

больных БА выявил наличие отрицательной корреляционной связи. В основной группе балльная оценка КЖ возрастала наряду с уменьшением количества приступов удушья в сутки ($r_s = -0,63$; $p < 0,001$). В группе контроля отмечалось снижение КЖ одновременно с увеличением количества клинических симптомов астмы ($r_s = -0,54$; $p < 0,001$). Степень обструкции дыхательных путей также оказала свое влияние на изменение КЖ. Так, в основной группе наряду с общей тенденцией к увеличению показателя ОФВ₁ отмечено и возрастание КЖ у больных ($r_s = 0,55$; $p < 0,001$), тогда как в контрольной группе снижение этого показателя сопровождалось уменьшением уровня общего КЖ ($r_s = 0,54$; $p < 0,001$).

Таким образом, в результате проведенного нами исследования выявлено, что основными факторами, влияющими на изменение КЖ больных при обучении в астма-школе, являются пол, возраст, социальное положение пациентов и степень тяжести заболевания.

Выводы

1. Эффективность образовательных программ для больных БА значительно повышается при использовании индивидуальных планов патогенетического лечения, что положительно влияет на показатели КЖ.

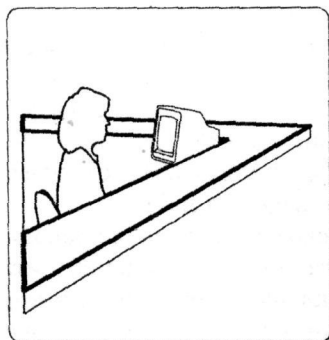
2. Внедрение образовательных программ способствует улучшению КЖ у больных БА преимущественно за счет коррекции психоэмоционального состояния и увеличения социальной активности пациентов.

3. Наличие неконтролируемой астмы приводит к существенному увеличению роли эмоциональных и

физических проблем в ограничении жизнедеятельности у больных БА.

Л и т е р а т у р а

1. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б. и др. // Пульмонология. 2002. №1. С. 105-109.
2. Никулина И.Н. // Аллергология. 2001. №4. С. 17-22.
3. О положении инвалидов в Российской Федерации: Государственный доклад. М., 1998.
4. Гребенева И.В. Эффективность ступенчатой базисной терапии и образовательных программ у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.
5. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 32 с.
6. Ханова Ф.М., Ильина Н.И., Сенкевич Н.Ю. и др. // Аллергология. 2002. № 4. С. 4-8.
7. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. и др. // Пульмонология. 2004. № 1. С. 67-83.
8. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: Рук-во для врачей России. // Пульмонология. 1999. Приложение. С. 40.
9. Finn A., Gross G., van Bavel J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Feb.; Vol. 111(2). P.278-284.
10. Riccioni G., D'Orazio N., Di Ilio C. et al. // J. Asthma. 2004. Feb.; Vol. 41(1). P. 85-89.
11. Sanjuas C., Alonso J., Prieto L. et al. // Qual. Life Res. 2002. Dec.; Vol. 11(8). P. 729-738.
12. The WHOQOL Group. The WHOQOL Group. What Quality of Life. // World Health Forum, 1996. Vol. 17. № 4. P. 354-356.



УДК 616.24 - 006.04. - 07. - 08

В.Л. Коваленко, С.И. Швец, В.А. Тазалов, Ю.В. Соболева

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ, МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ И ПЛОТНОСТИ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ЖЕЛЕЗИСТОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
ГУЗ "Краевой клинический центр онкологии", г. Хабаровск

Молекулярно-биологические характеристики железистого рака легкого (ЖРЛ) остаются малоизученными. В отечественной литературе имеются

немногочисленные публикации по иммуногистохимическому исследованию молекулярно-биологических параметров ЖРЛ [1-3]. Анализ базы данных

MEDLINE свидетельствует о наличии 40 публикаций зарубежных авторов по аналогичной тематике, тогда как для других видов опухолей таких публикаций сотни. Подавляющее большинство работ носят ретроспективный характер (использован архивный материал — парафиновые блоки). В то же время чувствительность иммуногистохимического метода по отношению к ряду молекулярно-биологических маркеров в парафиновых срезах может существенно снижаться [4]. Большинство исследований выполнено на малых выборках: нами найдено только 3 исследования [3, 6, 11], в которых изучено свыше 50 случаев ЖРЛ. Указанные недостатки могут быть причинами разночтений в результатах опубликованных исследований. Так, одни авторы выявляют прогностическую роль экспрессии Ki67 [5], а другие отрицают [9].

