

Сочетание разных форм прогрессии при уницентрическом и мультицентрическом/мультифокусном раке молочной железы

Форма прогрессии	Форма роста РМЖ Количество больных абс., (%)			
	УР (n=441)	МРК (n=31)	МРГ (n=75)	Множественный рост, общая группа (n=106)
	1	2	3	4
Отсутствие прогрессии (N0M0R-)	166 (37,6%)	7 (22,5%) $p_{1-2}=0,04$	24 (32,1%) $p_{1-3}=0,16$	31 (29,3%) $p_{1-4}=0,04$
Лимфогенные метастазы (N+M0R-)	124 (28,1)	16 (51,6%) $p_{1-2}=0,04$	37 (49,3%) $p_{1-3}=0,0002$	53 (50%) $p_{1-4}=0,000$
Гематогенные метастазы (N0M1R-)	27 (6,1%)	0	0	0
Рецидивы (N0M0R+)	24 (5,4%)	0	0	0
Рецидивы и лимфогенные метастазы (N+M0R+)	12 (2,7%)	4 (12,9%) $p_{1-2}=0,0012$	0	4 (3,7%) $p_{1-4}=0,35$
Гематогенные и лимфогенные метастазы (N+M1R-)	58 (13,3%)	2 (6,4%) $p_{1-2}=0,13$	10 (13,3%) $p_{1-3}=0,5$	12 (11,3%) $p_{1-4}=0,31$
Рецидивы и гематогенные метастазы (N0M1R+)	11 (2,5%)	0	0	0
Рецидивы, лимфогенные и гематогенные метастазы (N+M1R+)	19 (4,3%)	2 (6,4%) $p_{1-2}=0,25$	4 (5,3%) $p_{1-3}=0,34$	6 (5,7%) $p_{1-4}=0,22$

мультифокусного роста. В то же время, наличие только локализованного опухолевого очага в ткани молочной железы (N0M0R-) было более характерным для больных с уницентрическим ростом. Необходимо отметить, что в группе больных с мультицентрическим/ мультифокусным раком молочной железы не было случаев только с рецидивами заболевания (N0M0R+) или с изолированным гематогенным метастазированием (N0M1R-). При уницентрическом росте РМЖ данные варианты сочетания прогрессии отмечены в 5,4% и 6,1% наблюдений

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н. Первично-множественный рак молочной железы // Российский онкологический журнал. – 1999. – №2. – С.9-11.
2. Вторушин С.В. и др. Мультицентрический/ мультифокусный рак молочной железы со скрытым клиническим течением // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.155. №1. – С.38-41.
3. Керимов Р.А. Мультицентрический рак молочной железы: особенности течения, результаты терапии, прогноз // Маммология. – 2006. – №2. – С.32-36.
4. Рак молочной железы / Под ред. Н.Е.Кушлинского, С.М.Портного, К.П. Лактионова. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 480 с.
5. Cowen D., et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low- risk" breast cancer are

dependent events: a 10-year follow-up // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol. 41. №4. – P.801-807.

6. Gentilini O., Botteri E., Rotmensz N., et al. Conservative surgery in patients with multifocal/ multicentric breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 113. №3. – P.577-583.
7. Holland R. Multifocality and multicentricity of breast cancer // Acta. chir. aust. – 1997. – Vol. 3. – P.132-133.
8. Hollenbeck S.T., Cellini C., Christos P., et al. Breast Cancer in Patients With Residual Invasive Carcinoma is More Accurately Staged With Additive Tumor Size Assessment // Annals of Surgical Oncology. – 2004. – №11 – P.59-64.
9. Nathan J., Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? // Journal of Clinical Oncology. 2005. – Vol. 23. №30. – P.7497-7502.
10. Rosen P.P. Breast Pathology. – Philadelphia, 2001. – 1004 p.

Информация об авторах: 634050 г. Томск, Московский тракт 2, кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, тел. (3822) 528-339, e-mail: wtorushin@rambler.ru, Вторушин Сергей Владимирович – доцент, к.м.н.; Перельмутер Владимир Михайлович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Слонимская Елена Михайловна – руководитель отделения, профессор, д.м.н.; Завьялова Марина Викторовна – профессор, д.м.н.

© АХМЕДОВ В.А., БУДЫЛГИН А.Л., ДОЛГИХ В.Т. – 2011
УДК 616.37-036.1-072:577.152.3

УЧАСТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА

Вадим Адильевич Ахмедов, Антон Леонидович Будылгин, Владимир Терентьевич Долгих (Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н. проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Целью исследования было оценить участие провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в комплексе с матричной металлопротеиназой-9 (ММП-9), тканевым ингибитором матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и показателями антиоксидантной защиты в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита. Было обследовано 63 пациента с хроническим рецидивирующим панкреатитом. Результаты. У больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом при обострении заболевания отмечалось нарастание активности ФНО α , ИЛ-1 β , ММП-9 и снижение содержания каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах. Добавление к традиционной терапии антиоксиданта мексидола приводит к повышению антиоксидантной активности сыворотки крови и является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий панкреатит, ММП-9, антиоксидантная терапия.

