

Морфологическая характеристика печени у больных с заболеваниями молочной железы

Сапожникова О.Н.², Демидов С.М.¹, Лисовская Т.В.¹, Крохина Н.Б.¹

¹Уральская Государственная Медицинская академия, г. Екатеринбург

²Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Отмечающийся в последнее время рост числа гормонозависимых опухолей, в том числе молочной железы, и важность печени, как органа, играющего значительную роль в метаболизме гормонов [1], определяют естественный интерес к исследованию взаимосвязи патологии молочной железы с морфологическим состоянием печеночной ткани.

Цель работы

Оценить морфологические изменения ткани печени у больных с различными заболеваниями молочной железы.

Материал и методы

Обследовано 80 больных с верифицированными диагнозами. Из них: 1 группа (20 человек) с мастопатией молочной железы без пролиферации, 2 группа (20 человек) - с фибroadеномой, 3 группа (20 человек) - с дисплазией 2-3 степени и 4 группа (20 человек) - раком молочной железы.

Всем больным (n = 80) проводилась пункционная биопсия печени с последующим морфометрическим исследованием биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином и по методу Шморля.

Результаты и их обсуждение

У больных с мастопатией молочной железы (n = 20) выявлено нормальное дольково-трабекулярное строение печени; в 10 случаях (50%) портальные тракты были без патологических особенностей. Умеренный фиброз портальной стромы и пролиферация междольковых желчных протоков была выявлена у 8 пациенток (40%), а лимфогистиоцитарная инфильтрация синусоидов обнаружена у 10 больных (50%).

Белковая гидропическая дистрофия гепатоцитов в паренхиме долек в большинстве случаев имела очаговый характер. У 6 пациентов (30%) выявлена жировая дистрофия гепатоцитов.

Также у 12 больных (60%) обнаружены гепатоциты с признаками регенерации: двуядерные гепатоциты и клетки с укрупненным полиплоидным ядром.

В цитоплазме единичных гепатоцитов центральных отделов долек были обнаружены гранулы желто-коричневого пигмента.

При гистохимической окраске срезов по методу Шморля установлена положительная реакция гранул на липофусцин - гликопротеид, относящийся к группе липидогенных пигментов.

Морфологический анализ гепатобиоптатов больных с фибroadеномой молочной железы (n = 20) позволил также выявить сохраненное дольково-трабекулярное строение печени; портальные тракты без воспалительной инфильтрации наблюдались в 12 случаях (60%); умеренный фиброз, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальной стромы с пролиферацией желчных протоков - у 12 больных (60%).

В паренхиме долек выявлена умеренная диффузная гидропическая дистрофия гепатоцитов и жировая дистрофия 1 степени в 3 случаях (15%).

У 6 пациентов (30%) выявлена гистологическая картина лобулярного гепатита в виде очаговых некрозов гепатоцитов, скоплений лимфоцитов, гистиоцитов в синусоидных капиллярах долек. В паренхиме печени также наблюдались признаки регенерации гепатоцитов: полиплоидность ядер, увеличение размеров клеток.

Гранулы липофусцина обнаружены в цитоплазме гепатоцитов центра долек у всех пациентов данной группы.

При гистологическом исследовании гепатоцитов больных с дисплазией 2-3 степени (n = 20) структура печени имела нормальное дольковое строение и неизмененные портальные тракты у 10 пациентов (50%); в остальных случаях наблюдались фиброз, лимфогистиоцитарная инфильтрация пор-

тальной стромы с пролиферацией холангиол. В то же время в 8 случаях (40%) обнаружена гидропическая дистрофия гепатоцитов от умеренной до выраженной распространенности и жировая дистрофия 1-2 степени. В части гепатоцитов (30-60% клеток) наблюдались дегенеративные изменения ядер в виде вакуолизации.

Гистологические признаки хронического гепатита выявлены у 9 пациентов (45%): лимфогистиоцитарная инфильтрация и склероз портальных трактов, перипортальные и внутريدольковые некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация синусоидных капилляров. Выявленные воспалительно-некротические изменения в паренхиме печени [2] носили, вероятно, реактивный характер.

У больных раком молочной железы ($n = 20$) в биоптатах печени сохранялось нормальное дольково-трабекулярное строение. Портальные тракты без выраженных структурных изменений обнаруживались достоверно реже ($p < 0,05$), лишь у 6 больных (30%) раком молочной железы. Расширение портальных трактов за счет склероза, лимфогистиоцитарной инфильтрации и пролиферации желчных протоков выявлено у 13 пациентов (65%).

У данных больных наблюдались признаки слабо выраженного перипортального и очагового внутريدолькового воспаления в виде некрозов гепатоцитов и инфильтрации синусоидов лимфоцитами, единичными эозинофилами.

