

Выводы

1. Оценка качества жизни больных через полгода, год, 2 и 3 года после перенесенного ИМ выявила снижение как интегрального показателя, так и всех его составляющих, включая локомоторную функцию, возможность самообслуживания (физическую независимость), когнитивную (познавательную) функцию, эмоциональный статус, социальное положение и работоспособность. Несмотря на положительную динамику параметров качества жизни после лечения, нормализации их в последующие годы не наблюдалось.

2. Наиболее значимое снижение наблюдалось со стороны таких важных параметров жизнедеятельности, как передвижение и самообслуживание через 2, а работоспособности — через 3 года.

Когнитивная (познавательная) функция через полгода незначительно отличалась от контрольных величин, усугубляясь в последующие годы обследования.

3. Результаты исследования больных с ИМ свидетельствуют о целесообразности организации реабилитационных отделений в стационарах для проведения комплекса восстановительного лечения нарушенных параметров жизнедеятельности, что обеспечит улучшение социального статуса больных в семье, обществе и улучшит качество их жизни, а внедрение в научные исследования и практическое здравоохранение концепции исследования качества жизни открывает большие возможности на пути совершенствования новых стратегий лечения неврологических больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Ведение больных в остром периоде мозгового инсульта / Е. И. Гусев // Врач. — 2003. — № 3. — С. 3–7.

2. Концепция исследования качества жизни в неврологии / А. А. Новик [и др.] // Неврол. журн. — 2002. — № 6. — С. 49–52.

3. Латышева, В. Я. Характеристика качества жизни больных с инфарктом мозга / В. Я. Латышева, Аль-Хулайди Мохаммед А. С. // Мед. новости. — 2005. — № 10. — С. 95–98.

4. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб. : Издательский Дом «Нива»; М. : ОЛМА-Пресс «Звездный мир». — 2002. — 320 с.

5. Оценка изменения качества жизни неврологических больных с ограничением двигательной активности / В. Н. Григорьева [и др.] // Неврол. журн. — 1997. — № 5. — С. 24–29.

6. Потемкина, Р. А. Значение почтового опроса для эпидемиологических исследований и профилактических программ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05/ Гос. науч.-исслед. центр профилактич. медицины МЗ РФ (ГНИЦ ПМ). — М., 1994. — 29 с.

7. Пушкарев, А. Л. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: метод. рекомендации / А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина // БНИИЭТИН. — Минск., 2002. — 16 с.

8. Качество жизни: структура понятия и перспективы использования его в лечении и реабилитации / А. Л. Пушкарев [и др.] // Проблемы реабил. — 2000. — № 1. — С. 32–37.

9. Хилл, А. Б. Основы медицинской статистики / А. Б. Хилл. — М., 1958. — С. 129–131.

10. Сулаберидзе, Е. В. Проблемы реабилитации и качества жизни в современной медицине / Е. В. Сулаберидзе // Рос. мед. журн. — 1996. — № 6. — С. 9–11.

11. Quality of life after a first ischemic stroke. Long-term developments and correlations with changes in neurological deficit, mood and cognitive / E. J. Jonkman [et al.] // Acta. Neurol. Scand. — 1998. — Vol. 98, № 3. — P. 169–175.

12. Measuring quality of life in stroke / R. De Haan [et al.] // Stroke. — 1993. — Vol. 24, № 2. — P. 320–327.

Поступила 08.01.2007

УДК 619.19-006.6:611-118

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

Е. С. Тимофеенко, О. А. Голубев, Э. А. Надыров, С. Б. Мельнов, Т. Г. Дрозд

**Гомельский государственный медицинский университет
Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова**

Проведено исследование цитогенетических маркеров рака молочной железы у больных со второй и третьей степенью злокачественности опухоли. Установлены корреляционные зависимости между отдельными цитогенетическими показателями, характеризую-

щими биологическое поведение опухоли. Взаимосвязи у пациенток с наличием и отсутствием менструальной функции имели принципиально различный характер. Полученные результаты возможно применить в цитологическом анализе пункционных биопсий молочной железы для уточнения степени злокачественности опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак молочной железы, нормальные и патологические митозы, микроядра, прогноз.

