

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Е.И., Козинцева П.В. Сенсibilизация к химическим веществам у рабочих резиновой промышленности. Врач. дело 1986; 6: 109—111.
2. Рукавишников В.М., Стоянов Б.Г. Гиперкератические и опухолевидные изменения кожи у рабочих резиновой промышленности. В кн.: Проллиферативные изменения кожи. 1988. Минск; 45—50.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов Европейского сообщества стали и угля. Пульмонология 1993; Прил: 6—86.
4. Cantani A. Latex allergy in children. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 1999; 9 (1): 14—20.
5. Chen Z. et al. Identification of hevein (Hevb 6. 02) in Hevea latex as a major crossreacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 92: 476—481.
6. DuBuske L.M., Nolte N. Stude protokol Brigham Womens Hospital (Boston, USA) 1997. Study on the Prevalence of Latex Sensitisation in Health Care Workers. Boston; 1997.
7. EBO D.IgE — mediated allergy from natural rubber latex. In: The USB institute of allergy. Brussels; 2000. 110.
8. Kim T.K. Diagnostic evaluation of type I latex allergy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998; 80 (1): 1—5.
9. Lebowits M.S. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. Pediatr. Pulmonol. 1991; 19: 166—174.
10. Lagier F. Latex as aero- allergen. Lancet 1990; 336: 516—517.
11. Levy D.A. Allergy to latex. Allergy 1992; 47: 579—587.
12. Nolte H., Storm K. Diagnostik value of a glass fiber based histamine analysis for allergy testing in children. Ibid. 1990; 45: 213—223.
13. Poley G.E., Slater J.E. Latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1054—1062.
14. Siegal J.F. Latex allergy and anaphylaxis. Int. Anesthesiol. Clin. 1993; 31 (1): 141—145.
15. Slater J.E. Latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 94: 139—149.
16. Sussman G.L. Latex allergy: An overview. Can. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 5 (8): 317—323.
17. Turjanmaa K. Allergens in latex surgical gloves and glove powder. Lancet 1990; 336: 1588.
18. Turjanmaa K. Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. Contact Dermatit. 1998; 19: 241—247.
19. Vandenplas O. Occupational asthma caused by natural rubber latex. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1957—1965.

Поступила 05.09.01

© ЭБСЕН М., МОРГЕНРОТ К., 2001

УДК 616.233-018.25-091.8

М.Эбсен, К.Моргенрот

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕСНИЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Рурский университет, Бохум (Германия)

ULTRASTRUCTURAL CILIAR LESIONS IN PRIMARY CILIAR DYSKINESIA

M.Ebsen, K.Morgenrot

Summary

Generally primary ciliar dyskinesia (PCD) is characterized by ultrastructural lesions of cilia. We performed electronic microscopic investigation of epithelium cilia in 99 patients in 1990—1999 years. PCD was found in 23 patients (13 males and 10 females). Ultrastructural lesions were provided more often by structure of internal and external denein ledges and radial spokes. A disorder of tubule's disposition or losses of central tubule were noted extremely rarely. Information about frequency of ultrastructural ciliar lesions and their characterization will be useful for detection and differential diagnosis of primary and secondary disturbances.

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) обычно характеризуется ультраструктурными изменениями ресничек. Нами было проведено электронно-микроскопическое исследование ресничек эпителия 99 пациентов с 1990 по 1999 гг. У 23 пациентов была выявлена ПЦД (13 мужчин и 10 женщин). Ультраструктурные изменения чаще были связаны со строением внутренних и наружных денеиновых выступов и радиальных спиц. Нарушение расположения трубочек или потеря центральных трубочек отмечались крайне редко. Данные о частоте и характеристика ультраструктурных изменений ресничек окажут помощь в постановке диагноза и дифференциальной диагностике первичных и вторичных нарушений.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является редким генетическим заболеванием, передающимся по аутосомному типу, характеризующимся нарушением движения ресничек. Диагностическими критериями для установления подобного заболевания является

наличие синдрома Картагенера — снижение частоты бияния ресничек, семейный анамнез или характерные ультраструктурные изменения строения ресничек [1]. ПЦД обычно проявляется в детском возрасте с развитием параназальных синуситов, бронхоэктазов или



Рис.1. Несколько ресничек с отсутствием радиальных спиц, неполные внутренние и наружные дениновые выступы (стрелки). Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). $\times 50\ 000$.