В ряде случаев - у 7 больных (35%) выявлены признаки портального и перипортального фиброза печени.

В паренхиме долек наблюдалась гидропическая дистрофия гепатоцитов от очаговой до выраженной диффузной. Вакуолизация ядер гепатоцитов значительно распространена у большинства больных - 18 больных (90%), у части пациентов - вакуолизация сопровождалась кариорексисом и кариопикнозом. Жировая дистрофия 1 и 3 степени выявлена у 9 больных - 45%.

У большинства больных раком молочной железы (13 человек - 65%) в ткани печени также были выражены процессы регенерации: большое количество гепатоцитов с полиплоидными ядрами, гипертрофированных гепатоцитов, со скоплением, преимущественно, в центральных отделах долек.

В биоптатах всех больных данной группы определялись гранулы липофусцина в гепатоцитах. Но при этом у 9 пациентов (45%) такие гепатоциты локализовались в центре долек, вокруг центральных вен; в 11 случаях (55%) гепатоциты, нагруженные пигментом, были расположены по всей дольке.

Для проведения сравнительного анализа обнаруженных морфологических изменений в печени исследовались следующие качественные гистологические признаки, оцениваемые в баллах:

1 признак: средняя площадь гидропической белковой дистрофии гепатоцитов (до 50% - 1 балл, 51-75 - 2 балла, более 75% - 3 балла).

2 признак: наличие жировой дистрофии - 1 балл.

3 признак: наличие очаговых некрозов гепатоцитов - 1 балл.

4 признак: наличие инфильтрации синусоидов - 2 балла.

5 признак: активация синусоидальных клеток - 1 балл.

6 признак: склероз портальной стромы - 1 балл.

7 признак: пролиферация желчных протоков - 1 балл.

8 признак: наличие полиплоидных и двуядерных гепатоцитов - 1 балл.

Изменения, происходящие в гепатоцитах, встречались во всех исследуемых группах больных. Оценка встречаемости того или иного признака представлена в таблице 1.

Из данных таблицы следует, что в группе с мастопатией молочной железы признаки, характеризующие изменения в печеночной ткани, встречались в среднем у 30 - 40% женщин. Обращает на себя внимание наличие полиплоидных и двуядерных гепатоцитов у 60% больных, что свидетельствует о наличии регенеративных процессов в ткани печени.

При анализе группы больных с фибroadеномой молочной железы выявлено, что у 18 человек (80%) появляются морфологические признаки в виде инфильтрации синусоидов и трактов, пролиферации желчных протоков и обнаруживаются полиплоидные и двуядерные гепатоциты. У 12 женщин (60%) встречаются гидропическая белковая дистрофия гепатоцитов и появляется склероз портальной стромы, что говорит о дистрофических изменениях паренхимы печени и усилении регенеративных процессов, по сравнению с первой группой больных.

В группе больных с дисплазией молочной железы 2-3 степени, которая расценивается онкологами как облигатный предрак; и группе больных раком молочной железы отмечается наличие изменений в ткани печени у большинства больных - у 18 больных (90%) и 16 больных (80%) соответственно. В группе с дисплазией 2-3 степени активация синусоидальных клеток и склероз портальной стромы встречались у 18 больных (90%), а инфильтрация синусоидов и трактов - у всех

Таблица 1. Встречаемость морфологических признаков у больных с заболеваниями молочной железы

Морфологический признак	Мастопатия n=20		Фибро-аденома n=20		Дисплазия 2-3 ст. n=20		Рак n=20	
	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%
Наличие белковой гидропической дистрофии более чем в 40% гепатоцитов	8	40	12	60	16	80	14	70
Жировая дистрофия	4	20	3	15	8	40	9	45
Очаговые некрозы гепатоцитов	6	30	8	40	10	50	10	50
Инфильтрация синусоидов	10	50	18	90	20	100	16	80
Активация синусоидальных клеток	8	40	8	40	18	90	15	75
Склероз портальной стромы	6	30	12	60	18	90	13	65
Пролиферация желчных протоков	8	40	16	80	16	80	14	70
Полиплоидные и двуядерные гепатоциты	12	60	16	80	12	60	13	65

100% больных. У больных раком молочной железы признаки воспаления, дистрофии и регенерации значительно выше, чем в группе больных с мастопатией у 40% больных мастопатией и 75% больных раком молочной железы, $p < 0,005$). Увеличение площади гидропической белковой дистрофии (более 40% гепатоцита) встречается у 14 женщин (70%), жировая дистрофия - 9 больных (45%). При этом у данной группы больных отмечается относительная стабилизация морфологических показателей, по сравнению с показателями группы больных с дисплазией 2-3 степени, за исключением усиления процессов регенерации, что указывает на повышенное функциональное напряжение ткани печени в условиях онкологического заболевания [6].

Сравнительный анализ морфологических признаков у больных с различными заболеваниями молочной железы представлен в таблице 2.

