

О.К. Малышева, Н.У. Шнигер, А.А. Молодык

ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП ОНКОРИСКА У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Московский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
городская клиническая больница № 11 г. Москвы

DETECTION OF ONCOLOGICAL RISK GROUPS IN INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

O.K.Malysheva, N.U.Shniguer, A.A.Molodyk

Summary

Lung cancer early detection is closely linked with selection of risk groups, that are persons suffering from preneoplastic diseases. High risk groups have a greater probability of any cancer development compared with a common population (Denisov L.E. et al., 1980). The examples given above demonstrate that high risk patients could show the absence of active tuberculosis and intoxication features with tendency to standardization of blood indices and liver functional parameters and at the same time their beta-2 MG and ferritin radioimmunological levels are not diminished; but previous or even increasing. Hyperferritinemia should cause a great suspiciousness, especially oncological, because these parameters (beta-2 MG and ferritin) could characterize not only a high intoxication but a neoplastic process either. A principally new approach to early detection of a malignancy (even before morphological changes) became possible after oncological markers' discovery.

Резюме

Ранняя диагностика рака легкого тесно связана с выявлением групп риска, то есть лиц с предопухолевыми заболеваниями. Группы повышенного риска имеют более высокую вероятность заболевания раком любого органа по сравнению с общей популяцией. Приведенные примеры показывают, что у больных из групп риска при отсутствии явлений активности туберкулезного процесса и интоксикации (показатели крови и функциональной активности печени нормализуются) радиоиммунологические показатели бета-2 МГ и ферритин не уменьшаются, а сохраняются на прежних уровнях, а у ряда больных даже повышаются. Наличие гиперферритинемии требует большой настороженности, особенно онкологической, так как данные показатели (бета-2 МГ и ферритин) могут характеризовать не только высокую степень интоксикации организма, но и проявление опухолевого процесса. Принципиально новый подход к выявлению ранних признаков малигнизации, даже до появления морфологических проявлений, стал возможным после открытия опухолевых маркеров.

В структуре пульмонологических заболеваний рак и туберкулез легких в развитых странах занимают большое место. По данным 27-го Международного конгресса по туберкулезу и болезням легких, распространение туберкулеза принимает угрожающие размеры [8].

Внимание исследователей и врачей привлекает нередкое сочетание туберкулеза и рака легких [1]. Однако истинное взаимоотношение между этими заболеваниями остается нераскрытым. Не разработаны лабораторные критерии, по изменению которых можно было бы определить прогноз при сочетании этих заболеваний. Ранние стадии рака легкого диагностируются сравнительно редко. Одна из задач ранней диагностики тесно связана с выявлением лиц

с повышенным риском рака легкого [6]. В связи с данной проблемой в настоящее время большое значение приобретают иммунологические, радиоиммунологические, культуральные методы исследования. В настоящей работе с целью совершенствования способов оценки течения и исхода туберкулеза легких в комплекс диагностических мероприятий было включено радиоиммунологическое определение уровня бета-2 — микроглобулина (бета-2МГ) и ферритина в сыворотке крови больных. Выбор опухолеассоциированных маркеров производился следующим образом. В Онкологическом научном центре с целью дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых заболеваний легкого ряд биологически активных веществ определялся в бронхоальвеолярных

смывах, т.е. из мест, максимально приближенных к опухолевому процессу [3]. Установлено, что уровень бета-2-микроглобулина у больных раком легкого в несколько раз превышает показатели для здоровых лиц и у больных неопухолевыми заболеваниями бронхолегочной системы. В пульмонологии отмечается повышенный интерес к изучению железосодержащего белка — ферритина. Однако вопрос о его диагностической ценности изучен мало. При проведении исследований в ОНЦ оказалось, что в сыворотке больных раком легкого количество ферритина в несколько раз превышает показатели, характерные для здоровых лиц [9]. Все вышеприведенные факты явились основанием для сравнительного изучения названных маркеров у больных туберкулезом легких, в том числе в сочетании с раком легкого.

