

УДК 616-006.6::005.93

ОСОБЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ЛІМФОРЕЇ ПІСЛЯ МАСТЕКТОМІЇ

Проф. В. В. Макаров, проф. О. І. Цівенко,
канд. мед. наук В. В. Цодіков, Д. Ю. Мельник*

**Харківський національний медичний університет,
*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна**

Післяопераційний період при хірургічних втручаннях на грудній залозі визначається рівнем фізіологічного резерву, станом імуніфізіологічних показників. Метою дослідження було визначення маркерів прогнозування ризику розвитку післямастектомічної лімфореї. Проведено ретроспективний аналіз результатів лабораторного дослідження в доопераційний та післяопераційний періоди після мастектомії 78 пацієнток з раком грудної залози з 2006 по 2011 рр. I група включала пацієнток зі сприятливим післяопераційним перебігом. В II групу увійшли пацієнтки з тривалою післямастектомічною лімфореєю. Використання розширеного лабораторного дослідження у пацієнток з раком грудної залози дає змогу визначити маркери прогнозування ризику розвитку післяопераційної лімфореї після мастектомії та її несприятливого перебігу в кожній окремій пацієнтки, внаслідок чого можливе застосування додаткових профілактичних та лікувальних засобів у подальшому.

Ключові слова: рак грудної залози, мастектомія, лімфорея, гуморальний імунітет.

Оперативні втручання на грудній залозі багато в чому визначаються рівнем фізіологічного резерву, станом факторів первинної резистентності та факторів гуморального і Т-клітинного імунітету [1, 2, 3, 4].

Відома ключова роль імунної відповіді у розвитку багатьох патологічних процесів. При онкологічних захворюваннях імунітопатологічні реакції розглядаються як один із визначальних факторів перебігу захворювання, що сприяють посиленню запального процесу і порушення репарації [6, 7, 8, 9].

Утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) антиген-антитіло є динамічним процесом, постійно перебігає в організмі. Всі екзо- та ендогенні антигени, що взаємодіють з рецепторами імунокомпетентних клітин і викликають синтез антитіл, є індукторами утворення ЦІК. Антитіла продукуються в організмі для нейтралізації і виведення антигенів, тому в кровотоці постійно присутній широкий спектр ЦІК з різними структурними та біологічними властивостями. Утворення ЦІК — це компонент нормальної імунної відповіді. У здорових людей ЦІК в незначних кількостях завжди присутні в крові. Однак, при цілій низці патологічних

процесів і станів порушується баланс між утворенням ЦІК і їх елімінацією, що призводить до підвищення рівня ЦІК в організмі. Концентрація ЦІК — це важлива характеристика виявлення патогенних властивостей ЦІК. Високі концентрації ЦІК в судинному руслі протягом навіть короткого часу можуть призвести до запального ураження нирок, серця, артерій і суглобів та інших органів і тканин. Ступінь ураження при цьому залежить від сили реакції клітин-мішеней на дію комплексів [2, 5, 7, 8].

Слід зазначити, що велике патогенетичне значення має не тільки концентрація ЦІК, але й їх молекулярна вага. Саме низькомолекулярні ЦІК є патогенними, викликають імунозапальні процеси. Знижена константа ЦІК свідчить про високу патогенність утворених імунних комплексів.

Накопичення пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) є не тільки маркером ендотоксикації, але й ускладнює перебіг патологічного процесу. Пул ПСММ включає в себе компоненти пептидної природи, похідні олігоспиртів і глюкоуронової кислоти. Інтоксикацію організму розглядають як один з найважливіших критеріїв, що визначає тяжкість стану, і тому діагностичне значення цих речовин велике [2, 6, 7, 9].

Дослідження оксипроліну в біологічних рідинах дає інформацію про стан обміну колагену при захворюваннях, що супроводжуються деструктивними процесами в сполучній тканині (колагенози, пухлини, загоєння ран) [6, 8, 11].

