

На правах рукописи

Тихомирова Ольга Николаевна

**Клинико-морфофункциональная характеристика
печени при дисгормональных заболеваниях молочной
железы.**

Специальность – 14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию".

Научный руководитель: Лисовская Татьяна Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук Дорофеев Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор Постникова Тамара Николаевна

Ведущая организация – Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"

Защита состоится "13" декабря 2006 г. вчасов на заседании диссертационного советав Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина,3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава (г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17), с авторефератом – на сайте www.usma.ru.

Автореферат разослан "....."2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор  Е.Д. Рождественская

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Молочная железа является самой частой локализацией злокачественных опухолей у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак молочной железы занимает 3 место в мире после рака лёгкого и рака желудка. Раком молочной железы ежегодно заболевают около одного миллиона женщин [Алефиров А.Н., 2003, Берзин С.А., 2004].

В то же время процент выявления рака молочной железы на стадии предрака и раннего рака не превышает 9,7% на 10000 заболевших женщин в Европейских развитых странах и 3,2% - в России [Демидов С.М с соавт., 2003, Демидов В.П., 2000].

Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев (65%) гиперплазия молочной железы является гормонозависимым состоянием [Берзин С.А. с соавт., 2000], а половые гормоны метаболизируются в печени [Ивашкин В.Т., 2000], анализ взаимосвязи патологии молочной железы с поражением печени представляется обоснованным и важным в плане понимания онкогенеза, ранней диагностики и профилактики заболеваний молочной железы.

В то же время литературные данные о взаимосвязи онкологической патологии молочных желез с морфофункциональным состоянием печени малочисленны и противоречивы.

Следует отметить и тот факт, что онкологическая настороженность в плане развития рака молочной железы у врачей-терапевтов и гастроэнтерологов, наблюдающих больных с патологией печени, крайне низка. В связи с этим, участие терапевта в решении вопросов ранней диагностики и профилактики заболеваний молочной железы у больных с патологией печени вполне оправдано и своевременно.

Цель: Установить характер и выраженность взаимосвязи клинικο-морфофункционального состояния печени с дисгормональной патологией молочных желез.

Задачи исследования:

1. Методами биохимических, ультразвуковых исследований проанализировать наличие поражения и функциональное состояние печени у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы.
2. Уточнить особенности гормонального статуса у данных больных.
3. Провести гистологическую и морфометрическую оценку состояния печеночной ткани у больных с заболеваниями молочной железы.
4. Оценить корреляционную взаимосвязь между гормональным статусом и клинико-лабораторными изменениями печени.
5. Установить корреляционную зависимость между гормональным статусом и морфологическим состоянием печени у больных с заболеваниями молочной железы.

Научная новизна исследования

1. Проведен сравнительный анализ функционального состояния ткани печени у больных с доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы на основе клинико-лабораторного обследования.
2. Выявлены морфологические изменения в гепатобиоптатах как при доброкачественных заболеваниях, так и при раке молочной железы.
3. Установлены корреляционные взаимосвязи между клинико- лабораторными, морфологическими изменениями в печени и гормональным статусом у женщин с патологией молочной железы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы имеет место патология печени, наиболее выраженная и чаще встречающаяся при раке молочной железы.
2. Клинико-лабораторные и функциональные изменения печени у больных с заболеваниями молочной железы характеризуются невыраженным синдромом цитолиза и холестаза.

3. Морфофункциональные изменения печени у больных с заболеваниями молочной железы характеризуются преимущественно дистрофией и сопровождаются усилением регенераторных процессов в гепатоцитах.
4. У пациенток с заболеваниями молочной железы нарушения гормонального статуса коррелируют с биохимическими и морфофункциональными изменениями печени.

Практическая значимость исследования

1. Обоснована целесообразность изучения морфофункционального состояния печени у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы.
2. Внедрена схема обследования больных с заболеванием молочной железы, предусматривающая показания для проведения клиничко-лабораторного и морфофункционального исследования состояния печени.
3. Обоснована необходимость коррекции морфофункциональных изменений печени у больных с патологией молочной железы.
4. Определена целесообразность совместного диспансерного наблюдения терапевтами и онкомаммологами женщин с патологией печени, сопровождающейся дисгормональными нарушениями.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу городского Гастроэнтерологического центра г. Екатеринбурга, онкомаммологического отделения МУ «ГКБ №40» г. Екатеринбурга, данные, полученные при обследовании печени у больных с заболеваниями молочной железы, включены в лекционный цикл на кафедре онкологии и медицинской радиологии УГМА.

Апробация работы

Результаты работы обсуждены на съезде гастроэнтерологов «Гепатология сегодня» г. Москва 2005г., на итоговой научно-практической конференции МУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург 2005г., на профильной комиссии по внутренним болезням УГМА г. Екатеринбург, июнь 2006г.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 - в лицензированных российских журналах.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописного текста, которые отражают основные положения диссертации; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 2-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы из 220 источников, из них 89-зарубежных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 12 рисунками (из них 6 фотографиями гепатобиоптатов).

Содержание работы.