Обследовано 100 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Московском НИИ туберкулеза, и 20 здоровых доноров (10 мужчин и 10 женщин). По клиническим признакам и течению заболевания больные были разделены на три группы.

В 1-ю группу, состоящую из 34 человек, вошли больные с ограниченной инфильтративной формой туберкулеза легких и хорошим терапевтическим эффектом лечения. Во 2-ю группу (12 человек) — больные инфильтративным туберкулезом легких с деструкцией и обсеменением. После проведенного лечения общее состояние больных значительно улучшилось, отмечалась положительная динамика показателей крови. Однако полного рассасывания инфильтратов и очаговых теней в легких не наступало. В 3-ю группу (26 человек) вошли больные с инфильтративным туберкулезом легких, диссеминированным хроническим туберкулезом в фазе инфильтрации и распада, туберкулемой в фазе инфильтрации, распада и обсеменения, фиброзно-кавернозным туберкулезом в фазе инфильтрации и распада. БК обнаружены в 96% случаев. У 14 из 26 больных этой группы при рентгенологическом исследовании, включая компьютерную томографию, выявлены плотные тени круглой или овальной формы, располагавшиеся чаще субплеврально на фоне локального пневмосклероза. Полученные рентгенологические данные не позволяли отличить эти тени от туберкулем.

Всем больным проводили комплексное клинко-рентгенологическое, компьютерно-томографическое, биохимическое, эндоскопическое обследование. Определение бета-2МГ и ферритина в сыворотке крови проводили с помощью наборов Минского института биорганической химии в модификации О.К.Малышевой (удостоверение на ращредложение № 527—2 — 1991 г.) при поступлении в клинику, через 2 недели; 1, 2, 4, 6, и 8 месяцев в процессе лечения и перед выпиской больного. Всего произведено 20 570 исследований сыворотки крови больных. Результаты исследований были обработаны на ЭВМ методом вариационной статистики, разработанным Е.В.Манце-

вичуте-Эрингене и В.Ю. Урбаху [5]. Данные считались достоверными при различии сравниваемых показателей с вероятностью $p < 0,05$ (95%).

По нашим данным, показатели нормального уровня ферритина в сыворотке крови у мужчин и женщин не различаются. За норму мы приняли среднюю величину концентрации антигена, равную $50,5 \pm 7,2$ мкг/л. Концентрация бета-2МГ у лиц контрольной группы равняется $1,88 \pm 0,16$ мг/л. Проведенные нами клинко-радиоиммунологические сопоставления содержания ферритина и бета-2МГ в сыворотке крови больных туберкулезом легких рассмотрены с точки зрения определения их диагностической и прогностической ценности, в выделенных нами клинических формах заболевания, определенных как группы 1—3.

Содержание ферритина в сыворотке крови больных 1-й группы до лечения составляло $136,4 \pm 4,4$ мкг/л; через 2 недели от начала лечения — $94,5 \pm 17,3$ мкг/л; т.е. соответственно в 3 и 2 раза выше нормы. К концу лечения концентрация ферритина в сыворотке крови обследованных больных снизилась, достигнув через месяц нормальных значений, и сохранялась далее в пределах нормы в продолжение всего последующего лечения.

Концентрация бета-2МГ в сыворотке крови больных 1-й группы до и в процессе многомесячного лечения не превышали значений, характерных для здоровых лиц. Как показал анализ результатов сравнительного исследования антигенов с клиническим состоянием больных, нормальные показатели бета-2МГ и ферритина можно рассматривать в качестве благоприятного признака течения заболевания и положительного эффекта терапии. Однако индивидуальный анализ уровня бета-2МГ в процессе лечения показал, что из 34 обследованных у 12 уровень антигена превышал контрольное значение и концентрация его колебалась в пределах от 2,5 до 4,5 мг/л. Это были больные с более тяжелым течением заболевания ("казеозная пневмония с распадом, диссеминированный туберкулез в фазе инфильтрации и распада"). Лечение таких больных было продлено до полной нормализации уровня антигена.

