

Ханафиев Г.Х.¹, Берзин С.А.², Демидов С.М.³

Лечение патологической секреции молочных желез

1-МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург; 2,3- кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Khanafiev G.Kh., Berzin S.A., Demidov S.M.

Therapy of pathology secretory disease of the breast

Резюме

Применение у 194 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез комбинированных сочетаний ферментов, глюкокортикоидов, гестагенов, агонистов гонадолиберина и других, подавляющих пролиферацию препаратов, способствовало прекращению патологической секреции и профилактике предшествующих раку изменений в стенках протоков и перидуктальной ткани молочной железы на различных этапах болезни.

Ключевые слова: синдром патологической секреции молочной желез, патогенез, лечение, профилактика внутрипротоковой пролиферации и рака молочной железы

Summary

Application of 194 women with seroznyimi secretions from the nipples of the breast combined combinations of enzymes, glucocorticoids, progestogens, gonadoliberinov and other agonists, suppress the proliferation of drugs that helped to put an end to abnormal secretion and prevent changes in the walls of the ducts and periduktalnoj breast tissue at different stages of disease.

Key words: syndrome of pathological secretion of the mammary glands, treatment, prevention of vnutriprotokovoj algorithm for cell proliferation and cancer of the breast

Введение

Среди всех вариантов патологических выделений из сосков молочных желёз наиболее частыми являются, серозные. Они составляют среди всех 45,5%. Их патогенез в настоящее время не ясен, и нет единых мнений о лечебной тактике по отношению к ним. Между тем, частота выявляемых в них цитологически пролиферативных процессов в эпителии протоков составляет 20%.. В литературе есть мнения, что многие другие варианты патологических выделений из протоков молочных желёз, в том числе и наиболее ракоопасные кровянистые, начинаются с серозных (Дружков Б.К.2005), и есть сведения о случаях, когда рак при их наличии уже имелся (Ли Л.А., Мартынюк В.В. 2007). Кроме того, у женщин они вызывают серьёзный дискомфорт, и тревогу. Всё это указывает на необходимость их изучения.

Цель нашего исследования заключалась в изучении патогенеза патологической серозной секреции молочных желёз и разработки по отношению к ней адекватной врачебной тактики

Материал и методы

Материалом для исследования явились результаты обследований 194 женщин, лечившихся и наблюдавшихся по поводу патологической серозной секре-

ции молочных желёз в Городском маммологическом центре г.Екатеринбурга. Исследовались сами выделения на предмет содержания в них гормонов, их цитологии.. бактериальной флоры, периферическая кровь на содержание гормонов и иммунологические тесты. В соответствии с вариантами установленного патогенеза изучались результаты различных видов лечения

Результаты и обсуждение

Из литературных источников известно появление серозных выделений из сосков у женщин, перенесших аборт или применяющих внутриматочные спирали с целью контрацепции. (В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина 2009).

Мы же решили изучить маммотропные факторы, предшествующие появлению серозных выделений из сосков молочных желёз, более детально. И для этого опросили. 122х пациенток на предмет перенесённых в прошлом лактационной патологии. Ответы мы проанализировали разделив пациенток на 4 группы в зависимости от возраста и генеративного статуса. (Табл 1)

Как видно из таблицы 1, среди женщин репродуктивного возраста, рожавших, наибольший удельный вес из перенесённой патологии имели лактационный мастит и лактостаз. Последний чаще отмечался в анамнезе у рожавших, находящихся в пострепродуктивном

Таблица 1. Перенесённая в прошлом патология молочных желёз у женщин с серозными выделениями из сосков

Виды заболеваний и состояний желез	Нерожавшие женщины		Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие.		Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие		Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования	
	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
Лактационный мастит	0	0	15	28,8	5	11,6	1	6,6
Нелактационный мастит	5	41,7	6	11,5	17	39,5	6	40,0
Лактостаз	0	0	14	26,9	15	34,9	2	13,3
Стимуляция лактации	0	0	8	15,4	4	9,3		
Травма	7	58,3	9	17,3	2	4,6	6	40,0
Всего	12	100	52	100	43	100	15	100