Рис.3. Две реснички неправильного строения с неправильно сформированными аксонемами (вверху справа, внизу слева), 6 ресничек с нормальным строением (9+2 трубочки). ТЭМ. $\times 50\ 000$.

хронического бронхита [2]. Оценка ультраструктурных изменений при этой патологии имеет большое диагностическое значение.

В этой связи представляется важным разграничить первичные нарушения ультраструктуры ресничек от

вторичных изменений, приобретенных в результате инфекционного поражения верхних и нижних дыхательных путей. Для установления диагноза обычно необходимо проводить исследование нескольких образцов и изучить не менее 5 поперечных срезов



Рис.2. Одна ресничка неправильной формы с тремя правильно сформированными аксонемами (длинная стрелка), другие реснички с потерей радиальных спиц (короткие стрелки). ТЭМ. $\times 30\ 000$.

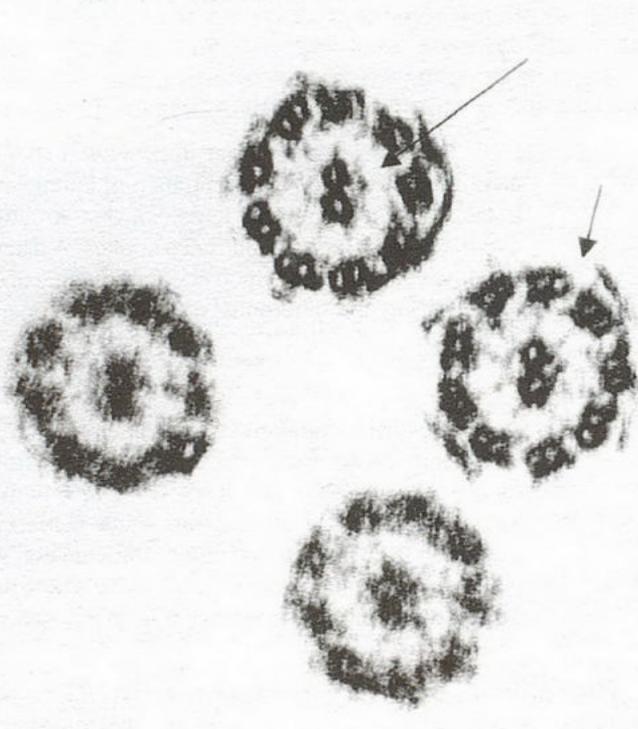


Рис.4. Реснички с потерей радиальных спиц (длинные стрелки), неполными внутренними и наружными дениновыми выступами (короткие стрелки). ТЭМ. $\times 85\ 000$.



Рис.5. Несколько ресничек с потерей радиальных спиц и внутренних дениновых выступов, неполные наружные дениновые выступы. ТЭМ. $\times 50\ 000$.

