

2. Лашков В.Ф. Иннервация органов дыхания.— М.: Медгиз, 1963.
3. Ломакин А.В., Кожевникова Т.Д., Мотавкин П.А. Холино-реактивность тканевых базофилов твердой мозговой оболочки головного мозга белых крыс // Физиол. журн. СССР.— 1992.— Т.78, № 6.— С.33—39.
4. Adhot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the Lung // Respir. Physiol.— 1995.— Vol.101, № 2.— P.109—120.
5. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric Oxide and asthmatic inflammation // Immunol. Today.— 1995.— Vol.16, № 3.— P.128—130.
6. Cardell L.O., Edvinsson L. Characterization of the histamine — receptors in the guinea-pig lung — evidence for relaxant histamine H-3 receptors in the trachea // Br. J. Pharmacol.— 1994.— Vol.111, № 2.— P.445—454.
7. Ellis L.L., Udem B.J. Inhibition by L- N- arginine of nonadrenergic — noncholinergic — mediated relaxation of human isolated central and peripheral airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.146.— P.1543—1547.
8. Horvath L., Huszar E., Kollai M. Nitric — oxide elevates cGMP level in the guinea -pig lung during allergic bronchospasm // FASEB J.— 1995.— Vol.9, № 4.— P.A—697.
9. Ito Y. Prejunctional control of excitatory neuro — effector transmission by prostaglandins in airway smooth muscle tissue // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143, № 3.— Pt 2, Suppl.6.— P.S.510.
10. Ito Y., Mirawa H. Defense Mechanisms of the Lung Childhood Asthma. Pathophysiology and Treatment.— New York: D.G. Tinctlman, 1987.— P.23—29.
11. Middleton S.S., Cuthbert A.W., Shorthouse M., Hunter J.O. Nitric oxide affects mammalian distal colonic smooth muscle by tonic neural inhibition // Br. J. Pharmacol.— 1993.— Vol.108.— P.974—979.
12. Motaвкин П.А., Ломакин А.В., Пиголкин J.I. Cholinergic innervation of the endocrine cells of the blood vessels of the human brain // Folia Morphol.— 1990.— Vol.38, № 3.— P.312—314.

Поступила 05.05.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-002.5-06:616.24-006

*Е.А.Коган, И.В.Богдельникова, С.М.Секанова, М.И.Перельман*

## ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ И КАРЦИНОГЕНЕЗ

Кафедры патологической анатомии 1-го лечебного факультета и фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, академические группы академика РАМН проф.М.И.Перельмана и академика РАМН проф.В.В.Серова

### PULMONARY TUBERCULOSIS AND CARCINOGENESIS

*E.A.Kogan, I.V.Bogadelnikova, S.M.Sekanova, M.I.Pereiman*

#### Summary

Lung cancer is 4.5—7 times more frequent among the people sick with tuberculosis in contrast to the main population. A clinical morphological examination was performed for the specimen from 344 patients with a peripheral lung cancer and from 70 patients suffering from focal pulmonary tuberculosis. The examination confirmed the tuberculosis significance as a background disease for a lung cancer development. Fibrosis foci of tuberculosis origin have been determined on tumors in 73 percent of the "cancer in cicatrix" cases. In post-tuberculosis foci the specific weight of hard degrading collagens IV,V and collagen of the type III grew. The latter collagen can be found in an embryonal lung. The importance of tuberculosis for the lung cancer development is confirmed by a relatively frequent detection of precancerous changes in the lung epithelium for the patients suffering from the post primary pulmonary tuberculosis (23 percent). There was obtained new data on the production of the insulin type growth factor 2 and protein of types 2 and 4 by the tuberculosis granuloma's cells. These parameters were derived with the use of the immunohistochemical method. The described growth factor is a strong mitogen able to paracrinically stimulate the lung epithelium proliferation. In its turn this provokes a lung pre-cancer and cancer development. A correlation between the tuberculosis and the lung cancer due to chronic inflammation decompensation, reparative regeneration and sclerosis is discussed. The expediency of a surgical treatment for the patients with chronic focal tuberculosis is considered.