Таблица 2. Степень бактериальной инфицированности серозных выделений из сосков

Степень бактериального титра в серозных выделениях	Нерожавшие женщины 35-55 лет		Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие.		Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие		Женщины, перенесшие аборт	
	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
высокий титр	10	27,0	13	30,2	9	33,3	1	6,7
низкий титр	9	24,3	6	13,9	7	25,9	3	20,0
Нет инфекции	18	48,8	24	55,8	11	40,7	11	73,3
Всего	37	100	43	100	27	100	15	100

возрасте. Но наиболее частой перенесённой патологией у них был нелактационный мастит. С такой же частотой встречался в анамнезе нелактационный мастит у перенесших аборт и нерожавших женщин. Лактостаз отметили в анамнезе 1/4 рожавших женщин репродуктивного и 1/3 пострепродуктивного возраста. Значительно реже это отмечали перенесшие аборт.

Стимуляция лактации отмечалась в анамнезах относительно редко и только среди рожавших репродуктивного и пострепродуктивного возраста. Обращает внимание значительная частота перенесённых в прошлом травм желез у нерожавших и перенесших аборт, являвшихся, как правило, разрезами при гнойных маститах.

Выявленная в анамнезах наших пациенток высокая частота перенесённых в прошлом воспалительных процессов побудила нас изучить титры бактериальной инфекции в их серозных выделениях (Табл 2). Их мы оценивали по количеству колоний микробов выросших на питательной среде.

Как видно из таблицы 2, во всех группах женщин почти у половины, а среди перенесших аборт у 2/3 в серозном секрете желез бактериальной инфекции не было, и 1/4 -1/5 она была в количествах, не имеющих болезнетворного значения. Следовательно, в большинстве случаев патогенетической роли инфекции в происхождении серозных выделений не прослеживается.

Далее мы у женщин с серозными выделениями из сосков решили изучить содержание различных

гормонов в крови и в самом секрете молочных желёз, в частности: эстрадиола (Е2), прогестерона (ПРГ), пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тестостерона (ТЕСТ), тиреотропного (ТТГ), и кортизола (КОРТ)

Гормональные исследования проводились с использованием стандартных наборов реактивов системы «Амерлайт», на аппарате MULTISCANLABSISTEM (Финляндия) по стандартным наборам реактивов DPG (Германия). Оценка содержания гормонов производилась сопоставлением со стандартом, характеризующим состояние нормы, прилагаемым к диагностическим наборам.

Как видно из таблицы 3, содержание исследованных гормонов в сыворотке крови у больных с серозными выделениями из сосков оказалось в пределах допустимых колебаний нормы. Лишь содержание прогестерона оказалось чуть ниже нормы, хотя это различие статистически не достоверно. В протоковом же секрете обращает внимание значительно более высокое, чем в сыворотке крови (в 10 раз), содержание прогестерона, в 6 раз ниже, чем в крови – содержание лютеинизирующего гормона, и в 2,6 раза – меньшее содержание эстрадиола. Менее значимым представилось преобладание в протоковом секрете по сравнению с плазмой крови тестостерона и кортизола. При статистической обработке оно оказалось не достоверным ($p < 0,05$).

На практике при серозных выделениях из сосков нам в 1/3 случаев удавалось получить положительный эффект от антипролактинемических препаратов (парлодел). И мы

Таблица 3. Содержание гормонов в сыворотке крови и серозном секрете молочных желёз

Наименование гормона	Нормальные показатели	Сыворотка крови М±m	Секрет протоков М±m
ТТГ	0.2-2.9 мМЕ/л	2.9±2.5	1.66±0.8
ФСГ	0.5-7.5 мМЕ/л	5.6±2.06	5.6±2.89
ЛГ	0.6-8.0 мМЕ/л	6.85±1.02	1.26±0.6
Прогестерон	25.0-106.0 нмоль/л	20.09±15.9	235.14±128.8
Эстрадиол	200.0-1200.0 пмоль/л	502.7±320.18	194.36±153.8
Пролактин	80.0-700.0 мМЕ/л	284.13±115.08	310.53±280.5
Тестостерон	0.0-3.2 нмоль/л	2.43±0.74	5.26±2.24
Кортизол	150.0-700.0 нмоль/л	556.1±119	617.87±492.7

Таблица 4. Клеточный состав серозных выделений из сосков молочных желёз.