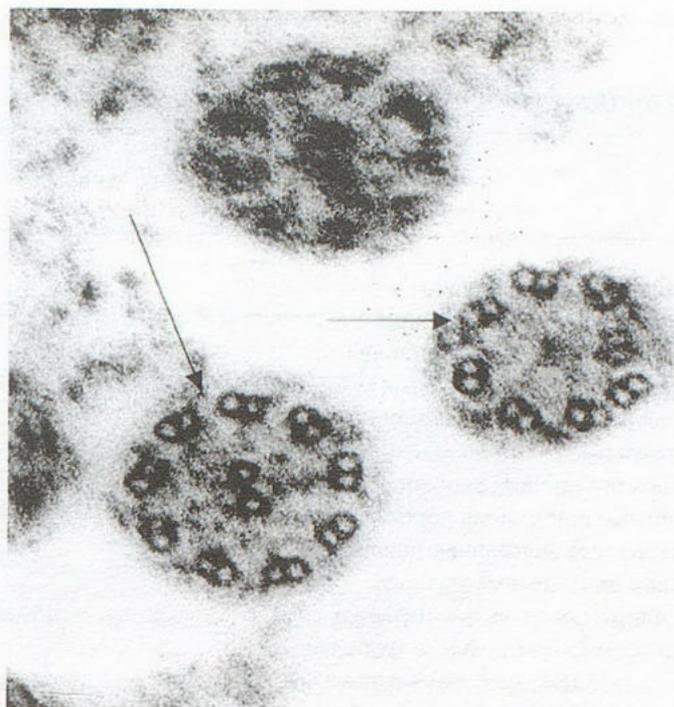


Рис. 6. Реснички с потерей внутренних и наружных дениновых выступов (длинные стрелки) и потерей радиальных спиц, одна из них со смещением трубочек и множественными абберациями (короткая стрелка). ТЭМ. $\times 100\ 000$.

ресничек для подтверждения того, что более 20% их имеют типичные ультраструктурные изменения [3—8].

Проанализирован материал, полученный у 99 пациентов с подозрением на ПЦД за период с 1990 по 1999 г. Исследовано 48 биоптатов слизистой оболочки бронхов, 44 носа и 7 образцов без указания локализации. Было исследовано 54 мальчика (средний возраст 7,97 года) и 45 девочек (средний возраст 8,1 года).

Для проведения электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2,5% глутаральдегиде. После постфиксации в 1% растворе OsO_4 и контрастирования уранилацетатом кусочки заливали в эпон 812. Полутонкие срезы для световой микроскопии приготовили с помощью микротомы "Reichert Om U3 Ultramicrotom". Ультратонкие срезы выполняли из тех участков, где было подтверждено наличие реснитчатого эпителия, их окрашивали цитратом свинца и анализировали на электронном микроскопе Zeiss FM 900. Для проведения количественного анализа оценивали не менее 50 поперечных сечений ресничек.

Типичные ультраструктурные изменения ресничек были обнаружены у 23 (23,2%) пациентов. У 46 (46,5%) морфологические изменения указывали на вторичный характер. В 30 (30,3%) наблюдениях адекватная электронно-микроскопическая диагностика была невозможна из-за артефактов, связанных с неправильной фиксацией материала, наличием плоскоклеточной метаплазии или полной потерей ресничек.

Нарушения строения были выявлены у 13 мальчиков (средний возраст 6,4 года) и 10 девочек (средний возраст 6,3 года). Диагноз был установлен при анализе слизистой оболочки бронхов в 19 наблюдениях и

слизистой носа у 2 пациентов. В двух наблюдениях мы не располагали информацией об источнике получения материала.

У 20 пациентов (рис.1,4,5,6) были обнаружены изменения строения радиальных спиц. Лишь у 3 пациентов их строение сохранялось. Изменения наружных и внутренних дениновых выступов отмечали наиболее часто (рис.1,3,5,6). Так, внутренние дениновые выступы были изменены в 96,7% наблюдений. Дислокация трубочек и потеря центральных трубочек были выявлены в 9 наблюдениях, реснички неправильного строения были обнаружены у 4 больных (рис.2,3,6).

Во всех наблюдениях обнаружена комбинация различных ультраструктурных изменений: наиболее часто встречалось сочетание потери радиальных спиц и внутренних и наружных дениновых выступов ($n=8$; 34,7%), затем — комбинация потери радиальных спиц и неполное наличие внутренних и наружных выступов ($n=7$; 17,4%).

Электронно-микроскопическое строение ресничек является полезным методом диагностики ПЦД. Наиболее важные с диагностической точки зрения изменения связаны с радиальными спицами, внутренними и наружными дениновыми выступами и центральными трубочками. В 80% наблюдений обнаружено отсутствие или неполное развитие внутренних и наружных выступов. Отсутствие или смещение центральных трубочек характерно для 10% пациентов с ПЦД. Дефект радиальных спиц встречается в 6% наблюдений [4,7]. Следует заметить, что 20% ресничек здорового человека могут иметь ультраструктурные нарушения [3,6,8]. Следовательно, для диагностики цилиарной дискине-

