

## СОПОСТАВЛЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНКИ БРОНХА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССАХ ПРИ ПАРАЛЛЕЛЬНОМ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Броян С.А.<sup>1</sup>, Косарева П.В.<sup>2</sup>, Сивакова Л.В.<sup>1,2</sup>, Самodelкин Е.И.<sup>1</sup>, Ложкина Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: sergejbroyan@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

<sup>3</sup>ГАУЗ ПК ГКБ №4 г. Перми, Пермь

Проведены одновременные цитологические и гистологические исследования ткани бронхов пациентов с диагнозами хронический бронхит и рак легкого. Установлено, что характер патологических процессов в слизистой оболочке бронхов при хроническом воспалении и злокачественных новообразованиях во многом идентичен на начальных этапах развития рака, что подтверждается результатами и гистологических, и цитологических исследований. При этом отдельные метаплазированные клетки встречаются в цитологических мазках-отпечатках и у пациентов с хроническим бронхитом, и с раком легкого в участке, удаленном от новообразования, но в целом критерием цитологической диагностики данный признак, по-видимому, служить не может в силу своего непостоянного характера при использовании данных методов исследования. Вместе с тем характер воспалительного инфильтрата имеет статистически значимые отличия между группами и при этом имеет статистически подтверждаемую идентичность при использовании как гистологических, так и цитологических методов исследования биопсийного эндоскопического материала. Данное исследование имеет ориентирующий характер и будет продолжено с учетом увеличенного числа наблюдений.

Ключевые слова: рак легких, хронический бронхит, цитологические, гистологические исследования

## THE COMPARISON OF CHANGES IN THE BRONCH WALL DURING CHRONIC INFLAMMATORY AND MALIGNANT PROCESSES DURING PARALLEL CYTOLOGICAL AND HISTOLOGICAL STUDIES

Broyan S.A.<sup>1</sup>, Kosareva P.V.<sup>2</sup>, Sivakova L.V.<sup>1,2</sup>, Samodelkin E.I.<sup>1</sup>, Lozhkina N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: sergejbroyan@yandex.ru;

<sup>2</sup>Perm State University, Perm, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital of Perm No. 4, Perm

Parallel cytological and histological studies of the bronchus wall of patients diagnosed with "chronic bronchitis" and "lung cancer" were carried out. It has been established that the nature of pathological processes in the bronchial mucosa in chronic inflammation and malignant neoplasms has both significant differences and a number of general trends reflecting the stages of transformation of inflammatory pathology into a tumor process, which is reflected in both histological and cytological studies. At the same time, individual metaplastic cells are found in cytological smears-imprints in patients with chronic bronchitis and lung cancer in the area remote from the neoplasm, but, in general, this sign, apparently, cannot serve as a criterion for cytological diagnosis due to its non-permanent nature when using these research methods. At the same time, the nature of the inflammatory infiltrate has statistically significant differences between the groups and, at the same time, has a statistically confirmed identity when using both histological and cytological methods for studying biopsy endoscopic material. This study is orienting in nature and will be continued taking into account the increased number of observations.

Keywords: lung cancer, chronic bronchitis, cytological, histological studies

Рак легкого занимает второе место в дифференциально-диагностическом ряду болезней органов дыхания после воспалительных [1]. Как и другие эпителиальные опухоли, рак легких развивается после ряда метаморфоз на молекулярном уровне, которые предшествуют гистопатологическим изменениям [2]. В настоящее время нет сомнения, что большое значение

в прогнозе состояния здоровья и качества жизни пациентов играет ранняя диагностика онкологических заболеваний. Выявлению рака легких на начальном этапе способствует изучение начала канцерогенеза, выявление ранних морфологических аномалий. Рак легких развивается на фоне прогрессирующих изменений в тканях, отражающих постепенное формирование инвазивных изменений опухоли [3]. Выявление патологии на тканевом или клеточном уровне является важной задачей современной медицины и имеет непосредственное отношение к клинической практике, поскольку разработка морфологических критериев и выявление ранних маркеров опухолевой трансформации при раке бронхов и легких будет способствовать оптимизации диагностики и лечения рака легких. Основным методом диагностики рака легкого и комплексной диагностики хронического бронхита – видеобронхоскопия, сопровождающаяся взятием биопсийного материала [4], может быть использован и для ранней диагностики рака легкого – и не только на основании подтвержденных гистологически изменений в визуально измененной ткани, но и на основании так называемых «предраковых» изменений в бронхах, определяемых гистологически и цитологически.