Мета роботи — визначення маркерів прогнозування ризику розвитку післяопераційної лімфореї після мастектомії та її несприятливого перебігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз отриманих результатів лабораторного (імунологічного та біохімічного) дослідження в доопераційний та післяопераційний періоди 78 пацієнток з раком грудної залози з 2006 по 2011 рр., яким були виконані радикальні оперативні втручання на грудній залозі за класичною методикою без прогнозування розвитку лімфореї, застосування будь-яких додаткових інтраопераційних і післяопераційних методів профілактики лімфореї. Операція у хворих завершувалася установкою вакуум-дренажів. Усі пацієнтки були розподілені на дві підгрупи: в першу увійшли хворі зі сприятливим післяопераційним перебігом, а в другу — хворі з тривалою об'ємною лімфореєю. З метою визначення маркерів прогнозування ризику розвитку післяопераційної лімфореї після мастектомії та її несприятливого перебігу проведено ретроспективний аналіз отриманих результатів лабораторного (імунологічного та біохімічного) дослідження пацієнток в доопераційний та післяопераційний періоди.

Усі хворі дали згоду на оперативне втручання.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою комп'ютерних програм IBM PC Microsoft Exel та Statistika, v.6.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У післяопераційному періоді значних змін в показниках вмісту аутоантитіл до еластину, колагену в обох групах хворих на рак грудної залози не зазначалося.

У доопераційному періоді у всіх хворих досліджуваних груп відзначені порушення в гуморальній ланці імунітету, що супроводжуються підвищеним вмістом ЦІК, циркулюючих імунних комплексів при зниженій константі ЦІК (ЦІКк), високою концентрацією ПСММ (табл. 1).

Здійснюючи аналіз отриманих даних у хворих групи порівняння з максимально вираженою інтенсивністю лімфореї, спостерігалися такі зміни показників ланки гуморального імунітету: лімфоцитотоксичність (ЛЦТ) вище 54,7 %, IgA вище 4 г/л, IgM вище 1,7 г/л, ЦІК вище 140,4 од.Е, ПСММ вище 0,372 од.Е. Ці показники відображають можливість виникнення післямастектомічної лімфореї і можуть бути використані як відповідні прогностичні маркери.

Оскільки в обох підгрупах показники IgG та ЦІКк незначно відхилялися від показників референтних значень, то їх не використовували як прогностичний маркер ризику розвитку лімфореї на доопераційному етапі, але вони мали значення у відображенні ефективності лікування хворих в післяопераційному періоді.

У ранній післяопераційний період (на 3–5 добу) у всіх хворих досліджуваних підгруп відзначені порушення в гуморальній ланці імунітету (табл. 2).

У ранньому післяопераційному періоді (на 3–5 добу) у хворих обох груп відзначали достовірне підвищення ПСММ у 2 та більше разів, що вказує на розвиток токсиконемії у цій

Таблиця 1

Показники гуморального імунітету у хворих групи порівняння на рак грудної залози до операції

Показник	Референтні значення	I група	II група
ЛЦТ, %	31,2 ± 2,8	44,3 ± 6,9	59,8 ± 5,1
IgA, г/л	2,5 ± 0,3	3,6 ± 0,3	4,3 ± 0,3
IgM, г/л	0,9 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,2
IgG, г/л	11,6 ± 3,4	12,7 ± 3,8	12,7 ± 3,6
ЦІК, од.Е.	96,9 ± 8,4	129,8 ± 9,6	151,6 ± 11,2
ЦІКк, ум.од.	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,09	0,9 ± 0,08
ПСММ, од.Е.	0,244 ± 0,01	0,369 ± 0,02	0,432 ± 0,06

Таблиця 2

**Показники гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози
на 3–5 добу після операції**

Показник	Референтні значення	I група	II група
ЛЦТ, %	31,2 ± 2,8	43,3 ± 5,1	54,2 ± 3,3
IgA, г/л	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,2
IgM, г/л	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,2	2,2 ± 0,3
IgG, г/л	11,6 ± 3,4	13,2 ± 2,2	13,6 ± 3,2
ЦІК, од.Е	96,9 ± 8,4	128,8 ± 13,2	148,5 ± 12,0
ЦІКк, ум.од.	1,3 ± 0,1	1,08 ± 0,1	0,82 ± 0,06
ПСММ, од.Е	0,244 ± 0,01	0,335 ± 0,03	0,559 ± 0,04

категорії пацієнтів. При цьому константа ЦІК знизилася (табл. 2).

Проведені дослідження показали, що концентрація ПСММ — маркера, що характеризує ступінь ендогенної інтоксикації, в сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп достовірно відрізнялася в післяопераційному періоді. Максимальне підвищення цього показника спостерігали на 3–5 добу в групі порівняння (табл. 2).