Группы	Нерожавшие женщины 35-55 лет		Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие.		Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие		Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования	
	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
Цитологический анализ								
Плоский эпителий	6	40,0	4	15,4	8	34,8	3	16,6
Бесструктурные массы без клеточных элементов	9	60,0	7	26,9	9	39,1	0	
Апокриновый эпителий	0	0	6	23,1	4	17,4	10	55,5
Клетки типа молозивных телес	0	0	9	34,6	2	8,7	5	27,8
всего	15	100%	26	100%	23	100%	18	100%

надеялись получить лабораторное подтверждение наличия гиперпролактинемии в этих случаях. Но, как видно из таблицы, пролактин в крови и в протоковой жидкости у наших пациенток колебался в пределах нормы.

О чём могут говорить полученные соотношения содержания гормонов в крови и протоковой жидкости? Само их наличие объясняется пассивной фильтрацией гормонов из крови в серозный секрет. А различия в концентрациях - захватом или незахватом различных гормонов перидуктальными тканями. Следовательно полученные данные косвенно указывают на то, что при патологической серозной секреции молочных желёз их переноса захватывает лютеинизирующий гормон и эстрогены и не захватывает прогестерон.

И далее мы решили поискать признаки гормональных воздействий на молочные железы при серозных выделениях из сосков в цитологической картине секрета и в пунктатах перидуктальных тканей.

Как видно из таблицы 4, указывающие на гормональные воздействия элементы, то есть: апокриновый эпителий, клетки типа молозивных телес обнаруживались в серозных выделениях преимущественно у молодых (35-45 лет) и женщин, перенесших аборт. Характер и количество этих клеток указывает на их связь со стимуляторами лактации. У нерожавших женщин и рожавших, находящихся в возрасте 46-60 лет цитологическая картина представлена заметным количеством клеток плоского эпителия и бесструктурных масс.

Цитологическое исследование перидуктальной ткани молочных желёз с патологической серозной секрецией показало (табл.5), что у рожавших женщин она была представлена фиброаденоматозом (86,6%) и главным образом - с преобладанием железистого компонента. У молодых рожавших и перенесших аборт фиброаденоматоз фоном был несколько реже (55,0 и 66,6%) и при этом преимущественно - с преобладанием фиброза. В этих ситуациях просматривается в разной степени, но очевидный эффект эстрогенов. В возрасте 46-60 лет у рожавших женщин их эффект заметен меньший - фиброаденоматоз отмечен суммарно у 30,4%, и проявился он главным образом фиброзом. В этой группе отмечена наибольшая частота инволютивного фона (39,1%)

В трёх группах пациенток, (то есть исключая нерожавших) в 1/3 случаев выявлены элементы лимфоидной инфильтрации стромы, что позволяет усмотреть в перидуктальных тканях при серозных выделениях из сосков аутоиммунные эффекты.

В связи с тем, что в серозных выделениях трёх групп женщин были найдены клетки, имеющие отношение к стимуляторам лактации, мы решили изучить содержание в их крови одного из аналогов пролактина - плацентарного лактогена.

Плацентарный лактоген представляет собой полипептидный (белковый) гормон, известный также как хорионический или плацентарный соматомаммотропин. Он усиливает выработку прогестерона, содержание кото-

Таблица 5. Цитологическая картина фоновой ткани перидуктального пространства

Группы	Нерожавшие женщины 35-35 лет.		Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие.		Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие		Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования	
	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
Варианты фоновой перидуктальной ткани								
ФАМ преобладающим аденоматоза	11	73,3	5	19,2	2	8,7	5	27,7
ФАМ преобладающим фиброза	2	13,3	9	34,8	5	21,7	7	38,9
Жировая инволюция	2	13,3	2	7,7	9	39,1	0	0
Лимфоидная инфильтрация стромы	0		10	38,5	7	30,4	6	33,3
всего	15	100%	26	100%	23	100%	18	100%

Таблица 6. Содержание плацентарного лактогена в крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желёз

Возраст лет	Число больных	Плацентарный лактоген крови Мг/л
до-45	27	0,044-0,59
Старше 46-	35	0,01-0,068

рого оказалось высоким в протоковой жидкости, стимулирует развитие молочных желёз, обладает лактогенным действием и проявляет иммуносупрессивный эффект, важный для нормального развития беременности.