Цель исследования – изучение патологических изменений стенки бронха, оцениваемых гистологически и цитологически, у пациентов с хроническим бронхитом и раком легких.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе ГАУЗ ПК ГKB № 4 г. Перми (в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА). Всего обследовано 28 пациентов, возраст которых составил 42–65 лет. Первая группа пациентов (n=18) обследовалась по поводу хронического бронхита; вторая группа пациентов (n=10) находилась в стационаре с диагнозом рак бронхов или рак легких. С целью проведения прямой биопсии слизистой оболочки трахеи и бронхов пациентам обеих групп было выполнено бронхоскопическое исследование с прямой биопсией слизистой оболочки трахеи и бронхов. При исследовании использовали видеобронхоскоп Olympus BF-1TQ170 | Уромед М (uromed-m.ru) (производитель Япония). Забор материала осуществлялся из измененных участков стенки бронха; из устьев бронхов, которые дренируют пораженный участок легкого (в том числе при отсутствии визуально определяющихся патологических изменений), а также из визуально неизмененных участков бронха, фиксируя расстояние от края патологических изменений. Далее образцы фиксировали в 10 % растворе забуференного по Лилли формалина (pH=7,2). Для изготовления препаратов использовали стандартные гистологические методики – окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, альциановым синим с pH=2,5 по Стивдену (выявление кислых мукополисахаридов). Гистологические препараты микроскопировали с использованием светового микроскопа «Биомед-4», при увеличениях 10x10, 10x40.

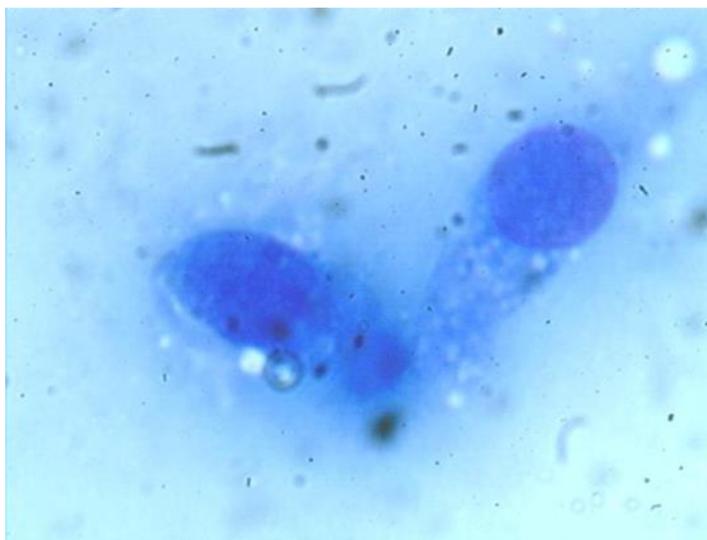
Для цитологического изучения использованы микропрепараты, приготовленные из мазков-отпечатков слизистой оболочки бронха, взятые одновременно с гистологическими образцами. Полученные образцы фиксировали и окрашивали эозин-азуром (в соответствии со стандартными методиками). Цитологические препараты микроскопировали с использованием светового микроскопа «Биомед-4» при увеличениях 10x10, 10x100.