#### Резюме

Рак легкого встречается в 4,5—7 раз чаще среди больных туберкулезом по сравнению с основной популяцией. В результате клинко-морфологического исследования материала от 344 больных периферическим раком легкого и 70 больных очаговыми формами туберкулеза легких установлены доказательства значения туберкулеза как фонового заболевания для развития рака легкого. В 73% случаев "рака в рубце" обнаружены очаги фиброза туберкулезного происхождения на территории опухолей. В посттуберкулезных очагах возрастал удельный вес труднодеградируемых коллагенов IV, V и коллагена III типа, встречающегося в эмбриональном легком. О значении туберкулеза в развитии рака легкого свидетельствует также относительно частое обнаружение предраковых изменений легочного эпителия у больных с вторичным

туберкулезом (23% наблюдений). Получены новые данные о продукции клетками туберкулезной гранулемы инсулиноподобного фактора роста 2 и связывающих протеинов 2 и 4 типов, выявленные иммуногистохимическим методом. Являясь сильным митогеном, описанный фактор роста способен осуществлять паракринную стимуляцию пролиферации легочного эпителия и способствовать развитию предрака и рака легкого. Обсуждается вопрос о связи туберкулеза и рака легкого через декомпенсацию хронического воспаления, репаративную регенерацию и склероз. Ставится вопрос о целесообразности проведения больным хроническими очаговыми формами туберкулеза легких оперативного лечения.

На пороге 3-го тысячелетия проблема туберкулеза вновь становится актуальной. Прогноз, высказанный экспертами ВОЗ в 1960 г. о возможности ликвидации туберкулеза как распространенного заболевания, не оправдался [2,8].

Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации в последние годы существенно ухудшилась и оценивается как весьма напряженная (материалы коллегии МЗ и МП РФ, 16 апреля 1996).

По предварительным данным, в 1995 г. уровень заболеваемости туберкулезом составил 57,4 на 100 тыс. населения. Значительно возросла и смертность от туберкулеза, достигнув 14,4 на 100 тыс. населения. Туберкулез стал самой распространенной инфекцией, убивающей взрослых. В настоящее время на учете противотуберкулезных учреждений Российской Федерации состоит 300 тыс. больных активным туберкулезом. В целом же, по мнению специалистов, в противотуберкулезной помощи в России нуждаются около 3 млн. человек.

Одной из существенных причин ухудшения эпидемиологической ситуации с туберкулезом является недостаточная работа по его активному выявлению. У большого числа больных туберкулез выявляется несвоевременно. Число невыявленных больных ежегодно составляет не менее 20—30%. Соответственно оказываются заниженными показатели заболеваемости.

Другая причина роста заболеваемости туберкулезом связана со значительным числом мигрантов, беженцев, вынужденно переселенных лиц. Обследование и медицинская помощь этим группам населения существенно затруднены. Туберкулез у них часто диагностируется лишь посмертно при аутопсии [8] и находит отражение только в одном эпидемиологическом показателе — смертности от туберкулеза.

Несвоевременное выявление туберкулеза приводит к увеличению деструктивных форм заболевания, в том числе малокурабельного фиброзно-кавернозного туберкулеза. За последние годы число таких больных в России увеличилось почти в 2 раза.

Выявление больных с запущенной стадией заболевания приводит к снижению эффективности лечения и высокой инвалидизации. По сравнению с данными 1991 г. клиническое излечение туберкулеза сократилось на 26,7%, абациллирование на 11,7%. Существенно увеличился риск рецидива заболевания — число больных с реактивацией туберкулезного процесса возросло на 24,2% и составляет сейчас 8,2 на 100 тыс. населения.

Тяжелая эпидемиологическая ситуация, серьезные проблемы в организации раннего выявления и лечения больных туберкулезом обуславливают дальнейший патоморфоз туберкулеза.