Из данных таблицы следует, что в группе больных мастопатией молочной железы средняя площадь гидропической белковой дистрофии гепатоцитов составила $0,7 \pm 0,11$ балла; наличие жировой дистрофии и очаговых некрозов гепатоцитов оценено в 0,2 и 0,4 балла соответственно; наличие инфильтрации синусоидов и активации синусоидальных клеток - 0,4 и 0,73 балла; склероз портальной стромы, про-

лиферация желчных протоков и наличие полиплоидных и двуядерных гепатоцитов составило 0,26; 0,33 и 0,46 баллов соответственно. Данные показатели свидетельствуют о минимальных изменениях в паренхиме гепатоцитов при доброкачественной мастопатии без пролиферации.

У больных с фиброаденомой молочной железы, по сравнению с больными с мастопатией, происходит нарастание жировой дистрофии, склероза портальной стромы, пролиферации желчных протоков, что свидетельствует о появлении склеротических и дистрофических изменений паренхимы печени, а также регенераторных процессов в ткани печени.

При оценке группы больных с дисплазией 2-3 степени отмечается достоверное увеличение средней площади гидропической белковой дистрофии гепатоцитов ($p < 0,01$). Также достоверно нарастает склероз портальной стромы и пролиферация желчных протоков в гепатоцитах ($p < 0,01$). В группе больных с дисплазией 2-3 степени в большей степени, чем в группе с мастопатией, происходит увеличение склеротических процессов в ткани печени и регенеративных изменений в гепатоците ($p < 0,02$).

При анализе морфологических изменений у больных раком молочной железы отмечено

Таблица 2. Морфологические изменения пуктата печени у больных с различными заболеваниями молочной железы

Морфологический признак	Мастопатия	Фиброаденома	Дисплазия 2-3 ст.	Рак	Достоверность различия р
	п=20	п=20	п=20	п=20	
Белковая гидропическая дистрофия гепатоцитов, процент	0,7±0,11	0,8±0,23	1,5±0,16*	1,9±0,13*	P _{1,3} <0,01 P _{1,4} <0,007 P _{2,3} <0,01 P _{2,4} <0,01
Жировая дистрофия, балл	0,2± 0,1	0,42± 0,13*	0,28± 0,12	0,53± 0,13*	P _{1,2} <0,01 P _{1,4} <0,02
Очаговые некрозы гепатоцитов, балл	0,4±0,13	0,5 ± 0,13	0, 5± 0,13	0,53± 0,13	
Инфильтрация синусоидов, балл	0,73± 0,23	0,78± 0,18	1,28 ± 0,16*	1,4 ± 0,16*	P _{1,3} <0,03 P _{1,4} <0,03
Активация синусоидальных клеток, балл	0,4 ±0,13	0,35± 0,13	0,64± 0,13	0,86± 0,09*	P _{1,4} <0,01 P _{2,4} <0,008
Склероз портальной стромы, балл	0,26±0,11	0,57± 0,13	0,78 ± 0,11*	0,66± 0,12*	P _{1,3} <0,002 P _{1,4} <0,003
Пролиферация желчных протоков, балл	0,33±0,12	0,5± 0,13	0,78±0,11*	0,73± 0,11*	P _{1,3} <0,01 P _{1,4} <0,02
Полиплоидные и двуядерные гепатоциты, балл	0,46± 0,13	0,64± 0,13	0,6± 0,13	0,73±0,11*	

Примечание: * - $p < 0,05$

достоверное нарастание практически всех признаков воспаления и регенерации ($p < 0,05$). Так, значительно увеличивалась средняя площадь гидропической белковой дистрофии гепатоцитов ($p < 0,01$). Также была значительно выражена жировая дистрофия ($p < 0,02$) и инфильтрация синусоидов и трактов ($p < 0,03$).

Таким образом следует, что параллельно с озлокачествлением процессов в молочной железе происходило увеличение средней площади гидропической белковой дистрофии гепатоцитов и появление жировой дистрофии, что являлось косвенным признаком нарастания дистрофических изменений паренхимы печени в целом [3].

У больных раком молочной железы, по сравнению с другими группами, достоверно чаще можно выявить в гепатоцитах и активацию синусоидальных клеток ($p < 0,01$), и склероз портальной стромы ($p < 0,003$), и частоту появления полиплоидных и двуядерных клеток

($p < 0,02$). Это свидетельствует о максимальных изменениях в ткани печени при раке молочной железы, которые проявляются нарастанием реактивного воспаления, а также интенсивностью дистрофических, склеротических и регенераторных процессов в гепатоците [2,4].

У данной категории больных интенсивность процессов реактивного воспаления проявлялась в виде инфильтрации синусоидов и трактов: при раке молочной железы данный показатель составлял $1,4 \pm 0,16$ балла, а у больных мастопатией без пролиферации - $0,73 \pm 0,23$ балла ($p < 0,02$).