Ультраструктурные изменения

| Ультраструктурный признак | Частота встречаемости | | |
|--|-------------------------|-----------------|--------------------------------|
| | число больных (n=23) | процент больных | доля измененных ресничек, % |
| Потеря радиальной спицы | 16 | 69,9 | |
| Неполные радиальные спицы | 4 | 17,4 | 87 |
| Нормальные радиальные спицы | 3 | 13,0 | 100 |
| Потеря внешних денеиновых выступов | 10 | 43,5 | |
| Неполные внешние денеиновые выступы | 11 | 47,8 | 91,3 |
| Нормальные внешние денеиновые выступы | 2 | 8,7 | 100 |
| Потеря внутренних денеиновых выступов | 14 | 60,9 | |
| Неполные внутренние денеиновые выступы | 8 | 34,8 | 95,7 |
| Нормальные внутренние денеиновые выступы | 1 | 4,3 | 100 |
| Потеря центральных трубочек | 3 | 13,0 | |
| Неполные центральные трубочки | 1 | 4,3 | 17,3 |
| Нормальные центральные трубочки | 19 | 82,7 | 100 |
| Смещение трубочек, множественные аберрации | 5 | 21,7 | |
| Смещения трубочек | 19 | 78,3 | 100 |
| Реснички сложного строения | 4 | 17,4 | |

зии необходимо оценивать не менее 5—6 фрагментов слизистой оболочки с анализом как минимум 50 поперечных срезов ресничек [9,10]. Неправильное строение ресничек считают признаком, характерным для вторичных цилиарных нарушений. Тем не менее такие изменения могут быть обнаружены и при ПЦД вследствие инфекционного поражения верхних и нижних дыхательных путей [7,8].

Из 99 обследованных пациентов с подозрением на ПЦД у 23 (13 мальчиков, 10 девочек) были выявлены типичные изменения ресничек. Наиболее часто диагноз был установлен на основании анализа слизистой оболочки бронхов (19 наблюдений). В 28 наблюдениях обнаружены плоскоклеточная метаплазия или артифициальные изменения, связанные с подготовкой материала, которые не позволили установить диагноз цилиарной недостаточности.

Выявленная нами частота обнаружения ультраструктурных изменений внутренних (97,5%) и наружных (91,3%) денеиновых выступов и радиальных спиц (87%) отличается от опубликованных ранее данных. Изменения центральных трубочек, нарушения их расположения встречались сравнительно редко (21,7%) (см. таблицу).

С диагностической точки зрения важно дифференцировать ПЦД и вторичные изменения. Для достижения этой цели необходимо проводить анализ достаточного числа образцов и адекватного числа ресничек. Как указано выше, появление ресничек сложного строения является характерным, однако не патогномичным признаком вторичного поражения ресничек. Еще одним показателем вторичного характера изменений считают снижение числа ресничек и отек межклеточного пространства [11,12].

Для дифференциальной диагностики ПЦД и вторичных нарушений необходим тщательный анализ с учетом приведенных выше особенностей, при этом в каждом отдельном наблюдении заключение может носить лишь описательный характер. Исследование культуры ресниччатых клеток может оказать помощь при установлении правильного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bush A., Cole P., Hariri M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 982—988.
2. Dombi V.H., Walt H. Primäre ziliäre Dyskinesie, "immotile-cilia syndrome" und Kartagener - Syndrom: diagnostische Kriterien. *Schweiz. Med. Wschr.* 1996; 126: 421—433.
3. Wiseman C.L., Simel D.L., Spock A., Shelburne J.D. The prevalence of abnormal cilia in normal pediatric lungs. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1981; 105: 552—555.
4. Rossmann C.M., Lee R.M.K.W., Forrest J.B., Newhouse M.T. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 161—167.
5. Smallman L.A., Gregory J. Ultrastructural abnormalities of cilia in the human respiratory tract. *Hum. Pathol.* 1986; 17: 848—855.
6. Hattori Y., Watanabe Y., Okuda M. Ultrastructural abnormalities of the cilia in the human nasal epithelia. *Nippon Jibi-Inkoka Gakkai Kaiho* 1991; 94: 942—962.
7. Jorissen M., Cassiman J.J. Relevance of the ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia: A review. *Am. J. Rhinol.* 1991; 5: 91—101.
8. Lurie M., Rennert G., Goldenberg S. et al. Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic respiratory conditions: the relevance of microtubular abnormalities. *Ultrastruct. Pathol.* 1992; 16: 547—553.
9. Rutland J., Dewar A., Cox T., Cole P.J. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J. Clin. Pathol.* 1982; 35: 356—359.
10. Green C.G. Letter to the editor. *Pediatr. Pulmonol.* 1990; 9: 131.