Материал и методы исследования. Клиническое обследование больных проводилось на клинических базах кафедры внутренних болезней №1 (зав., профессор Смоленская О.Г.) Уральской государственной медицинской академии (ректор д.м.н., профессор Кутепов С.М.); в гастроэнтерологическом отделении (зав. Дынина М.А.) и онкомаммологическом отделении (зав., профессор, д.м.н. Демидов С.М.) МУ «ГКБ №40» (главный врач, д.м.н. Бадаев Ф.И.) г. Екатеринбурга.

Всего обследовано 126 пациенток с заболеваниями молочной железы и сформировано 4 группы больных по мере нарастания диспластических процессов в молочной железе: непролиферативная мастопатия – 34 человека, фиброаденома молочной железы- 32 женщины, мастопатия с пролиферацией эпителия III степени и рак молочной железы (T₁₋₂N₁₋₂M₀) – по 28 больных. Все группы пациенток были сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных составил 43,95± 5,3 года.

Критериями включения в исследование служили:

1. Возраст больных.
2. Индекс массы тела (не более 25).
3. Все больные были с сохраненной менструальной функцией и были обследованы в первую фазу цикла.
4. Отсутствие длительного приема в анамнезе гепатотоксичных препаратов (оральные контрацептивы, антибиотики), употребления алкоголя.
5. Патология молочной железы была выявлена у всех больных впервые, никто из пациенток с раком молочной железы не получал до обследования химио- или лучевую терапию, не наблюдался у маммолога.
6. Все больные были обследованы до оперативного лечения по поводу заболевания молочной железы.
7. У всех больных маркеры вирусных гепатитов были отрицательными.

Критериями исключения служили:

1. Больные с ИМТ выше 25.
2. Больные старше 60 лет.
3. Женщины в менопаузе.
4. Больные раком молочной железы с отдаленными метастазами.
5. Наличие вирусного гепатита.

Все женщины обследованы гинекологом. У 35% женщин отмечалась дисменорея: при доброкачественных заболеваниях - у 10% больных, при раке молочной железы – у 32% больных.

Лабораторно-инструментальные методы обследования

Наряду со сбором жалоб и анамнеза, мануального обследования, всем женщинам проводился биохимический анализ сыворотки крови с обязательным определением уровня гамма – глютамин - транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), трансаминаз: АСТ и АЛТ, холестерина (Хс).

Уровень половых гормонов определялся иммунофлюоресцентным (ИФА) методом в сыворотке крови на аппарате «Амерлайт» на базе иммунологической

лаборатории Городского центра лабораторной диагностики заболеваний матери и ребенка г. Екатеринбурга (зав. д.м.н. Бейкин Я.И.).

Обследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводилось ультразвуковым методом на аппарате ALOCHA-1400 (Япония), на базе диагностического отделения МУ «ГКБ № 40» (зав. отделением Тутунина М.М.).

Гистологические методы исследования

Морфологические изменения печеночной ткани верифицировались при пункционной биопсии печени и гистологическом изучении полученных биоптатов. Морфологическое исследование биоптатов печени проведено на базе морфологического отдела ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии (зав. ЦНИЛ д.м.н., профессор Базарный В.В.).

Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону; для идентификации пигмента липофусцина в гепатоцитах проводили гистохимическую реакцию Шморля [Логинов А.С., Аруин Л.И., 1985].

Для оценки насыщенности клеток липофусцином использовалась классификация Scheuer (1974 год), применяемая ко всем пигментным гепатозам:

0 степень – пигмент отсутствует;

1 степень – пигмент встречается менее чем 25 % в гепатоцитах;

2 степень – пигмент в 25 -50 % гепатоцитов;

3 степень – пигмент в 51-75 % клеток;

4 степень – пигмент встречается более чем в 75 % клеток.

Гистологические признаки оценивались в баллах:

0 баллов – отсутствие признака у больного.

1 балл - наличие данного признака.

Оценка средней площади белковой дистрофии проводилась по **3-х бальной** системе: если средняя площадь составляла до 50% - это оценивалось в 1 балл, 51-75 – в 2 балла, более 75% - в 3 балла.

Наличие пролиферации междольковых желчных протоков и полиплоидных, двуядерных гепатоцитов, расценивались как признаки регенерации [Аруин Л.И.,1998].

Математический анализ полученных данных

Полученные данные обработаны методом математической вариационной статистики с использованием персонального компьютера, оснащенного процессором фирмы Toshiba с частотой 133 МГц. Анализ статистических данных производился с помощью пакета программ «Statistika» версия 6.0.

Обработка статистических данных, полученных в ходе практических исследований, проводилась на базе программы Microsoft Excel 7,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие значения: n – объем анализируемой информации, p – достигаемый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%, r – коэффициент корреляции. При проведении корреляционного анализа использовались следующие степени оценки линейной связи.

1. Сильная степень линейной связи $0,8 < r < 0,95$
2. Линейная связь $0,6 < r < 0,78$
3. Тенденция к линейной связи $0,4 < r < 0,6$

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании выявлена незначительная клиническая симптоматика – у 36 % обследованных женщин: в виде желудочной диспепсии (горечь во рту, тошнота) – у 21% и болевого синдрома в области правого подреберья – у 29% больных.

