

УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ

УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕННЯХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ – Вивчено результати імуногістохімічного дослідження експресії загального лейкоцитарного антигену CD45 в трепан-біоптаті 38 хворих з доброякісними вузловими утвореннями молочної залози (ДВУМЗ) репродуктивного віку. Виділено 2 клінічні групи: перша група (n=23) – ДВУМЗ із запаленням, друга група (n=15) – ДВУМЗ без запальної реакції. Рекомендовано виконання хірургічного лікування хворих з ДВУМЗ, асоційованих із запаленням, на тлі проведення передопераційної протизапальної терапії. Результатом запропонованого лікування стало значне зниження рівня експресії маркера CD45 в післяопераційному матеріалі.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ – Изучены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 в трепан-биоптате 38 больных с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы (ДУОМЖ) репродуктивного возраста. Выделено 2 клинические группы: первая группа (n=23) – ДУОМЖ с воспалением, вторая группа (n=15) – ДУОМЖ без воспалительной реакции. Рекомендовано выполнение хирургического лечения больных с ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, на фоне проведения предоперационной противовоспалительной терапии. Результатом предложенного лечения явилось значительное снижение уровня экспрессии маркера CD45 в послеоперационном материале.

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT FOR BENIGN NODULAR FORMATION OF THE BREAST, ASSOCIATED WITH INFLAMMATION – The results of immunohistochemical investigation of expression of common leukocyte antigen of CD45 are studied in trepan-biopsy of the breast 38 patients with benign nodular formations of the breast (BNFB) of reproductive age. 2 clinical groups are distinguished: 1 group (n=23) – BNFB with inflammation, 2 group (n=15) - BNFB without an inflammatory reaction. Recommended execution of the surgical treatment of patients with BNFB, associated with inflammation, on a background realization of preoperative antiinflammatory therapy. The result of an offer treatment was a considerable decline of level of expression of marker of CD 45 in postoperative material.

Ключові слова: доброякісні вузлові утворення молочної залози, імуногістохімічне дослідження, запалення, протизапальна терапія, хірургічне лікування.

Ключевые слова: доброкачественные узловые образования молочной железы, иммуногистохимическое исследование, воспаление, противовоспалительная терапия, хирургическое лечение.

Key words: benign nodular formations of the breast, immunohistochemical investigation, inflammation, antiinflammatory therapy, surgical treatment.

ВСТУП Як показують статистичні дані, в останні роки в Україні, як і у всьому світі, спостерігається неухильне зростання захворювань молочної залози (МЗ)[4]. На сьогодні, незважаючи на досягнення діагностики і лікування новоутворень МЗ, питання диференційної діагностики, грамотного спостереження, комбінованого і комплексного лікування даної патології займають

важливе місце. Більше 80 % виявлених вузлових утворень МЗ становлять доброякісні новоутворення, які серед всієї жіночої патології складають 21 % [1, 2]. Тактика лікування доброякісної вузлової патології при дисгормональній гіперплазії і до цього часу є гострою проблемою, що належить не тільки і не стільки до наукових дискусій, скільки до практичної охорони здоров'я. На сьогодні існує уявлення, що при доброякісних вузлових утвореннях молочної залози (ДВУМЗ) в плані лікування має місце тільки лише секторальна резекція, при цьому не враховуються можливі етіопатогенетичні механізми формування патології. У науковій і практичній літературі достатньо широко представлено матеріали, присвячені ролі порушень гормональної рівноваги в організмі жінок у формуванні дисгормональної патології МЗ. Однак у патогенезі ДВУМЗ можуть мати немаловажливий значення і локальні запальні процеси, що виникли як результат лактаційного маститу при гіпоестрогенемії у жінок в клімактеричному періоді. На даний час вважають, що запалення, асоційоване з пухлинним ростом, є важливим чинником промоції і прогресії проліферативної активності епітелію проток і залозистих структур часток [6]. Крім того, запалення може бути і чинником малігнізації, оскільки при тривалому характері запальних змін може змінюватися ступінь генетичної стабільності клітин, що буде призводити до ризику активації онкогенів. Отже, визначення рівня запальної реакції на передопераційному етапі є важливим діагностичним критерієм у наступній адекватній хірургічній тактиці лікування.