Наряду с увеличением дистрофических и реактивных изменений в паренхиме гепатоцитов, отмечался рост склеротических изменений в биоптате печени. В группе с мастопатией этот показатель составлял $0,26 \pm 0,11$ балла, а в группе больных раком молочной железы - $0,66 \pm 0,12$ балла ($p < 0,003$).

Активация регенераторных процессов

Таблица 3. Липофусциноз гепатоцитов у исследуемых групп

Степени липофусциноза	Мастопатия n=20		Фибро- аденома n=20		Дисплазия 2-3 ст. n=20		Рак n=20	
	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%
0 степень	2	10	2	10	-	-	-	-
1 степень	10	50	6	30	4	20	2	10
2 степень	6	30	6	30	4	20	4	20
3 степень	2	10	6	30	4	20	6	30
4 степень	-	-	-	-	8	40	8	40

проявлялась увеличением пролиферации желчных протоков (в группе с мастопатией - $0,33 \pm 0,12$ балла, в группе больных раком молочной железы - $0,73 \pm 0,11$ балла, $p < 0,02$) и появлением полиплоидных и двуядерных гепатоцитов (при мастопатии - $0,46 \pm 0,13$ балла, при раке - $0,73 \pm 0,11$ балла).

При оценке липофусциноза гепатоцитов использовалась классификация Scheuer (1974) [8]. Анализ липофусциноза гепатоцитов у больных с различными заболеваниями молочной железы представлен в таблице 3.

У 50% больных мастопатией молочной железы липофусциноз печени был не выражен, то есть липофусцин у данных больных был в менее чем 25% гепатоцитов.

У 30% больных с фиброаденомой молочной железы был выявлен липофусциноз 3 степени - 6 женщин (30%). У этих больных пигмент присутствовал уже в 51% - 75% клеток печени.

В третьей и четвертой группе происходило достоверное увеличение числа больных с липофусцинозом 4 степени: в группе с дисплазией 2-3 степени и группе больных раком молочной железы - у 8 женщин (40%) липофусцин встречался более чем в 75% гепатоцитов.

Таким образом, очевидно, что в связи нарастанием злокачественности процессов в молочной железе происходило увеличение количества гепатоцитов, содержащих липофусцин. При мастопатии преобладали больные с липофусцинозом 1 степени - 10 человек (50%), а при облигатном предраке (дисплазии 2-3 ст.) и раке молочной железы преобладали больные с липофусцинозом 4 степени - по 8 человек (40%) в каждой группе.

Данные морфологические изменения в гепатоцитах могут быть проявлением как адаптационных изменений в печени при онкологических заболеваниях [3], так и признаком преждевременного старения клетки, накоплением балластных веществ (недоокисленных продуктов липидного распада) [6, 7] и/или проявлением компенсаторно-приспособительных процессов в ткани печени, как местный ответ на общее заболевание (в данном случае заболевание молочной железы).

Выводы

1. При любом заболевании молочной железы (включая доброкачественные) в ткани печени происходят воспалительные, дистрофические изменения, сопровождающиеся увеличением регенераторной активности.

2. При нарастании признаков злокачественности процесса в молочной железе регенераторная активность усиливается, достигая максимальных значений при раке молочной железы, что можно расценить как повышенное функциональное напряжение ткани печени в условиях онкологического заболевания.

3. Нарастание реактивного воспаления, а также дистрофических и склеротических изменений в паренхиме печени может рассматриваться как ответная реакция на усиление регенераторных процессов в ткани печени при раке молочной железы.

4. Липофусциноз печени 4 степени при раке молочной железы является косвенным признаком адаптационных изменений и преждевременного старения гепатоцитов.

Литература

1. Изменения молочных желез у женщин при дефиците половых стероидов./ Серов В.Н., Берзин С.А., Коновалов В.И./Тезисы к докладу и материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы применения заместительной гормональной терапии в профилактике преждевременного старения организма". - Екатеринбург, 2000. - стр.23.
2. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. - М.: Медицина, 1985. - с. 256-262.
3. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М.: Медицина, 1989.- с. 336.
4. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1995. - с. 668.
5. Ступина А.С. Структурные изменения клеток и тканей в процессе старения организма./ Руководство по геронтологии. - М.: Медицина, 1978. - с. 143-163.
6. Ступина А.С., Межиборская Н.А., Квитницкая-Рыжова Т.Ю. и др. Ультраструктурные проявления адаптации при старении. /Вестник АМН СССР, 1986. - № 10. - с. 25-30.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: Гэотар-Мед. - с.347-353.
8. Scheuer P.J. Liver biopsy interpretation. London. Bailliere Tindall, 1974, p. 164-166.