CYTOGENETIC MARKERS IN BREAST CANCER TISSUES WITH DIFFERENT GRADE

E. S. Timofeenko, E. A. Nadyrov, S. B. Melnov, T. G. Drozd

Gomel State Medical University
International Sakharov Environmental University

The cytogenetic markers in breast cancer tissues grade 2 and 3 are investigated. Correlations between separate cytogenetic indexes, which defined biological response of the tumor, are revealed. The patients with and without menses have the different character of correlations in principle. The obtained results can be used in the cytology analysis of the breast paracentetic biopsy to clarify the breast cancer grade.

Key words: breast cancer, normal and pathological mitoses, micronucleus, forecast.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. Несмотря на достаточно высокий уровень ранней диагностики, ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев рака молочной железы, а в странах СНГ — более 50 тысяч [1].

Заболеваемость РМЖ среди женского населения Беларуси сохраняется на средних уровнях по сравнению с соответствующими показателями в других республиках СНГ. Если в 1994 году она составила 43,8 на 100 тыс. женского населения, то в 2004 году — 64,8 на 100 тыс. женщин.

Тенденция к увеличению заболеваемости наблюдается как среди городского, так и среди сельского населения, причем как в Гомельской области, так и по всей республике в целом. При этом заболеваемость городского населения остается стабильно выше, чем сельского [2]. Показатели выживаемости при РМЖ напрямую зависят от проведения адекватного лечения этого заболевания. Назначение тех или иных протоколов лечения диктуется морфологическими характеристиками опухолевой ткани, которые в совокупности с клиническими данными позволяют проводить адек-

ватное лечение. Среди морфологических параметров большое значение имеет гистологический тип опухоли, характер роста (инвазивный или неинвазивный), степень злокачественности (G). В последние годы особое значение получило изучение иммуногистохимических маркеров опухоли, которые позволяют уточнить биологические характеристики агрессивности опухолевой ткани, а также решить вопрос о назначении адъювантной гормонотерапии [3, 4].

В морфологической диагностике РМЖ первым этапом является цитологическое исследование пунктата, полученного из опухоли. Данные, полученные при цитологическом исследовании, позволяют определить характер опухолевого роста, в большинстве случаев гистологический тип опухоли, получить данные о степени злокачественности, а в ряде случаев оценить степень лечебного патоморфоза при использовании химио-лучевой терапии [5].

В цитологической характеристике злокачественной опухоли большую роль играют исследования митотического режима. В этом случае определяются не только количество клеток, характеризующих нормальное течение митотического цикла, но и различные виды патологических митозов [6]. Для клеток злокачественных опухолей в основной своей массе характерно преоб-

ладание метафаз над другими стадиями митоза, резкое возрастание частоты патологических митозов. При этом наибольшее значение для митотического режима клеток злокачественных опухолей, характеризующих их прогрессию, имеет значительный рост числа патологических митозов и разнообразие их видов [6]. В результате патологии митоза, а именно, нарушения нормального течения анафазы и метафазы образуются мелкие участки, содержащие хромосомные фрагменты или целые хромосомы, называемые микроядрами (МЯ). Известно, что возникновение МЯ зависит от пролиферативной активности клетки-носителя [7]. Из вышеуказанного следует, что количественный анализ МЯ может быть использован для определения биологических характеристик опухоли, в том числе и степени ее злокачественности.

Целью исследования явилось изучение цитогенетических характеристик опухолевой ткани больных РМЖ различной степени злокачественности.

Материалы и методы

Объектом исследования служила опухолевая ткань молочной железы 64 женщин, страдающих РМЖ. Цитологическое исследование проводилось путем взятия мазков-отпечатков с поверхности разреза опухоли. Материал забирался сразу после удаления молочной железы. Мазки-отпечатки фиксировались в метаноле, в последующем окрашивались традиционной методикой по Романовскому-Гимза. В исследуемом материале последовательно подсчитывалось количество нормальных и патологических митозов, микроядра из расчета на 1000 клеток. Для учета митотической активности последовательно подсчитывались клетки с нормальными митозами в стадиях профазы, метафазы, анафазы и телофазы. Для определения патологических митозов проводился количественный анализ клеток, содержащих мосты, отставание в метафазе, рассеивание, трехгрупповые митозы, многополюсные митозы, моноцентрические митозы, асимметричные митозы, К-митозы, неклассифицируемые митозы.