Астенический синдром (56% от общего количества пациенток) был наиболее выражен и чаще встречался в группе больных раком молочной железы: у 76 % женщин по сравнению с 25% больных доброкачественными заболеваниями, $p < 0,001$.

При исследовании общего анализа периферической крови достоверных различий между параметрами эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов не получено у пациенток различных групп исследования ($p > 0,05$). Скорость оседания эритроцитов была достоверно выше в группе пациенток с раком молочной железы ($p < 0,05$).

Анализ биохимических показателей крови выявил, что уровень трансаминаз возрастает параллельно степени злокачественности заболевания молочной железы, что является проявлением патологии печени: у больных с непролиферативной мастопатией АСТ = $23,05 \pm 8,44$ ммоль/л, АЛТ = $23,65 \pm 9,98$ ммоль/л; больные ФАМ с дисплазией эпителия III степени – АСТ = $44,35 \pm 19,51$, ($p < 0,001$), АЛТ = $42,55 \pm 16,16$, ($p < 0,001$); с раком молочной железы – АСТ = $52,1 \pm 18,35$ ммоль/л, ($p < 0,001$), АЛТ = $45,35 \pm 15,10$ ммоль/л, ($p < 0,001$).

Неуклонно повышается уровень холестерина по мере нарастания пролиферативно-диспластических процессов в молочной железе: при непролиферативной мастопатии Хс = $3,06 \pm 0,73$ ммоль/л, при фиброаденоме – $4,23 \pm 1,11$, при больные ФАМ с дисплазией эпителия III ст. – $5,69 \pm 1,2$ ($p < 0,001$), при раке – $6,83 \pm 1,26$ ммоль/л, ($p < 0,001$).

Внутрипеченочный холестаза, проявляющийся повышением уровней ГГТП и ЩФ, был характерен для пациенток с ФАМ с дисплазией эпителия III степени и раком молочной железы (при ФАМ с дисплазией эпителия-III ст.: ГГТП = $60,6 \pm 11,99$ ммоль/л, ЩФ = $258,3 \pm 65,3$ ед.; при раке молочной железы ГГТП = $74,9 \pm 20,61$ ммоль/л, ($p < 0,0008$), ЩФ = $272,2 \pm 54,4$ ед., ($p < 0,0001$)), и не был зафиксирован в группах с непролиферативной мастопатией и фиброаденомой молочной железы.

Анализ уровня ГГТП и ЩФ показал, что наименьшие показатели характерны для пациентов с доброкачественными заболеваниями молочной железы: ГГТП = $24,9 \pm 14,01$ ммол/л, ЩФ = $127,1 \pm 53,30$ ед. При усилении пролиферативно-диспластических процессов в эпителии молочной железы наблюдается достоверное нарастание уровня этих ферментов в крови: при

ФАМ с дисплазией эпителия-III ст.– ГГТП= $60,6 \pm 11,99$ ммоль/л, ($p < 0,003$), ЩФ= $258,3 \pm 65,3$ ед., ($p < 0,0001$); при раке молочной железы уровень ГГТП зафиксирован $74,9 \pm 20,61$ ммоль/л, ($p < 0,008$), ЩФ= $272,2 \pm 54,4$ ед., ($p < 0,0001$) соответственно. Эти показатели косвенно свидетельствуют о нарушении нормального функционирования гепатоцита.

Во всех исследуемых группах определялись **половые гормоны**, являющиеся важным фактором в развитии гормонозависимых пролиферативно – диспластических процессов в молочной железе. Данные исследования половых гормонов у изучаемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели половых гормонов у женщин с заболеваниями молочной железы

Показатели половых гормонов	Группы больных				Достоверность различия (p)
	Непролиферативная мастопатия n=34	Фиброаденома n=32	ФАМ с дисплазией эпителия III ст.n=28	Рак молочной железы n=28	
Эстрадиол пмоль/л (N=86-677)	$270,02 \pm 3,09$	$394,35 \pm 8,33$	$654,95 \pm 3,41$	$714,27 \pm 4,82$	p1p2<0,0001 p1p3<0,0001 p1p4<0,0002 p2p4<0,0001 p2p4<0,0001 p3p4<0,0001
Пролактин мкМЕ/мл (N=86-715)	$302,43 \pm 4,08$	$382,49 \pm 24,58$	$340,22 \pm 3,41$	$772,06 \pm 6,31$	p1p2<0,0001 p1p3<0,0001 p1p4<0,0001 p2p4<0,0001 p3p4<0,0001
Прогестерон нмоль/л (N=9,22-117)	$20,9 \pm 0,35$	$20,16 \pm 0,47$	$9,75 \pm 0,28$	$6,52 \pm 0,24$	p3p1<0,0001 p4p1<0,0001 p3p4<0,0001 p2p3<0,0001 p2p4<0,0001
Тестостерон нмоль/л (N=0,5-30)	$1,88 \pm 0,15$	$2,81 \pm 0,17$	$8,7 \pm 0,06$	$10,95 \pm 0,09$	p1p4<0,0001 p2p4<0,0001 p2p4<0,0001