Одним из основных проявлений патоморфоза туберкулеза является рост деструктивных и быстро прогрессирующих форм туберкулеза легких, в частности казеозной пневмонии, а также внелегочных поражений. Второй характерной чертой современного патоморфоза является значительное увеличение в структуре впервые выявленных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. В настоящее время, по сравнению с данными 1986 г. фиброзно-кавернозный туберкулез выявляется почти в 2 раза чаще.

Третий компонент патоморфоза туберкулеза заключается в частом сочетании активных воспалительных туберкулезных изменений с выраженным метатуберкулезным пневмофиброзом. Его причиной, с одной стороны, служит позднее выявление туберкулеза, с другой — увеличение частоты рецидивов, когда активное туберкулезное воспаление развивается в зоне старых посттуберкулезных изменений. В таких случаях и морфологическая, и клиническая характеристики процесса быстро приобретают черты фиброзно-кавернозного туберкулеза. Метатуберкулезные и посттуберкулезные пневмосклеротические изменения нередко имеют тенденцию к прогрессированию, обуславливая развитие хронической легочно-сердечной недостаточности и легочного сердца [5]. На этом фоне в легких часто развиваются хроническое неспецифическое воспаление или злокачественные новообразования [3,6,9].

Четвертым проявлением патоморфоза туберкулеза является увеличение его роли как фонового заболевания для развития рака легкого. Рак легкого встречается в 4,5—7 раз чаще среди больных туберкулезом по сравнению с общей популяцией. По данным ряда авторов, частота рака легкого среди больных туберкулезом колеблется от 0,4 до 8,2% [1,4]. Частота же выявляемости метатуберкулезных изменений и активного туберкулеза у больных раком легкого составляет 0,35—31% [12]. Есть основания полагать, что “рак в рубце” у некурящих женщин наиболее вероятно связан с перенесенным туберкулезом легких [11].

Вопрос о роли туберкулеза в легочном канцерогенезе решается неоднозначно разными авторами. Однако большинство исследователей полагают, что важнейшее значение для развития рака легкого имеют туберкулезные и метатуберкулезные склеротические изменения [3,6,9].

Проблема метатуберкулезного пневмосклероза в современных условиях продолжает оставаться актуальной.

Целью данной работы явилось изучение морфологических изменений и молекулярно-генетических особенностей, возникающих в зоне хронического тубер-

# Сумамед®

азитромицин

**АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

- Инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей (3 дня по 500 мг однократно)

**ТОЧНО  
В ЦЕЛЬ**

- Неосложненный гонорейный и негонорейный уретрит и/или цервицит (1,0 г однократно)

- Лайма-Боррелиоз (начальная стадия — эритема Мигранс) (1,0 г — однократно в 1 день, 0,5 г — со 2 по 5 день)

**Преимущества:**

- короткий курс лечения
- хорошая переносимость

ключ к успеху — фармакокинетика препарата



# Сумамед

## азитромицин

### таблетки, капсулы и порошок для приготовления суспензии

**Состав и форма выпуска:** Активное вещество — азитромицин дигидрат.

Капсулы 250 мг по 6 в упаковке

Таблетки 125 мг по 6 и 500 мг по 3 в упаковке

Порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл  
(20 и 30 мл) во флаконе

**Фармакологическое действие.** Сумамед — антибиотик широкого спектра действия. Является первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Из грамположительных бактерий к азитромицину чувствительны *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, стрептококки групп С, F и G, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Из грамотрицательных бактерий чувствительны *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Compylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*. Из анаэробов к азитромицину чувствительны *Bacteroides bivius*, *Glostridium perfringens*, *Peptostreptococcus species*. Из остальных микроорганизмов — *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*.