Для дифференциальной диагностики микроядер были использованы следующие критерии:

- МЯ должны иметь структуру, сходную с основным ядром;

- МЯ должны быть меньше основного ядра — не более его половины (по мнению некоторых авторов — менее одной трети);

- МЯ должны иметь округлую форму и не накладываться на ядро;

- МЯ не должны обладать свойством рефрактерности;

- учет МЯ должен проводиться только в клетках с сохранившейся цитоплазмой.

Данный критерий относится к классическому цитогенетическому анализу, который проводится при культивировании клеток на питательных средах. Принимая во внимание, что клетки практически всех злокачественных опухолей, в том числе и РМЖ имеют нестабильную цитоплазму, которая в процессе фиксации и окраски цитологических препаратов может легко разрушаться [5], критерий подсчета микроядер с хорошо сохранившейся цитоплазмой нами не использовался. В этом случае за микроядра принимались хромосомные фрагменты, лежащие в непосредственной близости от основного ядра опухолевой клетки.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета программ «Statistica 6.0.» Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки параметричности были использованы непараметрические параметры: критерий Манн-Уитни, корреляция по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Анализ содержания клеток злокачественных опухолей с нормальными и патологическими формами митозов, проведенный с использованием непараметрического критерия Манн-Уитни, не выявил статистически значимой разницы между опухолями со второй и третьей степенями злокачественности. Вместе с тем у больных РМЖ с третьей степенью злокачественности было выявлено статистически значимое увеличение количества клеток с одним ($p = 0,004$) и двумя ($p = 0,019$) микроядрами, а также общее количество клеток с микроядрами ($p = 0,004$). Полученные данные характеризовали общую группу пациенток без учета наличия у женщин менструальной функции.

При разделении больных в группы по наличию или отсутствию менструальной функции были получены близкие данные, характеризующие цитогенетический статус больных РМЖ. Однако в отличие от обще-

популяционных данных у пациенток с отсутствием менструальной функции статистически значимыми были показатели содержания клеток с одним ($p = 0,049$) и двумя ($p = 0,049$) микроядрами, а у больных с наличием менструальной функции имело значение количество клеток с одним микроядром ($p = 0,019$) и общее количество клеток, содержащих микроядра ($p = 0,018$). Следует отметить, что эти показатели увеличивались при росте степени злокачественности.

Известно, что опухолевая прогрессия зависит от сочетания и взаимосвязи морфологических и клинических факторов, поэтому особый интерес представляло изучение характера зависимостей (корреляций) между цитогенетическими показателями у больных РМЖ с различной степенью злокачественности опухоли.

При изучении цитогенетических показателей методом парного корреляционного анализа по Спирмену были получены данные, характеризующие наличие взаимозависимостей между различными видами митозов и клеток, содержащих микроядра.

В общей группе пациенток со второй степенью злокачественности без разделения на наличие или отсутствие менструальной функции были выявлены только положительные корреляционные связи, которые характеризовали прямую взаимосвязь между нормальными и патологическими митозами. При этом количество метафаз коррелировало с асимметричными митозами ($p = 0,001$), неклассифицированными формами митозов ($p = 0,018$), а также телофазами ($0,001$), телофаза митоза одновременно коррелировала только с количеством асимметричных митозов ($p = 0,005$). Число мостов прямо коррелировало с содержанием асимметричных митозов ($p = 0,019$), неклассифицированных митозов ($p = 0,035$) и клеток, содержащих 2 микроядра ($p = 0,010$). Также с количеством клеток, содержащих 2 микроядра, коррелировало количество неклассифицированных митозов ($p = 0,041$). Кроме того, было отмечено наличие взаимосвязей между различными классами клеток, содержащих микроядра. Так, клетки с одним микроядром коррелировали с общим количеством клеток, содержащих микроядра ($p = 0,001$), клетки с двумя микроядрами — с общим количеством клеток, имеющих в своей цитоплазме микроядра ($p = 0,043$).