Общезвестно, что клиническое течение рака легкого с железистой дифференцировкой по сравнению с плоскоклеточным раком отличается худшим прогнозом. Однако у ряда больных ЖРЛ протекает медленно, порой годами, без заметных признаков прогрессирования, а у других быстро приводит к летальному исходу. Это наблюдается в пределах однородных по стадии групп больных. Поэтому изучение молекулярно-биологических особенностей ЖРЛ могло бы дать новые подходы к улучшению точности прогнозирования, а также углубить наши представления о патогенетических механизмах рака легкого.

Целью нашего исследования явилось проспективное изучение экспрессии в ЖРЛ потенциальных прогностических маркеров: Ki67 (маркер пролиферирующих клеток), Е-кадгерина (маркер межклеточной адгезии), плотности микрососудов (маркер

Резюме

У 64 больных железистым раком легкого изучена экспрессия иммуногистохимических маркеров пролиферации (Ki67), межклеточной адгезии (Е-кадгерин), плотности микрососудов (CD34) и проведен анализ их прогностической роли. Установлено, что индекс пролиферативной активности может быть использован как дополнительный фактор прогноза. Прогностическое значение уровней экспрессии Е-кадгерина и плотности микрососудов требует дальнейшего изучения.

V.L. Kovalenko, S.I. Shvets, V.A. Tazalov,
Yu.V. Soboleva

ESTIMATION OF PROGNOSTIC VALUE OF MARKERS OF A PROLIFERATION, INTERCELLULAR ADHESION AND MICRO VESSEL DENSITY AT LUNG ADENOCARCINOMA

The Department of oncology of improvement of professional skills of the specialists of the public health services, The Regional oncological clinical Center, Khabarovsk

Summary

At 64 patients with lung adenocarcinoma the expression of the immunohistochemical markers of the proliferation (Ki67), intercellular adhesion (E-cadherin), micro vessel density (CD-34) have been studied and the analysis of its prognostic role has been also held. It's established that the index of the proliferative activity can be used as factor of prognosis. Prognostic value of the levels of the expression E-cadherin and micro vessel density demand further study.

Таблица 1

Распределение больных ЖРЛ по стадиям и гистологическим вариантам

Стадия*		Гистологический вариант					Итого
		БАР ¹	ВАК ²	УАК ³	НАК ⁴	АК ⁵	
I	T1N0M0	12	3	10	-	1	26
	T2N0M0	1	1	16	1	-	19
II	T1N1M0	-	1	3	-	1	5
	T2N1M0	1	2	1	3	-	7
	T3N0M0	-	1	-	-	-	1
III	T1N2M0	-	-	1	-	-	1
	T2N2M0	-	-	1	1	-	2
IV	T4N2M1	1	-	-	-	-	1**
	T1N0M1	1	-	-	-	-	1
	T1N2M1	-	-	1	-	-	1
Всего		16	8	33	5	2	64

Примечания. * — группировка по стадиям приведена в соответствии с пятой редакцией TNM-классификации; ** — умершая от рака легкого больная, подвергшаяся аутопсии; 1 — бронхоальвеолярный рак; 2 — высокодифференцированная аденокарцинома; 3 — умереннодифференцированная аденокарцинома; 4 — низкодифференцированная аденокарцинома; 5 — аденокарцинома без уточнения дифференцировки.

CD34). Стимулом для исследования послужили данные о высокой прогностической ценности указанных маркеров при других видах злокачественных новообразований, в частности при раке молочной железы [7].

Материалы и методы

С февраля 1999 по июнь 2003 г. иммуногистохимические реакции выполнены у 64 больных ЖРЛ, при этом у 63 опухоли исследованы после резекции легкого, и в одном случае опухоль взята на исследование при аутопсии (больная умерла от рака легкого в 4 стадии). Мужчин было 48, женщин — 16. Распределение больных по стадиям и гистологическим вариантам ЖРЛ приведено в табл. 1.

Иммуногистохимическое окрашивание проводили на серийных криостатных срезах толщиной 7 мкм с использованием моноклональных антител и вторичной системы детекции Novocastra (UK). В качестве хромогена применялся диаминобензидин, в качестве фонового красителя — гематоксилин. Для выявления Ki67 применяли моноклональные антитела клона NCL-Ki67-MM1, Е-кадгерина — NCL-E-cad, эндотелиального антигена CD34 — NCL-END. Ставили позитивные и негативные контроли. Оценку пролиферативной активности (реакция с антителами к белку Ki67) осуществляли путем подсчета процента

Таблица 2

**Распределение умерших больных ЖРЛ
по стадиям и гистологическим вариантам**

Стадия*		Гистологический вариант					
		БАР	ВАК	УАК	НАК	АК	Итого
I	T1N0M0	2	-	3	-	-	5
	T2N0M0	-	-	7	1	-	8
II	T1N1M0	-	-	-	-	1	1
	T2N1M0	1	-	1	2	-	4
	T3N0M0	-	1	-	-	-	1
III	T1N2M0	-	-	-	-	-	-
	T2N2M0	-	-	1	-	-	1
IV	T4N2M1	-	-	-	-	-	-
	T1N0M1	-	-	-	-	-	-
	T1N2M1	-	-	1	-	-	1
Всего		3	1	13	3	1	21

Примечание. Группировка по стадиям приведена в соответствии с пятой редакцией TNM-классификации.