**Фармакокинетика.** Азитромицин устойчив в кислой среде, благодаря чему быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте ( $T_{max}$  2,50-2,96 ч). После приема внутрь 500 мг препарата биодоступность составляет 37%. Максимальная концентрация в сыворотке после приема этой дозы равна 0,4 мг/л, однако в тканях и клетках концентрация в 10-50 раз выше. Высокая концентрация в тканях и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким рН, окружающей липосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места инфекции, где и высвобождают его в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24-34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности в простату), в кожу и мягкие ткани.

Способность препарата сохраняться в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5-7 дней после приема последней дозы позволила разработать короткие (3- и 5-дневные) курсы лечения.

#### Показания

- Инфекции дыхательных путей
- Скарлатина
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции урогенитального тракта (гонорейный и негонорейный уретрит/ или цервицит)
- Болезнь Лайма (боррелиоз)

#### Режим дозирования

Сумамед следует обязательно принимать за час до еды или через 2 часа после еды. Препарат принимают один раз в день.

**Взрослые:** Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей: 500 мг ежедневно в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

Острые инфекции урогенитального тракта: однократно 1 г (2 таблетки по 500 мг).

Болезнь Лайма — боррелиоз (лечение первой стадии — *erythema migrans*): 1 г (2 таблетки по 500 мг) в 1-й день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

**Дети:** при инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей суспензия назначается из расчета 10 мг/кг по следующей схеме:

Масса тела, кг	Форма выпуска	Суточная доза
5	Сумамед 100 мг/5 мл	2,5 мл (50 мг) дозирующий шприц
6		3,0 мл (60 мг) дозирующий шприц
7		3,5 мл (70 мг) дозирующий шприц
8		4,0 мл (80 мг) дозирующий шприц
9		4,5 мл (90 мг) дозирующий шприц
10-14		5,0 мл (100 мг)
15-24	Сумамед-форте 200 мг/5 мл (20 мл)	5 мл (1 большая ложка — 200 мг)
25-34	Сумамед-форте 200 мг/5 мл (30 мл)	7,5 мл (1 большая и 1 маленькая ложка — 300 мг)
35-44		10 мл (2 большие ложки — 400 мг)

**Таблетки:** детям с массой тела от 10 до 20 кг рекомендуется 1 таблетка (125 мг) 1 раз в день в течение 3 дней  
от 21 до 30 кг рекомендуется 2 таблетки (250 мг) 1 раз в день в течение 3 дней

При весе свыше 45 кг назначают дозы для взрослых.

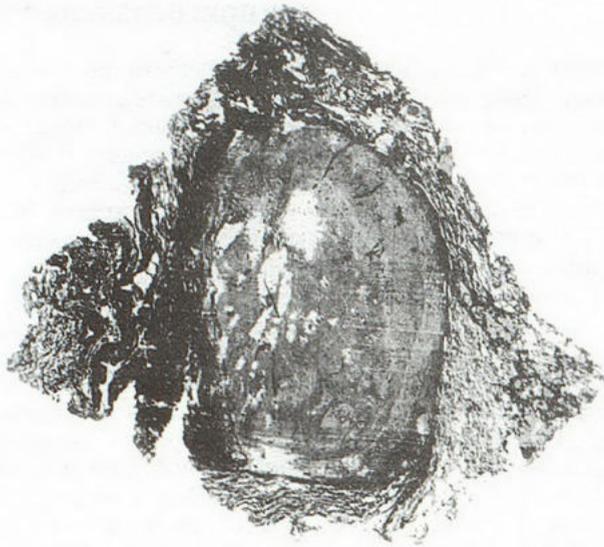
**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

**Побочное действие.** Редко вызывает побочные явления. Возможны изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, понос, боль в животе, реже — рвота и метеоризм. Сыпь появляется крайне редко. Возможно транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

