

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, С.М. Демидов

СИНДРОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

монография

Екатеринбург
2015

УДК 616-006.03

ББК 88.6

X 19

Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М.

X 19 Синдром патологической секреции молочных желез. – Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 2015. – 160 с.

ISBN 978-5-89895-709-4

В монографии представлен патогенез широко распространенных вариантов мастопатий у женщин, а именно – различных вариантов наружных истечений патологических секретов молочных желез и кистозной болезни, оценена степень риска рака молочных желез при этих состояниях и предложена рациональная врачебная тактика. Многие приведенные в монографии сведения по указанной проблеме являются уникальными, опубликованными впервые и будут ценным пособием в повседневной маммологической практике.

Монография предназначена для врачей онкологов, маммологов, гинекологов, клинических ординаторов и интернов кафедр онкологии, акушерства и гинекологии, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

Ответственный редактор: д.м.н. Т.А. Обоскалова

Рецензент: д.м.н. А.В. Дорофеев

© ГБОУ ВПО УГМУ, 2015

© Ханафиев Г.Х., 2015

© Берзин С.А., 2015

© Демидов С.М., 2015

© ИП Суворова Л.В., оформл. 2015

ISBN 978-5-89895-709-4

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Лакторея	16
1.2. Патологическая секреция геморрагического характера	20
1.3. Патологическая секреция гнойного характера	23
1.4. Патологическая серозная секреция молочных желез	25
1.5. Кистозная болезнь молочных желез	26
1.6. Заключение	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Характеристики пациенток, обследовавшихся и лечившихся по поводу патологических выделений из сосков молочных желез	36
2.2. Характеристики пациенток, обследовавшихся и лечившихся по поводу кистозной болезни молочных желез	37
2.3. Методы обследований больных с синдромом патологической секреции молочных желез	42
2.4. Методы лечения больных с патологическими серозными выделениями из протоков молочных желез	54
2.5. Лечение кистозной болезни молочных желез	55
ГЛАВА III. РАЗНОВИДНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ВЫДЕЛЕНИЙ ИЗ СОСКОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, ИХ ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РИСК ВНУТРИПРОТОВОКОВОГО РАКА	58
3.1. Макроскопический вид и клеточный состав выделений из сосков молочных желез	58
3.2. Бактериальный состав выделений из сосков молочных желез	61
3.3. Обсуждение	63
ГЛАВА IV. СЕРОЗНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ СОСКОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	66
4.1. Клинические особенности молочных желез с серозными выделениями из сосков	67
4.2. Степень бактериальной инфицированности серозных выделений	69
4.3. Анализ содержания гормонов в сыворотке крови и в жидкости протоков при серозных выделениях из сосков молочных желез	70
4.4. Результаты цитологического исследования серозных выделений из сосков и перидуктальных тканей молочных желез	72

4.5. Роль плацентарного лактогена в патогенезе серозных выделений из сосков молочных желез	73
4.6. Особенности иммунологического статуса женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез	76
4.7. Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, не осложненной ответом на бактериальную флору	79
4.8. Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, осложненной воспалительным ответом на бактериальную флору	85
4.9. Обсуждение	86
ГЛАВА V. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ С КРОВЯНИСТЫМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ СОСКОВ. ВНУТРИПРОТОВОКОВЫЕ ПАПИЛЛОМЫ, ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, РИСКА РАКА, РАЦИОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ	89
5.1. Содержание в крови пролактина и тиреотропного гормона у больных с внутрипротоковыми папилломами молочных желез	91
5.2. Результаты морфологического и иммуно-гистохимического исследований тканей молочных желез, удаленных по поводу внутрипротоковых папиллом	91
5.3. Результаты чисто оперативного и дополненного антигормональным лечением внутрипротоковых папиллом молочных желез	95
5.4. Обсуждение	97
ГЛАВА VI. ПАТОГЕНЕЗ КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.	99
6.1. Содержание гормонов в сыворотке крови и в жидкости кистозных образований молочных желез	102
6.2. Результаты цитологического исследования кистозной жидкости и пунктатов околокистозной ткани молочных желез	109
6.3. Обсуждение	113
ГЛАВА VII. ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕЗ ЭКСТРАМАММАРНЫХ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.	117
7.1. Лечение солитарных кист молочных желез	117
7.2. Лечение множественных кист молочных желез	121
7.3. Лечение рецидивирующих кист молочных желез	125
7.4. Лечение кист с пристеночными образованиями	129
7.5. Обсуждение	132
Закключение.	135
Литература	138

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к патологической секреции молочных желез обусловлен непонятным отношением ее к раку молочных желез. А рак молочных желез относится к наиболее распространенным и социально значимым онкологическим заболеваниям человека. В Российской Федерации он занимает первое место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и третье среди всех причин смерти женского населения после болезней органов кровообращения и несчастных случаев (Чиссов В.И., Старинский В.В., 2002). Многочисленные данные показывают, что при своевременно начатом лечении на первой стадии заболевания можно достигнуть продолжительности жизни более 10 лет в 92-98% случаев. Но среди них столь высокие результаты достигаются лишь при благоприятных морфологических вариантах, в случаях, не связанных с патологической наследственностью и приходящихся на поздний постклимактерический период. Среди всей же массы заболевающих до 50% женщин умирают в первые 5 лет от начала лечения (Сергеева Н.В., Маршутина И.В., Стороженко С.А., 2000). И, поскольку на практике именно больные раком молочной железы являются предметом основных забот онкомаммологов, все их усилия направлены на совершенствование лечения рака, и всего более – лечения генерализованных стадий. Даже интерес к мероприятиям по массовой ранней диагностике в последние годы стал заметно снижаться. Причинами этому является, во-первых, уклонение женщин от этих осмотров, во-вторых, низкая выявляемость рака при высоких затратах на их организацию, и, в-третьих, непроработанность тактики по отношению к тем, у кого выявляется не рак, а доброкачественная дисгормональная патология, особенно не узловая, не требующая оперативной верификации. А она, как известно, имеется почти у 80% женщин и во многих случаях

является предшествующим раку состоянием (Алефиров А.Н., 2003).

Но разработке рациональной тактики по отношению к доброкачественным дисгормональным заболеваниям молочных желез, как пути профилактики рака молочной железы, судя по публикациям, выступлениям на научных форумах внимания уделяется крайне мало. В результате – четкого алгоритма ведения многих вариантов этой патологии пока нет. Часть исследователей считают, что доброкачественные дисгормональные заболевания с раком молочных желез вообще не связаны (Дымарский Л.Ю., 1980). Между тем, морфологические исследования говорят об обратном. Рак молочной железы по их результатам является конечным звеном в цепи: дисгормональная пролиферация эпителия протоков или долек, дисплазия, анаплазия, преинвазивный, а затем инвазивный процесс (Мнихович М.В., 2010). Большинство злокачественных новообразований молочной железы возникают в протоковой системе. От 73 до 92% опухолей является инвазивными протоковыми раками различного строения (Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М., 1992, Франк Г.А., Волченко Н.Н., 1992). А предшествуют им во многих случаях протоковая и дольковая эпителиальная пролиферация, обуславливающая иногда развитие очагов дисплазии и папиллом (Мнихович М.В., 2010). Частота малигнизации одиночных цистаденопапиллом и интрадуктальных папиллом составляет 14,7-20,3% (Alhan E., Calik A., Cinel A., Ozoran Y., 1992-1993). Множественный внутрипротоковый папилломатоз молочных желез развивается в мелких протоках. Среди всех непальпируемых образований молочной железы на эту патологию приходится до 27% (Petrakis N.L., Wrensch M.R., 1989). Большинство исследователей считают, что множественные интрадуктальные папилломы при наблюдении более двух лет у 11-12% пациенток малигнизируются. Schneider I.A., 1982, в своих исследованиях доказал, что периферический папилломатоз в 6-25% ассоциируется с внутрипротоковым раком *in situ*. Предполагается, что периферический папилломатоз является промежуточной фазой для формирования инвазивного рака молочной железы (Diamantis E.P., Yu H., 1997). Молекулярно-генетическое исследование протоковой карциномы

(in situ) и атипической протоковой гиперплазии показали схожие генетические повреждения (Lakbany S., 1995), а неинвазивные (Cancer in situ) и инвазивные структуры РМЖ имеют идентичное молекулярно-генетические изменения, т.е. являются ступенями одного и того же патогенетического пути. Эти находки совпадают с наблюдениями о схожести морфологической характеристики Cancer in situ и инвазивных компонентов рака (Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е., 2006).

Заболевания протоков молочных желез, приводящие к пролиферативным процессам в них, распространены достаточно широко и протекают не бессимптомно. На протяжении многих лет они беспокоят женщин различного характера патологическими выделениями из сосков. Не связанные с лактацией, они встречаются, по различным данным, у 6-70% женщин (Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., 2000, Zhao Y., Verselis S.J., Klar N., Sadowsky N.L., Smith B., Foretova L., Li F.P., 2001). Представляющие наибольший риск малигнизации внутрипротоковые папилломы проявляются кровянистыми выделениями. При их наличии иногда выявляется и рак, либо преинвазивный, либо инвазивный.

При дисгормональных процессах в молочных железах в 5-33% случаев встречаются симптомы молозивной секреции и галактореи. Вероятность развития злокачественных новообразований на этом фоне составляет 0,5-8% (Kline T.S., Joshi L.P., Neal H.S., 1979). При наличии пролиферации эпителия в протоках риск развития рака молочной железы увеличивается в 4-10 раз. Широко распространенным вариантом секреторной болезни является патологическая серозная секреция, роль которой как фактора риска рака молочных желез пока вообще не определена.

По мнению Кунициной Г.А., Тахтамыш А.Н. (1995), наличие любой патологической секреции в 25% случаев может быть единственным признаком уже развившейся внутрипротоковой карциномы in situ или инвазивной папиллярной внутрипротоковой карциномы.

Другой разновидностью синдрома патологической секреции молочных желез является кистозная болезнь. Она встречается у 40-70% женщин в возрасте старше 35 лет (Silviano Brandao Hugo J., Page D.L., 1986) и проявляется мелкими кистами

в 8,2%, крупными – в 91,8% случаев. В плане риска рака Penne S.D. (1988), Zonderland G.M. (1995) указывают, что он при кистозной болезни составляет 7,5%, а Spratt J.S., Dupont W.D., Blanes A. (1985) – даже только 2%. Они считают этот показатель малозначительным для того, чтобы проявлять по отношению к кистозной болезни какую-либо активность. Но, во-первых, оба показателя в 70 и 20 раз превышают риск рака в общей популяции (Берзин С.А., Демидов С.М., 2001). А на сегодня вполне приемлемыми группами риска, выделяемыми в скрининге, считаются такие, где рак молочной железы выявляется всего лишь в 0,5% случаев (Берзин С.А., Демидов С.М., 2001). А во-вторых, варианты кистозной болезни многообразны. Среди них 13,5% содержат пристеночные эпителиальные пролифераты, в которых при гистологическом анализе в 33,8% случаев устанавливаются цистаденопапилломы, в 37,3% – дисплазия эпителия различных степеней, а в 6,3% – рак (Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Бушуева Т.В., 2002).

Спорность оценок обеих разновидностей синдрома патологической секреции молочных желез как факторов риска рака обуславливает отсутствие узаконенной рациональной тактики по отношению ко всем их вариантам. И нам представляется вполне вероятным, что ее научная разработка могла бы внести существенный вклад в борьбу за снижение смертности от рака молочной железы.

Целью нашей работы явилось изучение патогенеза синдрома патологической секреции молочных желез (патологических истечений секрета из сосков и кистозной болезни), оценка степени ракоопасности и разработка рациональной врачебной тактики при различных его вариантах.

Для ее реализации мы сочли необходимым выполнить следующие задачи:

1. Изучить клеточный и бактериальный компоненты в патологических секретах молочных желез и оценить степень риска рака при различных их вариантах.

2. Исследовать факторы, способствующие развитию патологической серозной секреции молочных желез (бактериальные, гормональные, иммунологические), оценить степень риска рака при ее наличии, предложить варианты лечения.

3. Изучить риск рака, роль гормонального фактора в развитии внутрипротоковых папиллом молочных желез и целесообразность адьювантного (после операции) их лечения.

4. Изучить содержание гормонов в кистозной жидкости, их взаимный баланс и баланс их с содержанием в крови при различных вариантах кистозной болезни.

5. Исследовать цитологическую картину в кистозной жидкости и в околокистозных тканях при различных вариантах кистозной болезни, оценить степень риска рака при них.

6. Разработать рациональные способы лечения при различных вариантах кистозной болезни.

ГЛАВА 1

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Патологическая секреция молочных желез является вариантом фиброзно-кистозной мастопатии. В последние годы, в связи с появившимся интересом к возможностям профилактики развития на фоне этой патологии рака, появилось большое число исследований по ее патогенезу. Общие его положения являются отправными для понимания того, что лежит в основе предмета нашего исследования, являющегося, как уже было сказано, частью мастопатий.

Патогенез фиброзно-кистозной мастопатии сложен, и, переходя к его анализу, необходимо вспомнить известные положения физиологии молочных желез как части генеративной системы женского организма.

Считается установленным, что в молочных железах женщин репродуктивного периода жизни циклично происходит смена пролиферативных и регрессивных состояний в эпителиальных и опорных тканях. Функциональная активность молочных желез тесно связана с деятельностью желез внутренней секреции. Взаимодействие и взаимосвязи их в организме женщины создают единую систему эндокринной регуляции, находящуюся под постоянным контролем центральной нервной системы (гипоталамической области и коры головного мозга).

Гипоталамо-гипофизарная система контролирует регуляцию ритма секреции гонадотропных гормонов. Это объясняет общность дисгормональной патологии молочных желез и ряда гинекологических заболеваний. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов во всех органах генеративной системы, в том числе и в тканях молочных желез.

Гормоны гипофиза фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) способствуют продукции эстрогенов

и прогестерона в яичниках. Под непосредственным влиянием лютеинизирующего гормона и эстрогенов происходит увеличение объема молочных желез за счет роста железистого и соединительнотканного компонентов, стимуляция роста и развития системы их выводных протоков (Серов В.Н., 2000).

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) оказывает влияние на функцию молочных желез опосредованно, через кору надпочечников.

Пролактин (ПРЛ) оказывает влияние на ткань молочной железы либо опосредованно через яичники, либо прямым воздействием. Сочетанное действие пролактина и прогестерона обеспечивает увеличение числа альвеол и долек молочных желез и запускает секреторные механизмы. Секреция молока стимулируется пролактином. Так, на протяжении беременности продукция его (пролактина) увеличивается в 10 раз и сопровождается гиперплазией лактофоров гипофиза. К концу беременности падение продукции плацентарных стероидов по механизму обратной связи вызывает пиковый подъем уровня пролактина, включающий механизм лактации (Серов В.Н., 2000).

Одним из проявлений нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе является гиперпролактинемия. Наиболее распространенным клиническим симптомом гиперпролактинемии помимо вторичной аменореи и бесплодия является галакторея (Овсянникова Т.В., 1990). Частота галактореи при гиперпролактинемии составляет от 30% до 80%, а развитию фиброаденоматозов в молочных железах гиперпролактинемия способствует в 45-52%. Результатом гиперпролактинемии в молочных железах могут быть и молочные кисты – галактоцеле. Есть данные о том, что стимуляция пролактином пролиферативных процессов в органах-мишенях происходит путем усиления им продукции эстрогенов, а также повышением содержания рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы (Ильин А.Б., 2000, Прилепская В.Н., 2000).

Тиреотропный гормон (ТТГ или ТСГ) также прямо или опосредованно, через щитовидную железу, участвует в процессах, происходящих в ткани молочных желез (Дильман В.М., 1983, Кира Е.Ф., 1999).

Являясь частью репродуктивной системы женщины, молочная железа представляется мишенью для стероидных гормонов яичников, гормонов гипофиза, гормонов других эндокринных желез. Циклические изменения в репродуктивной системе отражаются на состоянии молочных желез. Рост железистого эпителия и развитие протоков обусловлены влиянием эстрогенов. Они способны вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков, усиливать активность фибробластов и пролиферацию соединительной ткани молочной железы. Прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек (Кира Е.Ф., 1999).

Исходя из представления о физиологической эволюции ткани молочных желез, где, наряду с эффектами множества гормонов, основная роль принадлежит эстрогенам и прогестинам, в развитии мастопатии основная роль многими исследователями отводится прогестерондефицитным состояниям, при которых имеет место абсолютная или относительная гиперэстрогения (Серов В.Н., 2000).

На патогенетическую роль абсолютной и относительной гиперэстрогении в развитии мастопатии указывает, в частности, их сочетание с нарушениями овариально-менструального цикла в детородном возрасте. У 40-72% больных мастопатией детородного возраста наблюдается ановуляторный или неполноценный овуляторный цикл. У пациенток 20-39 лет с дисгормональной гиперплазией молочных желез с нормальным овуляторным циклом имеется тенденция к снижению эстрогена и эстрадиола и увеличению эстриола. У женщин старше 40 лет отмечается снижение эстрогена и эстрадиола и увеличение процентного содержания эстриола (Ильин А.Б., 2000). Фиброаденоматозы молочных желез при аменорее обнаружены в 64%, у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями – в 57%, а при вторичной аменорее – в 43% наблюдений. В пре- и постклимактерическом периоде у больных с заболеваниями внутренних половых органов, проявляющихся гиперплазией эндометрия слизистых (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, миома матки), частота фиброаденоматозов в молочных железах составляет 60-95%.

У больных с предопухолевыми заболеваниями молочных желез обнаружено нарушение цикличности выделения эстро-

генов (Сидоренко Л.Н., 1986). Олиня А.Я. и Витола Г.Я. (1981) не удалось выявить повышенного количества эстрогенов у больных мастопатией, хотя отмечались различия в максимальных уровнях в разные фазы менструального цикла по сравнению со здоровыми женщинами.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что дисбаланс между эстрогенами и прогестинами может быть причиной не только развития дисплазии, но и перехода ее в рак молочной железы. Неуравновешенное прогестинами влияние эстрогенов на ткань молочной железы рассценивается как потенциально опасное в плане возникновения пролиферации и дисплазии эпителия молочной железы и эндометрия (Полякова В. А., 1999).

G. Brook Plulep (1984) указывает, что у женщин в пременопаузе с недостаточностью прогестерона в организме заболеваемость раком молочной железы выше, чем в группе с нормальным его содержанием. Исследования различных авторов указывают на различное количественное содержание гормонов у больных с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Изучение содержания эстрадиола и прогестерона в плазме крови у больных с доброкачественными заболеваниями молочных желез выявило нормальное содержание эстрадиола при низких цифрах прогестерона (Сидоренко Л.Н., 1986) либо повышение эстрадиола и снижение прогестерона. Столл Б.А. (1984) так определил возможные механизмы действия прогестина на ткань молочной железы:

1. Опосредованное действие через пролактин;
2. Действие на уровне гонад путем торможения некоторых ферментов, участвующих в процессе выработки стероидов;
3. Блокирование рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы.

В морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы важную роль играют гормоны щитовидной железы. Действие тиреоидных гормонов на молочную железу может реализовываться различными путями, непосредственно или опосредованно. В первом случае – это блокирование рецепторов к другим гормонам, в частности к пролактину, во втором – это угнетение выработки маммотропных

гормонов. Гипофункция щитовидной железы, снимая тормоз с маммотропных гормонов, повышает риск возникновения мастопатий в 3,8 раза (Серов В.Н., 1999). По данным Сидоренко Л.Н. (1986) и Eskin с соавторами, гипофункция щитовидной железы повышает риск развития кист в молочных железах, возникновения дисплазии эпителия в их выстилке.

О стимулирующем влиянии гормонов коры надпочечников на молочные железы сообщают ряд авторов, однако значение этих гормонов в формировании патологических процессов в молочных железах изучено недостаточно (Чумаченко П.А., 1979). Определенно известно лишь значительное повышение уровня кортизола в периферической крови при раке молочной железы, причем вне зависимости от возраста заболевших.

Сведения о роли андрогенов в развитии мастопатии противоречивы. В ряде публикаций отмечены мастопатии при клинических проявлениях андрогении (адреногенитальный синдром, болезнь Иценко-Кушинга), сопровождавшихся увеличением содержания андростендиола и тестостерона в моче (Кира Е.Ф., 1999). В то же время имеются сообщения о снижении уровня андрогенов при мастопатии. Андрогены обладают как прямым, так и косвенным воздействием на молочные железы. Эффект их проявляется в снижении интенсивности циклических изменений в тканях молочной железы, инициируемых эстрогенами и прогестинами (Кира Е.Ф., 1999).

Но андрогены могут ароматизироваться в эстрогены и, тем самым, оказывать выраженный эстрогеновый эффект, что проявляется специфическими клиническими его признаками: изменения внешнего вида, поведения женщин, известные как эффект «омоложения». С другой стороны, андрогены могут вызвать подавление выработки гонадотропина и последующее прекращение функции яичников у женщин в постменопаузе. Большое значение имеет обусловленное андрогенами угнетение периферического превращения надпочечниковых предшественников в активные эстрогены (Столл Б.А., 1984).

Таким образом, механизмы действия андрогенов на ткань молочной железы многообразны. Дифференцированный эффект андрогенов может определяться и тем, с какими рецепторами они взаимодействуют: с андрогенными или эстроген-

ными. Так эстроген-ингибирующее действие андрогенов на ткань-мишень может быть опосредованно через андрогенные рецепторы, а эстроген-стимулирующее действие – через эстрогенные рецепторы (Столл Б.А., 1984).

В возникновении дисгормональной патологии молочных желез важную роль играют заболевания гепатобилиарной системы. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Поддержание постоянного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим обменом. Хорошо известно неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени. С другой стороны – заболевания гепатобилиарной системы могут инициировать развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гормональных дисплазий в молочных железах при заболеваниях печени (Серов В.Н., 1999).

Таким образом, анализируя литературные данные, можно заключить, что фиброзно-кистозные дисплазии молочных желез являются следствием многочисленных и сложных дисгормональных нарушений, приводящих в итоге к избыточному воздействию на их ткани эстрогенов. Развивается это как следствие увеличения их выброса, стимуляции образования рецепторов к ним, а также увеличения или снижения продукции других гормонов прямого или опосредованного действия на молочную железу: тиреотропного, пролактина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, кортизола, тестостерона, прогестерона, тироксина.

Теперь о собственно патологической секреции молочных желез. Патологической принято считать секрецию молочных желез даже молочно-молозивную, хотя она и является для них физиологичной, если ее выявляют спустя 3 года после последней беременности, или у небеременевшей женщины. Тем более патологической является секреция серозного гнойного и геморрагического характера. Ее наличие свидетельствует о заболевании молочных желез. Патологические выделения из сосков молочных желез относительно редко бывают единственным клиническим проявлением в них патологического процесса. Возможное исключение составляют только практически

здоровые женщины с чрезмерно продолжительной послеродовой лактацией. Однако и в этих клинических ситуациях к лакторею обычно присоединяются чувство нагрубания и боль в молочных железах, как правило, во второй фазе менструального цикла, а также элементы эмоционально-психических нарушений (чаще канцерофобия). Описанный симптомокомплекс может наблюдаться при отечной форме предменструального синдрома, некоторых стертых формах эндокринопатий, соматических или психических заболеваний. Среди многообразных отклонений от нормы, сопутствующих патологической секреции молочных желез, наибольшее значение имеют нарушения репродуктивной функции (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997, Малов Ю.С., 1999).

Женщины с жалобами на выделения из одной или обеих молочных желез, у которых можно заподозрить онкологическую патологию, составляют относительно небольшую, но устойчивую долю среди пациенток, от 6 до 12% (Ли Л.А., Мартынюк В.В., 2007). Считается, что вероятность развития злокачественных новообразований на этом фоне в целом невелика: 0,5-8% (Kline T.S., Joshi L.P., Neal H.S., 1979), но частота малигнизации проявляющихся патологической секрецией одиночных цистаденопапиллом и интрадуктальных папиллом составляет 14,7-20,3% (Alhan E., 1993).

Количество отделяемого из сосков при патологической секреции молочных желез не указывает ни на его причину, ни на риск опухолевых заболеваний. Гораздо большее значение в этом плане имеет его характер. Они бывают молозивными, молочными, творожистыми, слизистыми, гнойными, серозными, кровянистыми.

1.1. Лакторей

Секреция молочной железой молозива и молока, не связанная с физиологической лактацией и родами, встречается, по различным данным, у 6-70% женщин (Smith B., Foretova L., Li F.P., 2001). При различных дисгормональных состояниях симптом лакторей встречается в 5-33% случаев и характеризуется расширением млечных протоков с резким усилением секреторной активности альвеол. При этом, по мнению Gones

G.R. и Kemmann E. (1997), не требуется лабораторного подтверждения диагноза. Лакторея всегда бывает двусторонней, а ее выраженность оценивают по следующей шкале:

- непостоянная лакторея ($\pm$);
- единичные капли при сильном надавливании (+);
- струя или частые капли при несильном надавливании (++);
- спонтанное отделение молока (+++) (Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б., 2009).

В настоящее время в клинической практике используют различные классификации причин патологических выделений из сосков молочных желез, учитывающие этиологические и патогенетические факторы, клинические, рентгенологические проявления (Винчева Г.М., 1987; Дедов И.И., Дедов В.И., 1992; Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., 1999; Проскурина И.А., Романцова Т.И., 2001). Во всех этих классификациях детально представлено разделение гиперпролактинемического гипогонадизма в зависимости от генеза – функционального и органического.

А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (первичный гиперпролактинемический гипогонадизм). Аденомы гипофиза:

- микро- и макропролактиномы;
- пролактиномы в сочетании с аденомами других эндокринных желез;
- пролактиномы в сочетании с синдромом «пустого» турецкого седла.

Б. Галакторея и/или гиперпролактинемический гипогонадизм в сочетании с другими заболеваниями органов гипоталамо-гипофизарной области или медицинским воздействием на область гипоталамуса:

1. Акромегалия.
2. Болезнь Иценко-Кушинга и синдром Нельсона.
3. Гормонально-неактивные образования гипоталамо-гипофизарной области:
 - аденомы гипофиза (псевдопролактиномы);
 - краниофарингиомы;
 - хондромы, глиомы, менингиомы, ангиомы в области турецкого седла и т.д.;
 - диссеминация системных заболеваний (саркоидоз, ксантоматоз);

- лимфоцитарный гипофизит беременных;
- синдром «пустого» турецкого седла;
- хроническая внутричерепная гипертензия;
- перерезка или разрыв ножки гипофиза;
- состояние после протонотерапии на аденогипофизарную область.