Метою дослідження стало удосконалення хірургічного лікування ДВУМЗ з урахуванням рівня запальної реакції у трепан-біоптатах МЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Перший етап дослідження — трепан-біоптати, взяті у 38 пацієнток репродуктивного віку (від 15 до 49 років) з ДВУМЗ (фіброаденома, кіста, вузлова фіброзно-кістозна мастопатія) на 8–9 день менструального циклу.

Другий етап дослідження – післяопераційний матеріал, взятий у цих же пацієнток при сегментектомії МЗ. Операції проводили на 8–9 день менструального циклу (фаза проліферації). З метою контролю використали аутопсійний матеріал, взятий у жінок репродуктивного віку, які померли від іншої патології (n=10).

З метою ідентифікації клітин лімфоїдного ряду та установлення рівня запальної реакції безпосередньо в осередку ДВУМЗ проведено імуногістохімічне (ІГХ) дослідження за стандартизованою методикою з використанням мишачого моноклонального антитіла до рецепторів загального лейкоцитарного антигену CD45 (Clone 2B11 + PD7/26) згідно з протоколом дослідження фірми "Dako" [5]. ІГХ-дослідження проводили на серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм, поміщених на адгезивні скельця, покриті полізином ("Menzel-Glaser", Німеччина) на автостейнері DAKO в

лабораторії КБ "Генезис". ІГХ-дослідження здійснювали за допомогою системи візуалізації EnVision™ FLEX +, High pH (Dako Autostainer/Autostainer Plus), Code K8024, призначеної для роботи на автостейнері (Dako Autostainer Instruments). Демаскування антигенів проводили в камері Паскаля впродовж 3 хв з наростаючою температурою до 115 °С і наступним поступовим зниженням температури.

Результати ІГХ-дослідження оцінювали з урахуванням розподілу і кількості клітин з трансмембранною експресією CD45+ клітин у стромі МЗ. В якості позитивного контролю використовували тканину мигдалин, в якості негативного контролю – тканину мозку. Кількісний аналіз результатів ІГХ-реакцій проводили в 5 полях зору трепан-біоптату і післяопераційного матеріалу при збільшенні x200 в осередках з переважними діагностичними проявами. Морфометричне дослідження включало підрахунок клітин за допомогою програми Software DP-SOFT і наступною статистичною обробкою. Фотографування здійснювали цифровою камерою OLYMPUS C 5050Z, установленою на мікроскопі OLYMPUS CX 41[5].

Всі одержані результати піддано статистичній обробці для параметричних і непараметричних критеріїв з використанням програми "MedStat" (серійний № MS0011) ДНПП ТОВ "Альфа", м. Донецьк. При аналізі перевірки розподілу на нормальність використовували критерій χ^2 (Хі-квадрат) і критерій W Шапіро-Уїлка, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням W-критерію Вілкоксона і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Ми провели ІГХ-дослідження на етапі передопераційної діагностики в трепан-біоптатах МЗ з наступною оцінкою експресії загального лейкоцитарного антигену CD45+ з метою визначення ступеня вираження запалення. Аналіз експресії CD45 в трепан-біоптатах МЗ у 38 хворих дозволив виділити 2 групи пацієнтів. Перша група хворих з ДВУМЗ характеризувалась наявністю позитивної реакції CD45 (n=23), експресія якого візуалізувалась в клітинах запального інфільтрату – лейкоцитах і лімфоцитах. Хворих першої групи (n=23) за особливостями проведення подальшої лікувальної тактики поділили на дві підгрупи: група 1А (n=14) – хворі з ДВУМЗ, асоційованими з запаленням, яким проводили передопераційну протизапальну терапію (ПОПЗТ), і група 1Б (n=9) – пацієнти із ДВМЗ, асоційованими із запаленням, але без проведення протизапального лікування до операції.

У підгрупі 1А експресія CD45+ складала (134,1±10,0) клітин лімфоїдного ряду в досліджуваних полях зору при збільшенні мікроскопа 200. В 1Б підгрупі експресія CD45+ складала (134,7±15,5) клітин лімфоїдного ряду (табл. 1). Запальний інфільтрат більшою мірою знаходився навколо залозистих структур і в стромі (рис. 1).

