

Д. Э. Цыплаков (Казань). О взаимоотношениях иммуноморфологических реакций в строме опухоли и регионарных лимфатических узлах при раке

В противоопухолевой защите организма важная роль принадлежит регионарным лимфатическим узлам, изменения в которых имеют прогностическое значение. Однако барьерная функция лимфоузлов не всегда достаточна для того, чтобы задержать и уничтожить злокачественные клетки. И если в одних случаях последние, попадая в лимфатические узлы, подвергаются деструкции, то в других — беспрепятственно размножаются, что приводит к дальнейшему распространению опухолевого процесса.

При помощи иммуноморфологических, гистохимических и морфометрических методов мы изучали регионарные лимфоузлы и ткань первичной опухоли, полученные во время операций по поводу рака желудка у 50 онкологических больных. Весь материал был разделен на две группы: с метастазами в регионарных лимфоузлах различного объема и без них (по 25 соответственно).

Было установлено, что уровень лимфоидноклеточной инфильтрации стромы опухолей, не метастазирующих в регионарные лимфоузлы, чрезвычайно вариабелен в разных новообразованиях и колеблется от высокой степени содержания лимфоидных элементов до низкой, характеризующейся наличием единичных клеточных форм. Лимфоцитов, зрелых и незрелых плазматических клеток в строме опухоли было в среднем соответственно $34,5 \pm 3,7\%$, $11,6 \pm 1,6\%$ и $2,6 \pm 0,5\%$. Наблюдалась высокая активность кислой и щелочной фосфатаз. Средний индекс реакции кислой фосфатазы в клеточных элементах стромы равнялся $2,84 \pm 0,1$, щелочной — $1,84 \pm 0,12$. Одновременно обнаруживались типичные для опухолевого роста иммуноморфологические изменения: синусный гистиоцитоз, гиперплазия лимфоидных фолликулов с появлением реактивных центров, плазматизация. В кортикальной зоне было $13,4 \pm 1,3\%$ плазматических клеток, в мягкотных тяжах — $15,5 \pm 1,5\%$. В этих же структурных компонентах средний индекс реакции щелочной фосфатазы составлял соответственно $2,57 \pm 0,06$ и $2,56 \pm 0,07$. Паракортикальная зона была гиперплазированной, клеточные элементы ее обладали высокой активностью кислой фосфатазы со средним индексом реакции — $3,21 \pm 0,05$.

При появлении в регионарных лимфоузлах метастазов содержание иммунокомпетентных клеток в строме опухоли практически не менялось; лимфоцитов, зрелых и незрелых плазматических клеток насчитывалось $32,5 \pm 2,3$, $9,2 \pm 1,6$ и $3,1 \pm 0,7\%$. Однако на фоне сохраняющейся высокой активности щелочной фосфатазы резко падала активность кислой — средний индекс реакции снижался до $1,98 \pm 0,08$ ($P < 0,001$). Одновременно с этим уменьшалась частота и интенсивность синусного гистиоцитоза при сохранении гиперплазии лимфоидных фолликулов с наличием реактивных центров. Гиперплазия паракортикальной зоны, как правило, не наблюдалась. В клеточных элементах указанной зоны немного снижалась активность кислой фосфатазы: средний индекс реакции — $1,89 \pm 0,05$ ($P < 0,001$). Уменьшалось и количество плазматических клеток: в кортикальной зоне — до $7,4 \pm 1,1\%$ ($P < 0,001$), в мягкотных тяжах — до $7,8 \pm 1,2\%$ ($P < 0,001$). В то же время активность щелочной фосфатазы в В-зависимых зонах регионарных лимфоузлов оставалась высокой: $2,4 \pm 0,1$ — в кортикальной зоне и $2,61 \pm 0,09$ — в мягкотных тяжах.

Проведенные нами исследования выявили существенные различия стромальных реакций между опухолями, как не метастазирующими в регионарные лимфоузлы, так и дающими метастазы, причем эти реакции были тесно связаны с изменениями в самих лимфоузлах.

До появления метастазов в регионарных лимфоузлах среди иммунокомпетентных клеток стромы преобладали элементы с высокой кислофосфатазной активностью, что позволяло отнести их к Т-лимфоцитам, которым принадлежит основная роль в противоопухолевой защите организма. Подобные стромальные реакции, по нашему мнению, тормозят процесс метастазирования в регионарных лимфоузлах и сдерживают опухолевую прогрессию. Этому также способствуют и изменения самих лимфоузлов, в которых на данном этапе наблюдается выраженный клеточный противоопухолевый ответ — гиперплазия паракортикальной зоны с высоким содержанием в ней Т-клеток и синусный гистиоцитоз, расцениваемый как процесс активации неиммунной макрофагальной системы. В то же время наши исследования показали выраженные проявления гуморальных реакций как в строме опухоли, так и в регионарных лимфоузлах, о чем свидетельствовали высокая активность щелочной фосфатазы в клеточных элементах стромы раковой опухоли, гиперплазия лимфоидных фолликулов с появлением реактивных центров, плазматизация, высокое содержание В-клеток в лимфатических узлах.

При появлении в регионарных лимфоузлах метастазов в строме опухоли значительно снижалось количество Т-клеток при сохранении В-клеточной активности. Подобные процессы происходили в лимфатических узлах, где при наличии гиперплазии лимфоидных фолликулов с реактивными центрами и высокой активности щелочной фосфатазы наблюдалось падение числа Т-лимфоцитов в паракортикальной зоне, которое можно расценивать как угнетение функциональной активности клеточных иммунных реакций. Одновременно с этим инактивировались и механизмы неиммунной защиты — отсутствовал синусный гистиоцитоз.