В. Галакторея и/или гиперпролактинемический гипогонадизм как вторичный синдром при эндокринных и соматических заболеваниях, нейрогенных нарушениях и медикаментозных воздействиях.

1. При поражениях периферических эндокринных желез:
 - первичный гипотиреоз (синдром Ван-Вик-Росса-Хеннеса или синдром Ван-Вика-Грумбаха);
 - опухоли, продуцирующие эстрогены;
 - синдром поликистозных яичников;
 - врожденная дисфункция коры надпочечников;
 - болезнь Аддисона;
 - диффузный токсический зоб (синдром Вельямино-Бромберга-Розена, Цондека).
2. Формы, обусловленные приемом медикаментов или введением внутриматочных контрацептивов.
3. Нейрогенные нарушения (анорексия).
4. Почечная и печеночная недостаточность.
5. Внегипофизарные опухоли, продуцирующие пролактин (брахиогенная карцинома, гипернефрома).

Г. Дисгормональные, диспластические, опухолевые заболевания и травмы молочной железы.

1. Мастопатия.
 2. Эктазия протоков молочных желез.
 3. Операции, в том числе пластические, на молочной железе и грудной клетке.
 4. Внутрипротоковая папиллома.
 5. Рак молочной железы.
- Д.** Смешанные причины.
- Е.** Идиопатическая галакторея.

В лактирующей железе секреторной активностью обладают не только лактоциты альвеол, но и миоциты, окружающие

альвеолу, а также эпителий, выстилающий внутридольковые протоки. Секреторные клетки молочной железы по их синтезирующей функции являются наиболее активными среди всех желез организма. В эксперименте на животных установлено, что каждая клетка молочной железы выделяет в секунду около 4×10^6 молекул лактозы и около $4,1 \times 10^6$ молекул жира (Воронцов И.М, Мазурин А.В., 1999). По окончании лактации в железе происходят изменения, сущность которых заключается в прекращении пролиферативных и секреторных процессов, а также в постепенном замещении соединительной ткани жировой.

Основным гормоном, регулирующим лактацию, является пролактин; хотя определение его в крови не всегда открывает высокие его концентрации при патологической лактации. По мнению Pagey P. и Delalinde O. (1991), это объясняется биохимической гетерогенностью циркулирующего гормона, а также структурной вариабельностью специфических рецепторов в молочных железах (Кулакова В.И., 2009). Нервные импульсы достигают гипоталамуса, и отсюда происходит выброс пролактина, усиливающего синтез компонентов молока и их выход в молочные ходы. Параллельно стимулируется и выброс окситоцина, который вызывает сокращение миоэпителиальных элементов и тем самым энергичное продвижение секрета по протокам. Неадекватное срабатывание нейрогормональных звеньев регуляции может приводить к неполному опорожнению системы протоков. При этом повышается внутрижелезистое давление и нарушается секреция.

В эволюционном плане пролактин является древнейшим гипофизарным гормоном, оказывающим разнообразное влияние на многие функции организма человека (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995; Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998). В настоящее время доказано, что пролактин усиливает миграцию лейкоцитов в патологический очаг, активирует фибробласты, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет (Namosh M., Namosh P., 1977). Пролактин также проявляет усиливающее действие на пролиферацию эпителиальных клеток (Ярилин А.А., Беляков И.М., 1996). До сих пор не до конца расшифровано значение пролактина в регуляции овариальной функции. Пред-

положительно пролактин принимает непосредственное участие в регуляции овариального стероидогенеза: инактивируя ароматизную систему гранулезных клеток, он угнетает продукцию эстрогенов и изменяет секрецию прогестерона, одновременно стимулируя ЛГ-рецепторы желтого тела (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1985; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995).

Лечение лактореи, как правило, основано на патогенетической причине заболевания, так как чаще всего ею является гиперпролактинемия (клиническая или субклиническая), то в этих случаях назначаются антипролактинемические препараты. И такое лечение всегда оказывается успешным (Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б., 2009).

1.2. Патологическая секреция геморрагического характера

Кровянистые выделения из сосков молочных желез в чистом виде встречаются в 30% от всех случаев патологической секреции. Во многих случаях они сочетаются с выделениями гнойного, молозивного, серозного характера. По данным Дружкова Б.К. (2005), в 49,7% кровянистые выделения связаны с галактофоритом, в 30% – с внутрипротоковыми папилломами и только в двух наблюдениях ими проявилась внутрипротоковая карцинома. В остальных случаях причину кровянистых выделений установить не удалось.

В повседневной же практике появление кровянистых или серозно-кровянистых выделений, обычно односторонних, считается клиническим признаком внутрипротоковой папилломы или рака молочной железы, что, однако, нужно подтвердить результатами инструментального и лабораторного исследований (дуктография, цитологическое исследование). Кровянистые выделения из сосков наблюдаются и при неопухолевых заболеваниях молочной железы – галактофорите и некоторых вариантах мастопатии, не требующих хирургического вмешательства, но эти причины вызывают их значительно реже (Дружков Б.К., 2005).

Упорядочению представлений о причинах геморрагической секреции молочных желез способствовала последняя гистологическая классификация заболеваний молочных желез (Lion, 2003). Она выделила несколько вариантов протоковой неоплазии:

- Типичная гиперплазия.
- Атипическая протоковая гиперплазия.
- Протоковый рак *in situ*.

Разновидности папиллярных гиперплазий:

- Внутрипротоковая папиллома крупных протоков.
- Внутрипротоковая папиллома мелких периферийных протоков.
- Атипическая папиллома.
- Внутрикистозные поражения.

Множественный внутрипротоковый папилломатоз молочных желез развивается в мелких протоках и является облигатным предраком. Среди всех непальпируемых образований молочной железы на эту патологию приходится до 27%. Большинство исследователей считают, что множественные интрадуктальные папилломы при наблюдении более двух лет у 11-12% пациенток малигнизируются. Schneider I.A. (1989) в своих исследованиях доказал, что периферический папилломатоз в 6-25% ассоциируется с внутрипротоковым раком *in situ*. Предполагается, что периферический папилломатоз является промежуточной фазой для формирования инвазивного рака молочной железы (Diamantis E.P., Yu H., 1997).

Внутрипротоковые папилломы являются разновидностью пролиферативной формы мастопатии. Она в целом характеризуется сочетанием различных вариантов эпителиальной, миоэпителиальной и фиброэпителиальной пролиферации. При эпителиальной пролиферации развивается аденит или мазоплазия, т.е. гиперплазия долек с начальными и патологическими изменениями. На этом фоне развиваются кисты и цистаденопапилломы. При другом варианте пролиферации происходит разрастание протокового или долькового эпителия. Возникающие при этом внутрипротоковые пролифераты имеют вид сосочков, криброзных разрастаний и солидных полей, образованных мономорфным, иногда двухрядным цилиндрическим эпителием с признаками секреции. Миоэпителий, наряду с клетками секреторного эпителия, принимает участие в формировании клеточных пролифератов в молочной железе (Гельштейн В.И. и др., 1990). Проллиферация внутридолькового эпителия приводит к образованию многослойных эпителиальных образований,

а внутрипротоковые пролифераты склонны к малигнизации. Расширенные протоки могут быть выстланы пикнотическим или вакуолизированным эпителием. Вокруг таких протоков определяется очаговая лимфоплазмноклеточная инфильтрация (Авербах М.М., Головин Д.И., Самунджан Е.М., 1989). Биохимические исследования содержимого протоков при пролиферативных заболеваниях молочной железы (Птух Е.Я., 2004) показали, что в нем по сравнению с полученным при галакторее дисгормонального характера увеличена активность АсАТ, АлАТ, ЛДГ, уровень общего белка, альбумина, МК. При внутрипротоковом папилломатозе активность АсАТ изменяется в пределах от 156 до 465 МЕ/л, АлАТ от 93-150 МЕ/л, уровень общего белка от 187 до 372 г/л, альбумина от 63 до 124 г/л, мочевой кислоты от 3110 до 6200 мкмоль/л. При протоковом раке уровень этих показателей значительно превышает верхнюю границу пределов их изменений при ВПП.

Остаются открытыми лишь некоторые детали этиопатогенеза ВПП: следует ли рассматривать ВПП как самостоятельное заболевание либо это результат длительного течения «секреторной болезни» или кратковременной гиперпродукции ТТГ и ПРЛ в качестве пускового механизма пролиферации эпителия в протоках. Некоторые исследователи (Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., 1996) считают, что пролиферативный процесс и развитие ВПП происходят на фоне гиперэкспрессии в эпителиальных клетках рецепторов к эстрогенам.

Лечение геморрагической секреции молочных желез, вызванной развитием внутрипротоковых папиллом, заключается в оперативном удалении последних. Часть исследователей считают развитие внутрипротоковых папиллом локальным процессом. По их мнению, вполне адекватным его лечением, даже при их множественности, является секторная резекция с последующим наблюдением (Семиглазов В.Ф., Летягин В.П., 1997, Закиров Р.Ф., 2003, Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., 2009, 2010). По мнению других, происходящие пролиферативные процессы в молочных железах, с образованием внутрипротоковых папиллом, захватывают все протоки в ткани молочной железы. Кроме того, протоковый рак чаще возникает в значительной отдаленности от соска, а папилломы крупных протоков

сопровождаются папилломатозом их дистальных отделов. Поэтому субареолярная резекция молочной железы при кровотокающей молочной железе не может считаться адекватной и требует расширения объема хирургического вмешательства, вплоть до мастэктомии (Дружков Б.К., 2005). Третьи рекомендуют рассматривать даже единичные внутрипротоковые папилломы как вариант пролиферативной мастопатии, с высоким риском малигнизации, требующей в дополнение к операции еще и консервативного последующего лечения. И особенно в этом нуждаются множественные папилломы в сочетании с пролиферативной формой мастопатии, так как они составляют патологию с уникальными клиническими и биологическими характеристиками, риск развития рака при которых особенно высок (Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A., 2006). Большинство злокачественных новообразований молочной железы возникают в протоковой системе. От 73 до 92% опухолей является инвазивными протоковыми раками различного строения (Семиглазов В.Ф., Франк Г.А., Волченко Н.Н., 1992). Поэтому внимание к внутрипротоковым пролифератам и к кровянистым выделениям из сосков молочных желез, как их клиническому признаку, изучение их патогенеза и разработка адекватного лечения являются сегодня очень актуальными.

1.3. Патологическая секреция гнойногидратного характера

Гнойногидратные выделения из протоков молочных желез достаточно часто становятся объектом внимания маммологов, однако обоснованных мнений о причинах этого вида секреции и об их лечении в литературе крайне мало. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф. (2003) считают, что хроническое течение или частые рецидивы гнойногидратной секреции молочных желез являются следствием гнойно-воспалительного процесса в их протоках. Высказывались предположения об инвазии в протоковое русло молочных желез бактериальной флоры с кожи или из других очагов и предлагалось противовоспалительное лечение, часто неадекватное. Установление гормонального влияния на появление других вариантов патологической секреции привело к отвлечению внимания клиницистов от бактериального компонента в их генезе.

Это обусловило назначение лечения, исключающего антибактериальное, или отказ от лечения этих состояний вообще.

Настоящие гнойные выделения из соска молочной железы нетипичны, хотя изредка они бывают замечены у края ареолы, где может располагаться дренажное отверстие эпителизированного хронического абсцесса, сформировавшегося вследствие нагноения кист. Мутные, густые выделения собственно из соска обычно содержат не гной, а загустевшие продукты распада клеток, образующиеся при расширении (эктазии) выводных протоков (Тейлор Р.Б., 1988). Но в них обнаруживается стафилококковая и стрептококковая флора (Помазан В.О., 2000).

Цитологическое исследование гноевидных выделений из соска показывает белковую бесструктурную массу, иногда с каплями жира и тельцами типа молозивных, содержание клеточных элементов с преобладанием лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов. При нарастании воспаления увеличивается количество сегментоядерных лейкоцитов, могут выявляться фибробласты и в небольшом количестве эпителиальные клетки (Золотаревский В.В., Бухтеева Н. Ф., Коган Е.А., 1979, Мельник А.Н., 1975).

Возможную связь воспалительного процесса в протоках молочных желез и рака описали Gaston E.A. (1947) и Culter M. (1962), найдя очаги озлокачествления плазмоклеточного мастита. Но сведений о степени риска собственно гноевидной секреции в литературе мы не нашли, и потому решили изучить ее в нашей работе сами.

В литературе обсуждается роль вирусной инфекции в воспалительной патологии молочной железы, особенно инфекций, передаваемых половым путем. К ним относятся: вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) и особое место занимает вирус папилломы человека (ВПЧ). Основные критерии оценки были сформированы по результатам молекулярно-генетического исследования ткани молочной железы и мазков из генитального тракта. Исследования показали, что ВПЧ не выявлен ни в одном из образцов ДНК ткани молочной железы, однако при исследовании мазков из генитального тракта ВПЧ обнаружен в 45-56% случаев. При изучении ДНК молочной железы ВЭБ диагностирован в 7-25%,

а в генитальном тракте – в 16-31%. ЦМВ в образцах ДНК молочной железы не выявлен, а в генитальном тракте составил 13-18% (Ашрафян Л.А., 2010).

Лечебная тактика при воспалительных процессах протоков молочных желез должна определяться чувствительностью к антибактериальной терапии, а также местным противовоспалительным воздействием на ткань молочной железы. Но в литературе посвященных этому работ мы не нашли.

1.4. Патологическая серозная секреция молочных желез

В маммологической практике серозные выделения из сосков являются самой частой секреторной патологией молочных желез. Между тем, отношение маммологов к ней – неопределенное. Как поступать с ними, не знает почти никто. Большинство (Дружков Б.К., Красильников Д.М., 2005) не считает светлые, прозрачные и серозные выделения каким-либо патологическим процессом, определяя наблюдательную тактику. По мнению Бохмана Я.В. (1989), «скудные прозрачные или зеленоватые выделения из обеих молочных желез в сочетании с наличием локальных, чаще болезненных или чувствительных уплотнений характерны для фиброаденоматоза молочных желез (синоним – фиброзно-кистозная мастопатия)».

Сведений о патогенезе патологической серозной секреции в литературе мало.

Известно появление серозных выделений из сосков у женщин, перенесших аборт или применяющих ВМС с целью контрацепции (Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б., 2009). Это, несомненно, указывает на наличие у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез каких-то гормональных «сбоев». Исследования протоковой жидкости на содержание в ней гормонов (Rose David P., 1986) показали наличие в ней прогестерона, причем в большей концентрации, чем в сыворотке крови. Но такое же содержание прогестерона и в таком же соотношении с концентрацией в крови установлено в ткани молочных желез при фиброзно-кистозной мастопатии.

По мнению Сидоренко Л.Н. (1986), пролиферирующий эпителий, лимфоидная инфильтрация приводят к нарушению

синтеза белка в клетках молочной железы, находящегося в нормальных условиях под контролем стероидных гормонов. Нарушение синтеза белка приводит к активации рецепторного аппарата и синтезу биологически активных веществ, биогенных стимуляторов (гистогормонов), образующихся в тканях и органах, обладающих специфической физиологической активностью. Повышенные эффекты стероидных гормонов (за счет активации рецепторного аппарата) инициируют в ткани молочных желез энзиматические процессы. Соприкосновения энзима с клеточным субстратом приводят к изменениям проницаемости клеточной и ядерной оболочек (Сидоренко Л.Н., 1986). А, по мнению Lai L.C. (1989), возникающие изменения концентрации ионов в тканях молочных желез извращают действие различных гормонов, что приводит к накоплению жидкости в межклеточном пространстве и в расширенных протоках. Lewis J.T., Hartman L.C., Vierkant R.A. (2006) считают, что патологическая серозная секреция молочных желез является следствием пролиферативных процессов и представляет собой не что иное, как вариант мастопатии, только протоковой.

Лечебные мероприятия, рекомендуемые в литературе при серозной секреции, это склерозирование протоков с помощью лаважа агрессивных жидкостей (Закиров Р.Ф., Дружков Б.К., 2006), секторальная резекция с удалением центрального сектора (Ли Л.А., Мартынюк В.В., 2007). Данных об эффективности этих методов нет.

Из приведенных сведений видно, что четкого представления о патогенезе патологической серозной секреции молочных желез в литературе нет. Поэтому рекомендации по ее лечению выглядят неубедительными. Эти вопросы, так же, как и вопрос риска рака при этих состояниях, требуют изучения.

1.5. Кистозная болезнь молочных желез

Кистозная болезнь тоже является формой синдрома патологической секреции молочных желез. Впервые кистозную болезнь молочной железы описал Соорег в 1829 г. Он выделял различные формы кистозной болезни – молочные кисты, диспластические, эхинококковые, папиллярные, «полостной

мастит». Brodi R. (1840) предложил называть это заболевание «серозно-кистозная опухоль молочной железы». G.Bloodgold делил кисты на три типа: аденоматозные, эктатические и аденокистозные. Последние он связывал с развитием карциномы, относя их к предраковым состояниям (Семиглазов В.Ф., 1992).

Кистозная болезнь молочных желез длительное время не выделялась как вариант или разновидность мастопатий, требующих каких-то особых диагностических и лечебных подходов. В литературных источниках она описывалась в контексте мастопатий вообще, которым и термин был присвоен – фиброзно-кистозная мастопатия, чем разумелось, что кистозный компонент присутствует при всех формах доброкачественных дисплазий молочных желез. Только в последнее время среди различных вариантов фиброзно-кистозной мастопатии выделена мастопатия с преобладанием кистозного компонента (Кира Е.Ф., 1999).

Кисты, являющиеся субстратом кистозной болезни, могут быть одно- и многокамерными; могут иметь гомогенное и гетерогенное содержимое, различные включения, утолщенную стенку. В кистах могут развиваться интракистозные опухоли. У большинства больных эти опухоли – доброкачественные цистаденопапилломы, но 5% из них имеют злокачественный характер (Лисьева С.Д., 1998).

Изменения молочных желез, обозначаемых терминами «фиброаденоматоз» или «фиброаденоматоидная мастопатия», при которых имеют место сочетание кистозных изменений с мелкими фиброаденомами, расцениваются как существенный фактор риска развития рака. Hanson Curtis A. (1987) считает, что если при всех формах фиброаденоматозов очаги инфильтративного протокового рака обнаруживаются в 9% случаев, то при фиброзно-кистозной болезни встречаются уже в 15%. Главным прогностическим признаком для отнесения больных к группе повышенного риска развития рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии становится наличие «атипической гиперплазии» (Mongeau C.J., 1987). Naftall Z. (1987) считает, что риск рака молочной железы у больных непролиферативными вариантами фиброзно-кистозной мастопатии по сравнению со здоровыми увеличивается в 2,6-4 раза, а при наличии эпителиальной гиперплазии он возрастает в 12 раз.

С учетом наклонности кист молочных желез к процессам воспаления и нагноения, можно считать этот факт дополнительным фактором риска рака. Как известно, перенесенный мастит повышает возможность развития в последующем рака молочной железы. Так, по данным Rapolczi A. (1980), мастит, гнойные воспалительные процессы были в анамнезе у 22,4% больных раком молочной железы и только у 10,4% лиц контрольной группы.

Какие же варианты кистозной болезни более и какие менее ракоопасны? По мнению Lagios Michael D. (1983), Page D.L. (1988), в кистах, где не обнаруживается пролиферация эпителия, риск развития рака молочной железы минимален. Этот риск увеличивается в 1,5-2 раза при умеренно выраженной пролиферации эпителия кист и в 4-5 раз – при атипической гиперплазии.

Page D.L. (1988) считает, что к заболеваниям молочной железы, не входящим в группу риска развития инвазивного рака, относятся кисты с апокринизацией и незначительной гиперплазией эпителия обычного типа. В группу с умеренной степенью риска рака молочной железы он относит папилломатоз и эпителиоз («умеренная и цветущая гиперплазия без атипии») в период перименопаузы. При этих заболеваниях риск увеличивается в 1,5-2 раза по сравнению с общей популяцией.

Итак, из имеющихся в литературе данных следует, что опасность развития рака молочной железы из кистозных образований зависит от наличия и степени выраженности в них пролиферативно-диспластических процессов эпителия.

Как же устранять или профилактировать развитие в кистах молочных желез очагов пролиферации и дисплазии эпителия? Для ответа на этот вопрос мы обратились к имеющимся сведениям о патогенезе кистозной болезни молочных желез. Существует теория, объясняющая образование кист в молочных железах преобладанием механизмов секреции над механизмами резорбции; закрытием протоков белково-липидной массой; ретенционными процессами, связанными со сдавлением плотной фиброзной тканью выводного протока и с последующей задержкой выделения секрета (Чумаченко П.А., Шлыков И.П., 1991). Эта теория, на первый взгляд, логично объясняет процесс кистообразования, так как кисты имеют

протоковое происхождение (Лисьева С.Д., 1998). Но есть исследования, в которых показано, что эктазия протоков, ведущая в последующем к образованию кист, обнаруживается и при отсутствии обтурации протоков (Лисьева С.Д., 1998) и даже при отсутствии секрета в протоках. Не дает ответа эта теория и на вопросы о том: что является фактором развития в кистах пролиферативных процессов, какова причина возникновения рецидивов (до 20%) (Лисьева С.Д., 1998) и почему у женщин одиночные кисты чаще встречаются в молодом возрасте, а множественные – в более зрелом?

Есть точка зрения о происхождении кист из фокусов апокринизации эпителия ацинусов (Wellings Sefton R., 1987).

Обнаружение гормонов и других биологически активных веществ в кистозной жидкости открыло новые пути изучения патогенеза кистозной болезни молочных желез. Conway Walter (1987) исследовал содержание в кистах некоторых стероидных гормонов, а также некоторых минеральных соединений: калия, хлорида натрия и кальция. По содержанию последних он подразделил кисты на два типа. I тип характеризовался высоким уровнем калия и низким натрия хлорида и кальция. Ко II типу отнесли кисты с высокой концентрацией натрия хлорида, кальция и низкой концентрацией калия. В нескольких случаях встретились кисты молочных желез обоих типов одновременно. В кистозной жидкости I и II типа измеряли уровень дегидроэпиандростерон сульфата, эстрадиола, эстрона, прогестерона, андростендиона, тестостерона и обнаружили различия в содержании дегидроэпиандростерон сульфата и андростендиона в этих двух типах кист молочных желез. Корреляции между типом кист молочных желез и возрастом, детородной функцией, менструальным статусом не обнаружено. Биопсийный материал из кист при гистологическом исследовании выявил в части из них гиперплазию эпителия молочных желез. Она выявлена у больных с кистами молочных желез II типа, то есть содержащих высокие концентрации натрия хлорида, кальция и низкую концентрацию калия (Conway Walter, 1987).

Lai L.S., Dunkley S.A. (1989) исследовали соотношения фактора роста эпидермиса, эстрадиола и отношения электролитов в кистозной жидкости. В I группе отношение $Na^+/K^+ > 3$,

а во II группе $Na^+/K^+ < 3$. Содержание фактора роста эпидермиса было достоверно выше в кистозной жидкости больных второй группы (медиана 210 нг/мл) по сравнению с больными первой группы (медиана 71 нг/мл). Содержание эстрадиола в кистозной жидкости достоверно не отличалось в I и II группах: медианы, соответственно, 121 и 120 нМоль/мл. Связи между уровнями эпидермального фактора роста и эстрадиола не выявлено. Высказано предположение о повышенном риске развития рака молочных желез в кистах с повышенной продукцией эпидермального фактора роста на фоне соотношения $Na^+/K^+ < 3$ в кистозном содержимом (Lai L.S., Dunkley S.A., 1989).

Secretò Giorgio (1984) методом специфического радиоиммунологического анализа измерял уровень хорионического гонадотропина, прогестерона и тестостерона в крови и кистозной жидкости у женщин в пременопаузе с массивным кистозным заболеванием молочных желез. Концентрации тестостерона и хорионического гонадотропина в кистозной жидкости были достоверно выше, чем в сыворотке крови. Обнаружены значительные колебания в уровнях прогестерона как в крови, так и в кистозной жидкости больных. Уровни прогестерона в кистозной жидкости были значительно выше, чем в сыворотке крови больных. Объясняя этот факт, Secretò Giorgio с соавт. (1984) полагают, что в молочных железах при массивном кистозном заболевании имеют место некоторые аномалии в метаболизме андрогенов.

Вообще, изучая сведения о концентрации гормонов в кистозном содержимом, в литературе мы не обнаружили достаточно полных данных о стероидных и тропных гормонах и сопоставлениях их концентраций в кистозной жидкости и сыворотке крови. Не нашли мы и данных по связи содержания стероидных гормонов в кистозной жидкости со степенью пролиферации эпителия стенок кистозной полости.

Лечебная тактика при кистозных образованиях молочных желез, предлагаемая разными авторами в современных условиях, крайне разнообразна. За рубежом в большинстве клиник принято кистозную болезнь только наблюдать (Naftall Z., 1987). При том, что, как уже указывалось, по данным S.D. Penne (1988), G.M. Zonderland (1995), кистозная болезнь приводит к раз-

витию рака молочной железы у 7,5% больных (Penne S.D., 1988; Zonderland G.M., 1995). Часть исследователей считает вполне адекватным лечением кистозной болезни пункции с эвакуацией содержимого, так как после опорожнения большинство (78,8%) кист запустевает (Лисьева С.Д., 1998). Но как в таком случае поступать с множественными кистами, с кистами, осложненными наличием в них пристеночных образований?

В литературе есть рекомендации лечения кистозной болезни как очаговой фиброзно-кистозной мастопатии – оперативно, в объеме секторной резекции (Исмаилов А.Х., 1986; Кириллов В.С., 1995; Ошмянская А.И., 1993; Рожкова Н.И., 1994; Семиглазов В.Ф., 1982). Woods John E. (1983) полагает, что при множественной узловатой мастопатии, остающейся после повторных аспираций из кист и других видов консервативной терапии, показано проведение даже подкожной мастэктомии.

Таким образом, среди рекомендуемых оперативных методов лечения кист нет согласия в объеме удаляемого участка (органа). Но, вероятно, критично можно подойти и к методу вообще, так как с удалением одной или множества кист фон, приведший к кистозной болезни, остается. Более того, секторная резекция при склонности к пролиферативным процессам эпителия не только не избавляет пациентку от угрозы рака, но иногда и усугубляет ее, так как оставляет в железе очаг раневой пролиферации, по объему значительно больший, чем удаленный (Берзин С.А., 1992; Левшин В.Ф., Пихут П.М., 1993).