Изучение взаимосвязей цитогенетических показателей в группе больных с

третьей степенью злокачественности выявило значительное изменение характера корреляционных связей. Нормальные и патологические митозы характеризовались отсутствием связей между собой. Корреляции были выявлены только между количеством митозов с рассеиванием и К-митозами ($p = 0,013$). Характер взаимосвязей между клетками, имеющими микроядра, несколько менялся: количество клеток с одним микроядром коррелировало с клетками, имеющими два микроядра ($p = 0,003$), три и более микроядер ($p = 0,018$), а также с общим количеством клеток, содержащих микроядра ($p = 0,001$). Содержание клеток, имеющих 2 микроядра, коррелировало также с общим количеством клеток, имеющих микроядра ($p = 0,001$). Клетки, имеющие 3 микроядра, помимо указанной корреляционной связи с клетками, содержащими одно микроядро, имели взаимосвязь с общим количеством клеток, имеющих микроядра ($p = 0,012$). Характер корреляционных связей в общей группе пациенток представлен на рисунке 1.

При разделении больных в группы по наличию или отсутствию менструальной функции были выявлены следующие закономерности.

У пациенток в менопаузе характер корреляционных связей в группах со второй и третьей степенью злокачественности был сходен с таковым в общей группе пациенток, причем при третьей степени злокачественности характер связей был абсолютно идентичен в менопаузальной и общей группах пациенток. У пациенток со второй степенью злокачественности, несмотря на сохранение общих тенденций в характере корреляционных связей, отмечались некоторые различия. Так, исчезали взаимосвязи между телофазой и асимметричными митозами, мостами и неклассифицируемыми митозами, мостами и клетками, содержащими 2 микроядра, неклассифицируемыми митозами и клетками, содержащими 2 микроядра, а также клетками, содержащими 2 микроядра, и общим количеством клеток с микроядрами. В то же время появились взаимосвязи между содержанием профаз и содержанием клеток с одним микроядром ($p = 0,044$), между количеством профаз и общим количеством клеток с микроядрами ($p = 0,049$), а также между процентами профаз и мостов ($p = 0,032$). Характер корреляционных связей в менопаузальной группе пациенток представлен на рисунке 2.