Исследование содержания плацентарного лактогена в крови при серозных выделениях из сосков молочных желёз мы провели у двух групп женщин: в доклимактерическом, до 45 лет, и преимущественно постклимактерическом, старше 46- лет, возрасте (Табл 6)

Как видно из таблицы 6 в крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желёз плацентарный лактоген был обнаружен. В возрастной группе до-45 лет его содержание было большим, в группе старше 46- меньше, но в обеих лактоген присутствовал в количествах, соответствующих ранним срокам беременности, каковой в действительности у них не было.

Чем же могло быть вызвано появление плацентарного лактогена в крови у женщин вне состояния беременности? Предполагая, что его источником может являться пролиферирующий эндо и миометрий, мы опросили женщин с патологической серозной секрецией молочных желёз на предмет такой патологии и провели гинекологическое их обследование

Оказалось (табл.7), что у 29,0% женщин имелась фибромиома матки, у 20,9% – гиперплазия эндометрия или полипоз, ещё у 20,9% – эндометриоз. Шесть женщин (9,7%) незадолго до обследования (в течение 6 месяцев и менее) перенесли медицинский аборт. У 12-ти пациенток появление серозных выделений совпало с установкой, с целью контрацепции, внутриматочных спиралей, влияющие которых на выброс гипофизарного пролактина в литературе описано (Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б, 2009) После хирургического устранения этих состояний плацентарный лактоген в крови исчезал. Не обнаруживался он и при изначальном отсутствии пролиферативных процессов в эндо и миометрии. Поэтому на них мы в последующем и попытались воздействовать в плане лечения патологической серозной секреции.

В цитологической картине перидуктальных тканей мы в 1/3 случаев выявили элементы, характеризующие возможность наличия при этой патологии аутоиммунных реакций, в частности - лимфоидную инфильтрацию стромы Поэтому было решено изучить при серозных выделениях из сосков молочных желёз

Таблица 7. Состояние матки у больных с серозными выделениями из сосков молочных желёз.

Число больных	Миома матки		Гиперплазия эндометрия (полипоз)		Эндометриоз		Аборт		ВМС	
	а/ч	%	а/ч	%	а/ч	%	а/ч	%	а/ч	%
62	18	29,0	13	20,9	13	20,9	6	9,7	12	19,3

Таблица 8. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желёз

группы показатели иммунитета	Серозные выделения	Диффузная форма мастопатии	Референсные значения
CD3%	59±8	57±9	61-85
CD4	30±6	32±3	35-55
CD8	15±6	17±4	19-35
CD19	16±4	8±9	7-17
CD4/CD8y.c.	1.3±0.5	1.3±0.4	1,8-2,2
JgA2/л	1.8±1	1.7±2	0,85-5,00
JgM	0.7±0.5	1.2±0.3	0,7-3,7
JgG	9.2±1.5	8.9±2.5	9,0-20,0
α-ин-ферон	68±34	60±21	64-256,Е/мл
γ-ин-ферон	16±28	15±35	16-64,Е/мл
ИЛ-4гмг/мл	201±89	195±45	201,7±96,74
ИЛ-6пкг/мл	4.1±1.5	3.9±1.2	≤5,9
CD16 (NK)	15±6	14±5	9-21
НСТ спонтан.	592,0±210,8	569,1±223,4	179,7+
НСТ стимул.	655,1±212,1	678,2±234,3	339,4±179,4