В имеющейся литературе по вопросам лекарственного лечения кистозных образований молочных желез сведений мало. Даются рекомендации, касающиеся в основном устранения субъективных расстройств со стороны молочных желез. Встречаются рекомендации приема седативных, препаратов растительного происхождения. Исходя из того, что кистозная болезнь – разновидность фиброаденоматоза, то есть заболевание дисгормональной природы, делались попытки лечить ее гормонами.

По данным литературы (Демидов В.П., 1983; Сидоренко Л.Н., 1986; Столл Б.А., 1984; Goldzied J.W., 1989) из препаратов, способных устранить дисбаланс гормонов и подавить или уменьшить пролиферативно-диспластические процессы

в молочных железах, предлагаются: прогестины, андрогены, оральные гормональные контрацептивы, антиэстрогены и антипролактиновые препараты.

Исходя из концепции нейтрализующего антагонистического действия прогестинов в отношении эстрогенов, ряд авторов (Meirik O., 1987; Peto J., 1989) предлагают применение прогестинов или препаратов, сочетающих прогестерон и эстрогены, как профилактическое средство по отношению к гиперпластическим процессам в эндометрии и молочной железе у женщин в менопаузе. Применение экзогенных прогестинов предполагает действие, опосредованное через пролактин, на ткань молочной железы, путем блокирования рецепторов эстрогенов и путем связывания рецепторов самого прогестерона, а также действие на уровне гонад путем торможения некоторых ферментов, участвующих в выработке половых стероидов (Brooks Philip G., 1984; Casenaved J.C., 1985).

Есть сведения об успешности лечения кистозной болезни молочных желез антипролактиновыми соединениями (бромокриптин, парлодел). Благоприятный эффект объясняется улучшением под действием бромокриптина, лютеальной функции (Ciardetti P., 1983). Есть предложения лечить кистозную болезнь ферментами и иммуномодуляторами. Так, по мнению Романцева М.Г. (2008), вобэнзим и циклоферон с учетом их иммуномодулирующего, противовоспалительного, антипролиферативного эффектов могут служить альтернативными методами лечения фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Вобэнзим наиболее эффективен при преобладании мелкокистозного компонента, циклоферон – при преобладании железистого и фиброзного.

Нам на практике нередко приходилось заниматься лечением кистозной болезни, сопровождавшейся экстрамаммарной дисгормональной патологией. К ним относятся: гиперпролактинемия, гипотериоз, нарушения овариально-менструального цикла, патология гепатобилиарной системы. В этой ситуации стойкого лечебного эффекта без труда удастся достигнуть с привлечением к лечению эндокринологов, гастроэнтерологов, гинекологов. Как правило, успешность лечения этими специалистами экстрамаммарной патологии приводит к подавлению

и кистозной болезни молочных желез, а рецидивы последних сопутствуют или являются следствием рецидивов экстрамаммарной патологии.

Лечебная тактика для них соответствующими специалистами определялась согласно патогенезу основного заболевания (табл.1). Практически во всех случаях мы наблюдали полное исчезновение кист в молочных железах, как только купировались проявления основного заболевания.

Указанное делает понятным констатирование фактов благоприятной динамики «кистозной болезни» при лечении диетами, витаминотерапией, пищевыми добавками, седативными препаратами и т.д. (Балтия Д., Сребный А., 1999).

Таблица 1

Лечебная тактика при кистозной болезни молочных желез, сопровождающихся экстрамаммарными проявлениями дисгормоноза

<i>Основное заболевание</i>	<i>Группы препаратов</i>
Патология гепатобилиарной системы	Витамины, гепатопротекторы, энзимные препараты, спазмолитики, адаптогены
Аутоиммунный тиреоидит с субклиническими проявлениями гипотиреоза	Тиреоидные гормоны, мочегонные, йодсодержащие препараты, адаптогены, липотропные препараты, препараты калия.
Гиперпролактинемия, пролактинома	Антагонисты и агонисты L-ДОФА (парлодел, достинекс)
Нарушение менструальной и репродуктивной функции	Половые гормоны, антагонисты или стимуляторы выработки половых гормонов.
Эндометриоз, гиперплазия эндометрия	Прогестагены (неместран), агонисты гонадолиберина (бусерелин), производные эгистерола (даназол)

Но значительная часть кистозной болезни протекает без экстрамаммарной дисгормональной патологии. Эта разновидность кистозной болезни особенно упорна к самым различным видам лечения, в том числе и гормонального. Именно их мы избрали как предмет для изучения в нашей работе, ибо сведений о его патогенезе и лечении в литературе мы не нашли.

1.6. Заключение

Таким образом, из данных литературы следует, что патологическая секреция молочных желез является заболеванием, вызывающим серьезный дискомфорт и тревогу страдающих им женщин, но пока остается состоянием не достаточно ясным в механизмах его патогенеза, в плане риска рака и в вопросах лечения. Все это требует дальнейшего углубленного изучения.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре онкологии и медицинской радиологии (заведующий профессор С.М. Демидов) Уральского государственного медицинского университета, одной из клинических баз которой является Городской онкомаммологический центр Екатеринбургской городской клинической больницы № 40.

Материалами исследования являлись: медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни, анкеты), а также результаты инструментальных и лабораторных методов исследования женщин, наблюдавшихся и лечившихся в Городском маммологическом центре с различными вариантами синдрома патологической секреции молочных желез.

Общая численность обследованных и пролеченных по поводу патологических выделений из сосков составила 1002 пациенток в возрасте от 18 до 65 лет. Из них гормональные, бактериальные, иммунологические и морфологические исследования проведены 378 женщинам. По поводу кистозной болезни обследовано и пролечено 1285 женщин. Из последнего контингента подвергнутые гормональным и морфологическим исследованиям составили 259 пациенток в возрасте от 18 до 59 лет. Указанные контингенты выявлены «активно» во время массового скринингового обследования на ранний рак молочной железы, а также при самостоятельных обращениях в поликлинику Екатеринбургского Городского маммологического центра.

2.1. Характеристики пациенток, обследовавшихся и лечившихся по поводу патологических выделений из сосков молочных желез

Таблица 2

Функционально-anamнестическая характеристика женщин с патологическими выделениями из сосков молочных желез (n=378)

Группы	абс. числа	%
Нерожавшие женщины	64	16,9
Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие	132	34,9
Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие	145	38,4
Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования	37	9,9
Всего:	378	100

Как видно из табл. 2 и рис. 1, наибольшее число среди наблюдавшихся нами женщин с выделениями из сосков молочных желез составили рожавшие женщины в возрасте 35-45 лет (34,9%) и 46-60 лет (38,9).

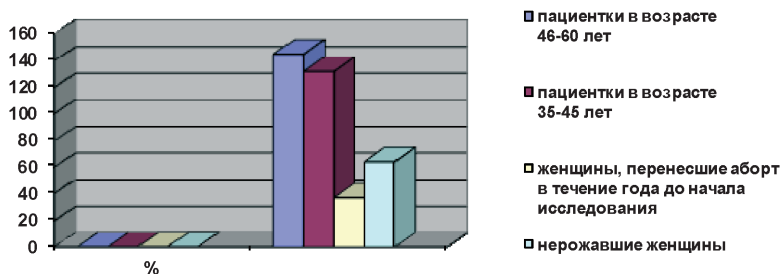


Рис. 1. Функционально-anamнестическая характеристика женщин с патологическими выделениями из сосков молочных желез

Значительно меньше было среди обратившихся женщин после перенесенного аборта (9,9%) и нерожавших (16,9%).

Таблица 3

**Разновидности патологических выделений
из сосков молочных желез**

<i>Группы</i>	<i>Нерожавшие женщины</i>		<i>Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие</i>		<i>Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие</i>		<i>Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования</i>	
<i>Варианты выделений</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>
Молочно-молозивные	11	17,2	15	11,4	22	15,2	11	29,7
Геморрагические	5	7,8	16	12,1	25	17,2	3	8,1
Гноевидные	17	26,6	14	10,6	15	10,3	4	10,8
Серозные	21	32,8	48	36,4	54	37,2	13	35,1
Смешанный вариант	10	15,6	39	29,5	29	20	6	16,2
Всего:	64	100	132	100	145	100	37	100

Как видно из табл. 3, наибольшее число женщин во всех выделенных нами группах составили пациентки с серозными выделениями из сосков молочных желез (32,8% – 37,2%), молочно-молозивные выделения чаще, чем в других группах, встречались у перенесших аборт, гноевидные – у нерожавших, геморрагические – у рожавших и несколько более в возрасте 46-60 лет. Смешанный вариант секрета встречался чаще у рожавших молодых женщин – 29,5%.

2.2. Характеристики пациенток, обследовавшихся и лечившихся по поводу кистозной болезни молочных желез

Среди 259 женщин с кистозными образованиями молочных желез формы кистозной болезни были следующими (рис. 2, табл. 4).

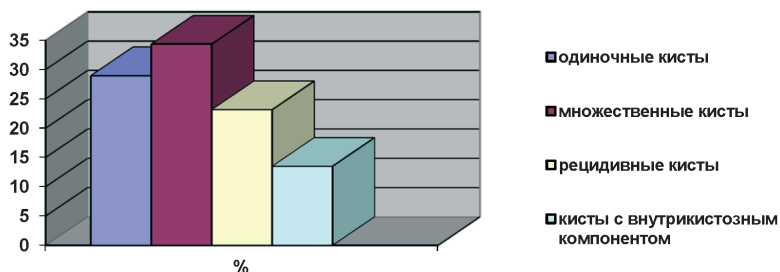


Рис. 2. Распределение женщин по разновидности кистозной болезни молочных желез

Таблица 4

Распределение женщин по разновидности кистозной болезни молочных желез

<i>Разновидности кистозной болезни</i>	<i>Абсолютное число</i>	<i>%</i>
Одиночные кисты	75	28,9
Множественные кисты	89	34,4
Рецидивирующие кисты	60	23,2
Кисты с внутрикистозными образованиями	35	13,5
Всего:	259	100

Как видно из диаграммы и табл. 4, наибольшее число наблюдавшихся нами женщин были с множественными кистами молочных желез – 89 (34,4%).

Возрастной состав женщин с кистозной болезнью был следующим (табл. 5).

Из нее видно, что солитарные кисты наиболее характерны для женщин молодого возраста, 3/4 их пришлось на возраст до 39, а половина – на возраст до 29 лет. Множественные, рецидивирующие и кисты с внутрикистозными образованиями,

напротив, чаще встречались у женщин в возрасте от 40 до 59 лет (71-88%).

У части пациенток с кистозной болезнью молочных желез имелись экстрамаммарные проявления дисгормональных состояний. Наличие и отсутствие их в исследуемом контингенте женщин отмечено нами в следующем соотношении: имели эти проявления 131 (50,6%) больных, а не имели – 128 (49,4%) пациенток.

Таблица 5

Возрастной состав женщин с кистозными образованиями молочных желез

Возраст больных	Солитарные кисты		Множест- венные кисты		Рецидивиру- ющие кисты		Кисты с внутри- кистозным образованием	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 29 лет	38	50,7	6	6,7	7	11,7	0	0
30-39 лет	19	25,3	19	21,3	12	20,0	4	11,4
40-49 лет	15	20,0	36	40,5	26	43,3	19	54,3
50-59 лет	3	4,0	28	31,5	15	25,0	12	34,3
Всего:	75	100	89	100	60	100	35	100

Характер экстрамаммарных проявлений дисгормоноза среди женщин первой группы представлен в таблице 6. Из нее видно, что наибольшее их число составила патология гепато-билиарной системы (25,2%). Далее, в 1,5-1,8 раза отставая по частоте, следуют нарушения менструального цикла и гиперпролактинемия. Далее, в убывающей последовательности, идут: 12,2% – нарушения репродуктивной функции, 11,5% – эндометриоз различной локализации, 11,5% – аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза, у 9,1% была выявлена микроаденома гипофиза.

Как показывает практика, вышеуказанная патология находится в причинно-следственной связи с теми случаями кист молочных желез, которые развились при ее наличии. И лечение этой экстрамаммарной патологии приводит к ликвидации спровоцированных ею кист молочных желез.

Таблица 6

**Частота вариантов экстрамаммарных проявлений дисгормонов
среди больных с кистозными образованиями молочных желез**

<i>Вариант экстрамаммарного проявления дисгормоноза</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>
Патология гепатобилиарной системы	33	25,2
Аутоиммунный тиреоидит с явлениями гипотиреоза	15	11,5
Гиперпролактинемия	19	14,5
Микроаденома гипофиза	12	9,1
Нарушение менструального цикла	21	16,0
Нарушение репродуктивной функции	16	12,2
Эндометриоз	15	11,5
Всего:	131	100

Сложным является выбор лечения кистозной болезни молочных желез, протекающей без экстрамаммарных проявлений дисгормонов. Поэтому в разработку на предмет изучения патогенеза и поиска эффективного лечения нами были выбраны 128 пациенток с кистозной болезнью, которые экстрамаммарных проявлений дисгормонов не имели. То есть предметом углубленного исследования была кистозная болезнь, проявившаяся патологией только в самой молочной железе, как наиболее сложная в маммологической практике.

Исследуемые группы были набраны таким образом, чтобы на различные варианты кистозной болезни пришлось примерно по одинаковому числу пациенток. Структура исследуемой группы представлена в таблицах 7 и 8.

Как видно из таблиц 5 и 8, возрастной состав больных кистозной болезнью с наличием экстрамаммарной дисгормональной патологии и без нее почти не различался. Солитарные кисты в обоих контингентах характерны для женщин более молодого возраста. Множественные кисты и кисты с внутрикистозными пролифератами пришлись главным образом на возраст от 40 до 59 лет.

Таблица 7

Состав контингента больных с кистозной болезнью молочных желез без экстрамаммарных проявлений дисгормонов

<i>Группы больных</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>
Одиночные кисты	31	24,2
Множественные кисты	33	25,8
Рецидивирующие кисты	32	25,0
Кисты с внутрикистозными образованиями	32	25,0
Всего:	128	100

Таблица 8

Состав по возрасту больных с кистозными образованиями молочных желез без экстрамаммарных проявлений дисгормонов

<i>Группы больных</i> <i>Возраст</i>	<i>Солитарные кисты</i>		<i>Множественные кисты</i>		<i>Рецидивирующие кисты</i>		<i>Кисты с внутрикистозным образованием</i>	
	<i>абс. число</i>	<i>%</i>	<i>абс. число</i>	<i>%</i>	<i>абс. число</i>	<i>%</i>	<i>абс. число</i>	<i>%</i>
До 29 лет	14	45,2	3	9,0	1	3,1	0	0
30-39 лет	9	29,0	4	12,1	3	9,4	6	18,8
40-49 лет	5	16,1	11	33,3	16	50,0	14	43,7
50-59 лет	3	9,7	15	45,6	12	37,5	12	37,5
Всего:	31	100	33	100	32	100	32	100

По локализации кистозных образований в молочных железах наблюдалась следующая картина: наиболее часто, в 75%, кисты располагались в верхненаружных и нижненаружных квадрантах, в 13% – в центральной зоне, за соском, в 7% и в 5% – в верхневнутреннем и нижневнутреннем квадрантах соответственно. Односторонние и двусторонние локализации встречались примерно с одинаковой частотой – 48-52% соответственно. При двустороннем поражении кистозные образования, как правило, были множественными.

2.3. Методы обследований больных с синдромом патологической секреции молочных желез

Методы проводившихся обследований пациенток с синдромом патологической секреции молочных желез были следующими:

1. Сбор анамнеза.
2. Физикальное обследование (общий осмотр, осмотр и пальпация желез и зон регионарного лимфооттока).
3. УЗИ молочных желез.
4. Цитологическое исследование мазка-отпечатка отделяемого из сосков, пунктатов кист, перидуктальной и околокистозной ткани молочных желез.
5. Маммография.
6. Дуктография.
7. Бактериологическое и вирусологическое исследование мазка-отпечатка из сосков молочных желез.
8. Гормональное исследование крови и секрета сецернирующих молочных желез.
9. Иммунологическое исследование крови.
10. Осмотр гинеколога и УЗИ малого таза.
11. Субоперационная диагностика – эксцизия очагов пролиферации и дисплазии с гистологическим и иммунно-гистологическим исследованиями.

Для единообразного сбора анамнестических сведений и выяснения состояния органов и систем пациенток с патологическими выделениями из сосков нами была разработана анкета (рис. 3).

Как видно из анкеты, уточнялось наличие эндометриоза, полипов или гиперплазии эндометрия, миомы матки, проявлений заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения функции яичников, патологии щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, поджелудочной железы и других возможных эндокринных расстройств или нарушений гормонального баланса, заболеваний, передающиеся половым путем.

В анамнезе также выяснялось наличие очагов хронической инфекции: кариес, тонзиллит, бронхопневмония, спаечные процессы малого таза, аднекситы.

Ф.И.О.: _____ возраст: _____

адрес: _____ тел.: _____

ДИАГНОЗ: _____

соп. заболевания:

- 1) эндометриоз, полипы или гиперплазия эндометрия _____
- 2) заболевания гепатобилиарной системы _____
- 3) нарушения функции яичников _____
- 4) патология щитовидной железы _____
- 5) заболевания надпочечников _____
- 6) болезни гипофиза _____
- 7) заболевания поджелудочной железы _____
- 8) другие эндокринные расстройства и нарушения
гормонального баланса _____
- 9) очаги хронической инфекции: кариес, тонзиллит, бронхопневмония,
спаечные процессы малого таза, аднекситы, оофориты
(в том числе заболевания, передающиеся половым путем).

Гормональное обл.: _____

Цитологическое обл.: _____

Иммунологическое обл.: _____

УЗИ: _____

1. Привита от ВПЧ (да, нет) _____
2. Стимулировалась лактация (да, нет..., чем _____
3. Длительность лактации _____
4. Был ли лактостаз или мастит, чем и как лечили _____
5. Аборт (в какие сроки, выкидыш, мини-аборт) _____

ЛЕЧЕНИЕ (каким препаратом, сколько курсов и т.д., операция + лечение и т.д.):

_____ 1 год _____ более _____

РЕЗУЛЬТАТ: _____

**Рис. 3. Анкета для сбора анамнестических данных женщин
с выделениями из сосков молочных желез**

Следующими этапами были физикальное, инструментальные и лабораторные исследования.

Последовательность и взаимосвязь проводимых методов обследования отражены в разработанном нами алгоритме (рис. 4).

На физикальном этапе при патологической наружной секреции важна правильная методика обнаружения и получения для исследования выделений из протоков. Мягкими скользящими движениями теплых рук от периферии к ареоле вначале производится эвакуация содержимого из концевых отделов, а затем ссезивающими движениями от краев ареолы к центру соска нетравматично опорожняются центральные, выводные части протоков.



Рис. 4. Алгоритм обследования молочных желез у женщин

При получении выделений производится их цитологическое исследование. При отсутствии в цитограмме явлений пролиферции эпителия всем производится УЗИ или маммография, а в дальнейшем по показаниям осуществляется изучение гормонального статуса, консультация специалиста (гинеколог, эндокринолог, нейрохирург). В случаях выявления в мазке наличия эритроцитов, пролиферирующего эпителия протоков или внутрипротоковой папилломы выполнялась рентгенологическая дуктография с контрастированием.

Дуктография считается безальтернативным методом диагностики новообразований в протоках. Она способна выявить их даже при размерах менее 1 мм. Чувствительность ее составляет 96%. Техника выполнения заключается во введении в секретирующий проток 0,3-1 мл контраста до появления чувства распираания, затем проводится маммография. До выполнения дуктографии обязательным является цитологическое исследование выделений. Противопоказание – наличие воспалительных изменений в отделяемом. Подготовка к дуктографии заключается лишь в том, что женщина не должна пытаться до исследования сама выдавливать содержимое протоков.

На дуктограммах при наружной патологической секреции определяются расширенные протоки, иногда заканчивающиеся кистозными полостями. Внутрипротоковая папиллома проявляется в виде дефекта заполнения. Одиночные папилломы располагаются главным образом в центральном, главном выводящем протоке, множественные – обычно в периферических.

Кистозные образования молочных желез физикально могут быть выявлены не чаще, чем в 52% при их действительном наличии. Рентгенологический метод информативен в этих случаях на 70%. Недостатком его является невозможность дифференцировать кисты с солидными образованиями (Рожкова Н.И., 1993). Маммография, если как метод первичного инструментального обследования выбиралась именно она, осуществлялась по стандартной методике в прямой и боковой проекциях на аппарате маммограф ТУР-240. Маммограммы описывались согласно рентгенологической классификации WOLFE J. (1982).

То есть плотность ткани молочных желез оценивалась по четырем степеням:

N1: протоки не визуализируются, несколько резидуальных фиброзных тяжей, преимущественно жировая ткань.

P1: выраженные протоки (выявляются как линейные или узловые участки высокой плотности), занимающие менее 25% ткани молочной железы.

P2: выраженные протоки, занимающие более 25% паренхимы молочной железы.

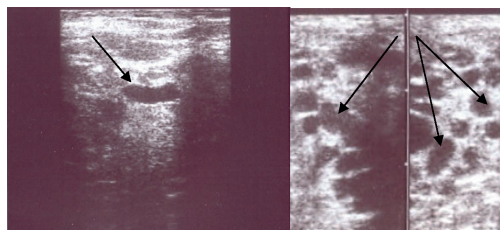
Ду: диффузный рисунок ткани молочной железы высокой плотности, затруднена дифференцировка между протоками и жировой тканью.

Маммография повсеместно является стандартным первичным инструментальным методом исследования молочных желез. Но в г. Екатеринбурге уже на протяжении трех десятилетий скрининговым методом является УЗИ, так как оно позволяет кроме рака выявлять и идентифицировать различные варианты мастопатий. Использование этого метода у больных с патологическими выделениями из сосков при «спокойной», негеморрагической цитологии, как показывает практика, позволяет не производить дуктографий.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате SSD-630 ALOKA (Япония), с использованием секторного механического датчика с акустической задержкой и рабочей частотой 7,5 МГц, при которой обеспечивается высокое разрешение и достаточная для данного органа глубина зондирования. Исследование молочных желез производилось контактным методом с использованием аппаратуры сканирования в реальном масштабе времени. При этом датчик ультразвукового аппарата после нанесения акустического геля перемещался по коже молочной железы в непосредственном с ней контакте. Регистрацию эхограмм осуществляли с помощью поляроидного аппарата. Метод ультразвукового исследования молочных желез не требует предварительной подготовки и не имеет противопоказаний.

Сонограмма протока зависит от размера, толщины стенки и характера его содержимого. Эхографически протоки представляют собой анэхогенные или гипоехогенные образования с четкими границами, симметричными латеральными тенями, выраженным дорзальным усилением на фоне инфильтрированных тканей собственной паренхимы.

Расширенный проток молочной железы имеет характерную эхографическую картину, в виде темного образования овоидной формы с усилением акустического сигнала позади («светлая дорожка»), имеющего четкие внутренние и наружные контуры, если содержимое протоков прозрачное.



А

Б

Рис. 5. Сонограмма: а) дилатация протоков, б) дуктэктазия сосковой зоны

УЗИ лучше маммографии позволяет дифференцировать секреторные болезни желез с хроническими воспалительными их процессами.

Для перидуктальных маститов характерны узкие деформированные анэхогенные, гипоэхогенные тяжи с гиперэхогенными стенками, которые расположены под или вокруг ареолы на фоне размытой структуры окружающих тканей и радиально сходятся к соску, что напоминает «обгоревшее дерево».

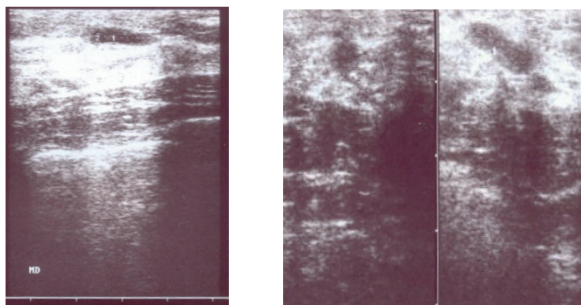


Рис. 6. Сонограмма.

Хронический перидуктальный мастит с фиброзом стромы

При плазмоцитарном мастите сонографически выявляются образования неравномерной плотности с кистовидно расширенными полостями, нередко эти полости имеют вид конусов, вершиной направленных к соску. Могут быть видны кальцификаты неправильной формы.

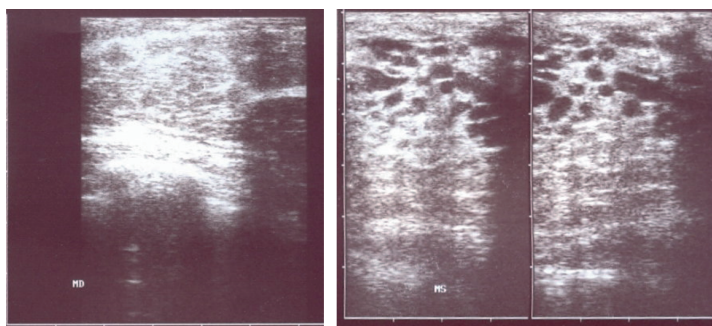


Рис. 7. Сонограмма. Плазмоцитарный мастит

При гнойных галактофоритах эхографически выявляется дилатация (более 4 мм) терминальных протоков и наличие в их просвете неоднородной флотирующей взвеси.

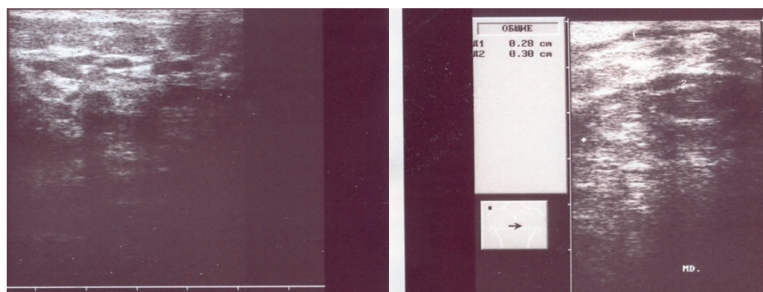


Рис. 8. Сонограмма. Галактофорит

Наибольшие трудности представляла дифференциальная диагностика этим методом пристеночных образований в протоках, среди которых встречались внутрипротоковые папилломы,

осадочные бесструктурные массы и пристеночные эпителиальные разрастания. Они представлялись на сонограммах в виде неподвижного светлого участка на темном фоне протока, расположенного на одной из ее стенок, если это цистаденопапиллома, и подвижного, если это осадочные бесструктурные массы.