У больных 2-й группы с инфильтративным туберкулезом и признаками деструкции легочной ткани уровень сывороточного ферритина до лечения в 4 раза превышал нормальные значения и составлял $190 \pm 40,7$ мкг/л. У больных этой группы отмечена также более высокая концентрация бета-2МГ, чем в 1-й группе, которая, тем не менее, по данным статистики, не выходила за пределы нормальных значений: $2,3 \pm 0,43$ мг/л и $1,7 \pm 0,23$ мг/л, соответственно. Комплексное и клинко-лабораторное обследование этой группы больных обнаружило выраженные признаки деструкции легочной ткани. Исследования антигенов, проведенные нами в разные сроки от начала лечения (на 2-й неделе, через 1, 2, 4, и 6 меся-

цев), как правило, не выявляли статистически достоверных изменений концентраций бета-2МГ. Анализируя результаты исследования и лечения больных с инфильтративным процессом с полостями распада, можно сделать следующие выводы: в отличие от больных 1-й группы, когда наступала полная клиническая ремиссия, в том числе рентгенологических и бронхологических показателей, у больных 2-й группы сохранялись различного рода изменения в рентгенологической и бронхологической картинах. Причина зарегистрированной нами гиперферритинемии, надо полагать, связана с деструкцией легочной ткани, а повышение бета-2МГ — с реакцией ретикулогистиоцитарной системы на тот же процесс. Повышение данных показателей указывает на отсутствие полной клинической ремиссии и, по нашему мнению, свидетельствует о необходимости более осторожного подхода к оценке эффективности терапии. Эти больные нуждаются в тщательном наблюдении и контрольном определении антигенов для своевременного проведения повторных курсов терапии при обострении специфического процесса.

У всех больных 3-й группы концентрация ферритина до начала лечения превышала показатели здоровых лиц в пять раз и более, достигая значения 500—600 мкг/л. Концентрация бета-2МГ до лечения у 19 больных соответствовала показателям 2-й группы, т.е. была выше, чем в 1-й, но статистически неотличимой от нормы. Только у 7 больных она превышала нормальное значение. Однако в процессе длительного противотуберкулезного лечения у 18 больных уровень бета-2МГ поднялся выше нормы. Высокий уровень ферритина в сыворотке крови у 21 больного в разные сроки лечения сохранялся, по сравнению с исходным уровнем. Учитывая неэффективность многомесячного противотуберкулезного лечения, несмотря на отсутствие несомненных рентгенологических признаков опухоли, 14 больных были прооперированы. У всех 14 больных был обнаружен рак легкого, подтвержденный гистологически, развившийся на фоне туберкулеза. У всех 14 больных отмечены выраженные изменения бронхиального дерева в виде деформаций, сужений, гиперплазии и метаплазии.

Результаты показали, что раковые опухоли у 14 больных развивались на фоне хронического очагового и хронического кавернозного туберкулеза: у трех больных в стенке туберкулезной каверны, у 6 — на фоне плевропневмонии с инфильтративным туберкулезом легких, у одного — на фоне старых рубцовых очаговых теней, следовательно, — на фоне посттуберкулезных изменений.

Ретроспективный анализ данных радиоиммунологических исследований и клинической картины позволяет отметить, что у больных с инфильтративной формой туберкулеза, когда по нашим данным клинико-рентгенологического исследования опухоль не бы-