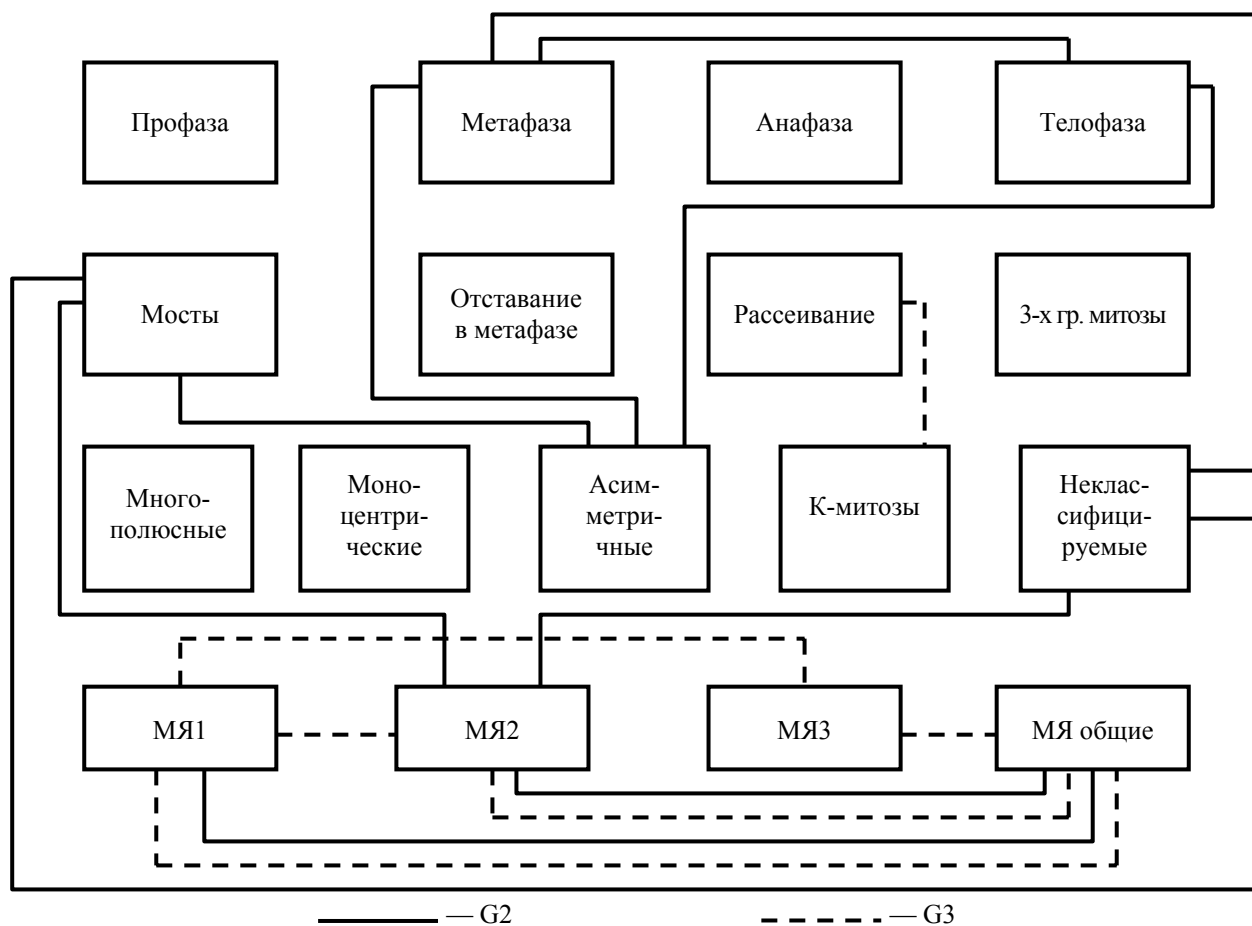


Рис. 1. Характер корреляционных связей в общей группе пациенток

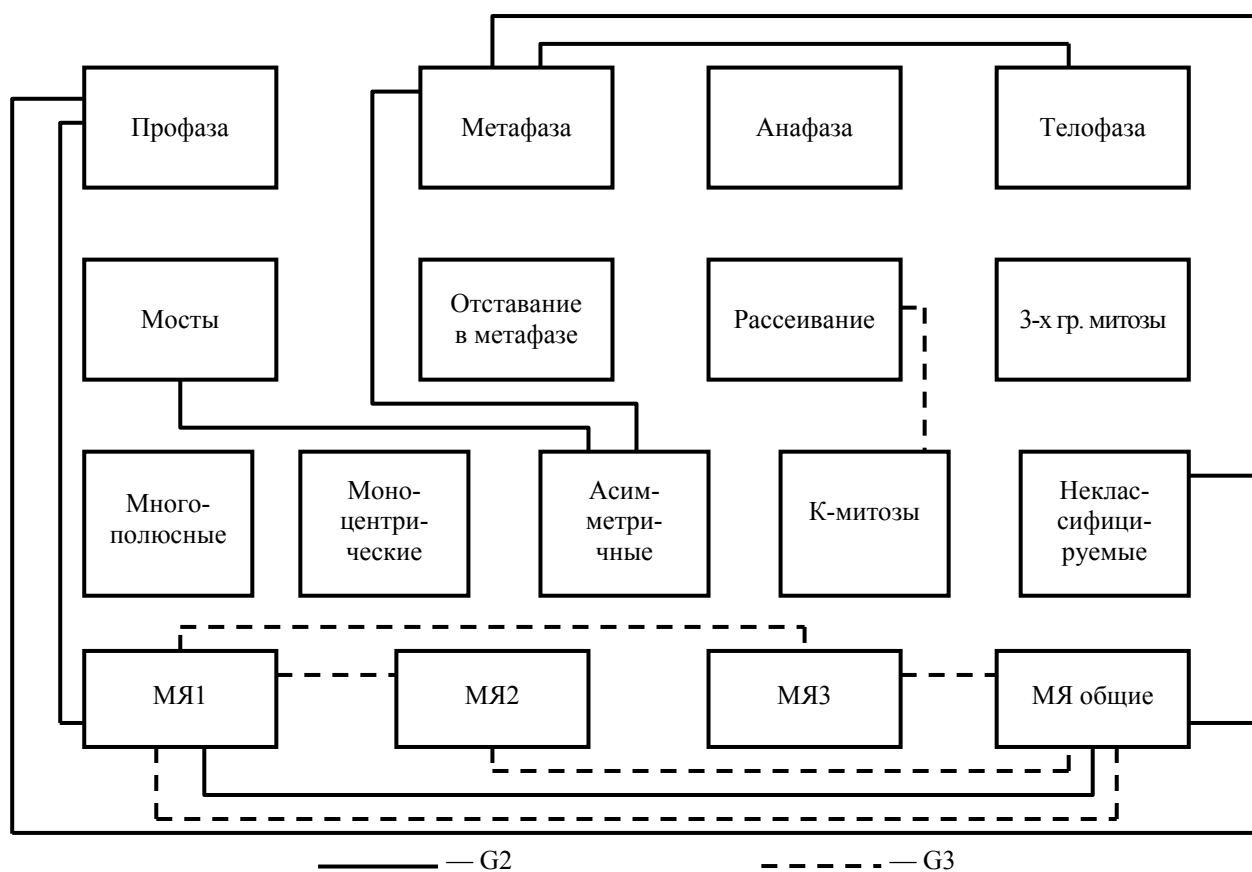


Рис. 2. Характер корреляционных связей в менопаузальной группе пациенток

У женщин с сохраненной менструальной функцией характер связей принципиально менялся. Общее число корреляционных связей резко снижалось. Отсутствовали взаимосвязи между нормальными и патологическими митозами вне зависимости от степени дифференцировки опухоли. Исчезали какие-либо связи, кроме связей между клетками, содержащими различное количество микроядер. При второй степени злокачественности наблюдались прямые связи между содержанием клеток с одним и дву-

мя микроядрами ($p = 0,004$) и количеством клеток с двумя микроядрами и общим числом клеток с микроядрами ($p = 0,004$). В группе пациенток с третьей степенью злокачественности были отмечены только прямые связи между количеством клеток с одним микроядром и общим числом клеток с микроядрами ($p = 0,001$). Других взаимосвязей в данной группе пациенток не наблюдалось. Характер корреляционных связей в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией представлен на рисунке 3.

