 14 и 13 пациентов (табл. 4).

Анализ динамики предопухолевых изменений показал, что в I группе после ЭЛТ дисплазия I степени полностью ликвидирована у 17 пациентов (94,4%) и у 1 не было получено эффекта (5,6%). Дисплазия II степени у 14 больных полностью регрессировала (60,9%), у 4 перешла в I степень (17,4%) и в 5 случаях не было получено эффекта (21,7%). Во II группе после проведенной иммунотерапии дисплазия I степени купирована в 3 случаях (15,8%), у больных с дисплазией бронхиального эпителия II степени изменений не было. В группе контроля после лечения получены следующие результаты: дисплазия II степени во всех случаях осталась без динамики и только у 4 человек получена полная регрессия дисплазии I степени (21,1%).

Таким образом, используемые в настоящее время схемы иммуностимулирующей и традиционной противовоспалительной терапии не оказывают существенного влияния на предопухолевые изменения слизистой оболочки бронхиального дерева и не могут служить методами лечения дисплазии эпителия. Эндоскопическая лазерная терапия лазером на парах меди является высокоэффективным методом вторичной профилактики рака легкого – предложенный метод позволяет не только достоверно чаще купировать клинико-эндоскопические проявления хронического воспаления, но и приводит к стойкому восстановлению нормальной ультраструктуры бронхиального эпителия. При применении ЭЛТ предопухолевые (диспластические) изменения слизистой оболочки бронхов I-II степени тяжести полностью купируются в 75,6% случаев, что достоверно выше, чем при иммуностимуляции и противовоспалительной терапии, где подобный эффект полу-

чен в 9,1 и 8,9% случаев соответственно только при дисплазии I степени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманюк З.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. Томск: STT, 1998. 336 с.
2. Кологривова Е.Н. Роль местного иммунитета слизистой оболочки ротовой полости в патогенезе хронических воспалительных и неопластических процессов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2001. 31 с.
3. Курочкин И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней // Российский медицинский журнал. 1997. № 5. С.4-10.
4. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. 2000. № 3. С.3-7.
5. Оптимальная оценка и лечение хронической обструктивной болезни легких. Согласованное заявление Европейского Респираторного общества (ERS) // Русский медицинский журнал. 1998. № 3. Приложение. С.3-30.
6. Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Морфогенетические эффекты применения лазерного излучения в лечении острого и хронического воспаления бронхов. Новосибирск: Наука, 1993. 157 с.
7. Чумаков А.А., Бойкова С.П., Попкова А.М. и др. Морфологические исследования бронхиальных биоптатов при хроническом бронхите до и после лечения // Архив патологии. 1995. Т. 57, № 6. С.21-24.
8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. СПб., Невский диалект; ЗАО «Изд-во БИНОМ М», 1998. 512 с.
9. Шикторов Д.И. Эндобронхиальная лазерная терапия в комплексной предоперационной подготовке больных с хирургическими заболеваниями легких // Хирургия. 2000. № 12. С. 55-60.
10. Hall G., Anneroth G., Schennigs T. et al. Effect of low level energy laser irradiation on wound healing. An experimental study in rats // Swed. Dent. J. 1994. Vol.18, № 1-2. P.29-34.
11. Siafakas N.W., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS consensus statement // Eur. Respir. J. 1995. Vol.8. P.1398-1420.
12. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-2 study // IARC Sci. Publ. № 151. Lyon, 1998. 572 p.