В дальнейшем результаты цитологического исследования сопоставляли с результатами гистологического исследования, а также заключением эндоскопического обследования пациентов. Статистические исследования выполнены с расчетом Z-критерия для сравнения выборок (между цитологическими и гистологическими препаратами в одной и той же группе), критерий значимости  $p$  принят 0,05 (95 % вероятности).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

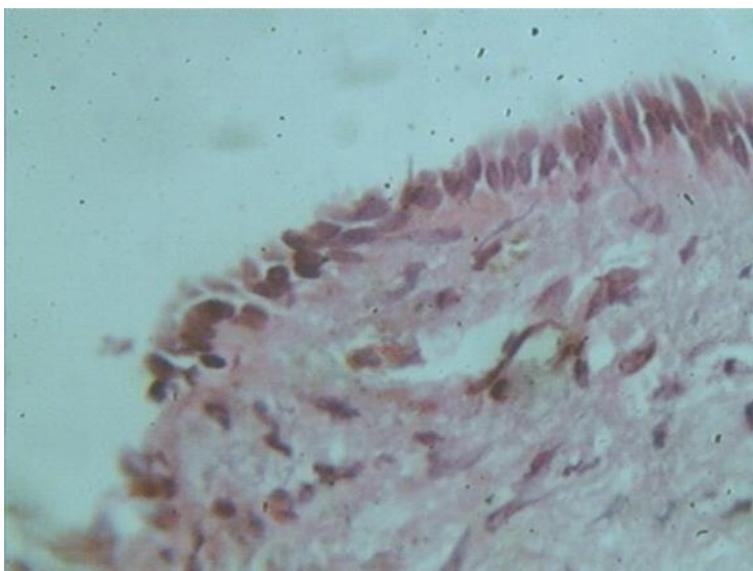
У пациентов с хроническим бронхитом в мазках-отпечатках слизистой оболочки бронхов выявляется столбчатый эпителий типичного строения, клетки группами, в большом количестве, отдельные ядра с крупнодисперсным хроматином, нейтрофилы (сегментоядерные, палочкоядерные) – у 38,88 %, лимфоциты – у 22,22 %. Группы клеток цилиндрического эпителия с признаками незрелой плоскоклеточной метаплазии выявляются редко и немногочисленны. При изучении гистологических препаратов стенки бронха в группе с диагнозом хронический бронхит в эпителии слизистой оболочки бронхов выявляется гиперплазия бокаловидных клеток (окрашивание гистологических препаратов альциановым синим по Сиддмену) – в 55,55 % случаев, гиперплазия базальных клеток (33,33 %) и их умеренно выраженная дисплазия (44,44 %), выявлялись участки плоскоклеточной метаплазии эпителия бронхов (22,22 %). Также отмечается гиалиноз базальной мембраны (44,44 %), умеренно выраженный фиброз соединительной ткани в слизистой оболочке и подслизистой основе. В препаратах выявлялась также инфильтрация соединительной ткани смешанного характера – нейтрофилами (44,44 %;  $p > 0,05$ ) и лимфоцитами (55,55 %;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с раком легкого в участке, удаленном от новообразования, в мазках-отпечатках слизистой оболочки бронхов, расположенном проксимальнее новообразования, выявляется столбчатый эпителий типичного строения, клетки группами, но ядра с крупнодисперсным хроматином (рис. 1).



*Рис. 1. Клетки столбчатого эпителия в цитологическом препарате (удаленный от новообразования участок бронха пациента с новообразованием): крупнодисперсный хроматин, неоднородная цитоплазма x 1000 иммерсия*