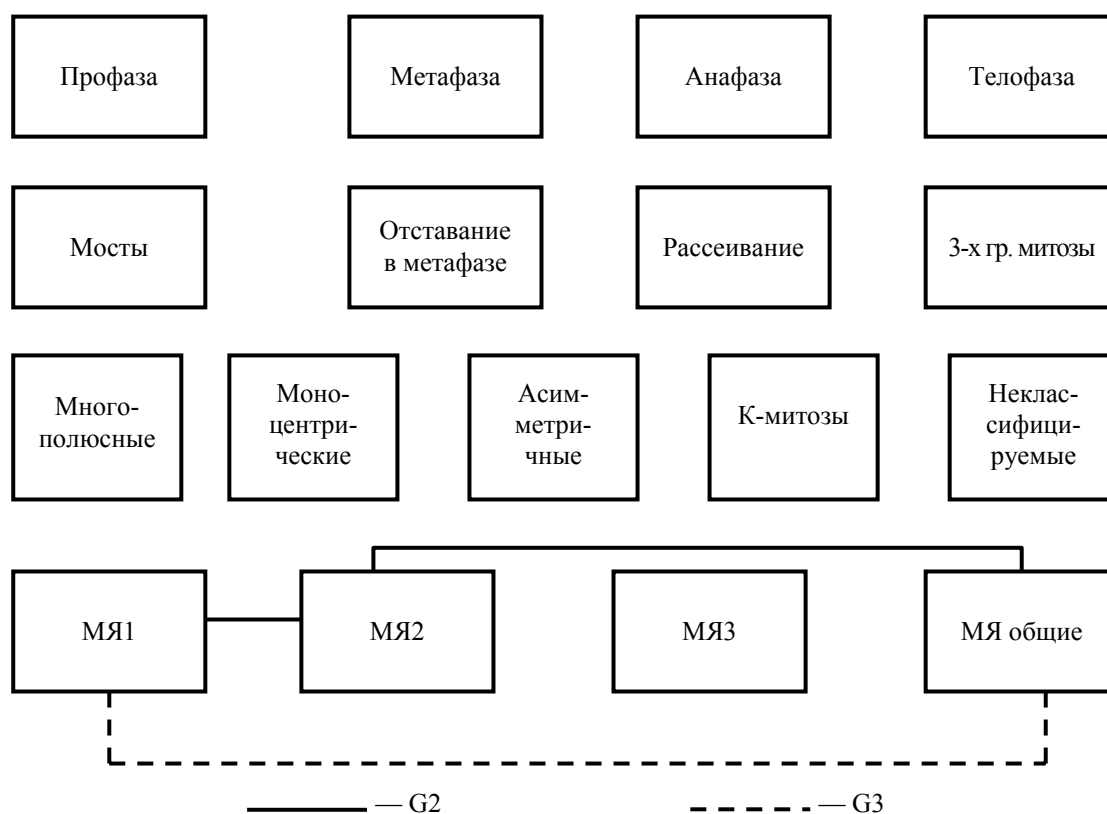


Рис. 3. Характер корреляционных связей в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией

Заключение

Выявленные взаимосвязи прямого характера между нормальными и патологическими митозами свидетельствуют о нарушении нормального митотического цикла, в результате которого формируются различные формы патологических митозов. Наличие взаимосвязей между различными классами клеток, имеющих микроядра, отражают биологические потенции опухоли и характеризуют степень ее злокачественности. При этом уменьшение количества корреляционных связей у пациенток с третьей степенью

злокачественности, отсутствие связей между нормальными и патологическими митозами, увеличение количества корреляционных связей между клетками, имеющими разное количество микроядер, свидетельствуют о нарастании генетической нестабильности в процессе опухолевой прогрессии, нарушении митотического цикла, и как следствие, отражают более агрессивное в клиническом плане поведение опухоли.

Приведенные выше тенденции также позволяют говорить о существенных различиях в характере корреляционных свя-

зей между цитогенетическими показателями у женщин с сохраненной менструальной функцией и менопаузальных пациенток. Причем резкое уменьшение количества корреляционных связей вплоть до их отсутствия в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией могут свидетельствовать о большем злокачественном потенциале опухоли молочной железы, более агрессивных биологических свойствах, и как результат, о неблагоприятном прогнозе. Полученные результаты возможно применить в цитологическом анализе пункционных биопсий молочной железы для уточнения степени злокачественности опухолевой ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Трапезников, Н. Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель. — М., 2001. — 72 с.
2. Поляков, С. М. Злокачественные заболевания в Беларуси 1995–2004 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн. : БЕЛЦМТ, 2005. — 179 с.
3. Ермилова, В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
4. Кушлинский, Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 65–70.
5. Цитологический атлас: диагностика заболеланий молочной железы / И. П. Шабалова [и др.]. — М. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2005. — 119 с.
6. Краевский, Н. А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство: в 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. — М. : Медицина, 1993. — Т. 1. — 560 с.
7. Мельнов, С. Б. Молекулярно-генетические эффекты экологического неблагополучия / С. Б. Мельнов. — Мн. : Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2003. — 294 с.

Поступила 23.01.2007

УДК 619.19-006.6:611-118

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Э. А. Надыров, Е. С. Тимофеев, О. А. Голубев, Л. А. Путырский

Гомельский государственный медицинский университет

Исследовано влияние клиничко-морфологических показателей на прогрессию рака молочной железы и проведена оценка корреляционных связей между ними. Установлены различия в характере корреляционных связей между группами пациенток с прогрессирующим и без прогрессирувания заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, клинические и морфологические показатели, прогноз.

CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INDEXES AS FORECASTING FACTORS FOR BREAST CANCER WITH DIFFERENT GRADE

E. A. Nadyrov, E. S. Timofeenko, O. A. Golubev, L. A. Putirsky

Gomel State Medical University

Influence of the clinicopathologic indexes has been investigated and assessment of the correlations has been made. The difference between the types of correlations in the patient's groups with and without progress has been determined.

Key words: breast cancer, clinic pathologic indexes, forecast.