INVOLVEMENT OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC REGURRANT PANCREATITIS

V.A. Akhmedov, A.L. Budiylgin, V.T. Dolgikh
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The purpose of the study was to estimate the role of matrix metalloproteinases (MMP-9, TIMP-1) cytokines, catalase and superoxydismutase in the pathogenesis of chronic recurrent pancreatitis. Materials and methods. 63 patients with chronic recurrent pancreatitis were investigated with estimation of serum levels of MMP-9, TIMP-1 IL-1 β , TNF α , catalase and superoxydismutase in erythrocytes. Results. In the patients with chronic recurrent pancreatitis the increase of synthesis of MMP-9, IL-1 β , TNF α , and decrease of levels of catalase and superoxydismutase have been observed. The addition of Mexidol to traditional therapy leads to increase of antioxidant activity of blood serum and is substantiated pathogenetically.

Key words: chronic recurrent pancreatitis, antioxidative therapy, metalloproteinases.

В настоящее время патогенез хронических панкреатитов изучен недостаточно. В основе его развития лежат множество причин и механизмов, поэтому в свете последних научных исследований сложилось мнение о совокупности патогенетических факторов приводящих к необратимым морфологическим изменениям в поджелудочной железе [1].

В последние годы появились отдельные исследования относительно роли иммунологических механизмов в формировании патологии поджелудочной железы [4,5]. Вместе с тем комплексное изучение иммунологических особенностей патогенеза хронического рецидивирующего панкреатита требует дальнейшего исследования.

Цель исследования: дать оценку участию провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в комплексе с матричной металлопротеиназой-9 (ММП-9), тканевым ингибитором матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и показателями антиоксидантной защиты в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита.

Материалы и методы

Для оценки участия иммунологических механизмов в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита нами было обследовано 63 больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом (ХРП). Диагностика ХРП основывалась на стандартах диагностики болезней органов пищеварения.

Среди обследованных мужчин было 49 (77,7%), женщин – 14 (22,3%) в возрасте от 27 до 57 лет. Группу сравнения составили 20 здоровых лиц в возрасте от 25 до 44 лет, в анамнезе у которых, а также при проведенном обследовании не выявлялись данные, указывающие на поражение поджелудочной железы. Все обследованные лица подписывали информированное согласие на добровольное участие в данном исследовании после всестороннего разъяснения им его цели.

Определение активности ММП-9 и ТИМП-1 проводилось стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов производства «Bender MedSystems

GmbH» (Австрия). Также нами проводилось исследование провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) в сыворотке больных. Исследование цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа на тест наборах производства «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Для оценки показателей антиоксидантной защиты изучались содержание уровня каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической ($\bar{m}$), средней ошибки средней арифметической (m), среднего квадратического отклонения (δ). Проводился также корреляционный анализ, при этом использовался коэффициент корреляции Пирсона. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Biostat» и Statistica (6.0). Различия считались значимыми при $p < 0,05$, когда вероятность различия превышала 95%.

Результаты и обсуждение

У больных с ХРП при поступлении отмечалось нарастание активации синтеза как провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β), так противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), а также повышенная активность ММП-9 ($p < 0,05$ в сравнении с контролем) и ТИМП-1 (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности ММП-9, ТИМП-1, ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом и у группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	Хронический рецидивирующий панкреатит (n=63)	Группа сравнения – здоровые лица (n=20)
Уровень ФНО α в сыворотке крови, pg/ml. (норма 5-50 пг/мл)	371,43 $\pm$ 0,83*	12,7 $\pm$ 0,76
Уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови, пг/мл. (норма 5-50 пг/мл)	297,31 $\pm$ 5,87	8,42 $\pm$ 2,9
Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови, пг/мл. (норма 5-50 пг/мл)	81,4 $\pm$ 6,91	27,1 $\pm$ 7,9
Уровень ММП-9 в сыворотке крови, нг/мл. (норма до 40 нг/мл)	53,57 $\pm$ 0,60*	32,8 $\pm$ 0,87
Уровень ТИМП-1 в сыворотке крови, нг/мл. (норма до 80 нг/мл)	198,7 $\pm$ 15,76	70,7 $\pm$ 11,5

Примечание: * – значимо $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Для оценки зависимости активности металлопротеиназы-9 от синтеза провоспалительных цитокинов проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (табл. 2).

Таблица 2
Соотношение уровня цитокинов, ММП-9 и ТИМП-1 у обследованных больных

Соотношения	Коэффициент корреляции Пирсона	p
ИЛ1β-ФНОα	0,509	0,005
ФНОα-ИЛ4	0,107	0,95
ИЛ1β-ИЛ4	0,109	0,78
ФНОα-ММП-9	0,87	0,001
ИЛ-1β-ММП-9	0,81	0,001
ИЛ-1β-ТИМП-1	-0,75	0,001
ФНОα-ТИМП-1	-0,63	0,001

Как видно из представленной таблицы, выявлялась прямая сильная корреляция между уровнем активности ФНОα и ММП-9, ($r=0,87$, $p=0,001$), а также между показателем активности ИЛ-1β и ММП-9 ($r=0,81$, $p=0,001$). Кроме того, отмечена прямая корреляция между уровнем концентрации ИЛ-1β и ФНОα. Следовательно, при обострении ХРП запускается активация ИЛ-1β, который, в свою очередь, активирует ФНОα. Активация обоих провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ-1β) приводит к усилению синтеза макрофагами ММП-9. Кроме того, выявлялась обратная корреляция между уровнем концентрации ИЛ-1β и показателем ТИМП-1 ($r=-0,75$, $P=0,001$) и между уровнем ФНОα и ТИМП-1 ($r=-0,63$, $p=0,001$). Следовательно, активация синтеза провоспалительных цитокинов – ФНОα и ИЛ-1β приводит к снижению активности тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1.