Зафиксирована повышенная концентрация эстрадиола, нарастающая параллельно диспластическим процессам в молочной железе: у больных с непролиферативной мастопатией- $270,02 \pm 3,09$, с фиброаденомой – $394,35 \pm 8,33$, с ФАМ с дисплазией эпителия III степени $654,95 \pm 3,41$ пмоль/л; у больных раком молочной железы этот показатель еще выше – $714,27 \pm 4,82$ пмоль/л,

($p < 0,001$). Уровень прогестерона, основного антагониста эстрогенов, уменьшающего пролиферативно – диспластические процессы в эпителии молочной железы, неуклонно снижается по мере увеличения степени дисплазии эпителия. При непролиферативной мастопатии – $20,9 \pm 0,35$, при ФАМ с дисплазией эпителия III ст. – $9,75 \pm 0,28$ и достигает наименьших показателей при раке молочной железы – $6,52 \pm 0,24$ нмоль/л, ($p < 0,001$).

Анализ уровня пролактина показал, что наибольшая концентрация в периферической крови этого гормона отмечена у больных раком молочной железы – $772,06 \pm 6,31$ мкМЕ/мл при значительно меньшем уровне у больных с ФАМ с дисплазией эпителия III ст. – $340,22 \pm 3,42$, при фиброаденоме – $382,49 \pm 24,58$ мкМЕ/мл, ($p < 0,001$). Данные исследования подтверждают роль пролактина в развитии ФАМ с дисплазией эпителия III ст. и рака молочной железы.

Отмечен также неуклонный рост уровня тестостерона крови у больных по мере нарастания пролиферативно-диспластических процессов в молочных железах различной степени. При непролиферативной мастопатии концентрация тестостерона составила $1,88 \pm 0,15$ нмоль/л; при ФАМ с дисплазией эпителия III степени уровень тестостерона составил $8,7 \pm 0,06$ нмоль/л, а при раке – $10,95 \pm 0,09$ нмоль/л, ($p < 0,001$).

Данные значения тестостерона у больных с дисменореей, удельный вес которых превалировал в группе больных раком молочной железы (32% женщин), подтверждают концепцию о том, что тестостерон снижает интенсивность циклических изменений в тканях молочной железы, инициируемых эстрогенами и прогестинами. В то же время [Олиня А.Я., 1981, Bradlow H.L. et al, 1986] нельзя не учитывать возможность ароматизирования тестостерона в эстрогены, с повышением эстрогенового эффекта и усилением пролиферативно – диспластических процессов в молочной железе.

Проведенные ультразвуковые исследования у женщин с различными заболеваниями молочной железы, не выявили каких-либо специфических

изменении в ткани печени, кроме повышенной экзогенности: от 40% при мастопатии, до 100% при раке молочной железы.

Всем больным проводилась **пункционная биопсия печени**, с последующим **микроскопической и морфометрической оценкой биоптата**. Изменения, происходящие в гепатоцитах, встречались во всех исследуемых группах больных. Оценка частоты встречаемости того или иного признака представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Частота встречаемости морфологических признаков патологии
печени у больных с заболеваниями молочной железы**

Гистологический признак	Непролиферативная мастопатия n=34		Фиброаденома n=32		ФАМ с дисплазией эпителия III ст. n=28		Рак n=28	
	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%	Абс. кол.	%
Наличие белковой гидропической дистрофии (более чем в 50% гепатоцитов)	14	40	16	50	15	55	20	70
Жировая дистрофия.	7	20	5	15	11	40	12	45
Очаговые некрозы гепатоцитов.	4	10	13	40	14	50	14	50
Инфильтрация синусоидов.	17	50	29	90	28	100	20	80
Активация синусоидальных клеток.	14	40	13	40	25	90	21	75
Склероз портальной стромы.	10	30	19	60	25	90	18	65
Пролиферация желчных протоков.	14	40	26	80	20	80	20	70
Полиплоидные и двуядерные гепатоциты.	20	60	26	80	17	60	18	65

В группе с мастопатией молочной железы признаки, характеризующие патологические 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 регенераторных процессов в ткани печени.

При анализе группы больных с фиброаденомой молочной железы выявлено, что у 80% женщин появляются морфологические признаки в виде инфильтрации синусоидов и трактов, пролиферации желчных протоков и обнаруживаются полиплоидные и двуядерные гепатоциты. У 60% больных встречаются гидропическая белковая дистрофия гепатоцитов и появляется склероз портальной стромы, что свидетельствует о нарастании дистрофических и воспалительно - склеротических изменений в паренхиме печени, а также интенсификации регенераторных процессов, по сравнению с первой группой больных.

В группе больных фиброаденоматозом с дисплазией эпителия III степени, которая расценивается онкологами как облигатный предрак, и группе больных раком молочной железы отмечается наличие патологических изменений в ткани печени у 90% и 80% больных соответственно. При этом в группе женщин с дисплазией эпителия III степени активация синусоидальных клеток и склероз портальной стромы встречаются у 90% больных, а воспалительная инфильтрация внутридольковых синусоидов и портальных трактов – у всех 100% больных. Также, у пациенток данной группы выраженная белковая гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов отмечается в 2 раза чаще, по сравнению с больными с непролиферативной мастопатией. У 50% с дисплазией эпителия III степени молочной железы (50%) выявлены признаки активного воспаления в виде очаговых некрозов гепатоцитов.