При проведенні аналізу у хворих групи порівняння з максимально вираженою інтенсивністю (об'єм та термін тривалості) лімфореї спостерігалися такі зміни показників ланки гуморального імунітету на 3 добу після мастектомії: ЛЦТ вище 49 %, IgA вище референтних значень, IgM вище 1,9 г/л, ЦІК вище 136,5 од.Е, ПСММ вище 0,555 од.Е. Ці дані надалі використовували як несприятливі прогностичні маркери перебігу післямастектомічної лімфореї.

У II підгрупі хворих концентрація ЦІК на 8–10 післяопераційну добу була максимальною

і перевищувала більше ніж в 2 рази референтні значення (табл. 3).

На 8–10 добу ступінь ендогенної інтоксикації в II підгрупі також була максимальною. В I групі хворих зміст ПСММ на 8–10 добу знизився, тоді як в II підгрупі групи порівняння відзначилося лише незначне зниження (табл. 3).

Лімфоцитоксичність, що характеризує інтенсивність деструктивних процесів у тканинах, перевищувала референтні значення у всіх групах. Показник ЛЦТ, що перевищує референтні значення на 45 % та вище, є показником недостатньої ефективності та незавершеності лікування. Однак, на 8–10 післяопераційну добу у хворих I підгрупи, оперованих з використанням вдосконалених методик, у яких післяопераційний період перебігав без ускладнень, концентрація агресивних антитіл знизилася і в середньому склала (39,2 ± 4,3) %. Отже, даний показник може бути успішно використаний як показник ефективності лікування.

Таблиця 3

**Показники гуморального імунітету у хворих групи порівняння на рак грудної залози
на 8–10 добу після операції**

Показник	Референтні значення	I група	II група
ЛЦТ, %	31,2 ± 2,8	39,2 ± 4,3	55,8 ± 6,2
IgA, г/л	2,5 ± 0,3	2,1 ± 0,1	4,8 ± 0,36
IgM, г/л	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,9 ± 0,09
IgG, г/л	11,6 ± 3,4	12,6 ± 2,6	12,3 ± 2,2
ЦІК, од.Е	96,9 ± 8,4	114,1 ± 10,3	235,0 ± 24,0
ЦІКк, ум.од.	1,3 ± 0,1	1,08 ± 0,1	0,72 ± 0,06
ПСММ, од.Е	0,244 ± 0,01	0,287 ± 0,03	0,459 ± 0,04

Виявлені нами в ранньому післяопераційному періоді характерні зміни в гуморальній ланці імунітету у хворих досліджуваних груп можуть мати діагностичне і прогностичне значення у розвитку післяопераційної лімфореї.

Отримані результати проведеного ретроспективного клініко-лабораторного дослідження у хворих групи порівняння дають змогу виділити прогностичні маркери ризику розвитку лімфореї на доопераційному етапі: ЛЦТ вище 54,7 %, IgA вище 4 г/л, IgM вище 1,7 г/л, ЦІК вище 140,4 од.Е, ПСММ вище 0,372 од.Е; свідчило про наявність ризику розвитку лімфореї.

За даними проведеного ретроспективного аналізу, до несприятливих лабораторних критеріїв прогностичної оцінки перебігу післямастектомічної лімфореї в ранньому післяопераційному періоді (на 3 добу після операції) ми відносили: підвищення концентрації ЛЦТ понад 25 %, дворазове підвищення вмісту

ПСММ, зниження ЦІК, дворазове підвищення концентрації IgA.

На основі отриманих результатів проведеного клініко-лабораторного дослідження можна виділити прогностичні маркери сприятливого післяопераційного перебігу в ранні строки після мастектомії та показники ефективності лікування, виявлення тенденції до зниження «агресивних» антитіл у хворих 1–2 стадії онкологічного процесу.