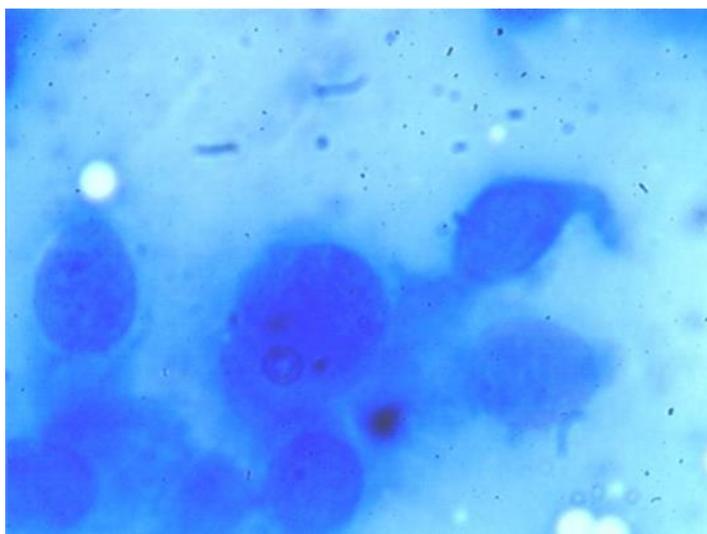
Встречаются также отдельные группы клеток с признаками незрелой плоскоклеточной метаплазии – у 50,0 % пациентов. В мазках выявляются лимфоциты (60,0 %), нейтрофилы (сегментоядерные, палочкоядерные) – у 30,0 %, единичные плазмоциты у 20,0 % больных, в одном препарате выявляются также моноциты и макрофаги, а также нити мицелия. В гистологических образцах, идентичных мазкам-отпечаткам, выявляется гиперхромия ядер в столбчатом эпителии бронхов, метаплазия эпителия (40,0 %), выраженное утолщение базальной мембраны за счет ее фиброза и гиалиноза (60,0 %), выраженная десквамация многорядного эпителия бронхов, пролиферация базальных клеток, выраженная умеренно (рис. 2).



*Рис. 2. Умеренная пролиферация базальных клеток в эпителии бронха, склеротические изменения собственной пластинки слизистой оболочки бронха пациента с новообразованием (удаленный от новообразования участок). Гематоксилин и эозин x 600*

В собственной пластинке слизистой оболочки выявляются выраженные склеротические изменения – клетки соединительной ткани в небольшом количестве и обширные участки склероза, сформированные плотной оформленной волокнистой соединительной тканью. Выявляемая лейкоцитарная инфильтрация (нейтрофилы) также скудная (20,0 %,  $p > 0,05$ ). Напротив, нарастает инфильтрация лимфоцитами (40,0 %,  $p < 0,05$ ) и появляются плазматические клетки (40,0 %,  $p < 0,05$ ).

В образцах, взятых непосредственно из новообразования, в цитологических препаратах столбчатый эпителий визуализируется в виде групп клеток, есть клетки с гиперхромными ядрами, в отдельных визуализируются ядрышки в ядрах. Выявляются также крупные клетки с крупным с нечеткими границами ядром, узким ободком цитоплазмы (рис. 3).



*Рис. 3. Группа клеток бронхиального эпителия в стенке бронха пациента с новообразованием: неизменный эпителий и атипичные клетки x 1000 иммерсия*

У многих клеток ядра с крупнодисперсным хроматином. В целом атипичные клетки выявляются у 70,0 % пациентов в цитологических препаратах. Обнаруживаются нити мицелия. Среди клеток крови в цитологических мазках выявляются лимфоциты (50,0 %) и плазмоциты (30 %). В гистологических образцах, идентичных отпечаткам, выявляется многорядный столбчатый эпителий, с выраженной пролиферацией базальных клеток, их дисплазией и атипией (80,0 %,  $p > 0,05$ ), выявляются полиморфные бокаловидные клетки в большом количестве (20,0 %). Нижележащая соединительная ткань часто с признаками

фиброза, гиалиноза (80,0 %), кровоизлияниями. Нейтрофилы не обнаруживаются, лимфоциты остаются на уровне 40,0 % ( $p>0,05$ ), преобладают плазмоциты (60,0 %,  $p<0,05$ ).

По литературным данным известно, что, как и в случае других эпителиальных опухолей, рак легкого развивается постепенно и последовательно, со сменой характера реактивных и метапластических изменений – от гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, различных степеней дисплазии к карциноме *in situ* и инвазивному раку [5, 6]. При этом онкогенез зависит от сложных взаимодействий между генетически измененными опухолевыми клетками и окружающей их микросредой, главным образом, от активности фибробластов [7], и интерстициальный фиброз является неблагоприятным фактором [8].