Таким образом, при развитии опухоли в ее строме и регионарных лимфоузлах происходит угнетение противоопухолевых реакций, что, на наш взгляд, можно объяснить двумя причинами: высокой активностью гуморальных иммунных реакций, в результате которых возможна блокада гуморальными антителами Т-клеточного цитотоксического эффекта,

и снижением частоты и интенсивности синусного гистиоцитоза, являющегося, как уже указывалось, проявлением активности макрофагов. Последние, во-первых, определяют антигенную стимуляцию противоопухолевого иммунитета, во-вторых, принимают непосредственное участие в неиммунном фагоцитозе злокачественных клеток.

УДК 616.24—002.5—079.4—078.7—031:611.779

И. П. Зиновьев (Пенза). Дифференциально-диагностическое значение усовершенствованной подкожной туберкулиновой пробы при заболеваниях легких

В связи с широким применением подкожной туберкулиновой пробы для дифференциальной диагностики заболеваний легких целесообразно унифицировать ее методику. Это необходимо для получения сравнимых результатов и оценки подкожной пробы в качестве теста дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний легких.

Мы предлагаем унифицировать подкожную пробу по следующим параметрам. Во-первых, эта проба должна быть единой и в тех случаях, когда она применяется для выявления активности малых форм туберкулеза легких и когда она ставится с дифференциально-диагностической целью, так как в обоих случаях проба должна показывать наличие или отсутствие активного туберкулезного процесса. Во-вторых, индивидуальную чувствительность к туберкулину и дозу вводимого туберкулина следует определять только по общепринятой внутрикожной пробе Манту с 2 ТЕ, а не по туберкулиновому титру или градуированной кожной пробе. При оценке результата пробы Манту с 2 ТЕ необходимо использовать терминологию и критерии, указанные в инструкции по применению туберкулиновых проб. В-третьих, в зависимости от индивидуальной туберкулиновой чувствительности пациента целесообразны дозы туберкулина 50 или 100 ТЕ, а не 5, 10, 20 ТЕ. Это положение подтверждается результатами иммунологических исследований. При подкожном введении туберкулина в дозе 50 или 100 ТЕ у абсолютного большинства лиц с активным туберкулезным процессом возникают ответные иммунные реакции. Следовательно, дозы 50 и 100 ТЕ при активном туберкулезе являются выше пороговой в абсолютном большинстве случаев.

В течение последних 6 лет мы применяем пробу Коха в собственной модификации. До подкожного введения туберкулина ставим пробу Манту с 2 ТЕ. При отрицательной (папула — 0—1 мм), сомнительной (2—4 мм), слабоположительной (5—11 мм) и выраженной (12—20 мм) пробе подкожно вводим 100 ТЕ туберкулина, лицам с гиперергической пробой Манту (21 мм и более) — 50 ТЕ. Используем туберкулин ППД-Л в стандартном разведении. Подкожно в подлопаточную область его вводим в количестве 2,5 (50 ТЕ) или 5 мл (100 ТЕ). Проба Коха противопоказана при туберкулезе глаз и больным с подозрением на это заболевание.

После пробы Коха учитываем местную, общую и очаговую реакции, однако оцениваем пробу только по двум последним типам реакций. Местная реакция считается положительной, если на месте введения туберкулина развивается инфильтрат диаметром 15—20 мм и более. Положительная общая реакция характеризуется повышением температуры тела (на 0,3—0,5° и более), появлением или усилением озноба, недомогания, чувства разбитости, болей (ломоты) в суставах, головной боли, нарушений сна и аппетита. При положительной очаговой реакции возникает или усиливается кашель, отделяется мокрота, появляется кровохарканье, боли в груди, влажные хрипы, шум трения плевры. Местная, общая и очаговая реакции не всегда коррелируют друг с другом, то есть при слабой местной реакции общая или очаговая могут быть выраженными. При оценке пробы Коха необходимо предусматривать возможность психогенных реакций.

При оценке общей и очаговой реакций учитываем результаты исследования периферической крови, белковых фракций, сыворотки крови и мокроты на микобактерии туберкулеза. Все исследование производим до введения туберкулина, а затем повторяем через 24 и 48 ч после этой процедуры. При положительной подкожной пробе, как правило, возрастает число лейкоцитов (на 100 в 1 мм^3 и более), палочкоядерных нейтрофилов (на 6% и более) и СОЭ (на 4 мм/ч и более); уменьшается число лимфоцитов (на 10% и более), а также увеличивается содержание альфа-2- и гамма-глобулинов (на 10% и более) в сыворотке крови и снижается А/Г-коэффициент (на 0,3 и более). Информативность подкожной пробы можно повысить, дополнив ее биохимическими (определение уровня гаптоглобина) и иммунологическими (реакция бласттрансформации лимфоцитов и реакция торможения миграции лейкоцитов) исследованиями.

По нашему мнению и опыту, проба Коха во всех случаях должна быть положительной или отрицательной. Также условие необходимо принять за правило при оценке ее результата. Если подкожная проба оценивается как сомнительная, ее необходимо повторить через 4—5 дней с дозой туберкулина, увеличенной вдвое по сравнению с предыдущей (вести 100 или 200 ТЕ), и обязательно с дополнительными исследованиями. Назначение 100 или 200 ТЕ при повторной подкожной пробе оправдано при уменьшении чувствительности к туберкулину у инфицированных и больных туберкулезом в современных условиях.

С целью дифференциальной диагностики по описанной методике проба Коха была поставлена 64 больным в возрасте 22—65 лет с очаговыми, инфилтративными, округлыми и диссеминированными процессами в легких неясной этиологии. В контрольной группе и диссеминированными процессами в легких пробу ставили с 20 ТЕ. Положительная подкожная проба во всех случаях была подтверждена результатами морфологического исследования или обнаружением в мокроте микобактерий туберкулеза, или пробным лечением.