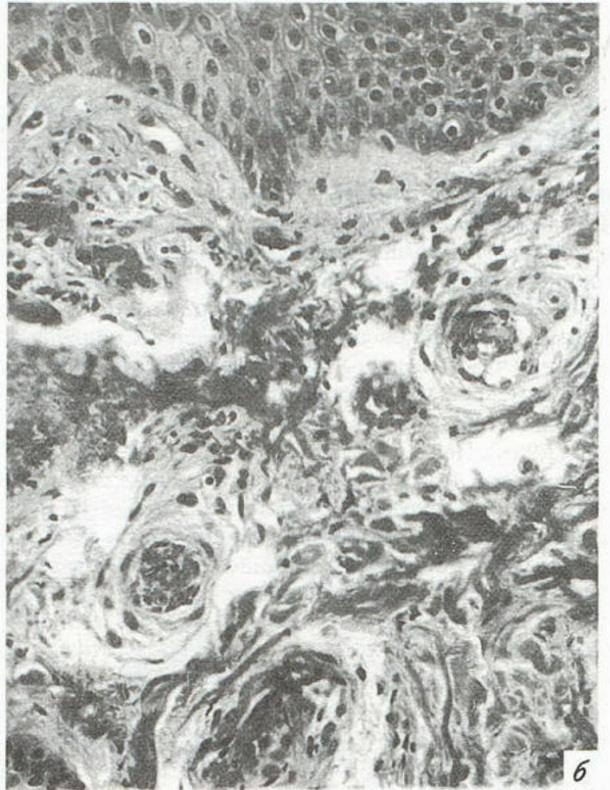
**Лекарственное взаимодействие.** Рекомендуется перерыв по меньшей мере в 2 часа между приемом азитромицина и антацида. Не отмечено взаимодействие препарата с теофиллином, пероральными антикоагулянтами, карбамазепином, фенитоином, диоксином, циклоспорином и эрготамином.

Регистрационный номер П-8-242 002126 от 23.05.91.

В настоящее время — в стадии перерегистрации  
А/О ПЛИВА — Загреб (Хорватия) Программа фармацевтики.



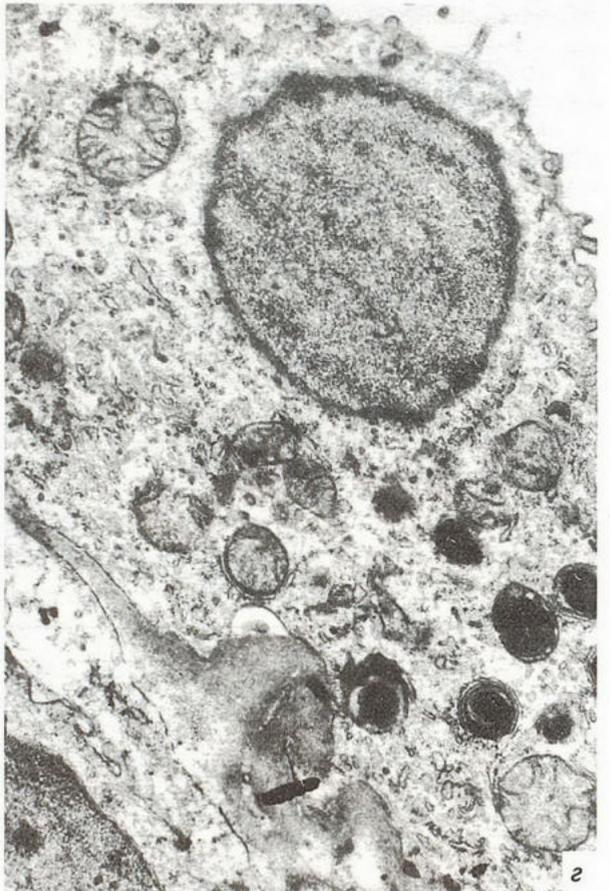
*a*



*b*



*c*



*d*

Рис. Туберкулема легкого:

*a* — выраженный фиброз капсулы и прилежащих к туберкулеме тканей, гистотопограмма,  $\times 3$ ; *b* — электроннограмма эпителиоидной клетки туберкулезной гранулемы с признаками синтетической активности,  $\times 30\,000$ ; *c* — выраженная дисплазия бронхиального эпителия,  $\times 450$ ; *d* — электроннограмма незрелого пневмоцита 2 порядка в щелевидной структуре в рубце,  $\times 60\,000$ ; *a, c* — окраска гематоксилином и эозином.

