

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЦИТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.В. Панкова, О.В. Черемисина

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Из 121 обследованного больного с хроническими неспецифическими заболеваниями легких у 100 выявлены диспластические изменения в стенке бронхов. 51 пациент получил курс традиционной противовоспалительной терапии, а 49 - курс внутрисосудистого лазерного облучения крови. Морфометрическое исследование, проведенное до и после лечения, позволило объективно дифференцировать признаки дисплазии бронхиального эпителия различной степени тяжести. Показано, что применение низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции предопухолевых изменений слизистой оболочки бронхиального дерева оказывает эффект в виде полной или частичной регрессии в 95,3% случаев, тогда как традиционное лечение вызывает регрессию дисплазии в 7,8%. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

EVALUATION OF THE EFFICACY OF VARIOUS METHODS OF BRONCHIAL DYSPLASIA TREATMENT WITH THE USE OF THE COMPREHENSIVE CYTOMETRIC STUDY

O.V. Pankova, O.V. Cheremisina

Cancer Research Institute, Tomsk

Dysplastic changes in the wall of bronchi were detected in 100 out of 121 patients with chronic non-specific lung diseases. Fifty-one patients received the conventional anti-inflammatory therapy and 49 patients were treated with intravascular laser blood radiation. Morphometric study carried out before and after the treatment allowed us to differentiate the signs of bronchial epithelium dysplasia of various grades of severity. The application of low-energy laser radiation for the treatment of pre-tumor changes in bronchial tree mucosa was shown to produce complete or partial responses in 95,3% of cases, whereas, the conventional treatment resulted in the dysplasia regression in 7,8% of cases. Differences were found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Предотвращение развития рака легкого, диагностика и лечение его на ранних стадиях - основные задачи современной онкопульмонологии. В этой связи важная роль отводится поиску не только новых методов лечения предраковых заболеваний легких, но и объективных морфологических критериев оценки эффективности проведенного лечения. Одним из перспективных направлений гистопатологии является компьютерная микротелефотометрия [1, 3—5]. Данный метод позволяет исследовать количественные изменения в клетках и тканях и на их основе решать ряд дифференциально-диагностических задач в онкоморфологии [2, 7, 8, 11].

Целью настоящей работы было сопоставление морфометрических результатов, полученных после окончания курсов традиционной терапии и внутрисосудистого лазерного облучения крови (БЛОК) у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), на фоне которых зарегистрирована дисплазия (Л) эпителия различной степени тяжести.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили бронхобиоптаты и мазки-отпечатки с них, взятые до и после лечения у 121 больного в возрасте 32-66 лет.

Цитологические препараты готовились по стандартной методике, окрашивались азур-эозином по Лейшману [10]. Гистологический материал фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина, заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. В исследование включены пациенты, у которых цитологический диагноз «дисплазия» был подтвержден гистологически.

Световую цитометрию осуществляли с помощью персонального компьютера Pentium. В каждом мазке-отпечатке регистрировались следующие параметры клеток бронхиального эпителия: площадь клетки (S1), площадь ядра (S2), периметр клетки (P1), периметр ядра (P2), коэффициенты формы клеток (F1) и ядер (F2).

Пролиферативную активность эпителия слизистой оболочки бронхов изучали по методике И.А. Казанцевой. Рассчитывали митотический индекс (МИ), метафазно-профазный индекс (МПИ), соотношение количества нормальных и патологических митозов [6].

Пятьдесят один больной получил курс традиционной терапии — антибиотики, отхаркивающие средства, эуфилин внутривенно, витамины; 49 пациентов — курс БЛОК с использованием установки ЛГ-75, генерирующей лазерное излучение с длиной волны 632,8 нм, мощностью 2,5 мВт. Курс лечения — 7 сеансов по 30 мин ежедневно.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Статистика 5» с использованием параметрических и непараметрических критериев (критерий t-Стьюдента, критерий Манна—Уитни).

Результаты исследования

При микроскопическом анализе мазков-отпечатков и бронхобиоптатов, взятых до начала лечения, у 40 больных были выявлены признаки дисплазии I степени (33,05% случаев), у 51 пациента — дисплазии II степени (42,14%) и у 9 — III степени (7,43%). Морфологический анализ в 21 (17,38%) случае показал картину хронического атрофического бронхита, однако признаки дисплазии не отмечались. В дальнейшем, при оценке морфометрических параметров, показатели этих пациентов послужили в качестве «контроля». Распределение больных в группах традиционной терапии и БЛОК в зависимости от характера диспластического процесса представлено в табл. 1.

Исследование пролиферативной активности бронхиального эпителия до начала лечения показало, что МИ составил при дисплазии I степени -

2,6‰ и существенно не отличался от контроля - 2,4‰ ($p > 0,05$). Однако по мере прогрессирования степени тяжести диспластического процесса значения данного показателя возрастали: ДИ — 5,9‰ и ДШ - 9,5‰ ($p < 0,05$). В случае легкой степени дисплазии МПИ равнялся 1,2, умеренной - 2,5 и тяжелой — 3,7 ($p < 0,05$). Количество патологических митозов варьировало от 10,3% при Д1 до 28,7% при ДП и 43,4% - ДШ ($p < 0,05$). Типы патологических митозов распределились следующим образом: преобладающими при легкой и умеренной степени дисплазии были К-митозы (4,5 и 12,3% соответственно), а также отставание хромосом и их фрагментов в метафазе (3,2 и 9,8%). В случае тяжелой степени дисплазии выявлялись многополюсные митозы (16,3%), рассеивание хромосом и их фрагментов в метафазе (14,4%).