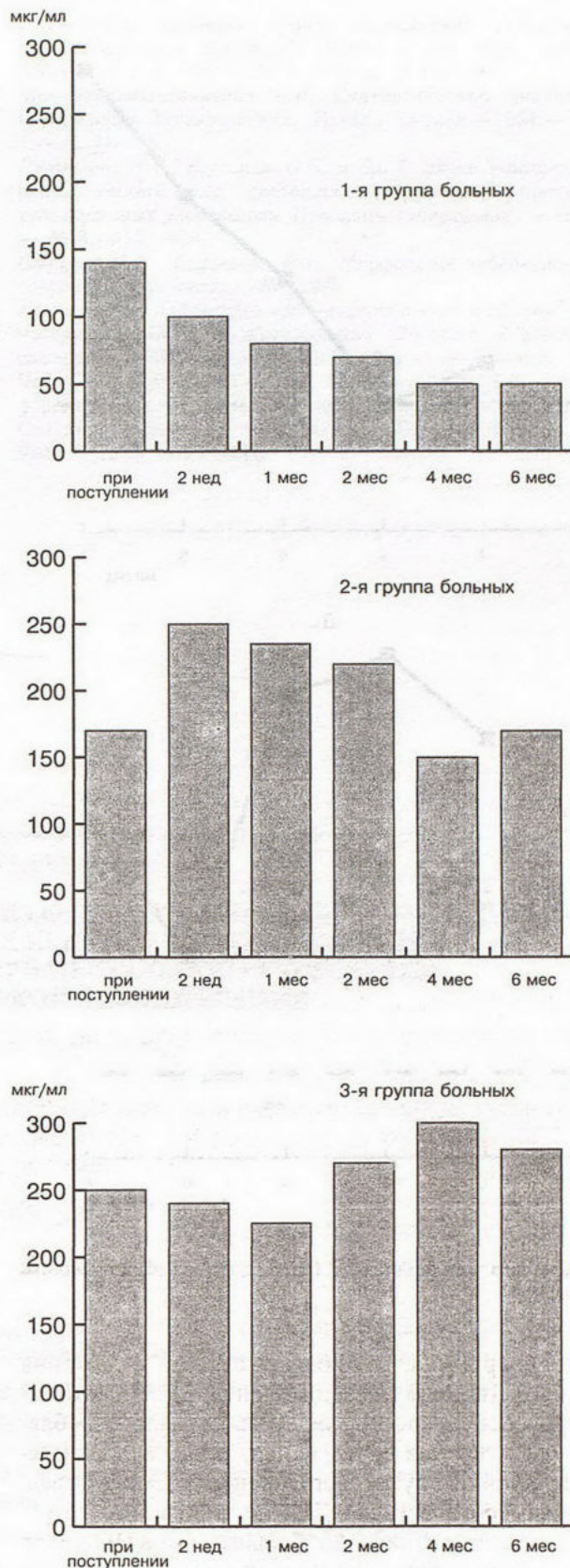


Рис 1. Динамика концентраций сывороточного ферритина в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких.

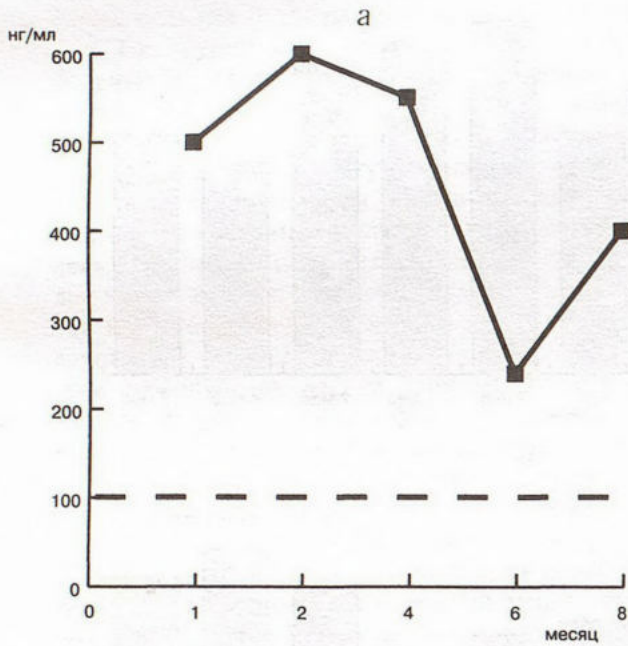
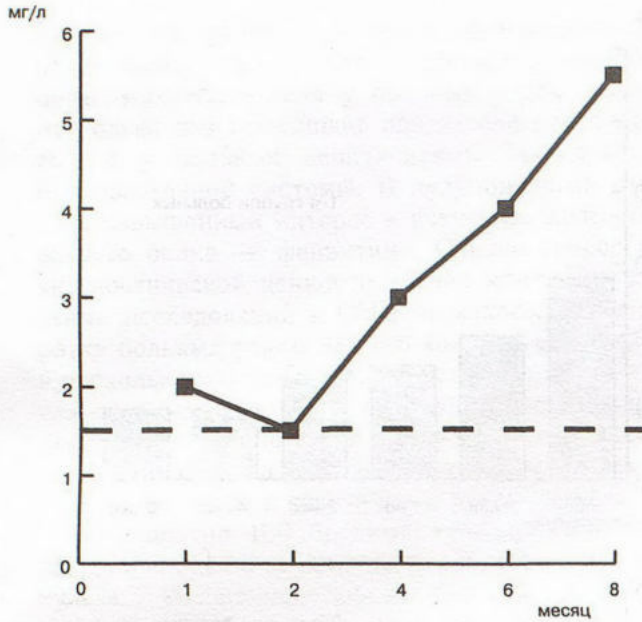