В группе больных раком молочной железы частота дистрофических и воспалительно - некротических изменений печени значительно выше, чем в группе больных непролиферативной мастопатией. Так, гидропическая белковая дистрофия встречается у 70% женщин, жировая дистрофия – 45% больных. У большинства больных выявлены признаки портального и внутридолькового воспаления: очаговые некрозы гепатоцитов у 50% больных, инфильтрация

синусоидов - у 80% пациенток, активация синусоидальных клеток - у 75% больных.

Таким образом, в исходе воспаления в ткани печени у больных раком молочной железы, характерно формирование фиброза портальной и перипортальной стромы, проявления которого выявляются у 65% больных. При этом, обращает внимание уменьшение регенераторных процессов в группе больных раком молочной железы, по сравнению с показателями группы больных ФАМ с дисплазией эпителия III степени, что может свидетельствовать об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов: при раке молочной железы активация синусоидальных клеток составляет $0,34 \pm 0,16$ балла, при ФАМ с дисплазией эпителия III степени - $0,86 \pm 0,09$ балла, $p < 0,008$.

Сравнительный анализ степени выраженности морфологических признаков у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы представлен в таблице 3. В группе больных мастопатией молочной железы выявлены минимальные изменения в паренхиме гепатоцитов. У больных с фибroadеномой молочной железы, по сравнению с больными с непролиферативной 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 показателей группы больных ФАМ при наличии дисплазии эпителия III степени отмечается достоверное увеличение средней площади гидропической белковой дистрофии гепатоцитов ($p < 0,001$) и признаков портального и внутридолькового воспаления: инфильтрация синусоидов достоверно выше, по сравнению с больными с непролиферативной мастопатией ($p < 0,003$). Нарастают и признаки склероза портальной стромы и пролиферации желчных протоков в портальных трактах ($p < 0,001$). Следовательно, в группе больных ФАМ с дисплазией эпителия III степени в большей степени, чем в

группе с непролиферативной мастопатией, происходит увеличение воспалительно - склеротических процессов в ткани печени.

Таблица 3

Морфометрическая оценка гистологических показателей печени у больных с различными заболеваниями молочной железы

Гистологический признак	Непролиферативная мастопатия n=34	Фиброаденома n=32	ФАМ с дисплазией эпителия III ст.n=28	Рак молочной железы n=28	Достоверность различия, р
	1	2	3	4	
Белковая гидропическая дистрофия гепатоцитов, балл	0,7± 0,11	0,8 ± 0,23	1,5± 0,16	1,9± 0,13	p1p3<0,001 p1p4<0,007 p2p3<0,001 p2p4<0,001
Жировая дистрофия, балл	0,2± 0,1	0,42 ±0,13	0,28± 0,12	0,53±0,13	p1p2<0,001 p1p4<0,002 p3p4<0,001
Очаговые некрозы гепатоцитов, балл	0,4±0,13	0,5 ± 0,13	0,5± 0,13	0,53± 0,13	p>0,05
Инфильтрация синусоидов, балл	0,73± 0,23	0,78± 0,18	1,28±0,16	1,4 ± 0,16	p1p3<0,003 p2p4<0,001 p1p4<0,003 p2p32<0,001
Активация синусоидальных клеток, балл	0,4 ±0,13	0,55± 0,13	0,86± 0,09	0,34±0,16	p1p3<0,001 p2p3<0,008 p4p3<0,001
Склероз портальной стромы, балл	0,26±0,11	0,57± 0,13	0,78±0,11	0,66±0,12	p1p3<0,002 p1p4<0,003 p1p2<0,001
Пролиферация желчных протоков, балл	0,33±0,12	0,5± 0,13	0,78±0,11	0,73±0,11	p1p3<0,001 p1p4<0,002
Полиплоидные и двуядерные гепатоциты, балл	0,46± 0,13	0,64± 0,13	0,6± 0,13	0,91±0,03	p1p4<0,001

Характерными морфологическими признаками в группе больных раком молочной железы было увеличение средней площади гидропической белковой дистрофии гепатоцитов, жировой дистрофии ($p < 0,002$) и инфильтрации

синусоидов и портальных трактов ($p < 0,003$), повышение количества полиплоидных, двуядерных гепатоцитов ($p < 0,001$).