Между тем хронический бронхит характеризуется во многом схожими изменениями: гипертрофией слизистых клеток бронхиальных желез и покровного эпителия, дисплазией эпителия в виде гиперплазии базальных клеток, а также плоскоклеточной метаплазии, разрастанием соединительной ткани стенки бронха с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией; местная клеточная защита характеризуется неполноценными функциями нейтрофилов и макрофагов с уменьшением последних на высоте воспаления [9]. Вышеприведенные данные согласуются с нашими исследованиями, результаты которых подтверждаются в равной степени и гистологическими, и цитологическими исследованиями биопсийного материала стенки бронха.

### **Выводы**

1. Характер патологических процессов в слизистой оболочке бронхов при хроническом воспалении и злокачественных новообразованиях имеет и существенные отличия, и ряд общих тенденций, отражающих этапы трансформации воспалительной патологии в опухолевый процесс, что находит свое отражение и при проведении и гистологических, и цитологических исследований.

2. Отдельные метаплазированные клетки встречаются в цитологических мазках-отпечатках и у пациентов с хроническим бронхитом, и с раком легкого в участке, удаленном от новообразования, но в целом критерием цитологической диагностики данный признак, по-видимому, служить не может в силу своего непостоянного характера при использовании данных методов исследования. Характер воспалительного инфильтрата имеет статистически значимые отличия между группами, как было показано в наших предыдущих исследованиях, и вместе с тем имеет статистически подтверждаемую идентичность при использовании как гистологических, так и цитологических методов исследования биопсийного эндоскопического материала.

3. Данное исследование имеет ориентирующий характер и будет продолжено с учетом увеличенного числа наблюдений.

## Список литературы

1. Конкина В.В., Плотникова Н.А., Камалихин И.В. Трудности диагностики и клинико-морфологические особенности бронхоалоальвеолярного рака легких среди больных фтизиатрического и пульмонологического профиля // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10, № 3. С. 55-58. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-3-55-58.
2. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., Yatabe Y., Austin J.H.M., Beasley M.B., Chirieac L.R., Dacic S., Duhig E. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification // Journal of Thoracic Oncology. 2015. Vol. 10 (9). P. 1243–1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.
3. Wadowska K., Bil-Lula I., Trembecki Ł., Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21(13). P. 4569. DOI: 10.3390/ijms21134569.
4. Рак легкого / Под ред. К.К. Лактионова и В.В. Бредера. М.: ГРАНАТ, 2020. 151 с.
5. Sin D.D., Man S.F.P., Mc Williams A., Lam S. Progression of airway dysplasia and C-reactive protein in smokers at high risk of lung cancer // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006. Vol. 173 (5). P. 535–539. DOI: 10.1164/rccm.200508-1305OC.
6. Gómez-López S., Whiteman Z.E., Janes S.M. Mapping lung squamous cell carcinoma pathogenesis through in vitro and in vivo models // Communications Biology. 2021. Vol. 4. P. 937. DOI: 10.1038/s42003-021-02470-x.
7. Chen S., Giannakou A., Wyman S., Gruzas J., Golas J., Zhong W., Loreth C., Sridharan L., Yamin T.-T., Damelin M., Geles K.G. Cancer-associated fibroblasts suppress SOX2-induced dysplasia in a lung squamous cancer coculture // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2018. Vol. 115 (50). P. E11671-E11680. DOI: 10.1073/pnas.1803718115.
8. Sung Y.E., Cho U., Lee K.Y. Peripheral type squamous cell carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics in comparison to the central type // Journal of Pathology and Translational Medicine. 2020. Vol. 54 (4). P. 290–299. DOI: 10.4132/jptm.2020.05.04.
9. Widysanto A., Mathew G. Chronic Bronchitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan. 2022 Nov 28. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482437/> (дата обращения: 25.04.2023).