Рис 2. Динамика уровня бета-2МГ (а) и ферритина (б) в сыворотке крови больного.

ла еще обнаружена, высокие показатели ферритина и бета-2МГ (причем последний антиген увеличивался в процессе лечения) свидетельствовали о неблагоприятном течении заболевания, а по нашему мнению, и наличии опухолевого процесса. Этому представлению соответствуют данные, полученные в результате обследования 125 больных, находившихся на лечении в диагностическом и торакальном отделениях ОНЦ РАМН и в клинике Центрального НИИ туберкулеза РАМН, при изучении 196 морфологических препаратов [4].

В процессе лечения больных опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями легких при определении опухолеассоциированных антигенов в бронхоальвеолярных смывах, т.е. в месте, максимально приближенном к опухолевому процессу, была выявлена зависимость между нарастанием диспластических изменений в слизистой оболочке бронхов и уровнем некоторых опухолеассоциированных антигенов, бета-2МГ в частности; была отмечена также высокая степень отличий этого маркера у больных раком легкого и у здоровых лиц в бронхоальвеолярных смывах.

На основании наших данных, сопоставлении их с исследованиями, проведенными в ОНЦ, мы считаем, что высокие показатели антигенов, бета-2МГ и ферритина, следует рассматривать в качестве надежного объективного критерия для выделения больных в группу повышенного риска заболевания раком легкого.

Для иллюстрации приводим графически выраженную концентрацию ферритина в процессе лечения больных, относящихся ко всем трем представленным группам больных (рис. 1).

На основании проведенных исследований можно всем больным с хроническими процессами в легких и выраженными деструктивными изменениями в легких и бронхиальной системе рекомендовать определение опухолеассоциированных антигенов — бета-2МГ и ферритина. Мы предполагаем, что необходимо совершенствовать этот метод, используя его у больных в так называемой малосимптомной фазе развития процесса.

Для иллюстрации приводим историю болезни больного, у которого уровень антигенов являлся основанием отнесения его к группе риска заболевания раком легкого и направления его в онкологическое учреждение для дальнейшего углубленного обследования.

Больной Ф., 58 лет, поступил в клинику МНИИТ 13.05.87 с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада (БК+). В декабре 1986 г. было переохлаждение, подъем температуры до 38°C, кашель, который больной связывал с курением. В мае 1987 г. выявлены изменения в правом легком и, учитывая жалобы на общую слабость, потливость, утомляемость, кашель с выделением мокроты, больной был направлен на стационарное лечение.

При рентгенологическом обследовании 14.05.87 в верхней доле правого легкого отмечается фокус уплотнения с просветлением в центре с нечетким внутренним контуром.

При бронхологическом исследовании от 19.05.87: правосторонний субатрофический эндобронхит. Реакция Манту с 2 ТЕ — 18 мм. Несмотря на длительное лечение, показатели ферритина и бета-2МГ возрастали; на фоне туберкулеза выявились патологические изменения, не связанные со специфическим процессом (рис. 2).

Хотелось бы остановиться еще на одном. Наши данные не соответствуют существующему мнению о том, что туберкулез является антагонистом рака и одновременное существование рака и туберкулеза встречается крайне редко [2,7].

