

Состояние ткани молочных желез и риск развития рака молочной железы при синдроме патологической сецернции

Г.Х. Ханафиев

МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Из 122 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез мастит в анамнезе отмечался в 42,6 % случаев, послеродовой лактостаз — в 25,4 % наблюдений. Исследование содержимого протоков, состояния перидуктальной ткани молочных желез у этих пациенток показало, что высокий титр бактериальной инвазии был характерен для женщин в возрасте 35–55 лет, как рожавших (10,7 %), так и нерожавших (8,2 %). Проллиферирующий эпителий в протоках более выражен у женщин, перенесших аборт (4,9 %), и рожавших женщин репродуктивного возраста (4,1 %). Для сецернирующих молочных желез более характерна дифференцировка по признакам пролиферации и аутоиммунизации. Кистозно-расширенные протоки как источник повышенной гормональной концентрации, ведущей к диспластическим процессам стенок кистозных образований и перидуктальной ткани, являются показанием для начала незамедлительного лечения.

Ключевые слова: сецернирующая молочная железа, лимфопролиферативный синдром, иммунная инфильтрация, фиброз, дукт-эктазия, бактериальная инвазия, пролиферация

Breast tissue and breast cancer risk in abnormal secretion

G.Kh. Khanafiev

City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg

From 122 of women with aseptic discharge from breast milk glands in 42.6 % of the cases in history was celebrated mastitis or postpartum lactostasis (25.4 %). Study the contents of the bile ducts, the state of periductale tissue of mammary glands of these women showed that a high titer of bacterial invasion was typical for women in the age of 35–55 years as among parous (10.7 %), and in nulliparous (8.2 %). The proliferating epithelium in the ducts is more marked in women who have had an abortion (4.9 %) and parous women of reproductive age (4.1 %). For сецернирующих of mammary glands is more characteristic of differentiation on the grounds of proliferation and autoimmunisation. Cistic-advanced ducts, as a source of excessive hormone concentrations, leading to displastic processes of the walls of the cystic formations and periductale tissue, is an indication for the beginning of the immediate treatment of the patient.

Key words: secernire the mammary gland, lymphoproliferative syndrome, the immune infiltration, fibrosis, ductectasia, bacterial invasion, proliferation

Особенности изменения тканей молочных желез всегда представляли интерес своей определенной непредсказуемостью. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и морфологическом исследовании у женщин с синдромом серозной сецернции мы наблюдаем фиброз, иммунную инфильтрацию или пролиферативно-диспластические процессы в различных вариантах.

Расширенные протоки могут быть выстланы пикнотическим или вакуолизированным эпителием. Вокруг таких протоков определяется очаговая лимфо-плазмноклеточная инфильтрация [1].

Перенесенные психотравмы, обострения сопутствующих воспалительных заболеваний репродуктивной сферы, гепатобилиарной зоны, аборт или выкидыши, стрессовые ситуации часто способствуют проявлениям симптомов мастопатии: усилению болей, появлению уплотнений в молочных железах и выделений из сосков, что согласуется с данными литературы [2].

Происходящие пролиферативные процессы в молочных железах с образованием внутрипротоковых папиллом захватывают все протоки в ткани молочной железы и требуют расширения объема хирургического вмешательства вплоть до мастэктомии [3].

Множественные папилломы в сочетании с пролиферативной формой фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) составляют группу пролиферативных изменений молочных желез с уникальными клиническими и биологическими характеристиками и приводят к существенному риску развития РМЖ даже по сравнению с пролиферативной формой ФКБ в сочетании с единичными внутрипротоковыми папилломами [4].