кулезного воспаления и метатуберкулезных очагах, и установление их связи с развитием предрака и рака легкого.

Исследование выполнено на материале удаленных во время операции легких и их частей от 344 больных периферическим раком легкого (ПРЛ) и 70 больных с вторичным туберкулезом — фиброзно-очаговым, туберкулемами, фиброзно-кавернозным. Преобладали мужчины: при ПРЛ соотношение мужчин и женщин составляло 5:1, а при туберкулезе — 2:1. Средний возраст больных ПРЛ равнялся 54 годам, а туберкулезом легких — 39 годам.

ПРЛ локализовался чаще в правом легком (59% случаев), особенно в сегментах верхней доли (37%). Стадия рака в 55% случаев характеризовалась как T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, в остальных случаях были более выраженные формы. Основным вариантом операции была лобэктомия (199 больных), пневмонэктомия сделана у 104, малая резекция легкого — у 41 больного.

Туберкулез легких был изучен в двух группах больных: 1-я группа — это пациенты фтизиатрического лечебного учреждения с диагностированным заболеванием (25 человек); 2-я группа — пациенты отделения торакальной хирургии с периферическими шаровидными тенями, подозрительными на ПРЛ (45 человек). Показанием для хирургического лечения больных 1-й группы явилось сохранение активных туберкулезных изменений в легких через 8—12 мес. интенсивной химиотерапии. У больных 2-й группы диагноз туберкулеза был установлен только во время или после операции при гистологическом исследовании. До операции изменения в легких ошибочно трактовали как нетуберкулезные — в большинстве случаев предполагали или не могли исключить наличие опухоли. Соответственно предоперационную противотуберкулезную химиотерапию этим больным не проводили.

У большинства больных с диагностированным до операции туберкулезом выполнены малые резекции или лобэктомия. Пневмонэктомия сделана лишь у 5 больных в связи с обширным поражением легкого фиброзно-кавернозным туберкулезом. У больных с первоначально ошибочным диагнозом объем хирургического вмешательства был больше, поскольку предполагалось наличие рака: лобэктомия сделана у 25, пневмонэктомия — у 10, а малые резекции — у 5 пациентов.

Методы исследования включали изучение макропрепарата легкого и парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, фукселином на эластик, ализинановым синим, по Крейбергу, Фельгену, Цилю-Нильсену. Производили ШИК-реакцию. Методом двойных антител и авидин-биотиновым методом в криостатных и парафиновых срезах изучали иммуногистохимию инсулиноподобного фактора роста-2 и связывающих его протеинов 2,3,4 типов с полуколичественной оценкой резуль-

татов реакций в баллах, а также коллагенов 1,2,3,4 и 5 типов с количественной оценкой концентрации продукта в ткани методом прямой цитофотометрии.

ПРЛ представлен различными гистологическими типами с явным преобладанием железистых форм рака (42% случаев) — аденокарцином и бронхиолоальвеолярного рака. Плоскоклеточный рак выявлен в 25%, мелкоклеточный — в 10%, а крупноклеточный — в 5%.

На территории ПРЛ обнаруживаются с большим постоянством рубцовые поля, что позволяет говорить о ПРЛ “в рубце”. ПРЛ “в рубце” выявлен в 287 (83%) из 344 случаев, а среди опухолей на стадии T<sub>1</sub> — в 181 (94%) из 192. Рубцовые изменения на территории ПРЛ обнаружены у 287 (83%) больных.