Следует отметить, что исследования по определению диагностической значимости различий между туберкулезом и раком легкого и дифференциальной

диагностики между деструктивными и недеструктивными формами инфильтративного туберкулеза по данным комплексной оценки с исследованием уровня сывороточного бета-2МГ и ферритина ранее не проводились. Необходимо дальнейшее продолжение таких исследований с целью внедрения предложенных диагностических схем в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богуш Л.К.* Рак и туберкулез легкого. // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 5. — С.38—41.
2. *Варновицкий Г.И., Белякова В.И., Глухих М.Я. и др.* Особенности клиники и диагностики туберкулеза легких и внелегочной локализации // Всероссийский съезд фтизиатров. Тезисы докладов—М., 1981.—с. 42—48.
3. *Крумм А.В.* Опухолово-ассоциированные антигены бронхо-альвеолярного смыва в дифференциальной диагностике опухолевых, предопухолевых и неопухолевых заболеваний легких. Дисс. канд. мед. наук.—М.,—1987.
4. *Молодык А.А., Шапиро Н.А., Ловачева О.В., Крумм А.В.*

- Опухолевые маркеры бронхо-альвеолярного смыва в диагностике рака легкого. // Вестн. онкол. науч. центра АМН России.— 1993.— № 3.— прил. С. 71—75.
5. *Моцевичуте-Эрингене Е.В.* Статистический анализ в медицинских исследованиях. Патал., физиол.—1964.— № 4.— С. 71—78.
6. *Пятночка И.Т., Бельская О.В. и др.* О риске заболевания раком легкого лиц, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах. Проблемы туберкулеза. — 1989. — № 8.—С.21—23.
7. *Струков А.И., Соловьева И.П.* Морфология туберкулеза в современных условиях.—М., 1986.
8. *Хоменко А.Г.* Туберкулез как международная проблема (по материалам XXVII Международного конгресса и рабочего совещания ВОЗ). // Пробл. туб.— 1991.— № 1.— С.3.
9. *Чеботарева Э. Д., Скляр С.Ю., Балицкая О.В.* Гиперферритинемия при злокачественных новообразованиях. // Съезда рентгенологов и радиологов УССР, 7-й: Тез. — Киев,— 1983. —С.21—24.

Поступила 15.10.1999.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-002.5-085.357.45.032.23

Г.О.Каминская, Р.Ю.Абдуллаев

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И СИНТЕЗ ФАКТОРА АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В РАЗНЫХ ТИПАХ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК У МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И В УСЛОВИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

E OXYGEN-DEPENDENT METABOLISM AND SYNTHESIS OF THROMBOCYTES ACTIVATION FACTOR IN DIFFERENT TYPES OF GUINEA-PIGS PHAGOCYTIzing CELLS DURING NATURAL TREND OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS AND IN SPECIFIC CHEMOTHERAPY CONDITIONS

G.O.Kaminskaya, R.Yu.Abdullaev

S u m m a r y

Summary cell sediment (SCS) and alveolar macrophages (AM) pure fraction were isolated from bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and leucocytes which were neutrophiles by 85—89% were isolated from blood of 108 infected with tuberculosis guinea pigs in various terms of natural trend of experimental tuberculosis and after chemotherapy course. All the cell samples were tested by spontaneous and stimulated test with nitrogen blue tetrazolium in order to determine superoxide dismutase and catalase activity, malondialdehyde and thrombocytes activation factor (TAF) content. Eighteen healthy animals formed the control group. It was found that after insertion of pathogen alveolar macrophages of pure fraction went to maximum irritation, then became decompensated rapidly and then, in the terminal period of infection, they began working for self-preservation and increased the activity of antioxidant protection enzymes multiply. SCS bactericidal potential was kept longer, but AM and SCS values were equivalent in the terminal period. Blood neutrophiles bactericidal potential was kept during the whole infectious process. TAF level of SCS and neutrophiles increased sharply in infected animals, but it enlarged only for a short time in isolated AM. All the revealed changes were smoothed out in various degrees after chemotherapy course.