некоторые функции иммунитета Логика такого поиска определялась и тем, что установленные в анамнезе лактационные и нелактационные маститы, лактостаз, травмы молочных желёз вполне могли обусловить зафиксировавшиеся нарушения иммунитета, с которыми и могли быть связаны экзудативные процессы в протоках. Иммунологические тесты исследованы нами у 35 женщин: 17ти с диффузной формой мастопатии и 18ти с серозными выделениями из сосков молочных желёз. У них мы определяли в периферической крови содержание α- и γ- интерферонов, интерлейкинов (ИЛ4;и ИЛ6), концентрации иммуноглобулинов классов А, М G, (методом радикальной иммунодиффузии по Манчини), и процент субпопуляций лимфоцитов. CD3,CD4,CD8,CD19, (с помощью) моноклональных антител и проточного цитофлуориметра фирмы «Becton-Dickinson» (США). Кроме того, исследовалась активность фагоцитоза по поглощению лейкоцитами *in vitro* нитросинего тетразолия, как спонтанно, так и после стимуляции их пирогеналом (НСТ-тест) При этом учитывалось абсолютное количество клеток, поглотивших НСТ в 1 мл периферической крови

Проведённое нами исследование показало (Таблица8), что значения использованных нами тестов гуморального и клеточного иммунитета, всех, кроме НСТ теста получились в границах референсных. Значения НСТ теста, как спонтанного, так и стимулированного, и при мастопатиях и при серозно-секреторной болезни были существенно (и достоверно) выше нормальных. И это указывает на возможность развития при них, при определённых условиях, к примеру, при контактах лейкоцитов с белками, находящимися вне кровяного русла,- аутоиммунных реакций.

Лечение серозно-секреторной болезни молочных желёз, не осложнённой ответом на бактериальную флору.

Среди наших больных в 70-75%% случаев бактериальная флора в серозном секрете молочных желёз

отсутствовала, или имелась в низком титре, который не вызывал воспалительного ответа. Выбор варианта лечения такой серозно-секреторной болезни нами индивидуализировался в зависимости от сформировавшихся в результате обследования представлений о преобладающем компоненте её патогенеза. В первой группе больных (п 72) таким компонентом мы сочли пролиферативные процессы эндо и миометрия, которые способствовали появлению в крови плацентарного лактогена. Во второй группе (п 96) у одной части пациенток по анамнестическим данным, физикальной оценке состояния молочных желёз (тонуус, явления мастодии), маммографической или УЗИ структуре, мы таким компонентом сочли дисбаланс ответа на маммотропные гормоны. У другой части, при клиническом отсутствии гормональных эффектов (инволютивные железы) мы ведущим компонентом патологической серозной секреции сочли нарушения реабсорбции физиологических количеств секрета в связи с фиброзом стенок протоков, развившимся в результате аутоиммуоагрессии к содержащемуся в нём белку.

В первой группе больные получали при наличии показаний по гинекологической патологии хирургическое или комбинированное лечение, а при отсутствии показаний к операциям – гормональное, антигормональное общее или антииммунное и фибролитическое местное на молочные железы. А во второй - только консервативное– гормональное или антигормональное или локальное препаратами антииммунными и лизирующими фиброз стенок протоков.

Результаты лечения оценивались по динамике клинической картины (выделений из сосков, проявлений мастодии), изменениям УЗИ-сканогамм, маммограмм, морфологии, гормонального и иммунного статуса. Сравнительную группу (n=24) составили женщины с серозными выделениями из сосков молочных желёз, по различным причинам не получавших патогенетического лечения.

Таблица 9. Подавление серозной секреции молочных желез у женщин с наличием патологии гениталий и обнаружением в сыворотке крови плацентарного лактогена

Методы лечения	Всего пролеченных абс.ч	Нет выделений через 3 мес. после лечения		Нет выделений через 6 мес. после лечения		Через 12 мес. после лечения.	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Хирургическое лечение патологии эндо и миометрия	12	12	100.0	11	91.7	7	58.3
Хирургическое лечение в комбинации с гестагенами	11	11	100.0	10	90.9	6	54.5
Хирургическое лечение в комбинации с даназолом	12	12	100.0	12	100.0	11	91.7
Даназол	6	3	50.0	3	50.0	2	33.3
гестагены	5	3	60.0	2	40.0	1	20.0
Индиол форто	8	8	100.0	8	100.0	4	50.0
Лидаза с гидрокортизоном на железах	5	3	60.0	4	80.0	2	40.0
Лидаза с гидрокортизоном на железах и гестагенами внутрь	6	6	100.0	6	100.0	5	83.3
Лидаза с гидрокортизоном на железах и индиол форто внутрь	7	7	100.0	7	100.0	6	85.7
Всего	72	65	90.2	63	87.5	44	61.1