Для определения степени выраженности железистого компонента в ткани молочных желез использовались данные УЗИ и маммографии. Исследование проводилось у 122 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез. Все женщины были распределены по гормональному статусу в соответствии с воз-

Таблица 1. Степень выраженности железистого компонента ткани молочных желез в зависимости от возраста и гормонального статуса женщин с серозной секрецией

| Группы, возраст | Выраженный железистый компонент, n (%) | Умеренно выраженный железистый компонент, n (%) | Слабо выраженный железистый компонент, n (%) | Жировая инволюция, n (%) |
|---------------------------|--|---|--|--------------------------|
| Основная группа | | | | |
| 25–45 лет | 35 (28,7) | 32 (26,2) | 9 (7,4) | 0 |
| 45–65 лет | 0 | 10 (88,2) | 20 (16,4) | 16 (13,1) |
| <i>Всего</i> | <i>35 (28,7)</i> | <i>42 (34,4)</i> | <i>29 (23,8)</i> | <i>16 (13,1)</i> |
| Контрольная группа | | | | |
| 25–45 лет | 21 (17,2) | 25 (20,5) | 8 (6,6) | 0 |
| 45–65 лет | 9 (7,4) | 15 (12,3) | 22 (18,0) | 22 (18,0) |
| <i>Всего</i> | <i>30 (24,6)</i> | <i>40 (32,8)</i> | <i>30 (24,6)</i> | <i>22 (18,0)</i> |

Таблица 2. Варианты отличия содержимого протоков у различных категорий женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез (n = 122)

| Клеточный и бактериальный состав протокового отделяемого | Нерожавшие женщины 35–55 лет, n (%) | Рожавшие женщины 35–45 лет, n (%) | Рожавшие женщины 46–60 лет, n (%) | Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%) |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Бактериальная инвазия (высокий титр) | 10 (8,2) | 13 (10,7) | 9 (7,4) | 1 (0,8) |
| Бактериальная инвазия (низкий титр) | 9 (7,4) | 6 (4,9) | 7 (5,7) | 3 (2,5) |
| Молозивные тельца | 0 | 11 (9,0) | 5 (4,1) | 2 (1,6) |
| Бесструктурные массы | 14 (11,5) | 8 (6,6) | 4 (3,3) | 3 (2,5) |
| Пролиферация эпителия | 4 (3,3) | 5 (4,1) | 2 (1,6) | 6 (4,9) |
| <i>Всего</i> | <i>37 (30,3)</i> | <i>43 (35,2)</i> | <i>27 (22,1)</i> | <i>15 (12,3)</i> |

растом. К репродуктивному возрасту отнесены женщины 25–45 лет, соответственно, к климактерическому возрасту – 45–65 лет; выделены степени выраженности железистого компонента. Группа сравнения без признаков секреции также включала 122 женщины.

Как видно из табл. 1, выраженность железистого компонента соответствовала возрасту и гормональному статусу (женщины репродуктивного возраста и в климактерии) обследуемых. Таким образом, достоверных отличий степени выраженности железистого компонента в ткани молочных желез у сецернирующих и несецернирующих женщин выявлено не было.

Как видно из табл. 2, имели место отличия содержимого протоков по клеточному и бактериальному составу у пациенток в климактерическом возрасте, у нерожавших женщин и женщин, перенесших аборт в течение года. Высокий титр бактериальной инвазии был характерен для женщин в возрасте 35–55 лет, как рожавших (10,7%), так и нерожавших (8,2%). Молозивные тельца

чаще отмечались в протоковом содержимом у рожавших женщин (9%), а у нерожавших более характерны были выделения с бесструктурными массами (11,5%). Пролиферирующий эпителий в протоках более выражен у женщин, перенесших аборт (4,9%), и рожавших женщин репродуктивного возраста (4,1%).

По результатам нашего исследования, 90% женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез в анамнезе перенесли мастит или лактостаз.

Многообразие и сменяемость клинической, морфологической и маммографической (УЗИ) картины мастита в раннем, отсроченном и отдаленном периоде затрудняют назначение адекватной патогенетической терапии. Известно, что при маститах местная реакция ткани, расцениваемая как общевоспалительный синдром, обусловлена выработкой простагландинов с последующим развитием фиброза и гиалиноза стромы [2].