У другу групу увійшло 15 пацієнтів. В трепан-біоптаті визначались одиничні клітини запального ряду, що складало (9,5±1,5) позитивних CD45+ клітин. У контрольній групі здорових пацієнтів без ДВУМЗ у тканині молочної залози позитивна реакція з CD45 практично була відсутня, кількість клітин в досліджуваному матеріалі складала 2,0±0,3. Показники ІГХ-реакцій у трепан-біоптатах були достовірні відносно контролю між групами (p<0,05) (табл. 1).

Хворим 1А підгрупи на підставі результатів гістологічного і ІГХ-дослідження було проведено передопераційну протизапальну терапію (ПОПЗТ) за 14 днів до операції із допомогою препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів (ібупрофен, німесил та ін.) упродовж 5–7 днів, імуномодулюючих препаратів – "Циклоферон" у вигляді розчину для ін'єкцій 12,5 % по 2,0 мл на добу за базовою схемою через день, внутрішньом'язово, з продовженням терапії в післяопераційному періоді. Хворим другої групи, як і в підгрупі 1Б, після передопераційного дослідження було проведено тільки лише хірургічне лікування. Операційні

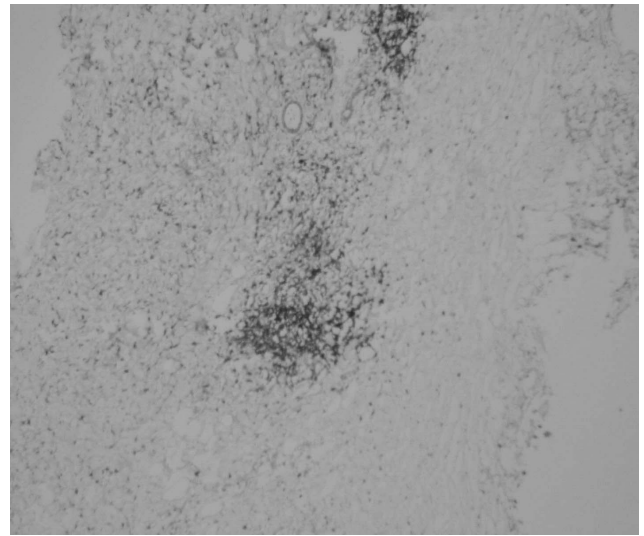


Рис. 1. Підгрупа 1А. Трепан-біоптат. ДВУМЗ із запаленням. Виражена експресія CD45 в стромі й навколо залозистих структур. ІГХ. Система візуалізації EnVision™ FLEX+. x 100.

Таблиця 1. Рівень експресії CD45 у трепан-біоптатах і в тканині МЗ при секторальній резекції у пацієнтів із ДВУМЗ (n±m)

№ з/п	Група пацієнтів	Експресія CD45 у трепан-біоптаті	№ з/п	Експресія CD45 у післяопераційному матеріалі
1А	ДВУМЗ із запаленням і наступною ПОПЗТ (n=14)	134,1±10,0 ^{*/***}	1Ас	43,7±7,2 ^{*/**}
1Б	ДВУМЗ із запаленням і без наступної ПОПЗТ (n=9)	134,7±15,5 ^{*/***}	1Бс	136,9±16,4 [*]
2	ДВУМЗ без запалення (n=15)	9,5±1,5 [*]	2с	10,9±1,6 [*]
3	Контроль (n=10)			2,0±0,3

Примітки: 1) * – достовірність відмінностей відносно контролю;

2) ** – між показниками в трепан-біоптаті й при секторальній резекції (p<0,05);

3) *** – між досліджуваними групами.

втручання виконано на 8–9 день менструального циклу в об'ємі секторальної резекції (n=18) і енуклеації фіброаденом, посттравматичної кісти (n=20) із періареолярного (n=22) і дугоподібного (n=16) доступу над утворенням.