Чувствительность и специфичность УЗИ при кистозной болезни молочных желез в настоящее время составляет 87-98% (Кира Е.Ф., 1999).

Киста молочной железы имеет характерную эхографическую картину, в виде темного образования овоидной или округлой формы с усилением акустического сигнала позади («светлая дорожка»), имеющего четкие внутренние и наружные контуры, если содержимое кисты прозрачное. Сонограмма кисты зависит от размера, толщины ее стенки и характера содержимого кистозной полости (рис. 9).

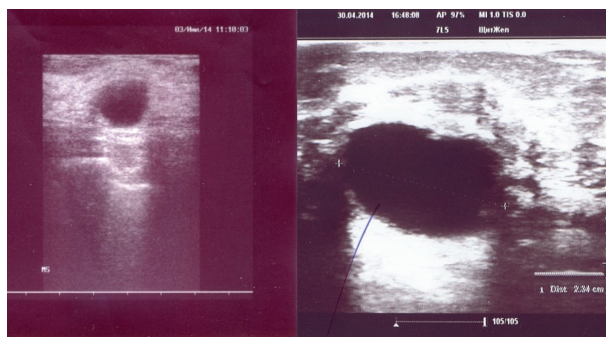


Рис. 9. Сонограмма. Одиночная (солитарная) киста

Наибольшие трудности представляла дифференциальная диагностика этим методом пристеночных внутрикистозных образований, среди которых встречались цистаденопапилломы, цистаденокарциномы, осадочные бесструктурные массы и пристеночные эпителиальные разрастания.

Они представлялись на сонограмме в виде неподвижного светлого участка на темном фоне кисты, расположенного на одной из ее стенок, если это цистаденопапиллома или цистаденокарцинома, и подвижного, если это осадочные бесструктурные

массы или часть организовавшейся внутрикистозной гематомы (рис. 10).



Рис. 10. Сонограмма. Внутрикистозное образование

Воспаление или геморрагическое содержимое полости кисты представлялось в виде появления светлых эхоотражений на темном фоне, создающих структурный рисунок (рис. 11).

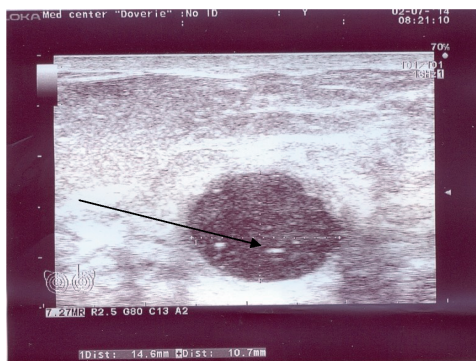


Рис. 11. Сонограмма. Воспаление полости кисты («глыбки» гноя)

Многокамерность кист определялась по визуализации кистозных полостей, с частично или полностью разделяющими их перегородками (рис. 12).

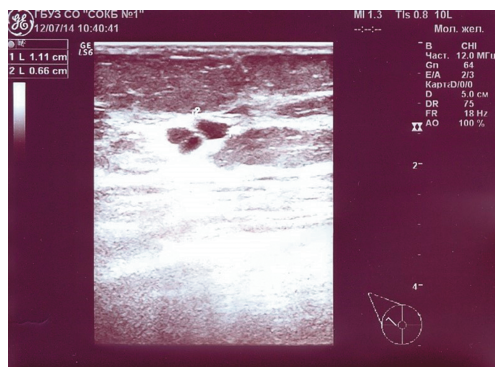


Рис. 12. Сонограмма. Многокамерная киста

Сонографическая картина множественных кист характеризуется наличием вышеописанных образований, содержащихся в молочных железах в количестве двух и более, расположенных близко одна к другой, кучно или диссоциированно по всей железе, одинаковых или различных размеров (рис. 13).

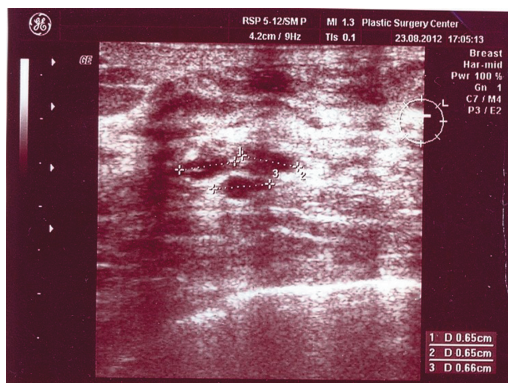


Рис. 13. Сонограмма. Поликистоз молочной железы

Пневмоцистография проводилась по стандартной методике. После пункции кисты и эвакуации ее содержимого в опорожненную полость вводили воздух обычно в объеме, несколько

превышающем количество удаленной жидкости с последующим проведением рентгенографии.

Для выявления патологии со стороны малого таза проводилось ультразвуковое исследование по стандартной методике с использованием трансвагинального датчика.

Пролиферация и диспластические процессы в эпителии протоков и в полости кист устанавливались с помощью цитологии их содержимого. Взятие содержимого протоков при правильной технике выполнения позволяет получить его и из центральных (выводных), и из глубоко расположенных в толще молочной железы периферических, в достаточных количествах. Эвакуированное содержимое было предметом для цитологического и гормонального исследований.

Для цитологического анализа содержимого кист проводили эксфолиативное исследование осадка центрифугата полученной из них жидкости в режиме работы центрифуги 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут.

Приготовление цитологических препаратов из содержимого кист, выделений из сосков и гистологических из биоптатов ткани молочных желез проводили по стандартным методикам. Их исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении ГKB № 40. Осуществлялись они световой микроскопией с увеличением в 10-40-90 раз.

Иммуногистохимические исследования морфологического материала проводились в лаборатории медицинских клеточных технологий ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава». Иммуногистохимический анализ рецепторов стероидных гормонов производился на парафиновых срезах с фиксацией материала в забуференном формалине не более 24 часов. Использовались антитела и реактивы фирм NOVOCASTRA и DACO (первичные и вторичные антитела, блокирующая сыворотка, АВС-реагент и хромогранин). В лаборатории ГУЗ СООД используется АВС-метод (авидин-биотин-пероксидазный комплекс). Для полуколичественной оценки окраски рецепторов учитывалась пропорция позитивных клеток и интенсивность реакции по формуле: $(H=3x \text{ на процент интенсивно окрашенных ядер} + 2x \text{ на процент умеренно окрашенных ядер} + 1x \text{ на процент слабо пози-})$

тивных клеток). Если для эстрогеновых рецепторов значение H было равно 20, то опухоль признавалась эстроген-рецептор положительной. Для прогестероновых рецепторов показатель H , в случае прогестерон-рецептор положительной опухоли, должен быть 5 и более.

Для изучения бактериологического состава протокового отделяемого сбор материала осуществляли после обработки сосков молочной железы 75% этиловым спиртом. Из полученных образцов биологического материала проводили посевы на плотные питательные среды (5% кровяной агар, молочно-желточно солевой агар, среда Эндо), а также на жидкие среды накопления (среда для контроля стерильности, сахарный бульон). Общепринятыми микробиологическими методами осуществляли выделение чистых культур бактерий, их родовую и видовую идентификацию.

Содержание гормонов в плазме крови, в жидкости кист и в выделениях из сосков молочных желез определялось иммунофлуоресцентным методом с использованием стандартных диагностических наборов «АМЕРЛАЙТ» и на аппарате MULTISCANLABSISTEM (Финляндия) по стандартным наборам реактивов DPG (Германия). Исследовалось содержание следующих гормонов: прогестерона, эстрадиола, кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона, свободного тироксина, плацентарного лактогена, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Кровь для исследования и содержимое протоков молочных желез забирались утром натощак. Гормональное исследование содержимого протоков молочных желез проводилось только при отсутствии воспаления или нагноения в протоках и при условии, что в течение последних 6 месяцев женщина не получала гормонального лечения. Полученные результаты содержания гормонов в серозных выделениях из протоков и в содержимом кист молочных желез сопоставлялись с содержанием их в крови, а также с цитологической картиной мазков из протоков и кист (наличие пролиферации эпителия и дисплазии, степень их выраженности).

Тесты иммунологического исследования включали в себя оценку клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Фенотипическая характеристика лимфоцитов (CD3, CD4, CD8,

CD16, CD19) проводилась с использованием моноклональных антител и проточного цитофлуориметра фирмы «Becton-Dickinson» (США). Определение концентрации иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM проводили методом радикальной иммунодиффузии по Манчини. Активность фагоцитоза лейкоцитов, спонтанную и после стимуляции пирогеналом (НСТ-тест) исследовали по методу В. Park.

Функционирование системы интерферона (ИФН) оценивали, исследуя основные показатели интерферонового статуса в пробах периферической крови.

2.4. Методы лечения больных с патологическими серозными выделениями из протоков молочных желез

Случаи, не осложненные воспалительным ответом на имеющуюся в них инфекцию, изучены у 168 больных. В 72 случаях, когда их причиной являлся плацентарный лактоген, связанный с наличием пролиферативных процессов в эндо- и миометрии, у 12 больных лечение заключалось в только оперативном их удалении, у 11 – с добавлением гестагенотерапии, у 12 – с добавлением агонистов гонадолиберина, у 8 – ингибиторов пролиферации (индинол форто). Только лекарственное лечение проведено 29 больным: агонистами гонадолиберина – 6, гестагенами – 5, лидазой с глюкокортикоидами местно – 5, комплексом лидазы с глюкокортикоидами местно и гестагенами внутрь – 6, лидазой с глюкокортикоидами и ингибиторами пролиферации – 7.

В 96 случаях патологической серозной секреции, протекавшей без патологии гениталий, лечение проведено: индинолом форто – 17 больным, агонистами гонадолиберина – 7, гестагенами – 15, лидазой с гидрокортизоном местно – 24, комплексом лидазы с гидрокортизоном местно + прогестины внутрь – 15, лидазой с гидрокортизоном + индинол форто – 20.

Лечение патологической серозной секреции, осложненной воспалительным ответом на наличие в секрете инфекции, изучено у 64 больных. Из них получали антибактериальную терапию (цифран) 15, с добавлением к ней лидазы и гидрокортизона местно – 24, антибактериальную терапию + индинол форто – 25.

Лечение патологических кровянистых выделений с наличием пристеночных образований в протоках проведено 99 больным: 63 – чисто оперативное, 36 – с добавлением индинола форто.

Широкое использование нами препарата Индинол форто было обусловлено его многообразными положительными воздействиями на эпителий протоков, тормозящими злокачественную его трансформацию (препятствие образованию из эстрогена агрессивного метаболита 16 α гидроксиэстрогена, подавление пролиферации, включение апоптоза, увеличение синтеза белка-супрессора BRCA-1).

Оценка результатов лечения осуществлялась следующими методами:

1. Физикальный метод – оценка динамики выделений из сосков молочных желез.
2. УЗИ молочных желез для определения изменений состояния протоковой системы.
3. Цитологическое и бактериологическое исследование при изменении характера протокового отделяемого молочных желез.
4. Дуктография при появлении пролиферативных процессов в отделяемом из протоков молочных желез при цитологическом исследовании.
5. Контрольное исследование гормонального статуса при исходно выявленных изменениях.

2.5. Лечение кистозной болезни молочных желез

Лечение (645 женщин) с кистозной болезнью осуществлялось следующим образом:

- Пункционная эвакуация содержимого кист под контролем УЗИ – 148 больных;
- Корректирующая гормональная терапия – 164;
- Пара- и интракистозное введение глюкокортикоидов – 167;
- Оперативное лечение – 166 больных.

Вид лечения определялся в зависимости от разновидности кистозной болезни, выраженности фиброзных изменений в ткани молочной железы, степени пролиферации (дисплазии) эпителия стенки кистозного образования, уровня гормональных изменений в крови и кистозном содержимом.

Группу сравнения (контрольную) мы подобрали тоже из 640 женщин, которым лечение по различным причинам не проводилось, осуществлялся только мониторинг. Состав их по возрасту и разновидностям вариантов кистозной болезни был практически одинаков.

Пункционная эвакуация содержимого кист производилась с применением одноразового стерильного шприца, объемом 5-10 мл с иглой для внутримышечных инъекций. Аспирация продолжалась до полного удаления кистозной жидкости, под контролем УЗИ. Критерием эффективности эвакуации содержимого являлся оставшийся на месте кистозного образования след в виде тонкой полоски, образованной спавшимися стенками кисты.

Общее гормональное лечение проводилось женщинам, имеющим множественные кисты молочных желез, препаратом «Овестин», содержащим эстриол, конкурент эстрадиолу в плане блокады эстрогенных рецепторов. Препарат назначался в дозе 2 мг в сутки в течение 3 или 6 месяцев в зависимости от клинического эффекта по данным УЗИ, с последующим назначением поддерживающей терапии в дозе 1 мг в сутки в течение 3 или 6 месяцев также в зависимости от лечебного эффекта.

Местное гормональное лечение проводилось больным с рецидивирующими кистами и заключалось в около- и внутрикистозном введении глюкокортикоидов. Под контролем УЗИ проводилось удаление кистозного содержимого, затем игла не удалялась и через нее вводился раствор преднизолона в полость кисты и в околокистозную ткань. Доза препарата составляла 30 мг на введение. В случаях, осложненных массивным фиброзом стенок, доза повышалась до 60 мг. При этом 1/20 часть дозы вводилась в полость кисты, а 1/80 часть – в околокистозные ткани.

Хирургическое лечение проводилось при выявлении внутрикистозного образования или при обнаружении дисплазии эпителия по результатам цитологического исследования. Кроме того, показания к операции возникали в случаях, когда фиброзный процесс при рецидивирующих кистах затруднял дифференциальную диагностику с раком молочной железы. Хирургическое лечение проводилось в объеме секторного иссечения участка молочной железы с кистозным образованием. Для определения достаточности объема операции и исключения начального рака производи-

лось интраоперационное срочное гистологическое исследование удаленной ткани. Вопрос о дальнейшей тактике ведения больной решался на основании планового гистологического анализа, в котором определялась степень выраженности пролиферативных процессов или степень злокачественности образования.

Для укорочения периода регенерации ткани молочной железы и исключения появления застойных очагов пролиферации в зоне оперативного вмешательства секторные резекции мы производили в сберегательном объеме (С.М. Демидов, 2000) с наложением герметичного компрессионного шва (С.А. Берзин, 1993).

Оценка эффекта от проводимого лечения кистозной болезни молочных желез осуществлялась по динамике тестов, которыми это состояние было установлено. Это были: клиническое и ультразвуковое исследования, маммография, при необходимости проводилась пункция под контролем УЗИ с цитологическим исследованием.

За «положительную динамику» принимались следующие изменения:

1. По УЗИ – отсутствие рецидивов кистозных образований.
2. По морфологическому исследованию – признаки уменьшения или подавления пролиферации и дисплазии эпителия в зоне бывшей кисты или фоновой ткани молочных желез.

Если хотя бы один из двух показателей не изменялся, то результат оценивался как «без эффекта».

«Отрицательным эффектом лечения» считалась ситуация, когда имели место рецидивы кист и (или) нарастание признаков дисплазии эпителия.

Обработка статистических данных, полученных в ходе исследований, производилась с помощью программы STATISTICA 6.0, MedCalc Version 7.4.2.0. и Microsoft Excel 7.0. В рамках этой программы были составлены электронные табл. с промежуточными и общими итогами. Были выполнены процедуры консолидации данных по одной и нескольким категориям. Сводные табл. формировались на основе обобщения однородных табличных данных с их группировкой по уровням структуры. Для сравнения различных параметров в группах применяли непарный t-тест Стьюдента. При значениях $p < 0,05$ результаты считали достоверными.

РАЗНОВИДНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ВЫДЕЛЕНИЙ ИЗ СОСКОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, ИХ ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РИСК ВНУТРИПРОТОВОКОВОГО РАКА

3.1. Макроскопический вид и клеточный состав выделений из сосков молочных желез

Изучение патогенеза патологических выделений из сосков молочных желез мы решили начать с оценки их внешнего вида, то есть цвета и консистенции, и сопоставления его с микроскопической картиной. Макроскопические сопоставления цвета и консистенции протокового секрета молочных желез представлены в табл. 9.

Как видно из табл. 9, сочетания вида, цвета и консистенции выделений из сосков многообразны. Но, несмотря на многообразие их макроскопических характеристик по преимущественным проявлениям, их можно соединить в отдельные варианты.

- Жидкие, густые белые – *молочно-молозивные*.
- Жидкие прозрачные, желтые, янтарные – *серозные*.
- Мутные серо-зеленые – *гноевидные*.
- Жидкие розовые, красные, коричневые и черные – *геморрагические*.
- Замаскоподобные, густые – *творожистые*.

У части пациенток макроскопический характер выделений был неоднocomпонентным, т.е. смешанным, поэтому мы разделили пациенток с такими выделениями на указанные группы по преобладающему компоненту.

Таблица 9

Макроскопическая картина секрета протоков молочных желез

Цвет	Консистенция протокового отделяемого			
	Жидкие	Слизеподобные	Замаскоподобные	Творожистые
Бесцветные	+++	+++	—	—
Белые	+++	++	++	+++
Желтые	+++	++	+	++
Янтарные	+++	++	—	—
Розовые	+++	+	—	—
Красные	+++	+	—	—
Серые	+	+++	+++	+++
Зеленые	—	+++	+++	++
Коричневые	+++	+++	++	—
Бурые	+++	+++	++	+
Черные	+++	+++	++	—

«+++» – сочетание более 80%, «++» – сочетание 40-60%, «+» – сочетание менее 40%,

«-» – практически не встречается.

Число и удельный вес перечисленных вариантов у женщин, обращавшихся к нам по поводу патологических выделений, были следующими:

- молочно-молозивные – 87 (23,0%);
- гнойные – 65 (17,2%);
- геморрагические – 34 (9,0%);
- творожистые – 20 (5,3%);
- серозные – 172 (45,5%).

Вначале мы решили исследовать в указанных вариантах выделений цитологическую картину. Это исследование мы произвели у 72 женщин.

В табл. 10 показана частота различных клеток и других микроскопических образований при выделенных макроскопических вариантах патологической секреции.

Таблица 10

Клеточный состав содержимого протоков молочных желез

Морфологическая картина протокового содержимого	Характер протокового содержимого									
	Молочно-молозивные		Серозные		Гноевидные		Геморрагические		Творожистые	
	А/ч	%	А/ч	%	А/ч	%	А/ч	%	А/ч	%
Папиллярные структуры					12	70,6	10	71,4		
Пролиферация эпителия			3	20	10	58,8	12	85,7		
Молозивные тельца	16	100	6	40	1	5,9	4	28,6	3	33,3
Апокриновый эпителий	12	75	6	40	1	5,9			3	33,3
Бесструктурные массы			10	66,7	5	29,4			5	50,0
Лимфоидные элементы			2	13,3	5	29,4	3	21,4	5	50,0
Атипичные клетки					2	11,8	2	14,3		
Плоский эпителий			5	30	3	17,6	10	71,4	3	33,3
Лейкоциты					17	100	1	7,2	3	33,3
Эритроциты			4	26,6	5	29,4	14	100		
Макрофаги					11	64,7	2	14,3	4	40,0
Плазматические клетки			4	26,6	11	64,7	2	14,3	4	40,0
Некротические массы					9	52,9			8	80,0
Число случаев	16		15		17		14		10	

Многообразие морфологической картины при выделенных макроскопических вариантах секрета делает трудной однозначную оценку состояния протокового эпителия. Однако по преобладающим элементам все же удалось выделить характерные для того или иного варианта типичные морфологические проявления.

Как видно из представленной таблицы, для молочно-молозивных выделений из сосков цитологическая картина представлена исключительно молозивными тельцами и апокриновым эпителием.

Серозные выделения, при макроскопической прозрачности, содержат в 40% случаев псевдомолозивные тельца, клетки апокринового эпителия, в 1/4 части – выщелоченные эритроциты, в 2/3 случаев – бесструктурные массы без клеточных элементов, а в 20% – пролиферирующий эпителий.

Для гноевидных выделений типичны клетки воспаления: лейкоциты во всех случаях, макрофаги, плазматические клетки в 2/3, лимфоидные элементы различной степени зрелости и часто бесструктурные и некротические массы. Но в 59% на фоне воспалительных явлений обнаруживались пролиферирующий эпителий протоков, а в 70% – папиллярные структуры и почти в 12% – атипичные клетки.

Цитологическая картина кровянистых выделений представляется во всех случаях эритроцитами, в 71% – папиллярными структурами и более чем в 4/5 пролиферацией эпителия различной степени зрелости до дисплазии, в 14,3% – атипии. Клеток воспаления мало (7-14%).

При творожистом содержимом протоков цитологический анализ представлен в 4/5 случаев некротическими массами, в половине – бесструктурными массами. Клетки воспаления, молозивные тельца, апокриновый эпителий встречаются в 30-50%. На этом фоне атипичные клетки если и обнаруживаются, то очень редко.

3.2. Бактериальный состав выделений из сосков молочных желез

Наличие клеток воспаления при почти всех вариантах выделений из сосков молочных желез ставит вопрос о наличии в них инфекции. Для выявления ее роли в этиопатогенезе, характере патологических выделений и ее связи с пролиферативными процессами в протоках мы решили изучить виды и частоту ее находок в патологическом секрете желез 86 женщин.

Произведенные нами посевы различного характера выделений из сосков молочных желез на питательные среды и идентификация проросшей флоры показали следующее (табл. 11).

Бактериальная флора в секрете протоков молочных желез выявлена почти у 88% женщин. Лишь в 12% ее в содержимом протоков не обнаружено. При этом, как видно из таблицы, бактериальный состав достаточно разнообразен. Как исключительный случай, выявлен даже вирус папилломы человека, что составило 1,4%. Наиболее часто, в 62,5% случаев, обнаруживалась стафилококковая микрофлора, попавшая в протоки как

Таблица 11

Бактериальный состав выделений из сосков молочных желез

Микрофлора	Характер протокового отделяемого								Геморрагические	
	Молозивные		Гноевидные		Творожистые		Серозные			
	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Стрептококки S.haemolyticus	0	0	1	3,5	0	0	1	7,1		
Стафилококки: S.aureus, S.epidermidis, S.haemolyticus, S.saprophytikus	3	37,5	22	66,6	13	65,0	7	49,7	1	7,1
Вирус папилломы человека	0	0	0	0	0	0	1	7.1		
Кишечная флора: Enterococcus faecalis, Enterococcus durans, E.coli	1	12,5	2	6,6	2	10,0	1	7,1		
Смешанная флора: S.epidermidis и E.durans. S. epidermidis и E.faecalis. Acinetobacter baumanii и E.coli	1	12,5	1	3,3	2	10,0	1	7,1		
Кандидоз	0	0	2	6,6	2	10,0	0	0		
Бактерий не обнаружено	3	37,5	2	6,6	1	5,0	3	21,3	12	85,8
Всего:	8	100	30	100	20	100	14	100	14	100

с кожи (*S.epidermidis*), так и из внутренних органов (*S.aureus*) из длительно существующих очагов хронической инфекции. Как правило, это очаги, располагающиеся в ротовой полости (кариес, пародонтит), ЛОР-органах (риниты, гаймориты, синуситы, тонзиллиты), в мочеполовой системе (циститы, аднекситы, эндометриты) и т.д. На втором месте, по частоте обнаружений (8,4%), была кишечная флора, далее, в убывающей последовательности, находили кандидоз (5%) и стрептококковую микрофлору (2,8%).

Различные варианты патологических выделений по частоте и видам обнаруженной в них бактериальной флоры существенно различались. Самыми редкими (7,1%) были находки бактериальной инфекции протоков при геморрагических выделениях, а самыми частыми – в гнойных и творожистых (2/3 случаев). Являлись они, очевидно, следствием попадания инфекции с кожи, так как наиболее частым штаммом (30 из 45) являлся *S.epidermidis*). Более чем в половине случаев бактериальная флора высевалась и из молочных выделений. В 1/3 она являлась стафилококковой, а в 12,5% – кишечной. Но удивительным для нас оказалось обнаружение различного характера флоры в 78,7% прозрачных серозных выделений. Причем половина ее относилась к разновидностям стафилококков. В серозных же выделениях был обнаружен в единственном случае вирус папилломы человека.

3.3. Обсуждение

Первым вопросом, на который мы хотели получить ответ, – это степень риска рака при различном характере патологической секреции молочных желез. Как известно, раку предшествуют пролиферативные процессы в эпителии протоков. Они всего более выраженными оказались при кровянистых и гнойных выделениях. В этих случаях пролиферация эпителия была настолько активной, что в 70% приводила к образованию внутрипротоковых папиллом, а в 10-12% – к появлению атипичных клеток. Поэтому риск рака при кровянистых и гнойных выделениях мы считаем высоким.

При серозных выделениях пролиферирующий эпителий встретился только в 20% случаев. При этом в мазках не было ни папиллярных структур, ни атипичных клеток. Риск рака при них можно считать умеренным или даже низким.

При молочных-молочных и творожистых выделениях признаков пролиферации не отмечено вообще. Поэтому можно считать, что риска рака при них нет.

Сопоставление клеточного и бактериального состава различных вариантов патологических выделений из сосков молочных желез на предмет возможной этиопатогенетической

их связи и влияния на пролиферативные процессы эпителия протоков показало следующее.

На первый взгляд, эта связь как будто существует. Присутствие в гноевидных выделениях в 93,3% случаев различной бактериальной флоры, вероятно, обуславливает в них в 100% наличие лейкоцитов, в 2/3 – макрофагов и плазматических клеток, в половине случаев – некротических масс, в 1/3 – лимфоидных элементов. Это может навести на подозрения об обусловленности именно инфекцией высокой частоты находок в этих случаях пролиферации эпителия (58,8%) и папиллярных структур (70,6%). Но при таком же бактериальном составе творожистых выделений в них не встретились ни папиллярные структуры, ни пролиферирующие клетки эпителия, и даже элементы воспаления оказались выраженными лишь умеренно (лимфоидные элементы в 1/2 случаев). А при кровянистых выделениях при наличии в них в 85,7% пролиферирующего эпителия протоков и в 71,4% папиллярных структур бактериальной флоры практически нет и крайне мало элементов воспаления. В молозивных выделениях – тоже, несмотря на обнаружение в 2/3 случаев бактериальной флоры – не найдено ни клеток воспаления, ни признаков пролиферативных процессов в эпителии.