Т а б л и ц а 1
Распределение больных в зависимости от морфологического диагноза и вида лечения

Вид лечения	Морфологический диагноз			Всего больных
	Д1	ДП	ДШ	
Традиционное	19	26	6	51
ВЛОК	21	25	3	49
Итого	40	51	9	100

Цитометрическое исследование мазков-отпечатков, так же проведенное до начала лечения, позволило выявить определенные закономерности (табл. 2). Так, показатели площадей, периметров клеток и ядер, коэффициенты формы при Д1 достоверно отличались от таковых контрольной группы ($p < 0,05$). При нарастании степени тяжести патологического процесса исследуемые параметры увеличились почти в 2 раза.

Морфометрическое исследование после окончания курса традиционной терапии указало

Т а б л и ц а 2
Диапазон цитометрических показателей клеток и ядер при дисплазии бронхиального эпителия

Группа больных	S1, мкм ²	S2, мкм ²	P1, мкм	P2, мкм	F1	F2
Контроль	235,5±1,6	113,7±1,0	118,4±1,1	74,2±1,2	1,123	1,218
Д1	348,5±1,7*	160,2±1,6*	160,6±1,3*	98,7±1,1*	1,233*	1,341*
ДП	548,5±1,1**	229,8±0,8**	218,3±0,9**	131,1±0,6**	1,309**	1,424**
ДШ	856,1±1,2	432,5±0,3	386,7±0,6	256,2±0,7	1,473	1,689

* Достоверные различия между 1-й и 2-й группой.

** Между 2 и 3, 3 и 4-й группой ($p < 0,05$).

на низкую эффективность последней. Из 51 больного только у 4 (7,8%) отмечена полная регрессия дисплазии. До лечения эти пациенты имели легкую степень дисплазии. В случае умеренной и тяжелой степени цитометрические параметры остались прежними.

Аналогичная картина наблюдалась при анализе пролиферативной активности бронхиального эпителия. Только в случае Д1 степени несколько снизились показатели МИ — 2,5%, МПИ — 1,1 ($p > 0,05$ — в сравнении с показателями до лечения). Количественное соотношение и типы патологических митозов также не изменились.

После окончания курса БЛОК из 21 пациента с дисплазией эпителия I степени у 18 (85,6%) все цитометрические показатели снизились до параметров контрольной группы. У трех больных (14,4%) эффект от проведенной коррекции не наблюдался.

В группе больных с дисплазией II степени у 11 (44,0%) процесс купировался и значения цитометрических показателей так же находились в пределах показателей контрольной группы. В 8 (32,0%) случаях данные значения соответствовали количественным показателям группы с дисплазией эпителия I степени. Лишь у 6 (24%) больных какой-либо динамики в параметрах клеток и ядер не было выявлено.

При тяжелой дисплазии только у одного больного (33,3%) из трех количественные показатели после проведенного лечения снизились до уровня показателей дисплазии II степени.

Пролиферативная активность бронхиального эпителия после окончания курса БЛОК изменилась следующим образом: МИ при Д1 составил 1,8%, при ДП - 8%, при ДПП - 8,1%. Снизились значения МПИ по группам: 0,97; 1,8; 2,7 соответственно. Количество патологических митозов сократилось почти в 2 раза: Д1 — 4,9%, ДП - 15,4%, ДПП - 42,6%.

В 67% случаев при легкой и умеренной степени дисплазии исчез такой тип патологических митозов, как отставание хромосом и их фрагментов в метафазе. Однако следует подчеркнуть, что при тяжелой степени дисплазии картина не изменилась.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что традиционная противовоспалительная терапия неэффек-

тивна в коррекции диспластических процессов бронхиального эпителия. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении предопухолевых состояний слизистой оболочки бронхиального эпителия позволяет в 57,2% случаев полностью ликвидировать диспластические изменения эпителия, а в 38,1% - снизить степень их тяжести.

Заключение

С помощью комплексного морфологического метода изучены бронхиальные биоптаты больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с дисплазией эпителия различной степени выраженности до и после традиционной и внутрисосудистой лазерной терапии. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность БЛОК по сравнению с традиционным противовоспалительным лечением. Выявленные с помощью компьютерной цитометрии закономерности в характере распределения величин площади и периметра клеток и ядер могут быть использованы в дифференциальной диагностике диспластических процессов и оценке эффективности того или иного вида лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М., 1990.
2. Автандилов Г.Г., Цибель Б. Н., Реут А. А. и др. // *Арх. пат.* 1991. № 6. С. 29-33.
3. Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии. М., 1996.
4. Гарлов Р.А., Автандилов Г.Г. // *Арх. пат.* 2000. № 1. С. 16-21.
5. Исаков В.М., Пинчук В.Г., Исакова Л.М. Современные методы автоматизации цитологических исследований. Киев, 1988.
6. Казанцева И.А. Патология митозов в опухолях человека. Новосибирск, 1981.
7. Коган Е.А., Родионов КВ., Гришкин Н.В. и др. // *Арх. пат.* 1991. № 9. С. 17-23.
8. Петрова А.С., Полонская Н.Ю. // *Клин. лаб. диагност.* 1993. № 1. С. 25-28.
9. Предраковые состояния. / Под ред. Р. Л. Картера; Пер. с англ. М., 1987. С. 185-206.
- Ю. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека / Под ред. А.С. Петровой, М.П. Потахова. М., 1976.
- U. Tribukait B. // *Recent Results Cancer Res.* 1993. Vol. 133. P. 25-31.

Поступила 12.10.03