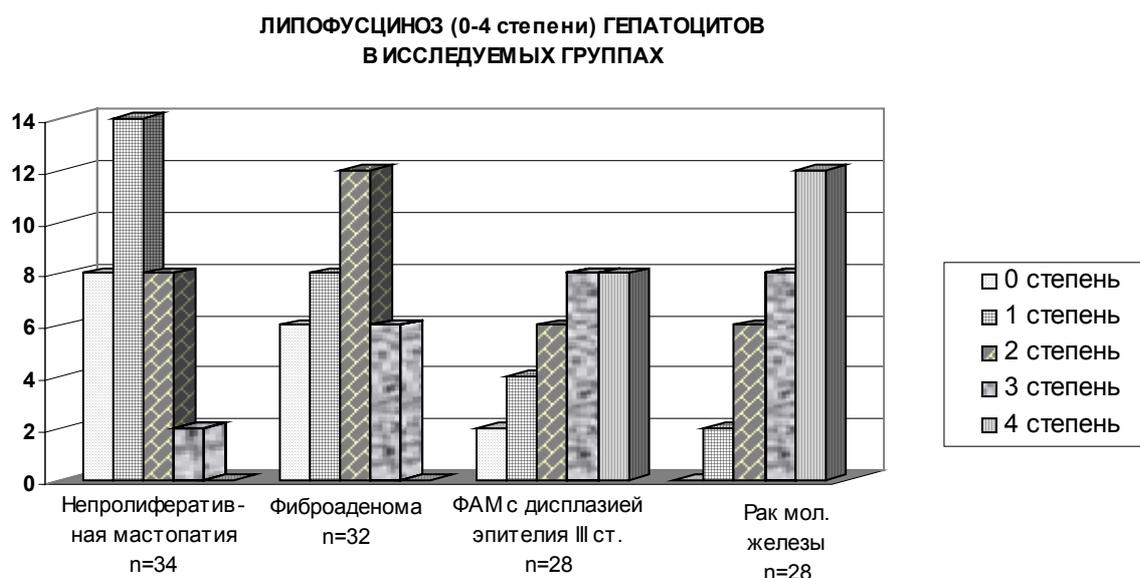
У данной категории больных интенсивность процессов реактивного воспаления проявлялась в виде инфильтрации синусоидов и трактов: при раке молочной железы данный показатель составлял $1,4 \pm 0,16$ балла, а у больных мастопатией без пролиферации - $0,73 \pm 0,23$ балла ($p < 0,002$).

Наряду с увеличением дистрофических и реактивных изменений в паренхиме гепатоцитов, отмечался рост процессов склерозирования портальной и внутридольковой стромы. 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 проявлялась увеличением пролиферации междольковых желчных протоков (в группе с непролиферативной мастопатией - $0,33 \pm 0,12$ балла, в группе больных раком молочной железы - $0,73 \pm 0,11$ балла, $p < 0,002$) и повышением числа полиплоидных и двуядерных гепатоцитов (при непролиферативной мастопатии - $0,46 \pm 0,13$ балла, при раке - $0,91 \pm 0,003$ балла, $p < 0,001$).

Среди обнаруженных морфологических изменений в печени наличие в цитоплазме гепатоцитов пигмента **липофусцина** наблюдалось у большинства больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы. Степень липофусциноза гепатоцитов у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы представлен на рис. 1.

При количественной оценке данного пигментного гепатоза было выявлено, что выраженность липофусциноза гепатоцитов значительно выше в группах больных ФАМ и раком молочной железы: 3-4 степень липофусциноза наблюдалась у 28% и 43% больных соответственно. В то время как в группе пациенток с непролиферативной мастопатией и фибroadеномой молочной железы превалировал липофусциноз 1-2 степени – у 36% и 32% больных соответственно.



Данные морфологические изменения в гепатоцитах могут быть признаком преждевременного старения клетки, накоплением балластных веществ (недоокисленных продуктов липидного распада) [Ступина А.С., 1986, Серов В.В. и соавт., 1995,]. В то же время липофусциноз печени у данной категории пациенток может трактоваться как проявление компенсаторно-приспособительных процессов в ткани печени и местный ответ на общее заболевание (в данном случае - заболевание молочной железы) [Holtz T.,1993, Klatskin G.et al., 1993].

Выявленные морфологические изменения свидетельствуют о том, что при любом (включая доброкачественные) заболевании молочной железы происходят изменения в ткани печени. Параллельно с нарастанием пролиферативно-диспластических процессов в молочной железе происходило увеличение степени выраженности гидропической белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, что являлось признаком нарастания дистрофических изменений паренхимы печени в целом. В результате проведенного исследования выявлены максимальные изменения в ткани печени при раке молочной железы, которые проявляются нарастанием интенсивности

дистрофических изменений, реактивного воспаления и склероза, а также истощением компенсаторно - регенераторных процессов в гепатоцитах.

При изучении **корреляционной взаимосвязи** между пролиферативно-диспластическими процессами в молочной железе и функционально-морфологическими изменениями в печени было выявлено, что при усилении пролиферативно – диспластических процессов в молочной железе наблюдается усиление реактивного воспаления в ткани печени, проявляющееся увеличением уровней ГГТП, Хс, АСТ, которые являются признаками индукции активности микросомальных ферментов и паренхиматозного поражения печени. Так, в группе с непролиферативной мастопатией явления склероза портальной стромы встречалось у 30% больных при уровне Хс=3,06±0,73 ммоль/л, АЛТ=23,65±9,98 ммоль/л, а при фиброаденоме молочной железы склероз портальной стромы встречался у 60% больных при уровне Хс=4,23±1,1 ммоль/л, АЛТ=28,7±17,27 ммоль/л, соответственно.