Использовавшиеся в лечении препараты были следующими: агонисты гонадолиберина – даназол назначался по 200 мг 1 раз в день в течение 3-х месяцев, гестагены – дюфастон, норколут – в монорежиме, по 10 мг 2 раза в день с 16-го по 26-й день цикла, индиол форто – по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев. Комбинации лидазы с глюкокортикоидами использовались в виде маевых аппликаций на кожу желез 2 раза в день в течение 3-6 месяцев с 3-х месячным перерывом. Предпочтение из антигормональных препаратов индиолу и даназолу было отдано по тем причинам, что они обуславливают – один – снижающий пролиферацию метаболизм эстрогена, а другой – мягкий гонадотропин-рилизинг-подобный эффект. Мягкость эффекта была нам важна потому, что при серозных выделениях в крови, как было показано в таблице 3, содержание эстрогенов не превышало нормы, а в самом секрете было даже ниже их концентраций в крови.

Как видно из таблицы 9, у женщин с патологической серозной секрецией молочных желез, протекающей на фоне пролиферативных процессов в эндо и миометрии, ближайших, т.е. через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения результаты, заключающиеся в подавлении серозных выделений, были высокими (100%) при большинстве его вариантов. Существенно меньшими они оказались в 3х группах: после консервативного лечения даназолом, гестагенами и после местного лечения лидазой с гидрокортизоном (50-40%). Через 12 месяцев в этих группах результаты снизились ещё более – до 40-20%.

К этому сроку наиболее высокими и стабильными оказались результаты комбинаций хирургического лечения патологии эндо и миометрия и приёма даназола. Чисто хирургическое лечение стабильный результат обеспечило чуть более, чем у половины больных. Добавление гестагенов к нему ничего не прибавило.

Обращает внимание повышение результатов и их стойкость при добавлении к слабо проявившим себя назначениям индинола и гестагенов – комбинации лидазы с гидрокортизоном местно. Сама же эта комбинация без индинола и гестагенов, как уже говорилось, проявила себя тоже слабо.

Полученные результаты указывают на то, что, во-первых, хирургическое удаление источника плацентарного лактогена (пролиферативных процессов эндо и миометрия) не всегда оказывается полным, а во вторых только местное лечение нарушений резорбции секрета протоков при наличии в крови плацентарного лактогена является недостаточным. То есть для подавления патологической серозной секреции молочных желез в условиях наличия плацентарного лактогена в крови хирургическое лечение пролиферативных процессов эндо и миометрия должно дополняться назначением гормональных (гестагены) или антигормональных (даназол, индиол) препаратов. А в условиях непоказанности оперативных вмешательств местное лечение должно дополняться коррекцией общего гормонального статуса.

Как видно из таблицы 10, при лечении патологической серозной секреции молочных желез у женщин без дисгормональной гинекологической патологии от консервативной антигормональной и локальной антигормональной и фибролитической терапии на 3 и 6 месяцев достигается почти одинаковый высокий положительный результат. Через 12 месяцев наилучшим он оказался от комбинации лидазы, глюкокортикоидов и индинола форто (95.0%). Хорошие результаты получены в монотерапии даназолом (71,4%) и индиолом форто (82,3%). Однако следует отметить, что широкое применение даназола для подавления патологической серозной секреции нежелательно женщинам в молодом и репродуктивном возрасте т.к. у них чаще проявляются побочные эффекты,

Таблица 10. Подавление серозных выделений из сосков молочных желёз у женщин без гинекологической патологии.