Макроскопически рубцовые изменения на территории ПРЛ представлены участками черного цвета, располагающимися на одном из полюсов или в центре опухоли, и, как правило, тяжами, связанными с утолщенной гиалинизированной и втянутой по направлению к опухоли плеврой. Микроскопически на территории рубцов в ПРЛ отмечаются скопления грубых коллагеновых волокон, очагов гиалиноза, скопления фрагментов эластических волокон, пыли и нередко кристаллов холестерина.

Туберкулезное происхождение этих склеротических изменений установлено у 214 (75%) больных на основании их морфологических особенностей. Чаще они были локализованы вокруг заживших очагов вторичного туберкулеза (очаги Ашоффа-Пуля), реже — вокруг туберкулем (рис.1,а) или в стенках хронических каверн, в единичных случаях — вокруг очага Гопа.

У оперированных больных с диагностированным туберкулезом легких в изученном материале доминировал фиброзно-кавернозный туберкулез (17 случаев), туберкулем было 8. Напротив, среди пациентов с недиагностированным туберкулезом и подозрением на ПРЛ преобладали туберкулемы (35 случаев), фиброзно-очаговый туберкулез был у 7 больных. В 2 наблюдениях был фиброзно-кавернозный туберкулез и в одном — очаг Гопа.

Специфические гранулемы были обнаружены в 67% случаев легочного туберкулеза и в 3 случаях ПРЛ — 0,1%. Гранулемы имели казеозный некроз в центре и вал из эпителиоидных клеток (рис.1,б), гигантских клеток Пирогова-Лангханса и лимфоцитов. Во всех 7 из гистохимически исследованных случаев была обнаружена продукция эпителиоидными, гигантскими клетками Пирогова-Лангханса и фибробластами инсулиноподобного фактора роста-2 и связывающих его белков 2 и 4 типов.

Состав коллагенов в метатуберкулезных очагах у больных туберкулезом легких и в рубцах на территории ПРЛ идентичен и характеризуется преобладанием коллагенов III, IV и V типов (таблица). В зонах активного воспаления, а также в строме ПРЛ преобладает коллаген III типа.

Таблица

## Типы коллагена в метатуберкулезных рубцах легкого

Тип коллагена	Метатуберкулезный пневмосклероз		Метатуберкулезный рубец в ПРЛ	
	абс.	%	абс.	%
I	0,289±0,045	11,18	0,325±0,078	14,15
II	0,159±0,028	6,15	0,073±0,034	3,78
III	0,507±0,052	19,61	0,413±0,094	17,98
IV	0,795±0,057	30,75	0,648±0,097	28,21
V	0,835±0,06	32,31	0,838±0,113	36,48

Во всех изученных иммуногистохимически случаях выявлены пролиферативные и диспластические изменения бронхиального (рис. 1, в) и альвеолярного эпителия (рис. 1, г), находившегося как вблизи гранулематозного воспаления, так и на территории метатуберкулезного пневмофиброза. Среди различных пролиферативных изменений эпителия в случаях с активным туберкулезным процессом доминировали плоскоклеточная метаплазия и дисплазия бронхиального эпителия. В фокусах фиброза наиболее характерно развитие метапластических и диспластических изменений бронхиального и альвеолярного эпителия в овальных и шелевидных структурах на его территории.

В результате проведенного исследования нами получены дополнительные доказательства о значении туберкулеза как фонового заболевания в развитии периферического рака легкого.

Как известно из исследований по эмбриогенезу легкого, коллаген III типа является доминирующим типом коллагена эмбрионального легкого и, вероятно, наиболее благоприятным стромальным компонентом для роста и формирования легочной ткани. Коллагены же IV, V типов относятся к группе трудно деградируемых белков и могут расщепляться только коллагеназой IV типа, не обнаруживаемой в легочной ткани и в клетках воспалительного инфильтрата. Данный фермент продуцируется клетками трансформированного бронхиального эпителия. Полученные данные показывают, что при туберкулезе в легочной ткани, с одной стороны, формируются рубцовые изменения, вероятно, не подвергающиеся обратному развитию, а с другой — они являются удобной подложкой для пролиферирующих клеток. Кроме того, метатуберкулезные рубцы содержат в себе массу пылевых частиц, продуктов перекисного окисления липидов, активные формы кислорода и другие канцерогенные агенты [3,13].