Так называемый лимфопролиферативный синдром характеризуется аутоиммунными процессами,

Таблица 3. Варианты повреждения протоков у различных категорий женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез (n = 122)

| Причины повреждения протоков | Нерожавшие женщины, n (%) | Рожавшие женщины 35–45 лет, n (%) | Рожавшие женщины 46–60 лет, n (%) | Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%) |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Лактационный мастит | 0 | 15 (12,3) | 5 (4,1) | 1 (0,8) |
| Нелактационный мастит | 5 (4,1) | 6 (4,9) | 17 (13,9) | 3 (2,5) |
| Лактостаз | 0 | 14 (11,5) | 15 (12,3) | 2 (1,6) |
| Стимуляция лактации | 0 | 8 (6,6) | 4 (3,3) | 3 (2,5) |
| Травма | 7 (5,7) | 9 (7,4) | 2 (1,6) | 6 (4,9) |
| <i>Всего</i> | <i>12 (9,8)</i> | <i>52 (42,7)</i> | <i>43 (35,2)</i> | <i>15 (12,3)</i> |

а отдаленный постинфекционный период – фиброзным синдромом, который обусловлен наличием спаечного процесса.

Для восстановления процессов резорбции стенки протоков и подавления развития иммунной инфильтрации перидуктальной ткани пациенткам проводилась антисклеротическая и иммуносупрессивная терапия в зависимости от состояния морфологической и УЗИ-картины ткани молочных желез.

Контроль осуществлялся с интервалом 3–6 мес на протяжении 1 года с использованием УЗИ, маммографии и данных морфологического исследования.

По результатам гормонального, цитологического, бактериологического, иммунологического исследований, а также по анамнестическим данным, собранным на основании анкетирования, нами были определены критерии риска развития РМЖ при синдроме серозной секреции молочных желез.

Полученные нами результаты показали, что развитие лимфоидной и плазмодитарной инфильтрации в перидуктальном пространстве с последующим фиброзированием стенки протоков и нарушением резорбции

протоковой жидкости является одной из возможных причин симптома сецернирующих молочных желез.

Используя данные разработанной нами анкеты, мы получили ожидаемый результат: из 122 обратившихся пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % случаев – послеродовый лактостаз.

Как видно из табл. 3 и рисунка, наибольшая встречаемость лактационного мастита и лактостаза была среди сецернирующих женщин репродуктивного возраста. В своей группе она составила 28,7 %.

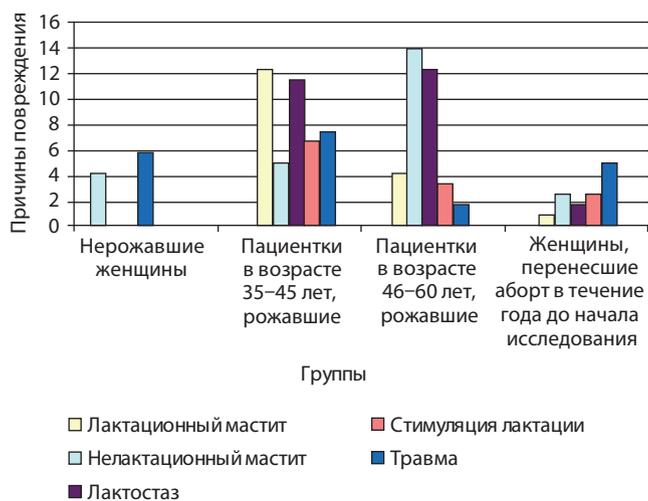
Для женщин более старшего возраста чаще были указания в анамнезе на лактостаз и нелактационный мастит – 30,3 %. Серозные выделения из сосков у пациенток, перенесших аборт в течение года до начала исследования, были связаны со всеми видами возможного повреждения в практически одинаковых количествах (0,8–4,9 %).