Следовательно, бактериальная флора патологических выделений из сосков молочных желез в этиопатогенезе большинства их вариантов, кроме гноевидных, не является главным фактором. Вероятно, ответ на нее определяет вид этих выделений. Так в молочно-молозивных выделениях воспалительного ответа на имеющуюся в них бактериальную флору не прослеживается. Появление умеренного ответа на нее приводит к иному характеру выделений – творожистому (по микроскопической картине эти две разновидности близки). Появление выраженного воспалительного ответа на бактериальную флору в серозном секрете переводит его в гноевидный. И такой характер ответа способствует появлению в эпителии протоков пролиферативных процессов и образованию папиллярных структур, с которыми связан риск развития рака. Но пролиферативные процессы в эпителии протоков и папиллярные образования могут образовываться и при отсутствии

инфекции, что видно из клеточного и бактериального состава кровянистых выделений.

Доля пациенток с молочно-молозивными и творожистыми выделениями из сосков среди всех, страдающих патологической секрецией молочных желез, составляет 23,0 и 5,3% соответственно. Патогенез их в настоящее время изучен. Обусловлено их появление наличием в крови повышенного содержания пролактина. Разработано и их лечение. Это прием ингибиторов пролактина (бромэргокриптин, достинекс, растительные препараты: циклодинон, мастодинон). Они их успешно подавляют. Судя по клеточному составу этих выделений, а также исходя из данных литературы (Дружков Б.К., 2005) и из собственного практического опыта, как уже говорилось, можно заключить, что риска рака при них нет.

ГЛАВА IV

СЕРОЗНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ СОСКОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Среди всех вариантов патологических выделений из сосков молочных желез наиболее частыми являются серозные. Они составляют среди всех 45,5%. Как уже говорилось, риск внутри-протокового рака при них является умеренным или даже низким. Частота пролиферативных процессов в эпителии протоков составляет 20%, но при этом нет ни папиллярных структур, ни атипичных клеток. Но поскольку нельзя сказать, что риска рака при серозных выделениях из сосков нет совсем, а в литературе есть сведения о случаях, когда рак при их наличии уже имелся (Ли Л.А., Мартынюк В.В., 2007) и у женщин они вызывают и дискомфорт, и тревогу, они требуют их изучения. Их патогенез в настоящее время не ясен. В литературе есть мнения, что многие другие варианты патологических выделений из протоков молочных желез начинаются с серозных (Дружков Б.К., 2005). Поэтому начать детальное изучение различных вариантов патологической секреции молочных желез мы решили именно с них.

Как уже говорилось, серозные выделения из сосков являются самым частым вариантом патологической секреции молочных желез (45,5%). Этот показатель характеризует истинную частоту обильных или умеренных, но спонтанных истечений серозного секрета, проявляющихся следами на белье или появлением при легком сжатии ареолы или соска. Они, как указывалось в предыдущих разделах, прозрачны на вид, хотя в 78,7% случаев содержат бактериальную флору, в значительном проценте эпителиальные клетки в том числе пролиферирующие, и эритроциты.

4.1. Клинические особенности молочных желез с серозными выделениями из сосков

Поиск клинических особенностей молочных желез с серозными выделениями мы начали со сравнения их маммографической структуры со структурой нормальных желез. Для этого в двух разновозрастных группах женщин с наличием серозных выделений и без них мы сопоставили частоту различных вариантов структур по Wolfe.

Таблица 12

Маммографическая структура молочных желез с наличием и без серозных выделений

Возрастные группы	Выраженный железистый компонент Wolfe P2		Умеренно выраженный железистый компонент Wolfe P2-P-1		Слабо выраженный железистый компонент Wolfe P1		Жировая инволюция Wolfe N1		Всего	
	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
До 45 лет с выделениями	35	46,0	32	42,0	9	11,8	0	0	76	100
До 45 лет без выделений	21	38,9	25	46,3	8	14,8	0	0	54	100
После 46 лет с выделениями	0	0	10	21,7	20	43,5	16	34,8	46	100
После 46 лет без выделений	9	10,2	15	17,0	22	25,0	22	25,0	88	100
Всего с выделениями	35	28,7	42	34,4	29	23,8	16	13,1	122	100
Всего без выделений	30	24,6	40	37,8	30	24,6	22	18,0	122	100

Из табл. 12 видно, что маммографическая структура желез у женщин с наличием серозных выделений из сосков и без них, то есть нормальных, была практически одинаковой, зависящей от возрастного гормонального статуса. В возрастной группе старше 45 лет у женщин с наличием серозных выделений структура была даже более «спокойной», т.е. с меньшей выраженностью железистого компонента, чем у женщин с железами

без выделений из сосков. Поэтому далее мы решили изучить факторы, которые могли оказывать влияние на состояние протоков молочных желез.

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. Савельева, И.Б. Манухина, 2009).

Мы же решили изучить предшествующие появлению серозных выделений из сосков состояния или заболевания молочных желез, влияющие на состояние их протоков, более детально. И для этого разработали анкеты 136 пациенток. У 122 при детальном распросе такие заболевания и состояния, перенесенные в прошлом, были установлены. Их мы проанализировали, разделив пациенток на четыре группы в зависимости от возраста и генеративного статуса (табл. 13).

Таблица 13

**Перенесенная в прошлом патология молочных желез
у женщин с серозными выделениями из сосков**

<i>Виды заболеваний и состояний желез</i>	<i>Нерожавшие женщины</i>		<i>Пациентки в возрасте 35-45 лет, рожавшие</i>		<i>Пациентки в возрасте 46-60 лет, рожавшие</i>		<i>Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования</i>	
	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>	<i>абс. числа</i>	<i>%</i>
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

Разработка полученных от больных сведений показала, что среди женщин репродуктивного возраста, рожавших, наибольший удельный вес из перенесенной патологии имели лактационный мастит и лактостаз. Последний чаще отмечался в анамнезе у рожавших, находящихся в пострепродуктивном возрасте. Но наиболее частой перенесенной 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 перенесенных в прошлом травм желез у нерожавших и перенесших аборт, связанных, как правило, с разрезами при гнойных маститах.

4.2. Степень бактериальной инфицированности серозных выделений

Выявленная в анамнезах наших пациенток высокая частота перенесенных в прошлом воспалительных процессов побудила нас изучить титры бактериальной инфекции в их серозных выделениях (табл. 14). Их мы оценивали по количеству колоний микробов, выросших на питательной среде тампона.

Таблица 14

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

Как видно из табл. 14, 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.

4.3. Анализ содержания гормонов в сыворотке крови и в жидкости протоков при серозных выделениях из сосков молочных желез

Как известно, эпителий протоков, как и долек молочных желез, является мишенью многих гормонов. Поэтому у женщин с серозными выделениями из сосков мы решили изучить содержание различных гормонов в крови и в самом секрете молочных желез.

В литературе есть сведения о накоплении и задержке в ткани молочных желез прогестерона (J.De Boever, 2011). В жидкости из протоков молочной железы наличие прогестерона изучал Rose David P. (1986). Ему удалось его не только обнаружить, но и показать, что содержание этого гормона в протоковой жидкости выше, чем в сыворотке крови. Мы же решили изучить и сопоставить при этой патологии содержание в крови и протоковой жидкости не только прогестерона (ПРГ), но и других гормонов, известных прямым или опосредованным влиянием на молочную железу, то есть тиреотропного (ТТГ), пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), эстрадиола (Е2), тестостерона (ТЕСТ) и кортизола (КОРТ).

Для этого была выбрана группа из 62 женщин в возрасте от 35 до 60 лет, обратившихся с жалобами на серозные выделения из сосков молочных желез, после длительного безуспешного лечения различными препаратами. Этим лечением было гомеопатическое, симптоматическое, блокаторами дофаминовых рецепторов, гестагенами, ретромаммарными блокадами, лаважем протоков и т.д, но результат при этом достигнут не был.

Пациентки вначале проходили физикальные и лабораторные обследования для исключения беременности, затем для исключения внутрипротоковых папиллом, галактофорита, протокового рака и подвергались маммографии, УЗИ, при необходимости – прицельной пункции. Для гормональных исследований бралась периферическая кровь из локтевой вены по стандартной методике и сцеживалось протоковое содержимое.

Гормональные исследования проводились с использованием стандартных наборов реактивов системы «Амерлайт», в условиях лицензированного диагностического центра лабораторной

диагностики и на аппарате MULTISCANLABSISTEM (Финляндия) по стандартным наборам реактивов DPG (Германия). Оценка содержания гормонов производилась сопоставлением со стандартом, характеризующим состояние нормы, прилагаемым к диагностическим наборам.

Полученные данные представлены в табл. 15.

Таблица 15

**Содержание гормонов в сыворотке крови и серозном секрете
молочных желез**

<i>Наименование гормона</i>	<i>Нормальные показатели</i>	<i>Сыворотка крови $M \pm t$</i>	<i>Секрет протоков $M \pm t$</i>
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	25-106 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	0-3.2 нмоль/л	2.43 ± 0.74	5.26 ± 2.24
Кортизол	150-700 нмоль/л	556.1 ± 119	617.87 ± 492.7

Как видно из табл. 15, 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 в 1/3 случаев удавалось получить положительный эффект от антипролактинемических препаратов (парлодел). И мы надеялись получить лабораторное подтверждение наличию гиперпролактинемии в этих случаях. Но, как видно из таблицы, пролактин

и в крови, и в протоковой жидкости у наших пациенток колебался в пределах нормы.

О чем 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 желез их перенхима 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.

4.4. Результаты цитологического исследования серозных выделений из сосков и перидуктальных тканей молочных желез

Результаты гормональных воздействий на клетки молочных желез при серозных выделениях из сосков мы решили изучить и сравнить в выделенных ранее четырех группах женщин: нерожавших (возраст 35-55 лет), рожавших (35-45 лет и 46-60 лет) и перенесших аборт в течение года до исследования.

Цитологические исследования серозных выделений из сосков молочных желез представлены в табл. 16.

Как видно из таблицы, указывающие на гормональные воздействия элементы, то есть: апокриновый эпителий, клетки типа молозивных телец, 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.

Таблица 16

Клеточный состав серозных выделений из сосков молочных желез

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 телец	0	0	9	34,6	2	8,7	5	27,8
Всего:	15	100	26	100%	23	100	18	100

Цитологическое исследование перидуктальной ткани молочных желез с патологической серозной секрецией показало (табл. 17), 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 заметно меньший – фиброаденоматоз отмечен суммарно у 30,4%, и проявился он главным образом фиброзом. В этой группе отмечена наибольшая частота инволютивного фона (39,1%).

В трех 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.

Таблица 17

Цитологическая картина фоновой ткани перидуктального пространства

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	
Варианты фоновой перидуктальной ткани	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
ФАМ с преобладанием аденоматоза	11	73,3	5	19,2	2	8,7	5	27,7
ФАМ с преобладанием 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%

4.5. Роль плацентарного лактогена в патогенезе серозных выделений из сосков молочных желез

В связи с тем, что в серозных выделениях трех 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. Считается, что ему принадлежит существенная роль в развитии молочных желез. Плацентарный лактоген усиливает выработку прогестерона, содержание которого оказалось высоким в протоковой жидкости. Он стимулирует развитие молочных желез, обладает лактогенным действием и проявляет иммуносупрессивный эффект, важный для нормального развития беременности. По сравнению с пролактином, плацентарный лактоген вне беременности оказывает значительно более слабое действие на молочную железу, но во время беременности его концентрации по сравнению с нормой значительно

повышаются и он становится участником включения лактации. Секретируется плацентарный лактоген автономно (табл. 18), начиная с 5-й недели беременности, постепенно нарастает, достигая максимума в позднем периоде беременности, резко падает после родов, так как плацента обычно является единственным источником этого гормона.

Таблица 18

**Содержание в крови плацентарного лактогена
при различных сроках беременности**

Сроки беременности, недель:	Содержание ПЛ в крови мг/л
10-14.....	0,05-1,7
14-18.....	0,3-3,5
18-22.....	0,9-5,0
22-26.....	1,3-6,7
26-30.....	2,0-8,5
30-34.....	3,2-10,1
34-38.....	4,0-11,2
38-42.....	4,4-11,7

Исследование содержания плацентарного лактогена в крови при серозных выделениях из сосков молочных желез мы провели у двух групп женщин: в доклимактерическом, до 45 лет, и преимущественно постклимактерическом, старше 46 лет, возрасте (табл. 19).

Таблица 19

**Содержание плацентарного лактогена в крови у женщин с серозными
выделениями из сосков молочных желез**

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

Как видно из табл. 19, в крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез было обнаружено наличие плацентарного лактогена. В возрастной группе до 45 лет оно было большим, в группе старше 46 – меньшим, 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 желез на предмет такой патологии и провели гинекологическое их обследование.

Таблица 20

**Состояние матки у больных с серозными выделениями
из сосков молочных желез**

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

Оказалось (табл. 20), что у 29,0% женщин имелась фибромиома матки, у 20,9% – гиперплазия эндометрия или полипоз, еще у 20,9% – эндометриоз. Шесть женщин (9,7%) незадолго до обследования (в течение 6 месяцев и менее) перенесли медицинский аборт. У 12 пациенток появление серозных выделений совпало с установкой, с целью контрацепции, внутриматочных спиралей, влияние 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.

4.6. Особенности иммунологического статуса женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез

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 желез

некоторые функции иммунитета. Логика такого поиска определялась и тем, что установленные в анамнезе лактационные и нелактационные маститы, лактостаз, травмы молочных желез вполне могли обусловить зафиксировавшиеся нарушения иммунитета, с которыми и могли быть связаны эксудативные процессы в протоках. В литературе есть сведения об отклонениях в иммунитете при мастопатиях: снижены показатели субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета, наблюдаются высокие титры интерферона в сыворотке крови на фоне снижения α - и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов (Наумкина Н.Г., 1999). Более того, мастопатии (без уточнения вариантов) рассматриваются как аутоиммунный процесс, с выраженной активностью макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов и гистиоцитов (Стариков В.И., 2002). В частности, описывается т.н. синдром Шелли-Херли (Shelley-Hurley), который расценивается как мастопатия аутоиммунного генеза. При нем грудные железы гипертрофированы, отмечается генерализованная экзантема. В крови выявляются антитела против ткани молочных желез, увеличено содержание гамма-глобулинов.

Иммунологические тесты исследованы нами у 35 женщин: у 17 с диффузной формой мастопатии и у 18 с серозными выделениями из сосков молочных желез. 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.

Согласно данным литературы (Солопов В.Н., 2006), воспалительный процесс характеризуется высоким содержанием иммуноглобулина А и лизоцима, увеличением субпопуляции Т-супрессоров (CD8), NK-клеток, уменьшением субпопуляции CD3-лимфоцитов, снижением соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров, умеренным снижением фагоцитарного звена, повышенной концентрацией лизоцима, ЦИК, повышением

содержания интерлейкинов. Повышение Jg G и НСТ-теста свидетельствуют о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. А для пролиферативного процесса характерны снижение субпопуляций CD4 (хелперов) и CD8 (супрессоров), общий дефицит по Т-клеточному и фагоцититарному звеньям, а также снижение JgM и JgG.

Проведенное нами исследование показало (табл. 21), 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 определенных условиях, к примеру, при контактах лейкоцитов с белками, находящимися вне кровяного русла аутоиммунных реакций.

Таблица 21

**Показатели гуморального и клеточного иммунитета
у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез**

<i>Группы</i> <i>Показатели</i> <i>иммунитета</i>	<i>Серозные выделения</i>	<i>Диффузная форма</i> <i>мастопатии</i>	<i>Референсные значения</i>
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/CD8 у.е.	1,3±0,5	1,3±0,4	1,8-2,2
JgA г/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-интерферон	68±34	60±21	64-256,Е/мл
γ-интерферон	16±28	15±35	16-64,Е/мл
ИЛ-4 гмг/мл	201±89	195±45	201,7±96,74
ИЛ-6 пкг/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

4.7. Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, не осложненной ответом на бактериальную флору

Как уже говорилось, в литературе в качестве лечения при патологической серозной секреции молочных желез рекомендуются склерозирование протоков с помощью лаважа агрессивных жидкостей (Закиров Р.Ф., Дружков Б.К., 2006) или секторальная резекция с удалением центрального сектора (Ли Л.А., Мартынюк В.В., 2007).

Мы считаем оба варианта неприемлемыми. При лаваже инфекция «загоняется» в глубину протоковой системы молочных желез. Практика показывает, что даже после проведения диагностической дуктографии нередки случаи развития перидуктального мастита. Кроме того, сама процедура достаточно болезненная и в большинстве случаев не эффективная, так как не является патогенетически обоснованной. Секторные резекции в случаях отсутствия цитологических проявлений пролиферативных процессов мы считаем излишними, так как эти пролиферативные процессы после произведенных операций неизбежно появятся. Поэтому свою лечебную тактику мы строили, выбирая наименее травмирующие протоки варианты.

Среди наших больных, как уже говорилось, в 70-75% случаев бактериальная флора в серозном секрете молочных желез 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 превалирующем компоненте ее патогенеза (табл. 22). В первой группе больных (n 72) таким компонентом мы сочли пролиферативные процессы эндо- и миометрия, которые способствовали появлению в крови плацентарного лактогена. Во второй группе (n 96) у одной части пациенток по анамнестическим данным, физикальной оценке состояния молочных желез (тонус, явления мастодинии), маммографической или УЗИ структуре мы таким компонентом сочли дисбаланс ответа на маммотропные гормоны. У другой части, при клиническом отсутствии гормональных эффектов (инволютивные железы), ведущим компонентом патологической серозной

секреции мы сочли нарушения реабсорбции физиологических количеств секрета в связи с фиброзом стенок протоков, развившимся в результате аутоиммуноагрессии к содержащемуся в нем 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.

Таблица 22

Лечебная тактика при серозных выделениях из молочных желез

<i>Группы Лечение</i>	<i>С наличием гинекологической патологии и плацентарного лактогена в крови</i>	<i>Без гинекологической патологии</i>
Хирургическое лечение гинекологической патологии (миоматоз, эндометриоз)	12	0
Хирургическое лечение гинекологической патологии в комбинации с гестагенами	11	0
Хирургическое лечение гинекологической патологии в комбинации с агонистами гонадолиберинов	12	0
Индиол форто	8	17
Агонисты гонадолиберинов	6	7
Гестагены	5	15
Лидаза с гидрокортизоном	5	24
Комбинация: лидаза с гидрокортизоном и гестагены	6	15
Комбинация лидазы, глюкокортикоидов и индиола форто	7	20
Всего:	72	98

Результаты лечения оценивались по динамике клинической картины (выделений из сосков, проявлений мастодинии), изменениям УЗИ-сканограмм, маммограмм, морфологии, гормо-

нального и иммунного статуса. Сравнительную группу (n=24) составили женщины с серозными выделениями из сосков молочных желез, по различным причинам не получавшие патогенетического лечения.

Использовавшиеся в лечении препараты были следующими: агонисты гонадолиберинов – 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 мазевых аппликаций на кожу желез 2 раза в день в течение 3-6 месяцев с 3-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 № 15, содержание эстрогенов не превышало нормы, а в самом секрете было даже ниже их концентраций в крови.

Полученные результаты представлены в таблицах 23, 24, 25.

Как видно из табл. 23, у женщин с патологической серозной секрецией молочных желез, протекающей на фоне пролиферативных процессов в эндо- и миометрии, ближайшие, 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 трех группах: после консервативного лечения даназолом, гестагенами и после местного лечения лидазой с гидрокортизоном (50-40%). Через 12 месяцев в этих группах результаты снизились еще более – до 20-40%.

К этому сроку наиболее высокими и стабильными оказались результаты комбинаций хирургического лечения патологии эндо- и миометрия и приема даназола. Чисто хирургическое лечение стабильный результат обеспечило чуть более чем у половины больных. Добавление гестагенов к нему ничего не прибавило. Обращает на себя внимание повышение результатов и их стойкость при добавлении к слабо проявившим себя назначениям

Таблица 23

**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
Индинол форто	8	8	100.0	8	100.0	4	50.0
Лидаза с гидрокортизоном на железы	5	3	60.0	4	80.0	2	40.0
Лидаза с гидрокортизоном на железы и гестагены внутрь	6	6	100.0	6	100.0	5	83.3
Лидаза с гидрокортизоном на железы и индинол форто внутрь	7	7	100.0	7	100.0	6	85.7
Всего:	72	65	90.2	63	87.5	44	61.1

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, индинол) препаратов. А в условиях непоказанности оперативных вмешательств местное лечение должно дополняться коррекцией общего гормонального статуса.

Таблица 24

**Подавление серозных выделений из сосков молочных желез
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 лидазы с гидрокортизоном и гестагены	15	15	100.0	12	80.0	10	66.7
Комбинация лидазы 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

Как видно из табл. 24, при лечении патологической серозной секреции молочных желез у женщин без дисгормональной гинекологической патологии от консервативной антигормональной и локальной антииммунной 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%). Хорошие результаты получены в монотерапии даназолом (71,4%) и индинолом форто (82,3%). Однако следует отметить, что широкое применение даназола для подавления патологической серозной секреции нежелательно женщинам в молодом и репродуктивном возрасте, так как у них чаще проявляются побочные эффекты, заключающиеся в невротических реакциях, нарушениях менструального цикла, увеличении массы тела, иногда отеках. Наименее эффективным

оказалось использование гестагенов в режиме монотерапии (33,3%). Результат улучшался 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 прогестиннов, а в избыточном эффекте на протоки молочных желез эстрогенов.

Таблица 25

Прекращение патологической серозной секреции молочных желез 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.	%	абс. ч.	%
Леченные без экстрамаммарной патологии	98	94	95,9	88	89,8	69	70,4
Леченные с наличием плацентарного лактогена	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:	194	173	89,2	166	85,6	118	60,8

Далее мы решили сопоставить результаты наблюдений за женщинами, которые по поводу патологической серозной секреции молочных желез получали и не получали лечения. Они представлены в таблице 25. Как видно, 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

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

4.8. Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, осложненной воспалительным ответом на бактериальную флору

Как уже говорилось, у 25-30% женщин в серозном секрете молочных желез 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 риска рака. Поэтому мы опробовали несколько вариантов лечения ситуаций патологической серозной секреции молочных желез, осложненных 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 желез) и антибактериальное с гормонкорректирующим (цифран и индинол форто внутрь). Индинол форто в последней схеме принимался на протяжении 3-6 месяцев. Результаты представлены в табл. 26.

Как видно из табл. 26, в первые три 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 еще продолжала оставаться достаточно эффективной (87,5%). Но наиболее стабильным результат был от использования антибактериальной терапии с индинолом форто.

Таблица 26

**Результаты лечения женщин с серозными выделениями
из молочных желез, 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 внутри	15	15	100,0	5	33,3	5	33,3
Антибактериальная терапия внутри с лидазой и гидрокортизоном местно	24	24	100,0	21	87,5	16	66,7
Антибактериальная терапия и индинол внутри	25	25	100,0	23	92,0	20	80,0
Всего 49	64	64	100,0	49	76,6	41	64,1

4.9. Обсуждение

Итак, в этиопатогенезе патологической серозной секреции молочных желез принимают участие два фактора: гормональный, способствующий собственно запуску избыточного образования секрета клетками желез, и аутоиммуноагрессия, вернее, ее результат – фиброзирование стенок протоков, приводящее к прекращению реабсорбции физиологических количеств секрета. При этом большая роль, особенно в возрасте до 45 лет, принадлежит фактору гормональному. Он усматривается в различиях содержания в протоковой жидкости и сыворотке крови эстрогенов, лютеинизирующего гормона и прогестерона, указывающих на захват клетками железы первых двух и незахвате третьего. Проявлениями роли гормонального фактора в патогенезе патологической серозной секреции молочных желез являются и результаты цитологических исследований. В содержимом протоков у молодых (до 45 лет) это признаки стимулирующих лактацию воздействий, в цитологии перидуктальных тканей – признаки фиброаденоматозов. Кроме того, в крови у части женщин с патологической серозной секрецией молочных желез обнаружен плацентарный лактоген в кон-

центрациях, 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. Сам даназол в чистом виде в этих случаях эффективен только в 33,3%, то есть для максимального эффекта необходимы оба метода: и оперативный, и антигормональный.

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 дополненное местным фибролизующим и антииммунным на кожу молочных желез приводило к положительному результату в 83-85% случаев.

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.

Все это является свидетельством участия и гормонального, и местного иммунопатологического механизмов в развитии патологической серозной секреции молочных желез.

Фактор аутоиммуноагрессии у женщин с патологической серозной секрецией молочных желез имеет корни в молодом возрасте. В анамнезе у них высокая частота длительных лактостазов, лактационных и нелактационных маститов, травм желез. В цитологии перидуктальных тканей у них высока частота обнаружений эозинофильной инфильтрации стромы, в иммунологических тестах – повышены значения фагоцитоза макрофагов.

Патологическая серозная секреция молочных желез, не осложненная воспалительным ответом на бактериальную

флору, риска рака практически не представляет. Признаки пролиферативных процессов в протоках отмечаются у 20% пациенток. Но у 1/3 женщин эти ситуации осложняются воспалительным процессом в ответ на высокий титр бактериальной флоры. Выделения приобретают гнойный характер, и без лечения далее в протоках очаги пролиферации умножатся, появятся папиллярные структуры, что переведет ситуацию практически в облигатно предраковую.

Неосложненная воспалительным процессом патологическая серозная секреция молочных желез может прекратиться спонтанно, без лечения. Чаще всего это происходит в первые 3-6 месяцев после ее выявления. В сроки после 12 месяцев надежды на ее самостоятельное прекращение невелики – 20,8%. И возникает закономерный вопрос – лечить или не лечить неосложненную воспалительным процессом патологическую серозную секрецию? Ответ на него нам видится следующим. Если у женщины имеется патология матки, требующая оперативного лечения, то его проведение у 58% обещает прекращение секреции. Если это лечение будет медикаментозным, то при использовании гормонкорректирующих препаратов такой результат можно достигнуть в 50%. Что касается остальных случаев, то выбор тактики (ожидание спонтанного прекращения или медикаментозное лечение) зависит от количества выделений, степени нарушения ими гигиены, риска инфицирования и от желания женщины получать лечение, которым будет являться прием гормонкорректирующих препаратов (даназол или индинол форто) и местное применение мазей с иммунодепрессантом (гидрокортизон) и фибролизующим препаратом (лидаза). Если же серозные выделения из сосков молочных желез не обильны и значительного дискомфорта не вызывают, то в этих случаях допустимо только наблюдение и ожидание спонтанного их прекращения.