Таблица 3

**Сравнительная иммуногистохимическая
характеристика первичных опухолей
среди умерших и живых больных ЖРЛ**

Параметр	Умершие	Живые	P
Индекс Ki67, %	31 (22-37)	22 (19-25)	0,02
Плотность микрососудов, п/зр.	13,5 (11,5-15,5)	17,5 (12,5-38,5)	0,13
Отсутствие Е-кадхерина, %	70	21,7	0,03

Примечание. В скобках указаны межквартильные интервалы.

меченных диаминобензидином ядер в 10 полях зрения на 1000 опухолевых клеток при увеличении $\times 400$. Экспрессию Е-кадхерина оценивали полуколичественно: кадхерин-негативными опухолями считали такие, в которых окрашивание диаминобензидином составляло менее 5% [8]. Определение плотности микрососудов производили в "горячих точках" (визуализировали наиболее богатые сосудами области опухоли при малом увеличении) с последующим подсчетом сосудов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$ и с расчетом среднего показателя.

За указанный период времени внутри исследуемой группы больных зарегистрирован 21 случай смерти от прогрессирования рака легкого (табл. 2). За период наблюдения умерло среди больных с I ст. — 28,9%, II ст. — 46,2%, III ст. — 33,3% и IV ст. — 66,6% больных. Из 21 умершего больного ЖРЛ в течение первых двух лет после операции зарегистрировано 80,9% (17 больных) случаев смерти.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Поскольку распределения значений маркеров не удовлетворяли критериям нормальности, то описание изучаемых параметров проводили с помощью медианы и интерквартильного интервала. Для сравнения групп использовались непараметрические тесты (Манна-Уитни, z-критерий, хи-квадрат). Для анализа связи изучаемого признака с дру-

Таблица 4

**Иммуногистохимические параметры ЖРЛ в зависимости от
состояния регионарных лимфатических узлов**

Параметры	Регионарные лимфатические узлы		P
	N0	N+	
Индекс Ki67, %	22 (17,5-31)	31 (24-37)	< 0,001
Плотность микрососудов, п/зр	17 (13-40)	13,5 (12-18)	0,13
Отсутствие Е-кадхерина, %	31,6	42,9	0,76

Примечание. В скобках указаны межквартильные интервалы.

Таблица 5

**Данные, полученные методом случай-контроль среди
умерших и живых больных ЖРЛ**

Стадия	Умершие			Живые		
	Время наблюдения, мес.	Размер опухоли, мм	Индекс Ki67, %	Время наблюдения, мес.	Размер опухоли, мм	Индекс Ki67, %
T2N0M0	44	40	30	45	35	21
T2N0M0	4	55	37	5	60	29
T1N0M0	35	15	22	36	30	22
T1N0M0	38	30	4	38	30	22
T1N0M0	5	25	21	10	25	2
T2N0M0	2	35	20	10	35	22
T2N1M0	6	40	48	20	40	25
T2N0M0	11	34	28	34	35	15
T1N1M0	5	20	31	32	20	21
T1N0M0	16	30	33	35	30	22
T1N0M0	8	30	37	9	30	15
T2N1M0	11	70	37	12	60	19

гими факторами прогноза использовались процедуры корреляционного и регрессионного анализа. В качестве уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Экспрессия Ki67 оценена в 61 из 64 первичных опухолей (3 опухоли не были подвергнуты анализу по техническим причинам). Исследование плотности микрососудов с помощью маркера CD34 выполнено у 36 больных (с марта 2001 г.) и экспрессия Е-кадхерина оценена у 33 пациентов (также с марта 2001 г.).

Иммуногистохимические характеристики ЖРЛ в группах среди живых и умерших представлены в табл. 3., из которой видно, что имеются статистически значимые различия в экспрессии Ki67 и Е-кадхерина среди умерших и живых пациентов: экспрессия Ki67 выше у умерших больных, так же как среди них чаще встречается потеря экспрессии Е-кадхерина. Кроме того, в группе умерших имеется достоверная обратная корреляция между уровнем пролиферации и продолжительностью жизни: чем меньше индекс Ki67, тем больше продолжительность жизни ($r = -0,46$).