Нерожавшие женщины имели повреждения, не связанные с выработкой молока, поэтому у них в анамнезе были характерны травма и нелактационный мастит – 4,1 и 5,7 % соответственно.

Первый критерий – травматизация ткани молочных желез; состояние оценивалось по 3-балльной шкале:

- мастит – 3 балла;
- механическая травма – 3 балла;
- лактостаз – 2 балла;
- лактация (в том числе стимулированная) более 1,5 года – 1 балл;
- не было лактации и осложнений лактационного периода – 0 баллов.

Проведенные нами исследования показали, что пролиферативные процессы характерны для гнойного и геморрагического отделяемого. Таким образом, чем более выражен бактериальный компонент в протоковом содержимом, тем более выражена пролиферация протокового эпителия. Второй критерий развития риска РМЖ – вид микроорганизма в протоковом



Варианты повреждения протоков

содержимом молочной железы — также оценивался по 3-балльной шкале:

- патогенный — 3 балла;
- условно патогенный — 2 балла;
- низкий титр клеток — 1 балл;
- не выявлен — 0 баллов.

Третий критерий риска развития РМЖ нами представлен по оценке клеточного состава содержимого протоков. Так как эпителий протоков подвержен малигнизации, то наличие эпителиальных клеток в протоковом отделяемом является признаком разрушения стенки протоков, а появление кубического эпителия — признак начала процессов пролиферации.

Цитологическая картина протокового отделяемого молочной железы:

- кубический эпителий — 3 балла;
- плоский эпителий — 2 балла;
- молозивные тельца — 1 балл;
- бесструктурные массы — 0 баллов.

Четвертый критерий риска развития РМЖ по степени пролиферации протокового содержимого не требует объяснения и представлен также по 3-балльной шкале оценки. Степень пролиферации протокового содержимого молочной железы:

- дисплазия с атипией — 3 балла;
- высокая степень пролиферации — 2 балла;
- умеренная степень пролиферации — 1 балл;
- нет пролиферации — 0 баллов.

Ретроспективный анализ состояния женщин, получавших лечение по поводу внутрипротоковых папиллом, а также наблюдение за пациентками, по разным причинам не получавшими лечение по поводу синдрома секреции молочных желез, выявил зависимость развития пролиферативных процессов от длительности секреции (табл. 4).

Таким образом, пятый критерий — длительность секреции — риска развития РМЖ у женщин с серьезными выделениями из сосков молочных желез выглядит следующим образом:

- более 10 лет — 3 балла;
- 5–10 лет — 2 балла;
- 1–5 лет — 1 балл;
- менее 1 года — 0 баллов.

УЗИ-картина состояния протоковой системы также является критерием определения степени риска развития РМЖ в зависимости от происходящих изменений в молочной железе. Наличие внутрипротоковой папилломы как облигатного предрака, кистозно-расширенных протоков как источника повышенной гормональной концентрации, ведущей к диспластическим процессам стенок кистозных образований и перидуктальной ткани, является показанием для начала незамедлительного лечения больного.

Варианты дилатированных протоков с образованием протоковых кист и внутрипротоковых опухолей, а также наличие УЗИ-картины, характерной для интраперидуктального воспаления, расценены нами по 3-балльной шкале (табл. 5):

- дуктэктазия с внутрипротоковыми образованиями — 3 балла;
- дуктэктазия с образованием протоковых кист — 2 балла;
- дуктэктазия, осложненная интраперидуктальным хроническим воспалительным процессом или аутоиммунной реакцией ткани молочной железы — 1 балл;
- нет дуктэктазии — 0 баллов.

Таким образом, проводя суммирование полученных и оцененных по 3-балльной шкале результатов обследования, тестирования и анкетирования женщин с серьезной секрецией молочных желез, мы получили следующие критерии степени риска развития РМЖ (результаты тестирования анкетных данных):

- 0–6 баллов — низкая степень риска развития РМЖ, рекомендовано наблюдение, симптоматическое лечение;
- 6–12 баллов — средняя степень риска развития РМЖ — активное патогенетическое лечение, в том числе сопутствующей патологии;
- 12–18 баллов — высокая степень риска развития РМЖ — хирургическое лечение, дополненное патогенетической антипролиферативной терапией.