ГЛАВА V

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ С КРОВЯНИСТЫМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ СОСКОВ. ВНУТРИПРОТОВЫЕ ПАПИЛЛОМЫ, ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, РИСКА РАКА, РАЦИОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

По некоторым литературным данным, кровянистые выделения из сосков в чистом виде встречаются в 30% среди всех вариантов патологической секреции молочных желез. В большинстве случаев они сочетаются с другими их разновидностями: гнойными, молочно-кислыми, серозными. В 49,7% кровянистые выделения связаны с галактофоритом, в 30% – с папилломатозом и только в 2% – с внутрипротоковой карциномой. В остальных случаях ведущую причину геморрагии выделить трудно. Они наблюдаются и при неопухолевых заболеваниях молочной железы, не требующих хирургического вмешательства (Дружков Б.К., 2005). Другие же (Гураль Е.И., 1973, Зальцман И.Н., 1983) считают появление кровянистых или серозно-крово-кислых выделений практически бесспорным клиническим признаком внутрипротоковой папилломы или рака молочной железы, которые, однако, нужно подтвердить результатами инструментального и лабораторного исследований (дуктография, цитологическое исследование) и в последующем подвергать оперативному лечению. То есть в литературе очевидна несогласованность в тактике по отношению к кровоточащим молочным железам, особенно при отсутствии прямых показаний к оперативному вмешательству (нет цитологического или дуктографического подтверждения рака или внутрипротоковой папилломы). Нет согласия и в том, как вести прооперированных по поводу внутрипротоковых папиллом в дальнейшем – проводить ли какое-либо лечение или только наблюдать.

Часть маммологов считает, что происходящие пролиферативные процессы в молочных железах, с образованием внутрипротоковых папиллом, захватывают все протоки молочной железы, и рекомендуют широкий объем удаления тканей молочной железы, вплоть до мастэктомии (Дружков Б.К., 2005). Другие авторы считают в этих случаях вполне адекватной только секторную резекцию в зоне ее действительного установления с последующим динамическим наблюдением (Закиров Р.Ф., 2003). Третьи (Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. (2006) рекомендуют рассматривать папилломатозный процесс в протоках как вариант мастопатии, требующий лечения и после их удаления. По их мнению, единичные папилломы обуславливают риск развития рака молочной железы в такой же степени, как и пролиферативная форма фиброаденоматоза. Риск значительно усугубляется при сочетании этих процессов. А множественные папилломы на фоне пролиферативной формы фиброаденоматоза составляют группу заболеваний с уникальными клиническими и биологическими характеристиками, при которых риск развития рака наиболее высок. Франк Г.А. (2000), рассматривая внутрипротоковые папилломы как облигатный предрак, тоже задается вопросом, не целесообразно ли после их удаления проводить антипролиферативную терапию, которая могла бы профилактировать развитие новых папиллом, *sanser in situ* или угревидного рака в оставшихся протоках молочных желез?

Мы для ответа на этот вопрос разработали результаты обследования и лечения 624 женщин в возрасте 35-70 лет, пролеченных по поводу внутрипротоковых папиллом молочных желез в период с 1997 по 2007 годы в условиях онкомаммологического отделения ГКБ № 40 г. Екатеринбурга. Все больные обратились в клинику по поводу кровянистых и сукровичных выделений из сосков молочных желез. Из отделяемого готовились мазки, которые исследовались морфологически. По ним в 35% подозревались папилломы выводных протоков, в 45-50% – галактофорит, в 5-10% их причиной являлась острая травма (в том числе послеоперационная), в 5% – хроническая травма, в 1% – рак, в остальных случаях (1-5%) этиопатогенез остался невыясненным.

После цитологического установления внутрипротоковых папиллом производилась дуктография для определения их локализации в протоках молочной железы. Ультразвуковое исследование в этих ситуациях значительно менее информативно. При нем в 65% случаев обнаруживалась дуктэктазия, а в 35% диаметр просвета протоков был в пределах нормы и составлял 2-4 мм. Сами папилломы или подозрения на их наличие по УЗИ устанавливались у 5-10% больных.

5.1. Содержание в крови пролактина и тиреотропного гормона у больных с внутрипротоковыми папилломами молочных желез

В литературе есть сведения о выявлении ВПП и РМЖ в период лактации, т.е. о возможной связи образования внутрипротоковых папиллом с повышенным содержанием в сыворотке крови тиреотропного гормона и пролактина (Закиров Р.Ф., 2003). Поэтому мы решили изучить их содержание у наших пациенток.

Таблица 27

Показатели гормонального исследования сыворотки крови у женщин с ВПП

<i>Наименование</i>	<i>Нормальные показатели</i>	<i>Сыворотка крови $M \pm m$</i>
ТПГ	0.2-2.9 мМЕ/л	2.9 $\pm$ 2.5 мМЕ/л
Пролактин	80.0-700.0 мМЕ/л	284.13 $\pm$ 115.08 мМЕ/л

Как видно из табл. 27, у всех наших пациенток уровень пролактина и тиреотропного гормона в крови был в пределах нормы.

5.2. Результаты морфологического и иммуногистохимического исследований тканей молочных желез, удаленных по поводу внутрипротоковых папиллом

Всем пациенткам было проведено иссечение подсосковых тканей молочных желез трансареолярным доступом с интраоперационным окрашиванием протоков и удалением дуктографически предполагаемой внутрипротоковой папилломы.

Для укорочения периода регенерации ткани молочной железы и исключения появления застойных очагов пролиферации в зоне оперативного вмешательства резекции мы производили в сберегательном объеме (Демидов С.М., 2000) с наложением герметичного компрессионного шва (Берзин С.А., 1993).

Гистологические заключения по удаленным тканям молочных желез больных, прооперированных по поводу цитологически, клинически и рентгенологически установленных внутрипротоковых папиллом, оказались следующими (табл. 28).

Таблица 28

Результаты гистологических и иммуно-гистохимических заключений по субареолярной ткани молочных желез, удаленной по поводу внутрипротоковых папиллом

Период работы гг.	Всего исследовано	Внутрипротоковая папиллома		Пролиферация протокового эпителия		Перидуктальная лимфоидная инфильтрация		Фиброз, гиалиноз стенки протока		Протоковый РМЖ	
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1997-2002	320	240	75,0	42	13,1	9	2,8	12	3,7	17	5,3
2003-2006	304	278	91,4	12	3,9	2	0,6	7	2,3	5	1,6
1997-2006	624	518	83,0	54	8,6	11	1,8	19	3,0	22	3,5

Морфологические исследования удаленных тканей молочных желез в период с 1997 по 2002 гг. проводились в обычном светооптическом режиме, а с 2003 года материал подвергался еще и иммуно-гистохимическим исследованиям. Как видно из представленных данных в таблице 28, иммуно-гистохимические исследования, проведенные в период с 2003 года, обеспечили более частые подтверждения клинико-рентгено-цитологических дооперационных заключений «внутрипротоковые папилломы»: 91,4 против 75%%. Реже, чем ранее, устанавливались: пролиферация протокового эпителия, перидуктальная лимфоидная инфильтрация, фиброз или гиалиноз стенки, и в 3 раза реже устанавливался внутрипротоковый рак (вполне вероятно, в связи с большей точностью метода). Оказалось, что в 17% случаев внутрипротоковая папиллома, установленная цитологически, гистологически не была верифицирована. Вместо нее выявились: в 8,6% случаев пролифераты протокового эпителия,

в 1,8% – лимфоидная инфильтрация, в 3% – хроническое воспаление с формированием фиброза и гиалиноза, а в 3,5% случаев был обнаружен внутрипротоковый рак.

В дальнейшем больным РМЖ проведен стандартный комплекс лечения, включающий радикальную мастэктомию, химио- и лучевую терапию.

Внутрипротоковые папилломы среди наших пациенток в подавляющем большинстве случаев были процессом, поражающим одну железу (табл. 29). Двусторонним он был в 32 случаях (6%). Частота его обнаружений в правой и левой железах была почти одинаковой: 47,6% и 46,1% соответственно.

Таблица 29

Гистологические заключения по перидуктальным тканям молочных желез с внутрипротоковыми папилломами

Локальность процесса	Всего случаев		Пролиферативный ФАМ		Нет пролиферации		Хроническое воспаление	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
В одной железе	486	94,0	335	68,9	111	22,8	40	8,2
В двух железах	32	6,0	18	56,2	6	18,5	8	25,0
Всего:	518	100	353	68,4	117	22,6	48	9,3

Исследования состояния перидуктальных тканей при наличии папиллом в протоках показали, что в большинстве случаев фоном, на котором развились папилломы, и в одной и в обеих молочных железах был пролиферативный фиброаденоматоз (более 2/3 случаев), и в 9% фоном были проявления хронического воспаления. Воспаление было существенно более частым фоном (25,0%) при двустороннем поражении желез внутрипротоковыми папилломами.

Установление высокой частоты пролиферативного фиброаденоматоза в перидуктальных тканях молочных желез с внутрипротоковыми папилломами указывает на возможную патогенетическую их обусловленность гормональными воздействиями на железы. Поскольку в прежних работах маммологической клиники г. Екатеринбурга (Демидов С.М., Берзин С.А., Лисьева С.Д., 2001) было установлено, что содержание маммотропных гормонов (эстрогенов и прогестерона) в крови

при пролиферативном фиброаденоматозе норм не превышает, мы решили изучить содержание рецепторов к ним в тканях молочных желез при пролиферативном фиброаденоматозе, проявляющемся наличием папиллом в протоках.

Для исследования были использованы ретроареолярные фрагменты молочных желез 50 женщин, удаленные во время центральной резекции. Точность удаления участка железы с папилломами обеспечивалась интраоперационным окрашиванием протоков с выявленными в них на дооперационном этапе внутрипротоковыми папилломами.

Таблица 30

Показатели сочетаний уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в удаленной по поводу ВПП ткани молочных желез

<i>Уровень экспрессии рецепторов к прогестерону</i>	<i>Уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам</i>			
	<i>Er+</i>		<i>Er-</i>	
	<i>Абс. ч.</i>	<i>%</i>	<i>Абс. ч.</i>	<i>%</i>
Pr+	10	20	8	16
Pr-	4	8	28	56
Всего 50 (100%)	14	28	36	72

Удаленная ткань с внутрипротоковыми папилломами после гистологического подтверждения диагноза была подвергнута иммуногистохимическому анализу на предмет выявления рецепторов к эстрогенам (Er) и прогестерону (Pr) и установления степени их экспрессии.

Как видно из табл. 30, рецепторы эстрогенов и прогестерона уровня 2-4 установлены у 10 (20%).

- рецепторы только к эстрогенам уровня 1-3 – у 4 (8%);
- рецепторы только к прогестерону 3 уровня – у 8 (16%);
- отсутствовали рецепторы и к эстрогенам, и к прогестерону у 28 (56%).

Следовательно, положительным рецепторный статус к половым гормонам оказался в перидуктальных тканях суммарно у 44% больных с внутрипротоковыми папилломами молочных желез.

5.3. Результаты чисто оперативного и дополненного антигормональным лечением внутрипротоковых папиллом молочных желез

По данным литературы и из практики известно, что даже при гормоно-рецепторотрицательном раке молочной железы не менее 10% опухолей откликаются на антиэстрогеновую терапию. И мы решили изучить, какие изменения в железах будут обнаруживаться в отдаленном периоде после операции (удаления ретроареолярной ткани с папилломами протоков) в условиях продолжающейся эстрогении и при подавлении ее влияния на ткани желез или выключении синтеза эстрогенов. Первое положение мы изучили по результатам чисто оперативного лечения, проведенного 63 женщинам (табл. 31).

Как видно из табл. 31, после только хирургического удаления папиллом в отдаленном периоде является достаточно высоким риск развития внутрипротокового рака: 3,2%, что в расчете на 1 год (периода от 4 до 10 лет) составляет 0,46%. В общей популяции среди взрослого населения этот показатель в г. Екатеринбурге составляет 0,17%. Риск развития рака остается высоким, очевидно, потому, что в 7,9% случаев субстрат малигнизации, т.е. внутрипротоковые папилломы, рецидивирует, причем преимущественно в первые 3 года. По нашему мнению, это результат продолжающихся пролиферативных процессов в протоках молочных желез.

Таблица 31

Отдаленные результаты чисто оперативного лечения внутрипротоковых папиллом

Срок	Всего патологии		В/проток. рак		Рецидив ВПП		Филоидная фиброаденома		Очаговый ФАМ		Поликистоз, дуктоэктазия		Липогранулема	
	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%
До 3 лет	11	17,4	0	0	4	6,4	1	1,6	2	3,2	3	4,8	1	1,6
От 4 до 10	6	9,5	2	3,2	1	1,6	0	0	0	0	3	4,8	0	0
Всего:	17	27,0	2	3,2	5	7,9	1	1,6	2	3,2	6	9,6	1	1,6

Развитие липогранулем мы расценили как ответ молочной железы на операционную травму. Появление в молочных железах у прооперированных таких дисгормонально-пролиферативных процессов, как очаговый фиброаденоматоз, филоидная фиброаденома, склонило к предположению, что они развились именно в результате продолжавшихся эстрогенных воздействий на рецепторы клеток к ним.

Поэтому для подавления эстрогенного влияния на ткани молочных желез второй группе из 36 пациенток после оперативного удаления ретроареолярных тканей с внутрипротоковыми папилломами мы назначили антиэстрогеновое лечение.

Женщины в доклимактерическом периоде получали, как уже указывалось, бусерелин, а в постклимактерическом – тамоксифен по 3 и 6 месяцев соответственно.

Таблица 32

Отдаленные результаты оперативного лечения внутрипротоковых папиллом молочных желез, дополненного антиэстрогенной терапией

Срок	Всего патологий		В/проток. рак		Рецидив ВПП		Филоидная фиброаденома		Очаговый ФАМ		Поликистоз, дуктоэктазия		Липогранулема	
	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%
До 3 лет	3	8,3	0	0	0	0	1	2,7	0	0	1	2,7	1	2,7
От 4 до 10	6	16,6	0	0	1	2,7	0	0	1	2,7	3	8,3	1	2,7
Всего:	9	25,0	0	0	1	2,7	1	2,7	1	2,7	4	11,1	2	5,4

Как видно из табл. 32, антиэстрогеновое лечение в 3 раза снизило частоту рецидивов внутрипротоковых папиллом и явилось профилактическим по отношению к внутрипротоковому раку. Его случаев в этом контингенте женщин не отмечалось совсем. Что же касается единичных случаев филоидных фиброаденом и очагового фиброаденоматоза, то они встречались в обеих группах, т.е. и леченных антиэстрогенами, и не леченных. Не стали реже обнаруживаться поликистоз и дуктоэктазии, а липогранулем даже стало чуть больше.

5.4. Обсуждение

Одинаковые клинические проявления (кровянистые и сукровичные выделения из сосков молочных желез), одинаковые рентгенологические и цитологические признаки морфологически различных процессов в протоках (рак, внутрипротоковые папилломы, пролифераты эпителия без дисплазии, гиалиноз стенок, перидуктальная лимфоидная пролиферация) – все это позволяет предполагать наличие общего элемента в их патогенезе. Таковым, вероятнее всего, является вначале серозная патологическая секреция, запущенная (как следует из результатов исследований главы 4-й) захватом клетками желез эстрогенов и лютеинизирующего гормона или наличием в крови плацентарного лактогена. В ответе на комбинацию этих факторов важная роль принадлежит ответу на эстрогены, гормоны, как известно, тропные к эпителию протоков. Женщины с положительным рецепторным статусом к ним составили в исследованном нами контингенте 44% (по оценкам многих исследователей, положительного статуса только по прогестероновым рецепторам не бывает, он указывает на наличие и эстрогеновых рецепторов, не найденных у части пациенток использованной методикой). Но и эта цифра, на первый взгляд, мала для того, чтобы все случаи развития внутрипротоковых папиллом связать только с эстрогеновым эффектом. С другой стороны, уменьшение в 3 раза рецидивов ВПП у женщин, получавших после операций антиэстрогеновое лечение, указывает, что роль эстрогенов в их патогенезе значительна. И еще более она значительна в развитии из папиллом рака. Поэтому назначение антиэстрогенового лечения больным после оперативного удаления внутрипротоковых папиллом может являться по отношению к внутрипротоковому раку профилактическим. Но антиэстрогеновое лечение подавляет пролиферативные процессы в протоках не на 100%. При выявлении внутрипротоковых папиллом на фоне гнойевидных выделений их оперативное удаление должно дополняться еще и антибактериальной терапией.

По единичным случаям обнаружений в перидуктальных тканях молочных желез таких признанных дистормонально-пролиферативных процессов, как филоидные фиброаденомы

и очаговый ФАМ, как у лечившихся после операций по поводу внутрипротоковых папиллом, так и у не лечившихся антиэстрогенами, об их патогенезе определенно высказаться трудно, хотя складывается впечатление, что преимущественная роль в нем принадлежит не эстрогенам.

Что касается дуктоэктазий и кист, то их развитие с эстрогенами прямой связи, очевидно, не имеет. Находки у больных с подозрением на внутрипротоковые папилломы перидуктальных лимфоидных инфильтраций, фиброза и гиалиноза стенок наводят на мысль об аутоиммунном ответе стенок протоков на наличие в них патологического секрета. Секрет, кстати, изначально может быть и не кровянистым. Таковым он, по нашему мнению, обычно становится при неполноценном, пролиферирующем эпителии в железах с положительным гормоно-рецепторным статусом. При отрицательном же гормональном статусе пролифераты эпителия в протоках не развиваются. Ответом на реабсорбцию секрета в этих случаях являются аутоиммунные процессы, приводящие через фиброз и гиалиноз стенок к обструкциям протоков и образованию кист.

ГЛАВА VI

ПАТОГЕНЕЗ КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Как уже указывалось, кистозная болезнь является широко распространенной патологией молочных желез, а среди всех форм фиброаденоматозов ее удельный вес, по данным различных исследователей, составляет от 2% до 30%.

По нашим данным, кистозные образования молочных желез составляют до 30% (30 пациенток из 100 направленных на инструментальное обследование) у страдающих той или иной формой мастопатии, а среди доброкачественных образований – до 60%.

Пик заболеваемости кистозной болезнью приходится на пре-климактерический период и предшествует пику заболеваемости раком молочной железы на 10 лет. В оперативно удаленных кистах описываются находки очагов начального рака в 7,5% случаев (Penne S.D., 1988; Zonderland G.M., 1995). Частая первичная множественность кист, рецидивы после их удаления, нежелательность оперативных травм молочных желез, усугубляющих предраковую ситуацию, – все это требует разработки эффективных консервативных методов их лечения. Но имеющиеся в арсенале маммологов в настоящее время методики, к сожалению, не эффективны.

Нам на практике нередко приходилось заниматься лечением кистозной болезни, сопровождавшейся экстрамаммарными проявлениями дисгормоноза. К ним относятся: гиперпролактинемия, гипотериоз, нарушения овариально-менструального цикла, патология гепатобилиарной системы.

Как видно из табл. 33, наибольшее число пациенток с кистами молочных желез, имевших экстрамаммарные проявления дисгормонозов, составили женщины с патологией гепатобилиарной системы (25,2%). Далее, в 1,5-1,8 раза отставая по частоте, следуют больные с нарушениями менструального

**Частота вариантов экстрамаммарных проявлений дисгормонозов
среди больных с кистозными образованиями молочных желез**

<i>Вариант экстрамаммарного проявления дисгормоноза</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>
Патология гепатобилиарной системы	33	25,2
Аутоиммунный тиреоидит с явлениями гипотиреоза	15	11,5
Гиперпролактинемия	19	14,5
Микроаденома гипофиза	12	9,1
Нарушение менструального цикла	21	16,0
Нарушение репродуктивной функции	16	12,2
Эндометриоз	15	11,5
Всего:	131	100

цикла и гиперпролактинемией. Далее, в убывающей последовательности, идут: 12,2% – нарушения репродуктивной функции, 11,5% – эндометриоз различной локализации, 11,5% – аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза, у 9,1% была выявлена микропролактинома гипофиза. Лечебная тактика, направленная на устранение этих заболеваний, всегда была успешной по отношению к кистозной болезни, что подтверждает связь этих вариантов кистозной болезни с ними.

Но 49% кистозной болезни протекает без экстрамаммарных проявлений дисгормонального статуса. Эта разновидность кистозной болезни особенно упорна к самым различным видам лечения, в том числе и гормонального. Именно их мы избрали как предмет для дальнейшего изучения, ибо сведений о его патогенезе и лечении в литературе крайне мало. То есть предметом дальнейшего углубленного исследования была кистозная болезнь, проявившаяся патологией только в самой молочной железе.

Кистозная болезнь у наших пациенток имела различные количественные и качественные характеристики. И для изучения причин этих различий и оценки их ракоопасности мы в группы с различными вариантами кистозной болезни включили примерно одинаковые числа пациенток. Состав контингента по этим вариантам представлен в табл. 34.

Таблица 34

Состав контингента больных с кистозной болезнью молочных желез без экстрамаммарных проявлений дисгормонов

Группы больных	Абс. число	%
Солитарные кисты	31	24,2
Множественные кисты	33	25,8
Рецидивирующие кисты	32	25,0
Кисты с внутрикистозными образованиями	32	25,0
Всего:	128	100

Далее мы изучили возрастной состав пациенток в этих группах. Он представлен в табл. 35.

Таблица 35

Состав по возрасту больных с кистозными образованиями молочных желез без экстрамаммарных проявлений дисгормонов

Группы больных Возраст	Солитарные кисты		Множественные кисты		Рецидивирующие кисты		Кисты с внутрикистозным образованием	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
До 29 лет	14	45,2	3	9,0	1	3,1	0	0
30-39 лет	9	29,0	4	12,1	3	9,4	6	18,8
40-49 лет	5	16,1	11	33,3	16	50,0	14	43,7
50-59 лет	3	9,7	15	45,6	12	37,5	12	37,5
Всего:	31	100	33	100	32	100	32	100

Как видно из табл. 35, солитарные кисты оказались наиболее частыми у женщин молодого до 39 лет возраста (74,2%). Множественные, рецидивирующие и кисты с пристеночными образованиями, наоборот, наблюдались преимущественно в возрасте после 40 лет (78,9-87,5%).

Локализовались кистозные образования в молочных железах наиболее часто (75%) в верхненаружных и нижненаружных квадрантах, в 13% – в центральном секторе, за соском, в 7% и в 5% – в верхневнутреннем и нижневнутреннем квадрантах соответственно. Односторонние и двусторонние локализации

встречались примерно с одинаковой частотой – 48-52% соответственно. При двустороннем поражении кистозные образования, как правило, были множественными.

6.1. Содержание гормонов в сыворотке крови и в жидкости кистозных образований молочных желез

Разрабатывая подходы к эффективному лечению кистозной болезни, протекающей без экстрамаммарных проявлений дисгормонозов, мы вначале решили изучить при этой патологии содержание в крови и кистозной жидкости группы гормонов, известных прямым или опосредованным влиянием на молочную железу: прогестерона, эстрадиола, кортизола, тестостерона, тиреотропного гормона, свободного тироксина, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Материал для исследования забирался путем прицельной пункции кист с аспирацией содержимого и взятием периферической крови из локтевой вены по стандартной методике. Кровь и кистозная жидкость исследовались на содержание гормонов иммунофлюоресцентным методом с использованием стандартных диагностических наборов «АМЕРЛАЙТ». Оценка содержания гормонов в крови производилась сопоставлением со стандартом, характеризующим состояние нормы, прилагаемым к диагностическим наборам, а в кистозной жидкости – с содержанием их в крови в норме и при различных формах кистозной болезни.

Результаты проведенных исследований оказались следующими (табл. 36).

Как видно из табл. 36, содержание в периферической крови всех выбранных для исследования гормонов оказалось при всех вариантах кистозной болезни в пределах нормы. Незначительно повышенным было лишь содержание фолликулостимулирующего гормона, особенно при солитарных кистах, но при статистической обработке эти различия оказались не достоверными.

Полученные результаты мы сочли вполне естественными, так как экстрамаммарных проявлений дисгормонозов у этой группы больных не было.

Таблица 36

**Содержание гормонов в сыворотке крови у женщин
с различными вариантами кистозной болезни**

<i>Показатели</i>	<i>Солитарные кисты</i>	<i>Множественные</i>	<i>Рецидивирующие</i>	<i>С внутри-кистозными образованиями</i>	<i>Нормальные показатели уровня гормонов в крови</i>
ТСГ, мМЕ/мл	1,4±0,45	1,5±0,47	1,5±0,64	1,3±0,57	0,24-2,9
СТ4, нмоль/мл	15,7±3,43	15,4±3,86	15,0±3,60	16,1±3,68	10-25
Прл, мМЕ/мл	444,8±164,21	329,3±83,58	392,9±213,30	294,0±142,20	86-715
ЛГ, мМЕ/мл	6,2±4,33	6,0±4,61	6,9±5,28	6,3±4,54	0,79-10,26
ФСГ, мМЕ/мл	16,8±12,26	11,9±4,55	9,5±3,63	11,9±4,13	0,7-7,9
П, нмоль/л	7,2±5,86	7,1±6,65	9,4±4,82	8,1±5,21	5,84-96
Е ₂ , нмоль/л	126,2±21,51	139,7±28,16	140,0±27,63	133,3±24,17	91-1149
Корт, нмоль/л	331,3±89,74	326,1±91,13	270,4±123,00	280,6±91,46	48,3-663
Т, нмоль/л	1,2±0,48	1,2±0,61	1,2±0,61	1,2±0,74	0-5

В табл. 37 представлено в сравнении содержание гормонов в кистозной жидкости, при различных формах кистозной болезни. Из нее видно, что в жидкости солитарных кист содержание исследованных нами гормонов находится в пределах значений стандарта для периферической крови. В содержимом множественных, рецидивирующих и кист с пристеночными образованиями отмечается иная картина. Одна часть гормонов, таких как пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий – содержались в кистозной жидкости в тех концентрациях, которые в норме отмечаются и в крови. Тиреостимулирующий гормон содержался в концентрациях в 2 раза меньших нижней границы нормы для крови. Но другая часть гормонов, известных прямым, а не опосредованным действием на ткани молочных желез: прогестерон, тестостерон, кортизол и эстрадиол в кистозном содержимом отмечена в значительно больших, чем в стандартах для крови концентрациях. Прогестерон найден в концентрациях, превышающих верхнюю границу нормы для крови в 1,6 раза, кортизол – в 1,5 раза, эстрадиол – в 4,8 раза, а тестостерон – в 11,2 раза.