Также отмечено нарастание количества синусоидальных клеток в гепатоцитах по мере озлокачествления процесса в молочной железе: если в группе больных с мастопатией коэффициент активации синусоидальных клеток составил 0,4±0,13 баллов, то в группе с дисплазией III ст. он составлял уже 0,86±0,09 баллов. Но при раке молочной железы активность синусоидальных клеток резко снижается (0,34±0,13 баллов), что может свидетельствовать о неполноценности дезинтоксикационной и барьерной функций печени.

В группах больных ФАМ с дисплазией эпителия III степени (облигатный предрак) и раком молочной железы прослеживается линейная взаимосвязь между наличием полиплоидных и двуядерных гепатоцитов и уровнями АСТ, АЛТ, Хс, что свидетельствует об усилении регенераторных процессов в гепатоцитах ($r=0,643$) в ответ на усиление синдрома цитолиза и метаболические нарушения. Однако данную компенсаторную реакцию нельзя расценивать как полноценную, т.к. параллельно с этим отмечается нарастание уровней АСТ, АЛТ, Хс, что свидетельствует о нарушении функции печени.

При корреляционном анализе параметров половых гормонов и морфологических изменений в ткани печени, выявлена прямая линейная связь в группе больных с непролиферативной мастопатией между уровнем эстрогена и наличием жировой дистрофии, инфильтрацией синусоидов и портальных трактов, склерозом портальной стромы, т.е. рост эстрогена сопровождается усилением дистрофических и склеротических изменений в паренхиме печени, реактивным воспалением гепатоцитов. При этом, если в группе с непролиферативной мастопатией отмечалась тенденция к прямой линейной связи, то при нарастании пролиферативно – диспластических процессов корреляционная зависимость становится более выраженной ($r=0,452$ при непролиферативной мастопатии, $r=0,659$ при ФАМ дисплазией эпителия III ст., при раке молочной железы $r=0,731$).

При анализе взаимосвязи между уровнем тестостерона и наличием регенераторных процессов у больных раком молочной железы, регенераторные процессы в печени были менее выражены, чем у больных с ФАМ с дисплазией эпителия III ст.: коэффициент корреляции регенераторных процессов (наличие полиплоидных и двуядерных гепатоцитов) составил при ФАМ с дисплазией эпителия III ст. $r = 0,705$, при раке молочной железы $r = 0,502$ соответственно.

Вышеизложенное демонстрирует, что самые сильные взаимосвязи между параметрами половых гормонов и морфологическими изменениями в ткани печени выявлены в группах с доброкачественными заболеваниями молочной железы (мастопатия без пролиферации, ФАМ с дисплазией эпителия III ст.).

Следует отметить, что у части больных (15%) при раке молочной железы происходит ослабление взаимосвязи между уровнем половых гормонов и морфологическими изменениями в печени, т.е. уровень половых гормонов при злокачественных заболеваниях молочной железы практически уже не влияет на процессы, происходящие в паренхиме печени, что согласуется с мнением онкологов [Sherlock S.,1995, Veronesi U.,2005]. Это свидетельствует о переходе

дисгормональных изменений при раке молочной железы на уровень отсутствия их регуляции со стороны печени.

Таким образом, наличие функционально-морфологических изменений в печени усугубляет нарушения метаболизма гормонов (прежде всего эстрогенов), что может стимулировать структурные морфологические изменения в молочной железе. В то же время, рак молочной железы, как системное заболевание, усугубляет изменения в печеночной ткани, проходящие стадии от явлений цитолиза и несовершенной регенерации до склероза, в связи с чем, женщины с клинико-функциональными изменениями в печени являются группой риска для развития дисгормональных онкозаболеваний, а ранняя диагностика и коррекция изменений печени - профилактикой развития дисгормональных заболеваний молочной железы.

Выводы

1. У 36 % больных с заболеваниями молочной железы выявляется патология печени, удельный вес которой увеличивается по мере нарастания пролиферативно-диспластических процессов в молочной железе: в группе с непролиферативной мастопатией патология печени выявлена у 5 % женщин, при раке молочной железы - у 64 % больных.

2. У 48 % больных с заболеваниями молочной железы выявляется гипертрансаминаемия, усиливающаяся по мере нарастания пролиферативно-диспластических процессов в молочной железе: при непролиферативной мастопатии АЛТ=23,65±9,98 ммоль/л, при ФАМ с дисплазией эпителия III ст. 42,55±16,16 ммоль/л, при раке молочной железы АЛТ=45,35±15,10 ммоль/л ($p<0,001$).

3. Явления холестаза у больных с заболеваниями молочной железы наблюдаются у 46 % больных и характеризуются повышением уровня ГГТП, ЩФ и Хс. При доброкачественных заболеваниях ГГТП= 50,2±11,99 ммоль/л, ЩФ= 196,3±45,3 ед., Хс= 5,69 ±1,21 ммоль/л, ($p<0,003$); при раке молочной

железы ГГТП= $74,9 \pm 20,61$ ммоль/л, ЩФ= $272,2 \pm 54,4$ ед., Хс= $6,83 \pm 1,26$ ммоль/л, ($p < 0,001$).