Таблица 6

Индекс Ki67 у больных ЖРЛ с метастазами и без метастазов в регионарные лимфатические узлы

N+		N0	
Размер опухоли, мм	Ki67, %	Размер опухоли, мм	Ki67, %
55	31	55	32
40	48	40	30
20	21	20	12
20	31	20	22
40	25	40	21
35	30	35	20
17	35	15	30
20	20	20	14
30	40	30	22
60	19	60	37
40	52	40	33
70	37	70	34
30	23	30	15
45	42	45	20
25	36	25	21
60	32	60	29

Важным фактором при оценке прогностического значения маркера является его независимость от других факторов прогноза, то есть самостоятельное информационное значение. Проведенный корреляционный анализ связи между размером первичной опухоли и индексом Ki67 установил наличие достоверной ($p < 0,001$) прямой корреляционной связи ($r = 0,47$): чем больше размер опухоли, тем выше индекс Ki67. Поэтому был выполнен дополнительный анализ экспрессии Ki67 среди умерших и живых методом случай-контроль, так чтобы группы были сопоставимы по стадии, размеру опухоли и срокам наблюдения (табл. 5). Индекс Ki67 среди умерших составил 30,5% (21-37), а среди живых — 21,5% (17-22), различие статистически значимо ($p = 0,018$). Таким образом, при одних и тех же размерах опухоли индекс Ki67 выше среди умерших, чем среди живых.

Вторым традиционным фактором прогноза является состояние регионарных лимфатических узлов. Результаты сравнения индекса Ki67 в группах больных с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы и с их отсутствием показывают статистически значимое различие — экспрессия Ki67 выше при наличии метастазов (табл. 4). Общеизвестно, что поражение лимфатических узлов коррелирует с размером первичной опухоли: чем больше размер опухоли, тем выше вероятность поражения лимфатических узлов. В связи с этим нами проведен анализ экспрессии Ki67 в указанных группах методом случай-контроль с подбором одинаковых по размеру опухоли пар больных (табл. 6). В результате установлено, что сохраняется достоверная

разница ($p = 0,024$) — в группе с наличием регионарных метастазов индекс Ki67 составил 31,5% (24-38,5), а в группе без метастазов — 22% (20-31).

Экспрессия Е-кадгерина — главной молекулы адгезии эпителиальных тканей — отражает степень нарушения межклеточных связей. При низкой экспрессии Е-кадгерина опухолевые клетки механически менее связаны друг с другом, легче теряют связь с первичной опухолью и поступают в системную циркуляцию, что может сопровождаться увеличением частоты образования метастазов. Если это действительно так, то среди умерших больных частота нарушения (падения) экспрессии Е-кадгерина должна быть больше, чем среди живых. Сравнительный анализ показал, что имеется статистически значимое различие между группами умерших и живых больных — отсутствие экспрессии Е-кадгерина чаще встречается в группе умерших (табл. 3). Однако эти данные были установлены на основе анализа без учета возможного влияния неоднородности сравниваемых групп по другим факторам прогноза и по времени наблюдения. Поэтому мы провели анализ наличия корреляции между экспрессией Е-кадгерина и экспрессией Ki67, а также размером опухоли. При сопоставлении с экспрессией Ki67 значимой корреляции не выявлено ($p = 0,47$), равно как и с размером первичной опухоли ($p = 0,52$). После подбора пар, сопоставимых по TNM-стадии и продолжительности наблюдения, установлено, что в группе умерших отсутствие экспрессии Е-кадгерина имеет место в 5 случаях из 8 (62,5%), а в группе живых — в 1 случае из 8 (12,5%). Это различие не достигает уровня статистической значимости ($p = 0,12$). Не обнаружено также различий в экспрессии Е-кадгерина в группах с наличием и отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы (табл. 4). Расчет достаточного числа наблюдений для выявления отмеченной разницы указывает на то, что в каждой группе должно быть как минимум по 14 случаев. Таким образом, необходимо дальнейшее увеличение объема сравниваемых групп, что планируется сделать в перспективе.

Плотность микрососудов как фактор прогноза не вызывает сомнения при многих видах опухолей [12]. Вопрос о прогностической значимости данного фактора при ЖРЛ остается открытым. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий плотности микрососудов в опухолях умерших и живых (табл. 3), а также в группах с наличием и с отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы (табл. 4), в том числе при формировании групп, сопоставимых по другим факторам прогноза. Интересно отметить факт наличия обратной корреляционной связи между индексом Ki67 и плотностью микрососудов ($r = -0,49$; $p = 0,002$). При этом связь с размером опухоли отсутствует. Указанные факты можно объяснить существованием механизмов васкуляризации опухоли, отличающихся от ангиогенеза [10]. Возможно, что причина отсутствия такой корреляции кроется в методике подсчета плотности микрососудов, поскольку в этом вопросе на сегодняшний день стандартный подход не выработан [12].