Таблица 37

**Содержание гормонов в кистозной жидкости у женщин
с различными вариантами кистозной болезни**

<i>Показатели</i>	<i>Солидарные- кисты</i>	<i>Множествен- ные</i>	<i>Рецидивирую- щие</i>	<i>С внутри- кистозными образованиями</i>	<i>Нормальные показатели уровня гормонов в крови</i>
ТСГ, мМЕ/мл	0,1±0,03	0,1±0,08	0,1±0,10	0,1±0,06	0,24-2,9
СТ4, нмоль/л	32,0±9,72	27,0±6,49	28,9±6,47	29,4±6,31	10-25
Прл, мМЕ/мл	24,4±17,92	15,9±16,73	17,5±19,62	15,8±16,52	86-715
ЛГ, мМЕ/мл	1,3±1,91	1,4±1,54	1,1±1,27	1,7±1,52	0,79-10,26
ФСГ, мМЕ/мл	2,6±1,97	3,1±2,37	3,4±2,28	3,0±2,42	0,7-7,9
П, нмоль/л	23,7±14,49	160,0±75,54	154,8±73,18	160,1±71,77	5,84-96
Е ₂ , нмоль/л	4,6±5,50	5522,1±2692,09	5637,4±2653,19	5583,9±2546,16	91-1149*
Корт, нмоль/л	14,1±15,84	1063,8±531,91	959,2±493,53	1115,1±556,65	48,3-663
Т, нмоль/л	5,6±5,40	57,1±27,34	54,6±27,16	58,8±27,73	0-5

Примечание: * - $p < 0,05$

Полученные результаты позволили предположить, что такие гормоны прямого действия на ткань молочной железы, как прогестерон, тестостерон, кортизол и эстрадиол, к образованию кист, вероятно, имеют непосредственное отношение.

Солидарность кист может указывать на то, что гормональный кистообразующий фактор в момент их установления угас или был слаб изначально. Множественный же и рецидивирующий характер кист указывает на его активность.

В таблице 37 показаны усредненные результаты исследования содержимого гормонов в кистах. По колебаниям средних ошибок видно, насколько вариабельны были результаты в каждом, отдельно взятом случае. В 5 случаях из 64 содержание гормонов в различных кистах у одной и той же больной и даже в одной и той же железе различалось в 10-20 раз. Это, в частности, относилось к стероидным гормонам: прогестерону, эстрадиолу, кортизолу, тестостерону.

По нашему мнению, различие содержания гормонов в кистах не представляет собой явления случайного. Это, скорее всего, при множественных кистах характеризует различные этапы кистозной болезни.

Выявив в кистозном содержимом ряд гормонов, с повышенным содержанием которых, вероятно, связано само образование кист в молочных железах, мы решили выяснить, какие из них к этому процессу имеют наибольшее отношение. Для этого мы сопоставили содержание всех выбранных нами гормонов в кистозной жидкости не со стандартом, а с содержанием их в периферической крови – непосредственно у подвергнутых исследованию женщин. И для более объективной оценки этих соотношений мы вычислили их кратность, разделив показатели содержания гормонов в кистах на показатели содержания их в крови при различных вариантах кистозной болезни (табл. 38).

Как видно из табл. 38, гормоны опосредованного действия на молочные железы (тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулолестимулирующий), а также гормон прямого действия – пролактин, при всех вариантах кистозной болезни в кистозной жидкости содержались в существенно меньших концентрациях, чем в крови (от 0,85 до 0,05 от содержания в крови).

Таблица 38

Кратность концентрации гормонов в кистозном содержимом по отношению к содержанию их в крови у женщин с различными вариантами кистозной болезни

Показатели	Солитарные кисты	Множественные кисты	Рецидивирующие кисты	С внутрикистозными образованиями
ТСГ	0,07	0,06	0,06	0,08
СТ4	2,1	1,75	1,92	1,83
Прл	0,05	0,05	0,04	0,05
ЛГ	0,2	0,23	0,16	0,27
ФСГ	0,15	0,26	0,35	0,25
П	3,3	22,5	16,5	19,8
Е ₂	0,04	37,4	40,3	41,9
Корт	0,04	3,26	3,54	3,97
Т	4,7	47,6	45,5	49,0

При всех вариантах кистозной болезни почти в одинаковой степени в кистозной жидкости умеренно (в 1,8-2,1 раза по сравнению с кровью) повышено содержание тиреоидных гормонов. Что же касается таких гормонов прямого действия, как эстрогены, прогестерон, кортизол, тестостерон, то по ним между солитарными, множественными, рецидивными и кистами с пристеночными образованиями есть различия. В солитарных по сравнению с кровью повышено содержание лишь прогестерона и тестостерона соответственно в 3,3 и 4,7 раза. Во множественных же, первичных и с осложненным течением содержание гормонов прямого действия на ткань железы по сравнению с кровью выше значительно: прогестерона – в 16,5-22,3 раза, эстрадиола – в 37,4-42 раза, тестостерона – в 45,5-49 раза. Только по кортизолу показатели превышения его содержания в крови меньше и составляют 3,3-4 раза.

Как видно из указанных цифр, наибольшее преобладание из четырех гормонов в кистозном содержимом имеют эстрогены и андрогены.

Но, может быть, кистообразованию способствуют не столько количество отдельных гормонов в кистозном содержимом, сколько их соотношения?

Для ответа на этот вопрос мы решили оценить баланс маммотропных гормонов в крови и содержимом кист, приведя их к «общему знаменателю», вычислив кратность их концентрации к концентрации одного из них, в частности – прогестерона. Вообще, судя по полученным результатам исследования содержания гормонов в крови и в различных кистах, для вычисления их баланса мы могли как «знаменатель» выбрать показатель любого из них. Но мы выбрали именно прогестерон как наиболее стабильный, сведений о гиперпродукции которого и связанной с этим патологии молочных желез в литературе и в практике мы не встретили. Этим вычислением мы решили установить, во сколько раз по сравнению с прогестероном в крови и в кистах содержится больше или меньше других гормонов.

Исследование показало, что кратность соотношения всех исследованных маммотропных гормонов к прогестерону в крови (табл. 39) при всех вариантах кистозной болезни почти одинакова. Получившиеся показатели соотношений по каждому из исследованных гормонов при всех вариантах кист – цифры

одних и тех же порядков. Колебания показателей тиреотропного гормона в пределах 0,16-0,21 (кратности к прогестерону), тироксина – 1,6-2,2, эстрогенов – 14,9-22,6 и т.д. Существенных различий в этих показателях между больными с солитарными и другими разновидностями кист нет.

А если учесть, что содержание гормонов в крови при кистозной болезни без экстрамаммарных проявлений дисгормонозов, как это нами было ранее выявлено (табл. 34), не отличается от нормы, то, следовательно, полученные их соотношения к прогестерону можно считать нормой для крови вообще.

Таблица 39

**Баланс маммотропных гормонов в крови
(вычисленный кратно к содержанию в ней прогестерона)
при различных вариантах кистозной болезни молочных желез**

<i>Показатели</i>	<i>Солитарные кисты</i>	<i>Множественные кисты</i>	<i>Рецидивирующие кисты</i>	<i>С внутрикистозными образованиями</i>
ТСГ	0,19	0,21	0,16	0,16
СТ4	2,2	2,2	1,6	2,0
Прл	61,7	46,3	41,8	36,3
ЛГ	0,86	0,84	0,73	0,78
ФСГ	2,3	1,7	1,01	1,5
E ₂	17,5	19,7	14,9	22,6
Корт	46,0	45,9	28,7	34,6
Т	0,16	0,17	0,13	0,15

Баланс исследованных нами гормонов к прогестерону в кистозном содержимом при различных формах кистозной болезни (табл. 40) оказался значительно отличающимся от баланса их в крови (табл. 39). Отличия видны в соотношении гормонов уже и в солитарных кистах. Это проявляется в значительно сниженном соотношении с прогестероном всех содержащихся в их жидкости гормонов и опосредованного и прямого действия на молочную железу. Но особенно заметно снижение соотношения с прогестероном эстрадиола и кортизола почти в 100 раз (баланс эстрадиола к прогестерону в крови 17,5, в кистах – 0,19, кортизола, соответственно, – 46,0 и 0,59).

При множественных, рецидивирующих и кистах с пристеночными пролифератами баланс большинства гормонов к прогестерону в кистозной жидкости по сравнению с кровью оказался еще ниже: по кортизолу в среднем в 7 раз, по тироксину – в 13 раз, по лютеинизирующему гормону – в 93 раза, по фолликулостимулирующему гормону – в 85 раз, по тиреотропину – в 390 раз, по пролактину – в 463 раза. Но по тестостерону и эстрогенам баланс к прогестерону в содержимом множественных, рецидивирующих и кист с пристеночными пролифератами по сравнению с кровью оказался выше в среднем в 2-2,3 раза.

А если сопоставить балансы гормонов в кистозном содержимом солитарных кист и других их вариантов (табл. 40), то получится следующее. Во множественных, рецидивирующих и кистах с пристеночными образованиями (по сравнению с солитарными) балансы к прогестерону ниже: тиреотропного гормона – в 6,6 раза, тироксина – в 7,5 раза, пролактина – в 9,9 раза, лютеинизирующего гормона – в 5,5 раза, фолликулостимулирующего гормона – в 5,5 раза. Напротив, повышено соотношение с прогестероном таких гормонов, как кортизола – в 11 раз, и, особенно, эстрадиола – в 14,5 раза.

Таблица 40

**Баланс маммотропных гормонов в кистозной жидкости
(вычисленный кратно к содержанию в ней прогестерона)
при различных вариантах кистозной болезни**

<i>Показатели</i>	<i>Солитарные кисты</i>	<i>Множественные кисты</i>	<i>Рецидивирующие кисты</i>	<i>С внутрикистозными образованиями</i>
ТСГ	0,004	0,0006	0,0006	0,0006
СТ4	1,35	0,17	0,19	0,18
Прл	1,04	0,10	0,11	0,10
ЛГ	0,05	0,009	0,007	0,01
ФСГ	0,11	0,02	0,02	0,02
E ₂	0,19	34,5	34,6	34,9
Корт	0,59	6,6	6,2	7,0
Т	0,24	0,34	0,35	0,37

Следовательно, особенностями содержания гормонов в кистозной жидкости молочных желез является: во-первых, более высокое, чем в крови, содержание прогестерона, эстрогенов, кортизола и андрогенов, и, во-вторых, совершенно иной, нежели в крови, баланс гормонов прямого и непрямого действия на молочную железу. Относительно к прогестерону содержание гормонов непрямого действия снижено, а прямого (за исключением пролактина) – повышено. В различиях баланса гормонов прямого действия на молочную железу в крови и кистозной жидкости, в различиях их баланса в солитарных, множественных и кистах с пристеночными пролифератами наиболее постоянным является высокое абсолютное и относительное содержание эстрогенов. Это позволяет заключить, что главным среди кистообразующих гормональных факторов является именно гиперэстрогеновый эффект. Реализация же этого эффекта происходит при повышенном абсолютном и относительном (к прогестерону) содержании в кистозной жидкости тестостерона и кортизола.

В добавлении к сказанному можно заметить и еще одну закономерность – по концентрации и соотношению гормонов в содержимом полостей, множественные, рецидивирующие и кисты с пристеночными пролифератами, отличаясь от солитарных, между собой практически идентичны. Показатели абсолютного и относительного содержания в них исследованных гормонов практически одинаковы.

6.2. Результаты цитологического исследования кистозной жидкости и пунктатов околокистозной ткани молочных желез

Цитологическое исследование кистозной жидкости показало следующее. Как видно из табл. 41, при всех вариантах кистозной болезни в кистозной жидкости обнаруживаются клетки плоского эпителия. Железистый эпителий в 12-17% отмечен во множественных, рецидивирующих и кистах с внутрикистозными пролифератами.

Таблица 41

**Клеточный состав кистозной жидкости молочных желез
у женщин с различными вариантами кистозной болезни**

Цитологическая картина	Солитарные кисты		Множественные кисты		рецидивирующие кисты		С внутрикис-тозными образованиями	
	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
Плоский эпителий	5	33,3	1	6,2	4	23,6	1	6,2
Железистый эпителий	–	–	2	12,5	3	17,6	2	12,5
Апокриновый эпителий	4	26,7	3	18,7	3	17,6	1	6,2
Клетки типа молозивных телец	5	33,3	5	31,3	2	11,9	–	–
Высокая ст. пролиф. эпит. (диспл. 1-2)	1	6,7	5	31,3	5	29,4	3	18,8
Диспл. 3 ст. (цистаденопапиллома)	–	–	–	–	–	–	4	25,0
Цистаденокарцинома	–	–	–	–	–	–	5	31,3
Всего:	15	100	16	100	17	100	16	100

В солитарных – он не встречался совсем, что вполне коррелирует с различиями в дисбалансе эстрогенов и прогестерона в них по сравнению с множественными, рецидивирующими и кистами с пристеночными пролифератами. Апокриновый эпителий обнаружен у 1/5-1/6 больных с солитарными, множественными и рецидивирующими кистами и значительно реже встречался в кистах с пристеночными пролифератами. В последней группе, в единственной из всех, в кистозном содержимом не встречались клетки типа молозивных телец.

Пролиферирующий эпителий с явлениями дисплазии 1–2-й степени был редкой находкой в солитарных кистах, но в 1/4-1/5 случаев встречался во множественных, рецидивных кистах и кистах с пристеночными образованиями.

Дисплазия эпителия 3-й степени и цистаденокарциномы были обнаружены исключительно в кистозном содержимом кист с пристеночными образованиями и довольно часто – в 1/3-1/4 случаях.

Таким образом, по частоте обнаружения предшествующих раку состояний эпителия выстилки кист можно заключить, что солитарные кисты представляют минимальный риск малигнизации, при множественных и рецидивирующих он умеренный. Наиболее ракоопасными являются кисты с пристеночными пролифератами, где у 31% больных он уже есть.

Если сравнить различия цитологических находок явлений пролиферации и дисплазии эпителия и содержание, а также дисбаланс маммотропных гормонов в пунктатах кист при различных вариантах кистозной болезни (табл. 38, 39, 40, 41), то нетрудно заметить, что большему содержанию маммотропных гормонов в кистах соответствует большая частота находок пролиферативно-диспластических процессов эпителия в них. И, поскольку наибольшие различия в содержании гормонов в кистозной жидкости выявлены по эстрадиолу, мы решили частоту находок пролиферации и дисплазии эпителия в кистах сопоставить с концентрацией в их жидкости именно этого гормона. Для этого в двух группах больных с наибольшими различиями в содержании эстрадиола в кистозной жидкости мы изучили частоту обнаружений пролиферации и дисплазии эпителия. В первой из них эстрадиол содержался в концентрациях, в 40 раз превышавших уровень его в крови, во второй, наоборот, в 25 раз меньше, чем в периферической крови (табл. 42).

Исследование показало (табл. 42), что у женщин, в кистах которых содержание эстрадиола значительно превышало его

Таблица 42

Выраженность пролиферативных процессов в зависимости от уровня концентрации эстрадиола в кистозной жидкости

<i>Характер пролиферации эпителия</i>	<i>Уровень эстрадиола в кистозной жидкости</i>			
	<i>E±m 5522±2692,09 нмоль/л</i>		<i>E±m 4,6±5,50 нмоль/л</i>	
	<i>абс. число</i>	<i>%</i>	<i>абс. число</i>	<i>%</i>
Выраженная пролиферация с дисплазией II-III ст.	20	87	2	12
Отсутствие пролиферации, дисплазии 0	3	13	14	88
Всего:	23	100	16	100

концентрацию в крови, пролиферация и дисплазия эпителия II-III степени обнаруживались в подавляющем большинстве случаев, и, наоборот, при низком содержании эстрадиола (меньше, чем в сыворотке крови) находок эпителия в состоянии дисплазии не было совсем. Следовательно, риск рака при кистозной болезни всего более связан с содержанием в их жидкости эстрогенов.

Далее мы изучили цитологическую картину фона различных вариантов кистозной болезни по полученным из него пунктатам.

Цитологическое исследование околокистозной ткани молочных желез показало (табл. 43), что фоном солитарных кист был в большинстве случаев диффузный фиброаденоматоз с преобладанием железистого компонента. Фоном множественных кист более, чем в половине случаев, был диффузный фиброаденоматоз с преобладанием фиброза. Почти в половине случаев таким же, то есть диффузный фиброаденоматоз с преобладанием фиброза, был фон и кист с внутрикистозными пролифератами. Жировая инволюция была нечастым фоном кистозной болезни и встретила только при рецидивирующих и кистах с внутрикистозными пролифератами в 1/6 и 1/5 части случаев.

Таблица 43

Цитологическая картина фоновой ткани околокистозного пространства

Формы кистозной болезни	Число наблюдений	Варианты фоновой ткани							
		Диффузный ФАМ с преобладанием аденоматоза		Дифф. ФАМ с преобладанием фиброза		Жировая инволюция с преобладанием фиброза		Лимфоидная инфильтрация стромы	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Солитарные кисты	15	13	87	2	13	0	0	0	0
Множественные кисты	16	5	31	9	56	0	0	2	13
Рецидивирующие кисты	17	1	6	2	12	3	17	11	65
С внутрикистозными образованиями	16	0	0	7	44	3	19	6	37

Лимфоидная инфильтрация стромы желез, указывающая на включение тканевого иммунитета, при солитарных кистах не встречалась совсем, она начинает отмечаться только при множественных кистах. При рецидивирующих – достигает максимума (встречается у 65% больных), а с появлением внутрикистозных образований – снижается, что связано или с подавлением тканевого иммунитета опухолью, или, наоборот, внутрикистозные образования являются следствием сниженного тканевого иммунитета.

6.3. Обсуждение

Итак, при кистозной болезни молочных желез, протекающей без экстрамаммарных проявлений дисгормонов, в периферической крови содержание гормонов, прямо и опосредованно действующих на молочную железу, – в пределах нормы.

В жидкости из полости кист эти гормоны обнаружены тоже, причем гормоны непрямого действия – в значительно меньших концентрациях, а прямого – в зависимости от того, солитарные это кисты или множественные, или осложненные развитием пристеночных пролифератов. В солитарных эти гормоны содержатся в меньших (особенно эстрогены и кортизол), чем в сыворотке крови, концентрациях, а во множественных – в значительно больших (в 3,3-49 раз). Кроме того, в солитарных и несолитарных кистах, значительно в пользу последних, различается дисбаланс маммотропных гормонов, заключающийся в преобладании в них эстрогенов. Поэтому складывается впечатление, что количественное содержание в кистозной жидкости гормонов прямого маммотропного эффекта (эстрогены, андрогены) и степень их дисбаланса с прогестероном является тем фактором, который, во-первых, определяет форму кистозной болезни – солитарность ее или множественность, а, во-вторых, в несолитарных кистах способствует и пролиферативно-диспластическим процессам в эпителии их выстилки.

Высокое содержание в кистах вышеназванных гормонов делает понятным безуспешность лечения кистозной болезни экзогенным введением андрогенов, прогестинов, эстрогено-прогестиновых комбинаций.

Но откуда же в кистозном содержимом появились маммотропные гормоны и прямого и опосредованного действия? Может быть, железа секретирует их сама?

Если бы речь шла об одном-двух гормонах, такое предположение было бы логично. Такие мнения встречаются и в литературе (Secreto Giorgio, 1984; Rose David P., 1986). Возможно, 2-3 гормона действительно секретируются молочной железой, допустим эстрогены, прогестины, андрогены. Факт ароматизации андрогенов в эстрогены в ткани железы известен (Столл Б.А., 1984). А тиреоидные, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, пролактин, кортизол? Для периферического органа этого, пожалуй, многовато. Кроме того, на практике удаление обеих желез к дефициту этих гормонов не приводит. Логичнее предположить, что гормоны, считающиеся опосредованно действующими на молочную железу (тиреоидные, тиреотропный лютеинизирующий, фолликулостимулирующий), в действительности взаимодействуют с железой прямо, что в железе есть небольшое количество рецепторов и к ним. Но как все изученные гормоны в концентрациях, различающихся с их содержанием в крови, оказались в кистозном содержимом молочных желез? Ответ на этот вопрос может быть только один – процесс секреции содержимого в полость кист сопровождается отторжением этих гормонов от рецепторов к ним, содержащихся в секретирующих клетках молочных желез. Причина же распада комплекса рецептор-гормон при кистозной болезни молочных желез пока неясна.

Далее, о чем может говорить выявленная нами картина околокистозного фона?

Если соотнести количество маммотропных гормонов, особенно эстрадиола и прогестерона в солитарных и несолитарных кистах с фоном, на котором они обнаруживаются, то окажется, что меньшему содержанию эстрогенов в солитарных соответствует наиболее выраженный прогестинный эффект в окружающей их ткани – диффузный фиброаденоматоз с преобладанием железистого компонента (в 87% наблюдений). При множественных кистах несбалансированному и высокому содержанию эстрадиола соответствует выраженный эффект в окружающей их ткани, преимущественно по гиперэстрогеновому типу – пре-

обладает фиброз. При рецидивирующих кистах и кистах с внутрикистозными пролифератами диффузный фиброаденоматоз, преимущественно в фиброзном варианте, в целом составил фон в 18-44% случаев. При двух последних разновидностях кистозной болезни в 17 и 19% как фон выявлена жировая инволюция (показатель самых низких гормональных воздействий), которая при первых двух формах не встречалась совсем.

Все это указывает, во-первых, на то, что фон кистозной болезни может определяться резорбцией гормонов из кист, а, во-вторых, на то, что резорбция маммотропных гормонов из толстостенных рецидивирующих кист и кист с пристеночными пролифератами осуществляется в меньших количествах, чем из солитарных и тонкостенных множественных. Содержащиеся в толстостенных рецидивирующих кистах и кистах с внутрикистозными образованиями гормоны более проявляют свой эффект в самих кистах, патологически воздействуя на их эпителиальную выстилку.

Белковое содержимое из полости кист, до развития толстостенных оболочек и выраженной эпителиальной выстилки, вероятно, в том или ином количестве периодически резорбируется, иначе трудно себе представить ситуацию их лечебного или спонтанного исчезновения. Это определенно должно включать аутоиммунизацию к нему в молочных железах. Выделение секрета в полость идет через протоки, резорбция же приводит к его поступлению в интерстиций. Наличие лимфоидной инфильтрации стромы, вероятно, и является подтверждением развития аутоиммунной реакции. Мнения о наличии аутоиммунного компонента в патогенезе фиброзно-кистозной мастопатии встречаются и в литературе (Сидоренко Л.Н., 1990; Чумаченко П.А., Шлыков И.П., 1991).

Результатом этого аутоиммунного процесса является развитие периканаликулярного фиброза стромы молочных желез. Последний же становится дополнительным, теперь уже механическим, фактором кистообразования, так как приводит к развитию стенозов протоковых систем.

Вполне возможно, что включение и невключение механизмов, способствующих стенозированию протоковой системы, является «стрелкой» на путях развития болезней: кистозной

и секреторной, ибо, как уже указывалось, цитологическая картина жидкости при секреторной болезни и кистозного содержимого во многих случаях идентична, что, несомненно, говорит о патогенетической общности этих заболеваний.

Таким образом, патогенез кистозной болезни молочных желез сложен и включает следующие компоненты: повышенную секрецию в протоках серозного или молочивного содержимого, накопление в нем высоких концентраций маммотропных гормонов, особенно эстрогенов, резорбцию их, приводящую к местным патологическим гормональным эффектам, резорбцию белкового содержимого, обуславливающую аутоиммунные реакции и стенозирование выводных протоков. Поэтому сложным, разноплановым должен быть и подход к их лечению.

ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕЗ ЭКСТРАМАММАРНЫХ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На основании полученных результатов исследований содержания гормонов в крови и кистозной жидкости, а также цитологического исследования последней в кистах мы, по отношению к 1285 больным кистозной болезнью, протекавшей без экстрамаммарных дисгормональных проявлений, попытались разработать рациональную тактику.

С предлагаемыми нами активными лечебными мероприятиями часть больных соглашалась. Эти пациентки внесены нами в группы исследования, другие же предпочитали наблюдаться и составили группы контроля. Численность пациенток и состав по возрасту в группах, подвергшихся лечению и контрольных, были почти одинаковыми.

7.1. Лечение солитарных кист молочных желез

Больных с солитарными кистами среди обратившихся к нам было 308. Из них 148 согласились с предложенным нами лечением, а 160 – составили группу контроля.

Солитарные кисты, как следует из полученных нами результатов исследования содержания маммотропных гормонов в их жидкости и содержания этих же гормонов в крови, являются сугубо локальным, остановившемся в развитии процессом. Но само наличие маммотропных гормонов в кистозной жидкости, пусть даже в невысоких концентрациях, кроме того, дисбалансированных по сравнению с содержанием их в крови, логично диктует необходимость их удаления. Наконец, наличие кисты в молочной железе – это и механический раздражитель ее ткани, поэтому фактор этот целесообразно устранить.

И осуществлялось это путем пункции с полным удалением содержимого, что выполнялось под контролем УЗИ. Полученный материал подвергался цитологическому исследованию. И если в аспирате не обнаруживалось ни атипий, ни пролиферации эпителия, то лечение на этом заканчивалось.

Как уже указывалось, в литературе в этих случаях рекомендуется в опорожненную полость вводить воздух или склерозирующие вещества. Мы же решили изучить эффективность наименее инвазивного способа – только адсорбции содержимого.

Исследование показало (табл. 44), что через 3 месяца после полной адсорбции содержимого кист последние физикально и по УЗИ не определялись ни в одном случае. К концу шестого месяца достигнутый результат сохранялся у 4/5 пролеченных. У 1/5 они появились вновь (рецидивировали). Через 12 месяцев кисты отсутствовали у 2/3 пролеченных больных, а рецидив отмечен у 1/3. Возобновление процесса выразилось в наполнении тех же кист, но в 19 случаях (12,8%) отмечено появление других. На прежнем месте кисты рецидивировали в 31 случае (30,9%). Отрицательные результаты были обусловлены у 22 больных (14,8%) наличием пролиферативных процессов в стенке кисты, а у 9 (6,1%) – выраженным фиброзом капсулы (рис. 13). В последующем это потребовало назначения 20 больным гормонкорректирующего общего лечения. А в 9 случаях осложненных фиброзированием капсулы – интра- и перикистозного введения глюкокортикоидов.

