

УДК 618.19:616-006.18:612.015.13

© Т.Э. Усманова, 2012.

РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ПРОТЕИНАЗ-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Э. Усманова

Кафедра хирургии №2 (зав.кафедрой – проф. Ф.Н. Ильченко) Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь.

ROLE OF STUDIES OF PROTEINAZ-INGIBITOR SYSTEMS IN ESTABLISHING TREATMENT TACTICS FOR BENIGN NODULAR FORMATIONS IN THE MAMMARY GLAND

T.E. Usmanova

SUMMARY

Thirty-five women with benign nodular formations in mammary glands have been examined. There were two clinical groups of patients: in one of them, the patients had benign nodular formations of the mammary gland without the signs of inflammation; the other group consisted of patients with benign nodular formations of mammary glands with inflammatory complications. The control group consisted of 12 women without pathology of mammary glands. In benign nodular formations of mammary glands with the signs of inflammation at the local level a proteinase growth and a deficit of acid-stable inhibitors were observed, which validates a corresponding anti-inflammatory therapy for prevention of progress, risk of malignization or relapses of the pathology.

РОЛЬ ВИВЧЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ПРОТЕЇНАЗ-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Т. Е. Усманова

РЕЗЮМЕ

Проведено обстеження 35 пацієнок з доброякісними вузловими утвореннями молочної залози. Клінічні групи хворих: одна група – с доброякісними вузловими утвореннями молочної залози без ознак запалення; друга група – із запальними змінами. Контрольна група – 12 жінок без патології молочної залози. У доброякісних вузлових утвореннях молочної залози з ознаками запалення на місцевому рівні спостерігається зростання протеїнази і дефіцит кислотостабільних інгібіторів, що обґрунтовує вживання адекватної протизапальної терапії для запобігання прогресу, ризику малігнізації та рецидивів патології.

Ключевые слова: доброкачественные узловые образования молочной железы, протеиназы, кислотостабильные ингибиторы, протеиназ-ингибиторная система.

Как показывают статистические данные в последние годы на Украине, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост числа заболеваний молочной железы [8]. Наряду с этим отмечается тенденция к увеличению заболеваемости доброкачественных узловых образований молочной железы [5]. На сегодняшний день более 80 % выявляемых узловых образований молочной железы являются доброкачественными [4].

При локализованных формах мастопатии с явлениями пролиферации малигнизация происходит в 25-30 раз чаще, чем при других патологических состояниях молочной железы [2]. В связи с этим в клинической практике внедряют расширенный комплекс диагностических мероприятий при этой патологии, направленный преимущественно на выявление эндокринно-обменных нарушений в организме женщины и определении фоновых заболеваний, однако при этом патологические особенности на местном уровне обычно не изучают. В то же время большое

значение в прогрессировании патологии может иметь степень воспалительных изменений на местном уровне в самих тканях молочной железы, которые можно охарактеризовать по результатам исследования компонентов протеиназ-ингибиторного комплекса. В настоящее время считается, что воспаление, ассоциированное с опухолевым ростом, является важным фактором промоции и прогрессии патологии [9]. Кроме того, воспаление может являться и фактором малигнизации, так как при длительном характере воспалительных изменений может меняться степень генетической стабильности клеток, что будет приводить к риску активации онкогенов [1,9]. Необходимо отметить, что ранее проводились исследования по определению компонентов протеиназ-ингибиторной системы только в сыворотке крови пациенток с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы [3,7].

Таким образом, изучение воспалительных изменений может позволить совершенствовать прогноз

риска малигнизации и усовершенствовать лечебную тактику при заболеваниях молочной железы.

Цель исследования: обосновать целесообразность определения маркеров воспаления – компонентов протеиназ-ингибиторной системы при доброкачественных узловых образованиях молочной железы для определения их роли в формировании патологии и оптимизации патогенетически обоснованного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 35 женщинах в возрасте от 17 до 54 лет, обратившихся на прием к хирургу-маммологу. Основной жалобой всех пациенток было наличие узлового образования и болезненность в молочной железе. Длительность заболевания 12 месяцев и больше года выявлена у 12 пациенток (34,26%), тогда как до года – у 23 пациенток (65,71%).