11. Trevisani L., Sartori S., Pazzi P. et al. Acquired ciliary defects in bronchial epithelium of patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990; 57: 6—13.

12. Verra F., Escudier E., Lebargy F. et al. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers and nonsmokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 630—634.

Поступила 05.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-006.6-02:614.876

Е.А.Коган¹, Г.С.Сагиндикова¹, С.М.Секамова¹, Г.Жак², Л.Ш.Реджабаева³

**РАК ЛЕГКОГО, РАЗВИВШИЙСЯ У ЛИЦ, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ
ПРОЖИВАВШИХ НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ
ТЕРРИТОРИЯХ СЕМИПАЛАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ КАЗАХСТАНА**

¹ Кафедра патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова, Москва;
² Кафедра онкологии, гематологии, иммунологии Университета Филиппса, Марбург, Германия;
³ Областное патолого-анатомическое бюро, Актюбинск, Казахстан

LUNG CARCINOMA IN PERSONS LIVED FOR LONG TIME AT RADIOACTIVE CONTAMINATED TERRITORIES
OF SEMIPALATINSK REGION (KAZAKHSTAN)

E.A.Kogan, G.S.Sagindikova, S.M.Sekamova, G.Jak, L.Sh.Redzhabaeva

S u m m a r y

The aim of this work was to study morphological peculiarities and expression of biomolecular tumor markers including IGF family members in lung carcinoma patients lived for long time at Semipalatinsk territories with radioactive contamination.

The investigation drew operated and biopsy materials of 27 lung cancer patients; among them 17 patients (the 1-st group) lived from their childhood to 1993 near the proving ground and experienced radiation for long time (the annual irradiation dose exceeded 0.1 ber). The comparative group involved 10 patients (the 2-nd group) lived at Kazakhstan territories with normal radiation level. There were 23 males and 4 females aged from 45 to 69 years among the patients. Metastases were found in 5 of 17 lung carcinomas occurred under radiation exposure and in 7 of 10 lung carcinoma patients from areas with normal radiation level. The tumors had various histological types according to the WHO characterization. We used paraffin embedded archive blocks from Semipalatinsk oncology center. The sections were stained by hemotoxyllin and eosin, alcian blue, and by the van Gieson staining.

To detect the tumor histogenesis we used electronic microscopy of paraffin blocks and semi-thin sections stained by methylene blue, azur II, fuxine.

We performed immunohistochemical examination using immune peroxidase method, mono- and polyclonal antibodies against chromogranin, IGFI, IGFII, IGFBP1-6.

The characteristic features of lung carcinomas in residents at the radioactive contaminated territories of Semipalatinsk region (Kazakhstan) were constant presence of dust particles in tumors of various histological types and from different sites.

Lung carcinomas at the Semipalatinsk region have histogenetic peculiarities and they can be characterized as neuroendocrine tumors, not only small cell type but also non-small cell type with neuroendocrine differentiation.

The investigated lung carcinomas have specific mechanisms for tumor growth regulation referred to IGF family with high activity of IGF II and IGFBP1, 2 compared to the 2-nd group.

Р е з ю м е

Цель работы заключалась в изучении морфологических особенностей и экспрессии биомолекулярных опухолевых маркеров, в том числе членов IGF-системы, при РЛ у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области.

Исследование выполнено на операционном и биопсийном материале от 27 больных с РЛ, из которых 17 пациентов (1-я группа) с детских лет до 1993 г. проживали вблизи полигона и в течение длительного времени подвергались воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В качестве группы сравнения использовался операционный и биопсийный материал от 10 больных (2-я группа), проживавших в Казахстане на территории с неизменным радиационным фоном. Среди больных было 23