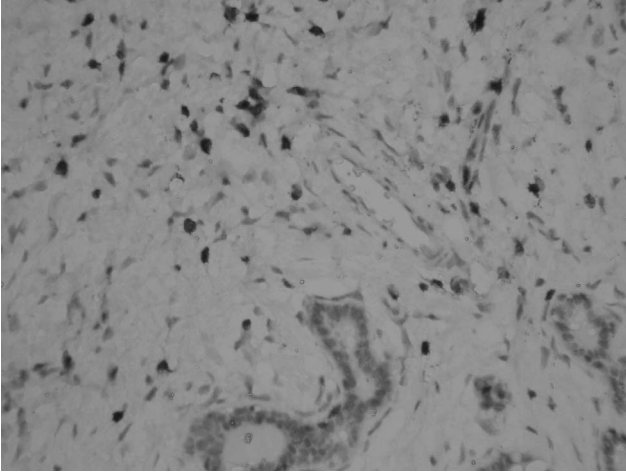


Рис. 2. Підгрупа 1Ас. Секторальна резекція. ДВУМЗ із запаленням і передопераційною протизапальною терапією. Слабка експресія CD45 в стромі й навколо проток і залозистих структур. ІГХ. Система візуалізації EnVision™ FLEX+. x 200.

Другим етапом морфологічного дослідження є вивчення післяопераційного матеріалу МЗ при ДВУМЗ після проведення хірургічного лікування і ПОПЗТ. Експресія CD45 у підгрупі 1Ас достовірно зменшилась, порівняно з попереднім показником до проведення ПОПЗТ, і склала (43,7±7,2) позитивних клітин запального ряду, що безперечно є результатом протизапального лікування на передопераційному етапі (рис. 2). Однак у 1Бс підгрупі при ДВУМЗ, також асоційованих із запаленням, але без проведення ПОПЗТ, мало місце підвищення рівня експресії CD45 – (136,9±16,4) %. У 2с підгрупі не було необхідності проведення ПОПЗТ, показники залишились на тому же рівні ((10,9±1,6) %) і були достовірними відносно першої групи і контролю (p<0,05).

Порівняльний аналіз рівня загального лейкоцитарного антигену до і після проведення ПОПЗТ хворим 1А підгрупи показав різко виражену позитивну динаміку — зниження експресії CD45 відносно вихідного рівня на 67,42 % (в 3,1 раза), що вказує на високу ефективність запропонованої тактики лікування і необхідність введення у комплекс лікувальних заходів ПОПЗТ.

ВИСНОВКИ 1. Аналіз кількості CD45 позитивних клітин у трепан-біоптаті дозволяє виділити на доопераційному етапі ДВУМЗ із запаленням і ДВУМЗ без запалення.

2. Хірургічне лікування при ДВУМЗ із запаленням необхідно проводити на тлі адекватної комплексної патогенетично обґрунтованої протизапальної терапії, починаючи з передопераційного періоду (за 14 днів до операції) для оцінки її ефективності на підставі результатів дослідження експресії CD45 у післяопераційному матеріалі.

3. Застосування ПОПЗТ дозволило достовірно знизити вираження запальної реакції в післяопераційному матеріалі порівняно з таким у трепан-біоптаті на етапі передопераційного обстеження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зорин Е. А. Малоинвазивные вмешательства при доброкачественных узловых образованиях молочной железы : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Зорин Евгений Александрович; "Российский университет дружбы народов". – М., 2008. – 110 с.
2. Зубкин В. И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез : дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Зубкин Виктор Иванович; "Российский университет дружбы народов". – М., 2004. – 207 с.
3. Микроскопическая техника / под ред. Саркисова Д. С., Перова Ю. Л. – М. : Медицина, 1996. – 548 с.
4. Тагиева Т. Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы в практике акушера-гинеколога (диагностика, прогнозирование, тактика ведения) : дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Тагиева Терана Теймур кызы; "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова" Росмедтехно. – М., 2009. – 253 с.
5. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs. - London: Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
6. Grivennikov S. I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection / S. I. Grivennikov, M. Karin // Curr Opin Genet Dev. – 2010. – Vol.20. – P. 65–71.

Отримано 17.12.13