Всем пациенткам проводили тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока, маммография (пациенткам старше 35 лет, а также в случае отягощенного наследственного анамнеза по раку молочной железы, не учитывая возрастных критериев первого снимка).

После обнаружения по результатам ультразвукового исследования кист молочной железы, проводили тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию кистозного образования под ультразвуковой навигацией. Часть материала распределяли на предметных стеклах для проведения цитологического исследования. Материал для определения компонентов протеиназ-ингибиторной системы (эластазо- и трипсиноподобная активность, антитриптическая активность и кислотостабильные ингибиторы) помещали в стерильные пробирки с 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:10. Материал в пробирках хранили в морозильной камере. Важным условием для получения достоверных результатов исследования протеиназ и их ингибиторов являлось получение материала без попадания в него крови, фрагментов ткани.

После обнаружения на ультразвуковом исследовании фиброаденомы, проводили также тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию под контролем ультразвука, далее – оперативное лечение (секторальная резекция или энуклеация фиброаденомы из периареолярного доступа) с дальнейшим гистологическим исследованием материала. В своем исследовании диагностический алгоритм обследования при фиброаденоме мы дополнили изучением компонентов протеиназ-ингибиторной системы в гомогенате тканевого материала. Для приготовления гомогената производили растирание тканевого материала стеклом, центрифугирование с 0,9% раствором NaCl, полученный материал (расчет на массу полученного сухого вещества) – гомогенат помещали в пробирки с физиологическим раствором в соотношении 1:10 и хранили в морозильной камере.

Трипсиноподобную активность определяли по скорости ферментативного гидролиза синтетического субстрата Na-бензоил-DL-аргинил-L-нитроанилида (BAPNA) и по BAEE-эстеразной активности (трипсиноподобные протеиназы), измерение эластазоподобной активности производили по гидролизу синтетического субстрата N-т-бок-L-аланил-L-нитрофенилового эфира (BANPE) и по скорости гидролиза орсеин-эластинового субстрата, определение кислотостабильных ингибиторов – по степени торможения ферментативного гидролиза BAEE [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании гисто- и цитологического исследования нами было выделено две группы больных: первая группа – доброкачественные узловые образования молочной железы без признаков воспаления (17 человек); вторая группа – доброкачественные узловые образования молочной железы с признаками воспаления. Контрольную группу составили 12 человек – женщины без патологии молочной железы. Учитывали возраст относительно фертильной функции, разделяя всех пациенток на две возрастные группы: от 18–45 лет – репродуктивный (ювенильный, ранний и поздний фертильный); старше 45 лет (предклимактерические изменения и климакс). Так, в 1 группе пациентки репродуктивного возраста составили 70,6%, старше 45 лет – 29,41%, во второй группе это соотношение составило 61,1% и 38,8% соответственно. Доброкачественные узловые образования молочной железы с присутствием воспалительных изменений отмечались практически в два раза чаще у пациенток репродуктивного возраста. По степени выраженности воспалительных изменений (заключение цито- и гистологического исследования) выраженное воспаление обнаружено в 38,8% случаев, умеренная пролиферация – 11,1%, пролиферация – 50,0%. Средняя длительность заболевания больных второй группы составила 8,16 месяцев, в первой группе – 6,1 месяцев. Активность эластазоподобной активности среди женщин второй группы увеличивалась до уровня $7,64 \pm 1,17$ мкМ/мл.мин, что превышает уровень указанной протеазы по сравнению с первой группой ($2,86 \pm 0,47$ мкМ/мл.мин) на 62,4% и на 64,5% значения в группе контроля ($2,7 \pm 0,25$ мкМ/мл.мин). Трипсиноподобная активность в группе доброкачественных узловых образований молочной железы с признаками воспаления составила $6,71 \pm 29,4$ мкМ/мл.мин, что превышает указанную активность первой группы ($3,95 \pm 0,5$ мкМ/мл.мин) на 41,13%, тогда как в группе контроля ($2,11 \pm 0,02$ мкМ/мл.мин) – на 68,5%. Изучение ингибиторов протеолитических ферментов в обеих группах показало, что уровень антитриптической активности при доброкачественных узловых образованиях молочной железы с воспалительным компонентом ($18,05 \pm 3,89$ мкМ/мл.мин) на 30,2% выше по сравнению с первой группой ($12,6 \pm 1,73$ мкМ/мл.мин) и на 34% выше значения в

группе контроля ($11,92 \pm 0,1$ мкМ/мл.мин). В то же время кислотостабильные ингибиторы показывают тенденцию к повышению в первой группе ($5,79 \pm 1,9$ мкМ/мл.мин) и группе контроля ($10,57 \pm 1,84$ мкМ/мл.мин), что превысило уровень указанного компонента протеиназ-ингибиторной системы второй группы ($3,84 \pm 0,96$ мкМ/мл.мин) на 33,7% и 63,7% соответственно.