4. Наиболее часто встречающимися морфологическими изменениями в печени у больных с дисгормональными онкозаболеваниями молочной железы являются жировая дистрофия (у 20% больных при доброкачественных заболеваниях, у 45% больных при раке молочной железы) и липофусциноз гепатоцитов (при доброкачественных заболеваниях – у 45%, при раке - 90% больных, $p < 0,003$). Степень липофусциноза четко коррелирует с озлокачествлением процессов в молочной железе: при доброкачественных заболеваниях липофусциноз 1-3 степени встречается у 70% больных ($r=0,560$), при раке молочной железы липофусциноз 3-4 степени - у 75% больных ($r=0,780$).

5. При нарастании пролиферативно – диспластических процессов в молочной железе, имеет место активация синусоидальных клеток: при мастопатии составляет $0,4 \pm 0,13$ баллов, при ФАМ с дисплазией эпителия III ст. - $0,86 \pm 0,09$ баллов); которая резко снижается и становится несовершенной при раке молочной железы- $0,34 \pm 0,16$ баллов. Признак регенерации (пролиферация междольковых желчных протоков и полиплоидных, двуядерных гепатоцитов) наблюдается у 70 % больных при доброкачественных заболеваниях молочной железы, у 56% больных при раке молочной железы.

6. Уровень эстрогемии, при дисгормональных заболеваниях молочной железы ($492,95 \pm 4,31$ пмоль/л), нарастает параллельно усилению пролиферативно – диспластических процессов в молочной железе: при доброкачественных заболеваниях уровень эстрогена составляет $512,95 \pm 4,31$ пмоль/л, ($p < 0,0001$); при раке молочной железы - $714,27 \pm 4,8231$ пмоль/л, ($p < 0,0003$). Уровень прогестерона, основного антагониста эстрогенов, уменьшающего пролиферативно – диспластические процессы в эпителии молочной железы, неуклонно снижается по мере увеличения степени дисплазии

эпителия: при доброкачественных заболеваниях – $16,5 \pm 0,35$ нмоль/л, при раке молочной железы – $6,52 \pm 0,24$ нмоль/л, ($p < 0,001$).

7. Имеет место достоверная корреляционная взаимосвязь между гиперэстрогемией и печеночными параметрами, наиболее выраженная у больных раком молочной железы: гиперэстрогемия-АЛТ ($r=0,536$), гиперэстрогемия-Хс ($r=0,685$).

8. Наиболее выраженная корреляционная взаимосвязь отмечена между гиперэстрогемией и жировой дистрофией: при доброкачественных заболеваниях коэффициент корреляции составляет $r= 0,438$, при раке молочной железы $r= 0,652$.

Практические рекомендации

1. В диагностический комплекс больных с патологией молочной железы рекомендовано включать клинико-лабораторное исследование печени. При выявлении изменений лабораторных показателей печеночных проб у данной категории больных, следует проводить пункционную биопсию печени, с последующим гистологическим исследованием биоптатов.

2. При наличии патологии печени у женщин любого возраста следует рекомендовать исследование гормонального статуса и консультацию онкомамолога.

3. Лечение дисгормональных изменений у больных с заболеваниями молочной железы следует проводить с параллельным назначением гепатотропной терапии. Коррекция нарушений функции печени при доброкачественных заболеваниях молочной железы является способом снижения гиперэстрогенизма, что может обеспечить профилактику прогрессирования пролиферативно-диспластических изменений в молочной железе.

4. Диспансеризацию женщин с заболеваниями молочной железы необходимо осуществлять совместно онкологам и терапевтам (гастроэнтерологам).

Список работ, опубликованный по теме диссертации

1. Клинико-морфологическая характеристика состояния печени при раке молочной железы./ **О.Н. Тихомирова** (Сапожникова), Т.В. Лисовская, С.М.Демидов, Н.Б.Крохина //Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Материалы IX Российской Гастроэнтерологической Недели.- Москва, 20-23 октября, 2003.- С.94.
2. Биохимические показатели функции печени при заболеваниях молочной железы./ **О.Н. Тихомирова** (Сапожникова), Т.В. Лисовская, С.М.Демидов //Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии: Материалы X Российской Гастроэнтерологической Недели.- Москва, 28-30 марта, 2005.- С.69.
3. Морфологическая характеристика печени у больных с заболеваниями молочной железы./ **О.Н. Тихомирова** (Сапожникова), Т.В. Лисовская, С.М.Демидов, Н.Б.Крохина // Уральский Медицинский Журнал №5,2005.- С.22-27.
4. Морфологическая характеристика печени у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы./ **О.Н. Тихомирова** (Сапожникова), Т.В. Лисовская, С.М.Демидов, Н.Б.Крохина // Сборник научных трудов сотрудников муниципального учреждения «ГКБ №40», г. Екатеринбург, 2005.- С.52-54.
5. Характеристика морфологических изменений печени и гормонального статуса у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы./ **О.Н.Тихомирова**, Т.В.Лисовская, С.М.Демидов, Н.Б.Крохина, П.А.Сарапульцев // Вестник Уральской Медицинской Академии Наук, г. Екатеринбург, № 3 , 2006.- С. 89-95.