Как видно из табл. 6, исследование показателей иммунного, гормонального и рецепторного статусов при синдроме секреции молочных желез играет важную, но не определяющую роль в показателях степени

Таблица 4. Риск развития пролиферативных процессов у пациенток с серьезной секрецией молочных желез в зависимости от длительности секреции

| Сроки | Онкологические критерии | | | |
|--------------|-------------------------|---------------|-----------|---------------------------|
| | пролиферация | травматизация | цитология | бактериологический состав |
| 1–5 лет | 0–1 балл | 0–1 балл | 0–1 балл | 0–1 балл |
| 5–10 лет | 2–3 балла | 1–2 балла | 1–2 балла | 1–2 балла |
| Более 10 лет | 3 балла | 2–3 балла | 2–3 балла | 2–3 балла |

Таблица 5. Связь УЗИ-картины протоков молочных желез и пролиферативных процессов у пациенток с серозной секрецией молочных желез

| Картина УЗИ | Варианты пролиферации протокового эпителия | | | |
|---|--|------------------------------|------------------------|------------------|
| | дисплазия с атипией | высокая степень пролиферации | умеренная пролиферация | нет пролиферации |
| Дуктэктазия с внутрипротоковыми образованиями | 6 баллов | 5 баллов | 4 балла | Не бывает |
| Дуктэктазия с образованием протоковых кист | 5 баллов | 4 балла | 3 балла | Не бывает |
| Дуктэктазия, осложненная интраперидуктальным хроническим воспалительным процессом или аутоиммунной реакцией ткани молочной железы | 4 балла | 3 балла | 2 балла | 1 балл |
| Нет дуктэктазии | 3 балла | 2 балла | 1 балл | 0 баллов |

Таблица 6. Факторы риска РМЖ у пациенток с серозной секрецией молочных желез

| Факторы риска | | |
|---|---------------------------------------|---------------------------------|
| установленные | вероятные | сомнительные |
| Травматизация молочной железы | Иммунный статус | Возраст |
| Длительность секреции | Гормональный статус | Питание |
| Степень пролиферации протокового эпителия | Рецепторный статус | Вредные привычки |
| Состояние стенки протоков по УЗИ | Хронические воспалительные процессы | Избыточная масса тела, ожирение |
| Бактериальная инвазия | Патология эндометрия | |
| | Неконтролируемая гормональная терапия | |

риска развития РМЖ, так как их нарушения являются неблагоприятным, но управляемым фоном для опасного в плане развития опухоли состояния.

На наш взгляд, гораздо большее внимание следует уделять другим, неуправляемым факторам риска развития РМЖ: длительности секреции, травматизации молочной железы, степени пролиферации протокового эпителия молочной железы, картине УЗИ и дуктографии.

С учетом полученных результатов исследования синдром серозной секреции следует рассматривать как клинические проявления неблагоприятного состояния и начального этапа формирования патологии протоков молочных желез, вплоть до развития протокового РМЖ.

Таким образом, чем меньшее количество баллов получается при тестировании женщин с серозными выделениями из молочных желез, тем в большей безопасности в плане развития РМЖ они находятся. Однако следует соблюдать принципы индивидуального подхода к определению тактики лечения, так как достаточно 2–3 тяжелых критериев (атипия, наличие

внутрипротокового образования), чтобы определить показания к радикальному лечению.

Выводы

1. Достоверных отличий степени выраженности железистого компонента в ткани молочных желез у секретирующих и несекретирующих женщин не выявлено.
2. Содержимое протоков молочных желез различается по клеточному и бактериальному составу у пациенток в климактерическом возрасте, у нерожавших женщин и у женщин, перенесших аборт в течение года.
3. Наличие внутрипротоковой папилломы как облигатного предрака, кистозно-расширенных протоков как источника повышенной гормональной концентрации, ведущей к диспластическим процессам стенок протоков и перидуктальной ткани, является показанием для начала незамедлительного лечения больного.
4. Отмечена зависимость развития пролиферативных процессов от длительности секреции.