Изложенные результаты указывают на наличие дисбаланса между компонентами протеиназ-ингибиторной системы в пользу активации протеолитической активности, что проявляется значительным увеличением насыщенности протеиназами доброкачественных узловых образований молочной железы с признаками воспаления. Повышение антитриптической активности во второй группе может происходить за счет наличия усиленной экссудации, что способствует проникновению сывороточных ингибиторов в содержимое кисты или в ткани фиброаденомы и характерно для процесса воспаления. Однако, кислотостабильные ингибиторы, которые в своем большинстве представлены местно синтезируемыми белками, в доброкачественных узловых образованиях молочной железы с воспалительным компонентом снижаются, что может свидетельствовать об истощении местного антипротеазного потенциала. В связи с выявленными изменениями, всем пациенткам данной группы после проведения хирургического лечения проводили противовоспалительную терапию с использованием препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств коротким курсом 3-5 дней (ибупрофен, нимесил) и назначением препаратов Галиум-Хеель, Траумель, Лимфомиозот в течение 3 месяцев двумя курсами в течение года. Следует отметить, что во всех случаях в течение двух лет диспансерного наблюдения рецидивы, случаи малигнизации доброкачественных узловых образований молочной железы выявлены не были.

ВЫВОДЫ

1. Наличие воспаления в доброкачественных узловых образованиях молочной железы приводит к развитию дисбаланса в состоянии протеиназ и их ингибиторов в сторону значительного превалирования протеолитической активности.

2. У пациентов с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы отмечено превышение уровня протеиназ и антитриптической активности по сравнению с группой без признаков воспаления в пунктате и гомогенате тканей молочной

железы и группе контроля более чем в 2 раза, тогда как уровень кислотостабильных ингибиторов был меньше в 1,5-2 раза.

3. Выделение группы женщин с дисбалансом протеиназ-ингибиторной системы и дополнение этиопатогенетического лечения противовоспалительной терапией, направленной на локальный процесс, может способствовать полному клиническому и биологическому выздоровлению этой категории больных, профилактике рецидивов и малигнизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовчук И.Л. Роль сериновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов при неопластической трансформации / Вовчук И.Л. // Лабораторна діагностика. – 2010. – Т. 4 (54). – С. 52-59.
2. Галстян А.М. Дисгормональные гиперплазии и доброкачественные опухоли молочной железы. – Ереван, 1986. – 196с.
3. Гешилин С.А., Вовчук С.В., Близнюк Б.Ф., Варбанец В.Ф. Активность протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови больных с доброкачественными опухолями и раком молочной железы. // Клиническая онкология. Киев «Здоровья» - 1989. – № 9. – С. 52-54.
4. Зорин Е.А. Малоинвазивные вмешательства при доброкачественных образованиях молочной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 81с.
5. Кучкина Л.В. Клинико-эпидемиологические аспекты и метаболические особенности больных раком молочной железы и узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 145с.
6. Методи визначення активності і неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах. Методичні рекомендації / Кубишкін А.В. та ін. – К., 2010. – 28 с.
7. Протеїнази сироватки крові жінок з доброякісними та злоякісними пухлинами репродуктивних органів / Вовчук, І.Л. і др. // Вісник ОНУ. – 2001. – Т. 6, Вип. 1. – С. 5-10.
8. Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы в практике акушера-гинеколога (диагностика, прогнозирование, тактика ведения). – Москва, 2009. – 25с.
9. Bourbouli D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion / D. Bourbouli, W. G. Stetler-Stevenson // Semin Cancer Biol. 2010. Vol. 20, № 3. P. 161-168