Периоды лечения Методы лечения	Всего пролеченных абс. ч.	Выделений нет через 3 мес. после лечения		Через 6 мес. после лечения		Через 12 мес. после лечения.	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Гестагены	15	15	100.0	15	100.0	5	33.3
Даназол	7	7	100.0	7	100.0	5	71.4
Индинол форто	17	17	100.0	15	88.2	14	82.3
Лидаза с гидрокортизоном	24	20	83.3	19	79.2	16	66.7
Комбинация Лидваз с Гидрокортизоном и гестагены	15	15	100.0	12	80.0	10	66.7
Комбинация Лидваз с Гидрокортизоном и Индинолом форто	20	20	100.0	20	100.0	19	95.0
Всего	98	94	95.9	88	89.8	69	70.4

закрывающиеся в невротических реакциях, нарушениях менструального цикла, увеличении массы тела, иногда отёках. Наименее эффективным оказалось использование гестагенов в режиме монотерапии (33,3%). Результат улучшился в 2 раза при добавлении наружного лечения аппликациями лидазы с гидрокортизоном. И, если сравнивать результаты лечения только лидазой с гидрокортизоном и этих же аппликаций с добавлением гестагенов внутрь, то видно, что гестагены эффективности одних аппликаций не увеличивают. Добавление же к ним индинола форто увеличивает эффективность каждого из компонентов комбинации на 13-29%. Полученные результаты указывают на то, что в патогенезе патологической серозной секреции у женщин без дисгормональных заболеваний гениталий участвуют и гормональный и аутоиммунный факторы. При этом гормональный фактор заключается не в дефиците прогестина, а в избыточном эффекте на протоки молочных желёз эстрогенов.

Далее мы решили сопоставить результаты наблюдений за женщинами, которые по поводу патологической серозной секреции молочных желёз получали и не получали лечения. Как видно из таблицы 11, серозная секреция может прекращаться и спонтанно. В большинстве случаев это происходит в первые 3-6 месяцев от обращений по их поводу. Если же они длятся 12 месяцев и более, то такая возможность снижается до 20,8%. Это в 3 раза меньше, чем после лечения её у

женщин с дисгормональной гинекологической патологией и в 3,5 раза реже, чем у лечившихся без гинекологических заболеваний, но всё же имеет место быть практически у каждой 5-й женщины.

Лечение серозно-секреторной болезни молочных желёз, осложнённой воспалительным ответом на бактериальную флору

Как уже говорилось, у 25-30% женщин в серозном секрете молочных желёз обнаруживался высокий титр бактериальной флоры, а в цитологической картине – значительное количество клеток воспаления (лейкоциты, макрофаги). Клинически воспалительный ответ характеризовался умеренными болями в области ареолы. Непринятие лечебных мер в этих случаях неизбежно приводит к переходу серозного характера выделений в гнойные с образованием очагов пролиферации эпителия протоков и папиллярных структур. А это уже ситуации высокого риска рака. И мы опробовали несколько вариантов лечения ситуаций патологической серозной секреции молочных желёз, осложнённых воспалительным ответом на бактериальную флору.

Этими вариантами были следующие: чисто антибактериальное лечение (цифран 0,5 внутрь 2 раза в сутки на протяжении 7-10 дней), антибактериальное с местным иммуносупрессивным и фибролитическим (цифран внутрь, лидаза и гидрокортизон на кожу молочных желёз), и антибактериальное с гормонкорректи-

Таблица 11. Прекращение патологической серозной секреции молочных желёз у женщин, получавших и не получавших лечение).

Группы пациенток	Всего наблюдавшихся	Выделений нет через 3 мес. после лечения		Через 6 мес. после лечения		Через 12 мес. после лечения.	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Леченные без экстрамаммарной патологии	98	94	95.9	88	89.8	69	70.4
Леченные с вагинальным плацентарным лактогеном	72	65	90.2	63	87.5	44	61.1
Не лечившиеся (контрольная группа)	24	14	58.3	15	62.5	5	20.8
Всего 173:194=%	194	173	89.2	166	85.6	118	60.8

Таблица 12. Результаты лечения женщин с серозными выделениями из молочных желёз, осложненными воспалительным ответом на инфекцию

Периоды наблюдения Методы лечения	Всего до лечения	Выделений нет через 3 мес. после лечения		Через 6 мес. после лечения		Через 12 мес. после лечения.	
	абс.ч.	абс.ч	%	абс.ч.	%	абс.ч	%
Антибактериальная терапия внутрь	15	15	100,0	5	33,3	5	33,3
Антибактериальная терапия внутрь с лидазой и гидрокортизоном местно	24	24	100,0	21	87,5	16	66,7
Антибактериальная терапия и индинол внутрь	25	25	100,0	23	92,0	20	80,0
Всего 49:64=%	64	64	100,0	49	76,6	41	64,1

рующим (цифран и индинол форто внутрь). Индинол форто в последней схеме принимался на протяжении 3-6 месяцев.