5. Проплиферация протокового эпителия пропорциональна степени выраженности бактериального компонента в протоковом содержимом молочных желез.

6. Синдром серозной секреции следует рассматривать как клинические проявления неблагоприятного состояния и начального этапа формирования патологии протоков молочных желез, вплоть до протокового РМЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. Л., 1982. 302 с.
2. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Л.: Медицина, 1991. С. 6–22.
3. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2006.
4. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–72.

Гормональная терапия диффузной мастопатии

И.В. Высоцкая¹, В.П. Летьгин², Н.В. Левкина¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы гормональной терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, сочетающейся с различными нарушениями гормонального гомеостаза и гинекологической патологией.

Ключевые слова: молочная железа, дисгормональная дисплазия, гормональная коррекция, гестагены, антиэстрогены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропинов

Hormone therapy for diffuse mastopathy

I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin², N.V. Levkina¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the issues of hormone therapy for diffuse fibrocystic mastopathy concurrent with different hormonal homeostatic disorders and gynecological diseases.

Key words: breast cancer, dysghormonal dysplasia, hormone correction, gestagens, antiestrogens, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists

Среди доброкачественной патологии молочной железы мастопатии принадлежит первое место. Известное более 100 лет заболевание до настоящего времени остается предметом активного изучения. Причиной тому служат частота встречаемости и снижение качества жизни женщин с выраженной клинической симптоматикой. Нарастание пролиферативной активности, раскоординация взаимоотношений соединительнотканного и эпителиального компонентов могут инициировать развитие опухолевого поражения. По данным гистологических исследований операционного материала, сочетание рака молочной железы (РМЖ) и фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) отмечается в 46 % случаев.

Одной из наиболее частых причин развития мастопатии считаются гормональные нарушения, прежде всего в репродуктивной сфере женщины. А некоторые авторы называют молочную железу «зеркалом» эндокринной системы.

Ткань молочной железы находится под постоянным влиянием гормонов, являясь мишенью для воздействия стероидов коры надпочечников и яичников, пептидов гипофиза и щитовидной железы. При нарушениях гормонального баланса нарушается скоординированный механизм активизации и редукции пролиферативных реакций клеток молочной железы и возникает симптомокомплекс, соответствующий состоянию дисгормональной дисплазии. Очень часто подобные изменения наблюдаются среди женщин репродуктивного возраста, страдающих

различными гинекологическими заболеваниями (35–90 %) [1].

При дисфункциональных маточных кровотечениях поражение молочных желез встречается в 56,7 % случаев, при вторичной аменорее – в 43,6 %, у больных с синдромом поликистозных яичников – в 25 % случаев.

В случаях сочетания эндометриоза с миомой матки выявляются наиболее выраженные формы мастопатии: аденоз, железисто-фиброзная мастопатия, нередко с тенденцией к узлообразованию. При изолированной миоме матки очень часто развиваются аденоз и ФКМ. У пациенток с гиперплазией эндометрия степень выраженности пролиферативных процессов обычно ниже. При лютеиновой недостаточности преобладают относительно умеренные формы, сочетающиеся с жировой инфильтрацией. В случаях наличия ановуляции жировая трансформация встречается в 6 раз чаще, а количество выраженных мастопатий сокращается в 2,5 раза [2].

По мнению многих авторов, самую значительную роль в возникновении дисгормональных состояний играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, в большей степени – дефицит последнего. Эти 2 гормона на протяжении всей жизни женщины играют основную роль. Эстрадиол – наиболее важный гормон среди эстрогенов, который в большей степени влияет на молочную железу. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует диф-