ВИСНОВКИ

Використання розширеного лабораторного (імунологічного та біохімічного) дослідження в доопераційний та післяопераційний періоди у пацієнток з раком грудної залози дає змогу визначити маркери прогнозування ризику розвитку післямастектомічної лімфореї та її несприятливого перебігу в кожній окремій пацієнтки, внаслідок чого можливе в *перспективі* застосування додаткових профілактичних та лікувальних засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барсуков В. Ю. Рак молочной железы: современные принципы диагностики и комплексной терапии / В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова. — Саратов : Саратовский медицинский университет, 2008. — 309 с.
2. Бережная Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли / Н. М. Бережная // Онкология. — 2009. — № 1. — С. 6–17.
3. Булынский Д. Н. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы / Д. Н. Булынский, Ю. С. Васильев. — Челябинск : ЧелГМА, 2009. — 83 с.
4. Выбор лечебно-диагностической тактики при непальпируемых опухолях молочных желез / Е. П. Куликов, М. Е. Рязанцев, А. П. Загадаев [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2013. — № 3. — С. 23–26.
5. Давыдов М. И. Клиническая маммология : практическое руководство / М. И. Давыдов, В. П. Летягин. — Москва : АБВ-пресс, 2010. — 154 с.
6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Москва : МЕДпресс-информ, 2004. — 920 с.
7. Лабораторная диагностика при осложненной хирургической патологии / Е. М. Климова, Н. В. Ефимова, Н. С. Григорьева [и др.]. — Харків : Содружество, 2000. — 60 с.
8. Плохое В. Н. Прогностическая значимость биологических параметров опухоли при отдаленном метастазировании рака молочной железы / В. Н. Плохое, И. И. Андрешкина // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 13–14.
9. Степанянц Г. Р. Ранняя доклиническая диагностика новообразований молочной железы : дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.27 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Г. Р. Степанянц. — Москва : ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава, 2008. — 132 с.
10. Чен У. И. Рак молочной железы / У. И. Чен, Э. Уордли, А. Т. Скарин. — Москва : Рид Элсивер, 2009. — 205 с.
11. Чиссов В. И. Онкология : клинические рекомендации / В. И. Чиссов, С. Л. Дарьялова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.

ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛИМФОРЕИ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ

Проф. В. В. Макаров, проф. О. И. Цивенко*, канд. мед. наук В. В. Цодиков, Д. Ю. Мельник

Послеоперационный период при хирургических вмешательствах на грудной железе определяется уровнем физиологического резерва, состоянием иммунофизиологических показателей. Целью исследования было определение маркеров прогнозирования риска развития постмастэктомической лимфорреи. Проведен ретроспективный анализ результатов лабораторного исследования 78 пациенток с раком молочной железы после мастэктомии в период с 2006 по 2011 гг. I группа включала пациенток с благоприятным послеоперационным течением. Во II группу вошли пациентки с длительной постмастэктомической лимфорреей. Использование расширенного лабораторного исследования у пациенток с раком молочной железы позволяет определить маркеры прогнозирования риска развития послеоперационной лимфорреи после мастэктомии и ее неблагоприятного течения у каждой отдельной пациентки, вследствие чего возможно применение дополнительных профилактических и лечебных мероприятий в дальнейшем.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, лимфоррея, иммунофизиологические показатели.

PECULIARITIES OF THE DETERMINATION OF LABORATORY MARKERS FOR PREDICTING THE OCCURRENCE OF LYMPHORRHEA AFTER THE MASTECTOMY

V. V. Makarov, O. I. Tsivenko, V. V. Tsodikov, D. J. Melnik

Postoperative period after surgical interventions on the breast are determined by the level of physiological reserve and by the statement of immunological and physiological parameters. The purpose of this research was to determine the risk prediction of postmastectomy lymphorrhoea markers. A retrospective analysis of laboratories results of 78 patients with breast cancer after mastectomy during 2006 till 2011 years was made. Group I included patients without postoperative lymphorrhoea. Group II included patients with prolonged postoperative lymphorrhoea. Using advanced laboratory researches in patients with breast cancer to determine the risk prediction of markers of postmastectomy lymphorrhoea allows the use of additional preventive and curative interventions in the future.

Keywords: breast cancer, mastectomy, lymphorrhoea, humoral immunity.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2019 РІК

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ, СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ ТА ФАРМАЦІЇ

Зав. кафедри проф. Журавель І. О. _____ тел. 711-79-97; 711-80-41

Організація та управління фармацією (для фахівців, які атестуються на II, I, вищу категорію) 16.09–16.10 ПАЦ

Загальна фармація (для фахівців, які атестуються на II, I, вищу категорію) 18.11–17.12 ПАЦ

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ ТА МІКРОБІОЛОГІЇ

Зав. кафедри д-р мед. наук Волянський А. Ю. _____ тел. 731-19-59; 731-42-62

Бактеріологія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст) 21.10–19.11 СТАЖ

Імунологічні основи імунопрофілактики (для імунологів, алергологів, бактеріологів, неонатологів, терапевтів, інфекціоністів, сімейних лікарів, педіатрів) 25.11–09.12 ТУ