Как видно из таблицы 12, в первые 3 месяца все схемы лечения оказались одинаково высокоэффективными. Но уже к 6 месяцу одна антибактериальная терапия на 2/3 себя исчерпала. В комбинации с лидазой и гидрокортизоном она ещё продолжала оставаться достаточно эффективной (87,5%). Но наиболее стабильным результатом был от использования антибактериальной терапии с индинолом форто.

Если сопоставить эти результаты с полученными при лечении неосложнённых ответом на инфекцию форм серозной секреции (Табл.2,4), то станет очевидно, что антибактериальный компонент реализовывался в самое ближайшее от начала его использования время. А с устранением воспалительного ответа подавление серозной секреции осуществляли в соответствии с установленной ранее их активностью в этом плане лидазы с гидрокортизоном и индинол форто.

Выводы

1.В этиопатогенезе патологической серозной секреции молочных желёз принимают участие два фактора: гормональный, способствующий собственно запуску избыточного образования секрета клетками желёз и аутоиммунноагрессия, вернее её результат - фибрирование стенок протоков, приводящее к прекращению реабсорбции физиологических количеств секрета.

2.В крови у части женщин с патологической серозной секрецией молочных желёз обнаружен плацентарный лактоген в концентрациях, соответствующих ранним срокам беременности, которой в действительности у них нет. Источником этого гормона являются пролиферативные процессы в эндо и миометрии, с устранением которых он из крови исчезает. Но чисто хирургическое устранение пролиферативных процессов эндо и миометрия приводило к стойкому подавлению серозной секреции только в 58,3% случаев. Для получения 91,7% результата необходимо дополнительное назначение антигормонального препарата даназола.

3. В непоказанных для оперативных вмешательств ситуациях гормональное лечение пролиферативных процессов в эндо и миометрии на патологическую серозную секрецию влияло слабо (даназол -33,3%, гестагены -20,0%, индинол форто -50,0%), но дополнительное местным фибролизующим и антииммунным на кожу молочных желёз приводило к положительному результату в 83-85% случаев.

4.При отсутствии пролиферативных процессов в эндо и миометрии и отсутствии в крови плацентарного лактогена гормонкорректирующее лечение показало высокую эффективность в плане подавления патологической серозной секреции 71-82,3%, но добавление к нему фибролитического и иммунодепрессивного местного на молочные железы позволило добиться его у 95% пациенток

5. Патологическая серозная секреция молочных желёз, у 1/3 женщин осложняется воспалительным процессом. Выделения приобретают гнойный характер и без лечения в протоках умножаются очаги пролиферации, появляются папиллярные структуры, что приведёт ситуацию практически в облигатно предраковую

6.Неосложнённая воспалительным процессом патологическая серозная секреция молочных желёз может в 20,8% прекратиться спонтанно. При длительном её существовании и обильном истечении секрета её подавление возможно при лечении пролиферативных процессов в эндо и миометрии оперативным или приёмом гормонкорректирующих препаратов (даназол или индинол форто) и местным применением мазей с иммунодепрессантом (гидрокортизон) и фибролизующим препаратом (лидаза). ■

Ханафиев Г.Х. к.м.н. врач онко-маммологического отделения МАУ ГКБ№40 г.Екатеринбург, Берзин С.А. д.м.н., профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии ГОУ ВПО Уральского медицинского университета. Автор, ответственный за переписку Ханафиев Г.Х(hanafievgh@mail.ru)

Литература:

1. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желёз. Казань 2005
2. Кулаков В.Н., Савельева Г.М., Машухина И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М. 2009 стр. 203
3. Ли Л.А., Мартынюк В.В. Сецирирующая грудь как онкологическая проблема // Журнал «Амбулаторная хирургия» 2007, №3, стр 49