Таблица 3
Показатели активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом и у группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	Хронический рецидивирующий панкреатит (n=25)		Группа сравнения – здоровые лица (n=20)
	на 2 день с момента госпитализации (до лечения)	на 9 день с момента госпитализации (после лечения)	
Уровень супероксиддисмутазы усл.ед./г Hb	125,27±6,55	151,96±6,79*	154,7±3,46**
Уровень каталазы усл.ед./г Hb	355,72±6,0	388,73±6,25*	391,73±3,75**

Примечание: * - значимо $p<0,001$ в сравнении с показателем на 2 день с момента госпитализации; ** значимо $p<0,05$ в сравнении с показателем на 2 день с момента госпитализации.

При оценке показателей антиоксидантной защиты в эритроцитах 25 больных с ХРП были выявлены следующие особенности (табл. 3). Как видно из представленной таблицы, у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом при поступлении отмечалось достоверно сниженное содержание супероксиддисмутазы

и каталазы в эритроцитах в сравнении с показателями группы сравнения – здоровых лиц ($p<0,05$). На фоне проводимого лечения с назначением помимо стандартной терапии ХРП, включающей антисекреторные, спазмолитические препараты, анальгетики – синтетического антигипоксанта с антиоксидантными свойствами этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) по 2 мл 5 % раствора внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора в течение 7 дней к 9 дню с момента госпитализации выявлялось достоверное повышение антиоксидантной активности сыворотки крови с повышением содержания каталазы ($p<0,001$) и супероксиддисмутазы в эритроцитах ($p<0,001$) в сравнении с показателем на 2 день с момента госпитализации.

Известно, что ФНОα индуцирует синтез ИЛ-8 [3]. В предыдущих наших работах [1] показано, что при обострении ХРП уровень ИЛ-8 повышается, а также нами установлено, что его активная биологическая функция – хемотаксис нейтрофилов в очаг хронического воспаления и стимуляция продукции нейтрофилами токсичных кислородных радикалов, повреждающих клеточные мембраны паренхимы поджелудочной железы. Поэтому ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-8 и ММП-9 могут рассматриваться как последовательные связанные звенья в цепи механизма обострения ХРП с активацией на определенном этапе макрофагального звена с последовательной продукцией ИЛ-1β, ФНОα, индукцией им синтеза ИЛ-8, ведущего к интенсивному образованию оксидантов в нейтрофилах и их хемотаксису в очаг хронического воспаления в поджелудочной железе с клиническим обострением или латентно протекающим воспалительным процессом в органе. Включение в комплекс стандартной терапии больных с ХРП этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) является патогенетически обоснованным,

так как приводит к повышению антиоксидантной активности сыворотки крови, прерывая конечный этап иммунологической патогенетической цепи – процессы повреждения клеточных мембран за счет токсичных кислородных радикалов.

Таким образом, в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита важное значение имеет последовательная активация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα), матриксной металлопротеиназы-9 и нарушение антиоксидантной защиты. Назначение дополнительно

к стандартной терапии антиоксиданта мексидола является патогенетически обоснованным, так как прерывает запускаемый провоспалительными цитокинами и ММП-9 патогенетический «каскад», повышая антиоксидантную активность сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедов В.А., Ширинская Н.В., Шадевский В.М. Патофизиологические и терапевтические аспекты хронического панкреатита. – М., 2007. – 120 с.
- Ахмедов В.А., Будылгин А.Л., Долгих В.Т., Притыкина Т.В. Особенности активности матриксных металлопротеиназ при хроническом рецидивирующем панкреатите // Вестник Новосибирского государственного университета, серия биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7. Вып. 4 – С.117-120.
- Conwell D.L., Banks P.A. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 24. №5. – P.586-590.
- Li L., Bachem M.G., Zhou S., et al. Pancreatitis-associated protein inhibits human pancreatic stellate cell MMP-1 and 2, TIMP-1 and 2 secretion and RECK expression // Pancreatol. – 2008. – Vol. 12. №1-2. – P.99-110.
- Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. №11. – P.823-832.

Информация об авторах: 644043, город Омск, улица Ленина, 12, Омская медицинская академия, кафедра факультетской терапии, тел (3812) 53-42-90, Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н. профессор, e-mail: v_akhmedov@mail.ru; Будылгин Антон Леонидович – врач терапевтического отделения, e-mail: region55omsk@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой, e-mail: prof_dolgh@mail.ru