Выводы

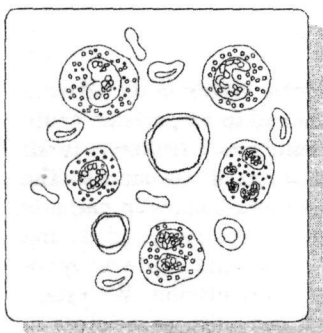
Индекс пролиферативной активности Ki67 при ЖРЛ имеет самостоятельное информационное значение и может быть использован как дополнительный фактор прогноза. Прогностическое значение уровня экспрессии Е-кадхерина и плотности микрососудов при ЖРЛ требует дальнейшего изучения.

(Результаты представлены в одноименном докладе на II Симпозиуме "Доказательная медицина — основа современного здравоохранения" 17 окт. 2003 г., г. Хабаровск.)

Л и т е р а т у р а

1. Коган Е.А., Угрюмов Д.А. // Архив патол. 2002. №1. С. 33-37.
2. Коган Е.А., Швеи С.И., Коваленко В.Л. и др. // Архив патол. 2004. № 6. Т. 66. С. 33-39.
3. Степанова Е.В. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при немелкоклеточном раке легкого: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.

4. Barbareschi M. et al. // Am J Clin Pathol. 1994. Vol. 102(2), P. 171-175.
5. Carvalho P. et al. // Jpn J Clin Oncol. 2000. Vol. 30(11), P. 478-486.
6. Demarchi M. et al. // Mod Pathol. 2000. Vol.13(5), P. 511-520.
7. Heimann R. et al. // Cancer Reserch. 2000. Vol. 60(15), P. 298-304.
8. Lim S. et al. // J Corean Med Sci. 2000. Vol. 15, P. 501-506.
9. Minami K., Saito Y., Imamura H., Okamura A. // Lung Cancer. 2002. Vol.38(1), P. 51-57.
10. Pezzella F. et al. // European Journal of Cancer. 1996. Vol.32A, P. 2494-2500.
11. Terasaki H. et al. // Am J Surg Pathol. 2003. Vol.27(7), P. 937-951.
12. Vermulean P.B. et al. // European Journal of Cancer. 2002. Vol.38, P. 1564-1579.



УДК 616. - 006.446 - 007

О.В. Смирнова, А.А. Савченко, В.Т. Манчук, В.И. Москов

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОСТРОГО НЕЛИМФОБЛАСТНОГО И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗОВ

ГУ "НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН",
Клиническая больница №1, г. Красноярск

Острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний крови [1, 5]. Наибольшую актуальность вызывает изучение больных острым нелимфобластным и острым лимфобластным лейкозами, так как в последнее время увеличилось количество случаев этих заболеваний [2, 6]. Многочисленные проведенные исследования посвящены изучению клинических и лечебных аспектов ведения этих больных [5-7]. Однако остаются малоизученными многие патогенетические аспекты данной патологии. В частности, недостаточно исследованы иммунологические механизмы, способствующие возникновению осложнений, не оценена их роль в прогрессировании гемобластозов. Все это определяет чрезвычайную актуальность дальнейшего изучения патогенеза острого нелимфобластного и острого лимфобластного лейкозов с позиций механизмов иммунореактивности.

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния клеточного и гуморального имму-

нитета у больных на разных стадиях острого нелимфобластного и острого лимфобластного лейкозов.

Материалы и методы

В исследование были включены 122 пациента в возрасте 35-65 лет, поступившие в гематологическое отделение Краевой клинической больницы №1 г. Красноярска. Из них у 68 (35 женщин и 33 мужчин) диагностировался острый нелимфобластный лейкоз и у 54 больных (27 женщин и 27 мужчин) - острый лимфобластный лейкоз. Из 68 больных острым нелимфобластным лейкозом у 24 была первая атака, 34 пациента были в стадии полной ремиссии после проведенного лечения, и у 10 больных наблюдался повторный рецидив. Из 54 пациентов острым лимфобластным лейкозом у 24 больных диагностировалась первая атака, у 26 больных наблюдалась полная ремиссия после проведенного лечения, и у 6 больных регистрировался повторный рецидив. Ремиссия характеризовалась обнару-