Новые данные были получены нами при изучении вопроса о возможном влиянии туберкулезного гранулематозного воспаления на трансформацию легочного эпителия. Как показано при исследовании культур клеток, инсулиноподобный фактор роста-2 может связываться рецепторами, расположенными на поверхности эпителиальных клеток легкого, и стимулировать их пролиферацию [10]. Можно предположить, что

секретируя данный фактор роста туберкулезная гранулема осуществляет паракринную стимуляцию пролиферации легочного эпителия. Сами же клетки гранулемы, вероятно, также стимулируются данным фактором роста по аутокринному механизму.

Наиболее типичными предраковыми изменениями эпителия, развившимися на фоне метатуберкулезных склеротических изменений, являются выраженная дисплазия бронхиального эпителия, очаги аденоматоза с атипией эпителиальных клеток и дисплазия эпителия в овальных и шелевидных структурах в рубце.

Важным является также вопрос о том, какой период времени требуется для развития рака легкого у больных легочным туберкулезом. Судя по средней разности в возрасте между пациентами с ПРЛ и легочным туберкулезом, этот период может составить примерно 15 лет, что совпадает также и с данными литературы [1,12]. Из этого следует важный практический вывод. При лечении легочного туберкулеза очень опасно сохранять в организме тлеющие активные и старые зажившие очаги. Вероятно, настало время обсудить вопрос о таких методах лечения, которые не только подавляют инфекционный туберкулезный процесс в легких и устраняют гранулематозное воспаление. Возможно, у ряда больных метатуберкулезные очаги целесообразно удалять.

## Заключение

Хроническое гранулематозное воспаление с продукцией инсулиноподобного фактора роста и недеградируемые рубцовые изменения являются фоном, способствующим молекулярно-генетической перестройке и трансформации легочного эпителия. В этих условиях у больных туберкулезом возникают предпосылки для развития рака легкого.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жингель И.П., Фрейдина Б.А., Циммерин И.Е. // Пробл. туб.— 1987.— № 1.— С.46—50.
2. Как остановить туберкулез в самом источнике. Отчет ВОЗ об эпидемиях туберкулеза.— М., 1995.— 67 с.
3. Коган Е.А., Кодолова И.М. // Итоги науки и техники. Патологическая анатомия.— М., 1989.— Т.7.— С.84—116.
4. Пятночка И.Е. // Пробл. туб.— 1985.— № 9.— С.64—67.
5. Соловьева И.П. (Ред.) Патологическая диагностика и трактовка основных форм туберкулеза: Метод. рекомендации.— М., 1993.— 21 с.
6. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях.— М.: Медицина, 1986.— 256 с.
7. Хоменко А.Г. // Пробл. туб.— 1993.— № 2.— С.3—9.
8. Шилова М.В. // Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза.— М., 1996.— С.9—11.
8. Control of Tuberculosis in the United States. American Review of Respiratory Diseases. 1993. Medical Section of the American Lung Association.— Atlanta. 1993.— 11 p.
9. Haupt R. Narbenkrebs der Lunge.— Leipzig: Barth, 1973.— 240 s.
10. Jagues G., Havemann K. // Molecular and Cellular Biology of Inulin-like Growth Factors and their Receptors / Ed. D. leRoith, M. K. Raizada.— New York: Plenum Publ. Corp., 1989.— P.247—260.
11. Konietzko N. // Off. Gesundh.— Wes.— 1986.— Bd 48, № 49.— S.488—491.
12. Polak J. // Cas. Lek. Ces.— 1986.— Vol.124, № 31.— P.977—981.
13. Ura H., Bonfil R.D., Reich R. et al. // Cancer Res.— 1989.— Vol.49, № 16.— P.4615—4621.