Таким образом, у 67% пролеченных с помощью пункции и адсорбции содержимого кист достигнуто стойкое излечение. Такие результаты получены при лечении тонкостенных кист.

В контрольной группе процесс протекал волнообразно: в первые 3 месяца у 2/3 наблюдавшихся он оставался без перемен, у 1/3 – прогрессировал, что выразилось только в увеличении размеров кистозной полости. К 6-му месяцу – в 1/4 случаев отмечено улучшение, что выразилось только в уменьшении размеров кистозной полости. К концу года спонтанное улучшение в виде уменьшения размеров кистозной полости сохранилось только у 1/3 наблюдавшихся в контрольной группе, почти у половины процесс ухудшился. Ухудшение вырази-

Эффективность использования пункции под контролем УЗИ
при лечении одиночных кист молочных желез

Формы кистозной болезни	Количество (исходные данные)	3 месяца						6 месяцев						12 месяцев					
		Положи- тельная динамика		Без динамики		Отрица- тельная динамика		Положи- тельная динамика		Без динамики		Отрица- тельная динамика		Положи- тельная динамика		Без динамики		Отрица- тельная динамика	
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Леченные кисты	148	148	100	0	0	0	0	120	81	0	0	28	19	100	67	0	0	48	33
Группа сравнения	160	0	0	102	63	58	37	40	25	59	37	61	38	49	31	22	14	89	56

лось у 26 (16,2%) пациенток в увеличении размеров кистозной полости, у 42 (26,2%) – в появлении новых кистозных образований, а у 21 (13,1%) – в развитии воспалительных и пролиферативных явлений в кистозном содержимом.

Таким образом, пункция и адсорбция содержимого солитарных кист, будучи важным элементом их исследования (на предмет наличия явлений пролиферации, дисплазии эпителия, микроочагов рака), является в 2/3 случаев и методом их лечения.

Если механизм кистообразования к этому моменту угас, то от этого метода будет достигнут стойкий лечебный эффект. Появление рецидива в виде повторного накопления содержимого в кисте или развития новых кист указывает на сохранение этого механизма.

Склерозирующая терапия, по нашему мнению, может привнести в кисту, во-первых, эпителиально-пролиферативный стимул, так как побудителем склероза может быть только агрессивная жидкость. Во-вторых, она привнесет стимул развития фиброза в стенке кисты (рис. 13). Инициирование и того и другого элементов в условиях активности кистообразующего гормонального механизма может способствовать либо развитию толстостенных кист, либо появлению в них пристеночных пролифератов, и, таким образом, ситуацию отсутствия риска рака перевести в ситуацию его появления.

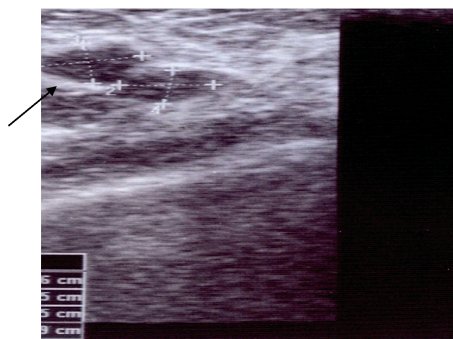


Рис. 13. Сонограмма. Фиброз капсулы кисты

7.2. Лечение множественных кист молочных желез

Множественные кисты (рис. 14), как было нами установлено, отличаются от солитарных, кроме их количества, значительным содержанием в кистозной жидкости маммотропных гормонов и значительным их дисбалансом по сравнению с периферической кровью. То есть в кистозной жидкости отмечены высокие абсолютные и относительные концентрации эстрогенов, прогестерона, кортизола, тестостерона, причем в их балансе отмечено преобладание эстрогенов.

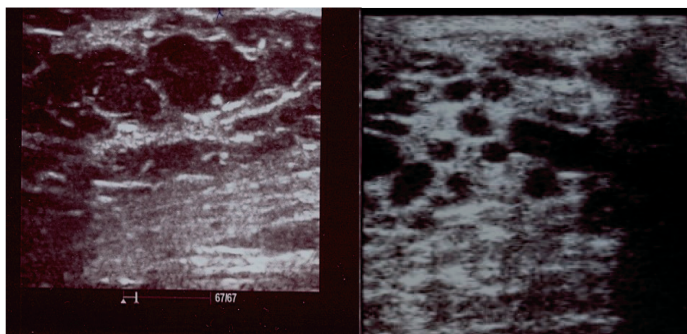


Рис. 14. Сонограмма. Множественные кисты

Нами было замечено, что, в отличие от больных с солитарными кистами, возраст, в котором преимущественно встречается поликистоз молочных желез, – преклимактерический и начальный климактерический. Как уже указывалось в главе 2, от 71 до 88% женщин, с выявленными множественными кистами молочных желез, имеют возраст от 40 до 59 лет (табл. 3). Но при этом пациенток в глубоком климактерии с множественными кистами молочных желез наблюдать как-то не приходилось. Поэтому складывается впечатление, что это заболевание – своеобразное проявление начинающегося патологического климакса, которое в последующем у этих контингентов женщин не выливается в большие климактерические синдромы, а гормональные нарушения реализуются только в молочных железах. Возможно, это удел тех женщин, в молочных железах которых повышено содержание рецепторов к эстрогенам.

Казалось бы, если поликистоз молочных желез – заболевание околочлимактерическое, то незачем его и лечить – можно было бы наблюдать и ожидать его спонтанной регрессии по завершении этого периода. Но пик заболеваемости раком молочной железы начинается тоже в этом возрасте. А выявленные в кистах высокие концентрации способствующих развитию рака молочных желез гормонов, с чем коррелирует частота пролиферативных процессов в их стенках, – все это указывает на необходимость активных мероприятий по отношению к поликистозу молочных желез.

Исходя из соображений о необходимости воздействовать на гормональный фон начала патологического климактерия, в нашей клинике в прежние годы делались попытки лечить кистозную болезнь прогестинами, андрогенами, антипролактинowymi препаратами, эстроген-прогестинowymi сочетаниями, антиэстрогенами. Но все они оказались безуспешными.

Длительный период мы надеялись на успех при кистозной болезни молочных желез от использования агонистов гонадолиберинов (бусерелин, даназол). Это лечение иногда давало положительный результат, так как эти препараты в состоянии индуцировать гипоестрогенное и гипоандрогенное состояния. Но кратковременность положительного эффекта (от 3 до 6 месяцев), анаболические нарушения, наступление псевдоменопаузы с нарушениями, характерными для климактерического синдрома, которые тяжело переносятся больными, – все это заставило нас искать другие, более щадящие методы лечения. С 2000 года мы обратили внимание на препарат «Овестин», содержащий эстриол. Он рекомендуется в гинекологической практике при патологическом климаксе. Эстриолу, как известно, присуще антиэстрогенное действие на гормонозависимые структуры эндометрия и молочных желез. Он конкурирует с эстрадиолом за связь с рецепторами эстрогенов и, введенный извне, связывается с ними раньше, но при этом эстриол не только не стимулирует, напротив, угнетает пролиферативные процессы в эндометрии (В.А. Полякова, А.А. Нелаева, 1999). Этого же мы ожидали от «Овестина» и в молочных железах.

Назначали мы его женщинам в дозе 2 мг в сутки (на один прием) в течение 3-6 месяцев, в зависимости от степени выра-

женности клинического эффекта по данным УЗИ, с последующим назначением поддерживающей терапии в дозе 1 мг в сутки еще на протяжении 3-6 месяцев.

Полученные результаты показаны в таблице 45. Из нее видно, что во всех сроках наблюдения (через 3-6 и 12 месяцев) проведенное лечение обеспечило высокий процент улучшения соответственно (88-94 и 81%), которое выразилось в существенном уменьшении числа и размеров кист. У 132 (81%) больных в группе лечившихся удалось добиться полного их подавления. Но необходимо отметить, что при кистах, размерами более 15 мм, одна лекарственная терапия была не всегда достаточно эффективна, и, как правило, она дополнялась аспирацией под контролем УЗИ содержимого кистозного образования.

Пункция именно дополняла общее лечение, так как использование ее как самостоятельного метода при поликистозе молочных желез никогда не останавливало процесса. И это не удивительно, так как кистообразующего общего фактора это не устраняет.

Отрицательные результаты в виде рецидивов кистозных полостей были обусловлены: у 15 больных (9,1%) – большими размерами кист, а у 6 (3,6%) пациенток – с выраженным фиброзом капсул кистозных образований и склерозом стромы молочной железы.

В контрольной группе через 3 и 6 месяцев у 76% женщин процесс был без динамики, а в 29 случаях (18%) отмечено ухудшение. Ухудшение выразилось в увеличении числа и размеров кистозных образований. В итоге через 12 месяцев положительная динамика в группе лечившихся и нелечившихся различается в 6,7 раза, а сумма ухудшений и отсутствия динамики – в 4,7 раза в пользу лечившихся.

Таким образом, назначение препарата «Овестин» при множественных кистах молочных желез является патогенетически обоснованным и достаточно эффективным методом их лечения.

Эффективность использования препарата «Овестин»
при лечении множественных кист молочных желез

Формы кистозной болезни	Количество (исходные данные)	3 месяца						6 месяцев						12 месяцев					
		Положи- тельная динамика		Без дина- мики		Отрица- тельная динамика		Положи- тельная динамика		Без дина- мики		Отрица- тельная динамика		Положи- тельная динамика		Без дина- мики		Отрица- тельная динамика	
Леченные кисты	164	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
		152	94	12	6	0	0	140	88	12	6	12	6	132	81	11	6	21	12
Группа сравнения	170	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
		0	0	130	76	40	24	11	6	130	76	29	18	20	12	101	59	49	29

7.3. Лечение рецидивирующих кист молочных желез

Рецидивирующий характер течения кистозная болезнь приобретает, как уже указывалось, чаще всего в результате попытки лечения множественных кист многократными пункциями, нередко «слепым» методом. Реже – в результате неадекватного гормонального лечения, приводившего к кратковременному, нестойкому улучшению. Многократные возобновления процесса и многократные инвазивные воздействия на кисты приводят к фиброзированию их стенок, иногда значительному.

Среди 317 наших больных безуспешно лечились: только пункциями – 80, только гормональными препаратами – 160 (гестагенами – 22, бромокриптином – 25, бромокриптином в сочетании с гестагенами – 21, гормональными контрацептивами, моно- и трехфазными – 32, тамоксифеном – 26, даназолом – 34). Пункциями с последующим назначением гормональных препаратов (КОК, гестагены в различных вариантах, в том числе и пролонгированные, бромокриптин и даназол) лечились 77 женщин.

Как уже говорилось, в литературе нам встретились вполне логичные предположения об участии в патогенезе рецидивирующих кист аутоиммунного механизма (Сметник В.Н., 2000; Чумаченко П.А., 1987; Сидоренко Л.Н., 1986). Выявленная нами у 65% больных с рецидивными кистами молочных желез лимфоидная инфильтрация стромы желез с последующим исходом в фиброз (рис. 15,16) склонила нас к мысли, что аутоиммунный компонент действительно имеет значение в патогенезе этого варианта кистозной болезни.

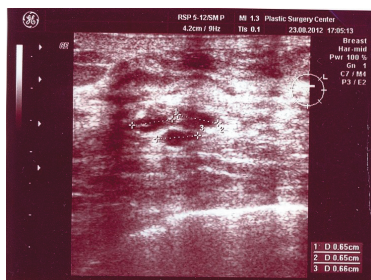


Рис. 15. Сонограмма. Начало фиброзного процесса околокистозной ткани

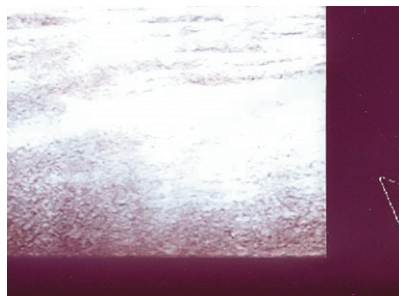


Рис. 16. Сонограмма. Выраженный фиброзоколокистозной ткани

Именно при рецидивирующем поликистозе молочных желез многократные возобновления процесса и запуски ответа на него органа и организма в целом не могут не провоцировать иммунных реакций. Поэтому как метод лечения мы при этом варианте кистозной болезни решили избрать местное введение глюкокортикоидов, в частности преднизолона, причем в такой методике, при которой можно было бы получить и наибольший местный, и определенный общий эффект. Такой выбор, на первый взгляд, может показаться нелогичным. Ведь в кистозном содержимом, при рецидивирующих кистах, найдено высокое содержание кортизола. Но кортизол, как известно, обладает выраженным воздействием на минеральный обмен в тканях. Поэтому не исключено, что ему принадлежит важная доля участия в накоплении жидкости в полости кист. С другой стороны, в лечебной практике известен парадокс – кортикоидная эффекторная недостаточность при высоком содержании этих гормонов в крови (шок, тиреотоксический криз), которые купируются введением высоких доз преднизолона. Возможно также, что появление кортизола в кистозной жидкости рецидивирующих кист – это ответная защитная реакция организма на длительно текущий патологический процесс.

От преднизолона ожидалось местное антиэкссудативное, противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, а также подавляющее активность рецепторов к половым гормонам (Сидоренко Л.Н., 1986). От резорбтивного эффекта ожидалось усиление метаболизма половых гормонов в печени,

нормализация водно-солевого гомеостаза, а также подавление центрального компонента кистообразующего механизма.

Для получения ожидаемых результатов пациенткам с рецидивирующими кистами преднизолон мы вводили в полость кист после их опорожнения и в околокистозное пространство. Доза препарата составила для большинства пациенток 30 мг на введение. В редких случаях, осложненных массивным фиброзом стенок, доза повышалась до 60 мг. При этом 20% дозы вводилось в полость кисты, а 80% – в околокистозное пространство (из одного вкола).

Результаты лечения рецидивирующих кист представлены в таблице 46.

Как видно из табл. 46, среди женщин, получавших предложенное нами лечение, положительная динамика, выразившаяся в исчезновении кист и уменьшении фиброза в околокистозной ткани, отмечалась в различные периоды наблюдения у 88-100%. В то время как в группе контроля ухудшение и отсутствие динамики в сумме отмечались у 87-93%. Спонтанные регрессии были отмечены только у 11-13% женщин и, предположительно, были обусловлены замещением кист фиброзной тканью, в связи с прекращением действия кистообразующих механизмов на фоне развития климактерия.

Достигнутое при лечении исчезновение кист явилось в последующем стойким. Рецидивов не отмечалось через 12 месяцев и при дальнейшем наблюдении. Местные рубцы, образующиеся при запустевании кисты, были мягкими даже при изначально выраженном фиброзе. По данным цитологических исследований, значительно уменьшилась лимфоидная инфильтрация стромы (из 110 случаев – в 73), уменьшились (в 82 случаях) и исчезли (в 56 случаях) явления пролиферации и дисплазии эпителия.

Таким образом, надежды, возлагавшиеся на подавление рецидивирующей кистозной болезни от местного и резорбтивного действия глюкокортикоидов, оправдались. Лечение интракистозным в сочетании с околокистозным введением преднизолона оказалось действительно эффективным.

Эффективность эвакуации содержимого в сочетании с введением «Преднизолона»
при лечении рецидивных кист молочных желез

Формы кистозной болезни	Кол-во (исходные данные)	Через 3 месяца						Через 6 месяцев						Через 12 месяцев					
		Положи- тельная динамика		Без динамики		Отрица- тельная динамика		Положи- тельная динамика		Без динамики		Отрица- тельная динамика		Положи- тельная динамика		Без динамики		Отрица- тельная динамика	
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Леченные кисты	167	167	100	0	0	0	0	158	94	9	6	0	0	148	88	9	6	9	6
Группа сравнения	150	0	0	110	73	40	27	10	7	112	75	28	19	20	13	80	54	50	33

7.4. Лечение кист с пристеночными образованиями

Появление пристеночных образований (рис. 17) мы рассматриваем как осложнение кистозной болезни молочных желез (впервые выявленной и рецидивирующей), которое подлежит обязательной оперативной эксцизии, даже при отсутствии в цитологии пунктатов элементов, указывающих на злокачественный рост или предопухолевые изменения эпителия. Удаление такой кисты предпринимается и с целью унесения очага пролиферации, и, что наиболее важно, с целью дифференцирования этого очага с начальным раком.

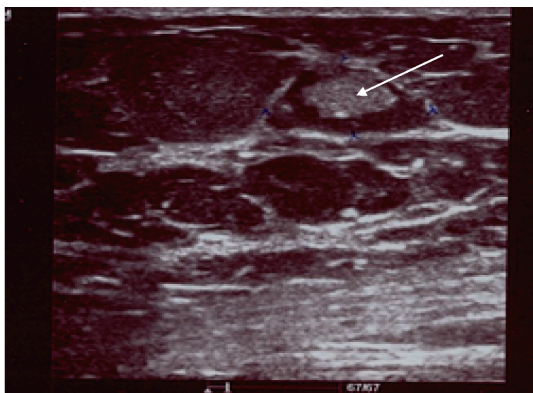


Рис. 17. Сонограмма. Пристеночное образование внутренней поверхности кистозной полости

Проведенные ранее в нашей клинике наблюдения за пациентками, перенесшими секторные резекции по поводу узловых форм фиброаденоматоза, с явлениями пролиферации и дисплазии эпителия, выявили, что явившееся результатом общего дисгормоноза неустраненное дисгормональное состояние, приведшее к их развитию, обуславливает в лучшем случае те же возможности развития рака молочной железы, которые были бы и без оперативного удаления очага предрака. В худшем же варианте, если не предпринималось мер, способствующих быстрой первичной регенерации раны и гормональной коррекции, предраковая ситуация после диагностической операции усугубляется и возможность развития рака увеличива-

ется (С.А. Берзин, 1992; С.М. Демидов, 2001). Причиной этого является то, что на месте маленького очага пролиферации эпителия операцией привносится значительно больший.

Поэтому оперативные эксцизии кист с пристеночными пролифератами нашим больным мы производили по разработанным в клинике методикам, заключавшимся, во-первых, в минимальном унесении с очагом объема относительно нормальной ткани молочной железы и, во-вторых, в наложении на рану после секторных резекций плотно смыкающего железистый комплекс П-образного шва на послеоперационную рану по методике профессора Берзина С.А. (гл. 2).

В дальнейшем ведение больных осуществлялось в зависимости от характера выявленной патологии в пристеночном образовании, а также от фона, то есть формы кистозной болезни молочных желез, осложнением которой и явился внутрикистозный пролиферат.

Результаты наблюдения за 160 пациентками, без удаления кистозных образований с пристеночными пролифератами, показали следующее: уже через 3 месяца в 1/4 случаев отмечена отрицательная динамика, выразившаяся в увеличении размеров внутрикистозного образования в 1,5-2 раза. Через 6 месяцев эти явления отмечены у 42% больных, а к концу года – у 68%, причем в 12 случаях (7,5%) при контрольном цитологическом исследовании выявлены признаки атипии. Между тем как среди оперированных и получивших корригирующую терапию у 82% больных достигнут стойкий лечебный эффект.

В удаленных кистах гистологический анализ пристеночных образований показал следующее: у 10 пациенток из 166 (6,0%) они оказались цистаденокарциномами, у 54 (32,5%) – цистаденопапилломами, у 60 (36,1%) пристеночные пролифераты были представлены пролиферирующим эпителием с дисплазией I-II степени, а в остальных 36 случаях (21,7%) пристеночные образования оказались смесью фиброза, гиалиноза и гемосидероза в различных соотношениях в виде сгустка, явившегося следствием организовавшейся гематомы. При этом в стенке кисты и в сгустке прослеживались признаки хронического воспаления, а околокистозный фон содержал значительно выраженную иммунную инфильтрацию.

Таким образом, оперативное лечение показано во всех случаях наличия внутрикистозного образования, рассматриваемого как осложнение кистозной болезни. Во-первых, это позволяет устанавливать наиболее ранние стадии рака в кистах, а во-вторых – осуществлять его профилактику путем унесения облигатно-предшествующих ему состояний.

А как же вести таких больных далее? Как показали исследования С.М. Демидова (2001), эксцизии очагов пролиферации и дисплазии эпителия в молочных железах для профилактики их возобновления в условиях дисгормонального состояния требуют обязательной интенсивной и длительной гормональной коррекции. И методика такой коррекции им была успешно разработана. Но вариант изученной нами кистозной болезни протекает без общих гормональных нарушений. Содержание маммотропных гормонов в крови при ней не отличается от нормы. Как нам удалось показать в предыдущем разделе, это местный локальный дисгормональный процесс, хорошо поддающийся локальным или легким общим гормональным воздействиям.

Поскольку развитие пристеночных пролифератов является осложнением других трех форм кистозной болезни, то дальнейшее ведение больных, после удаления очага пролиферации, мы проводили в соответствии с тем, какая форма кистозной болезни была его фоном и, следовательно, ему предшествовала.

При солитарной кисте после эксцизии очага проводилось только наблюдение. При развитии пристеночных пролифератов на фоне множественных кист оставшиеся лечились «Овестин». При развитии образования в одной из рецидивирующих кист другие лечились внутрикистозным и перикистозным введением «Преднизолона».

Наблюдение в течение 12 месяцев за получившими такое лечение показало следующее. Удаление солитарных кист с внутрикистозными пролифератами без дополнительного лечения у 19 больных обеспечило всем стойкий лечебный эффект.

Удаление кист с пристеночными пролифератами на фоне поликистоза, которое было дополнено приемом «Овестина», привело к полному излечению, т.е. ликвидации очага пролиферации и поликистозу у 17 из 22 больных (77,2%). У двух (9,0%) отмечено уменьшение числа кист, у одной (4,5%), напротив,

нарастание их числа, у двух (9,0%) выявлены очаги пролиферации в ткани желез без кист. Удаление кист с пристеночными образованиями на фоне рецидивирующего поликистоза, который далее лечился внутри и перикистозным введением «Преднизолона», позволило достигнуть полного излечения из 25 у 19 больных. У одной (4,0%) фон удалось только стабилизировать, у трех (12,0%) вдобавок к поликистозу развились очаги фиброаденоматоза, у двух (8,0%) – очаговый фиброз.

Хотелось бы отметить, что при стабилизации и даже при нарастании кистозной болезни при всех трех ее вариантах, после оперативного удаления внутрикистозных очагов пролиферации, рецидивы таких очагов не возникли ни в одном случае.

Среди 84 пациенток, которые уклонились от корригирующего лечения, стабилизация фона кистозной болезни отмечалась у 30 (37,5%), нарастание числа кист – у 18 (22,5%), появление новых внутрикистозных пролифератов – у 7 (8,7%). А у трех пациенток (3,7%) через 1 год и более в зоне операции выявлены очаги рака.

7.5. Обсуждение

Как уже указывалось, в литературе нам встретилось множество вариантов тактики по отношению к кистозной болезни молочных желез: от оперативного лечения всех форм (Woods John E., 1983) до полного отказа от какого бы то ни было лечения, исключая, конечно, кисты с пристеночными пролифератами (Naftall Z., 1987). Рекомендации первых основывались на мнении о высокой ракоопасности всех кист, других – на уверенности в полном отсутствии риска рака при этой патологии.

Проведенные нами исследования показали, что даже в условиях отсутствия общего дисгормоноза все кисты, даже солитарные, представляют собой очаг депонированных маммотропных гормонов, из которого они, резорбируясь, воздействуют на ткань молочных желез, вызывая в ней патологическую пролиферацию и эпителия, и элементов стромы.

Существование таких очагов в возрасте, предшествующем пику заболеваемости раком, должно рассматриваться как фактор риска рака. Тем более, что цитологические и гистологические

его находки среди всех наших больных составили 7,8%. Поэтому кисты в молочных железах подлежат обязательному лечению.

Кажущийся наиболее простым и надежным путь оперативного их удаления в действительности для большинства вариантов кистозной болезни не рационален. Исключение составляют лишь кисты с пристеночными пролифератами, при которых оперативная эксцизия является и методом дифференциальной диагностики с раком и этапом его профилактики. Но и в последнем случае оперативное удаление является лишь этапом лечения, ибо одно удаление очага пролиферации механизма кистообразования в железах не останавливает. При других же вариантах кистозной болезни оперативное вмешательство в любом, даже самом сберегательном, объеме принесет новый очаг регенеративной пролиферации, которое в условиях высокой продукции железами маммотропных гормонов риск рака значительно повысит. Поэтому травма железы в процессе лечения кистозной болезни должна быть сведена к минимуму. И в этом плане пункция с эвакуацией содержимого нам представляется подходом наиболее рациональным.

Мы «сдержанно» относимся к рекомендациям введения в просвет кист склерозирующих веществ; во-первых, агрессивных по отношению к эпителию, а во-вторых, инородных по отношению к железе, что может спровоцировать в ней развитие пролиферации и патологических аутоиммунных процессов. В нашей работе мы считали нерациональным даже последующее за эвакуацией содержимого введения воздуха в просвет кисты. Пневмоцистография, которой такая процедура способствовала, теперь вполне успешно восполняется качественным УЗИ.

Единственным ингредиентом, который мы в микрообъемах вводили в кисты и околокистозную ткань, был глюкокортикоидный препарат «Преднизолон», который по отношению к ткани железы и не чужероден, и не агрессивен, а является патогенетическим средством подавления или ингибирования эффекта присутствующих в патологических железах маммотропных гормонов.

Во многих же случаях удается избежать даже пункционной травмы: множественные кисты размерами менее 1,5 см хорошо поддаются мягкому гормональному лечению «Овестинном».

Выбирая подход к лечению кистозной болезни, мы всегда помним о его главной цели: не удалить только кисту, не добиться только склеивания ее стенок, а подавить процесс кистообразования. А если этот процесс не активен изначально – не внести очага пролиферации в молочную железу.

Результаты такого лечебного подхода к различным вариантам кистозной болезни нам представляются вполне удовлетворительными. Полное подавление процесса достигнуто при солитарных кистах у 67% больных, при множественных – у 81%, при рецидивирующих – в 88% случаев, с пристеночными пролифератами – у 72% пациенток.

Среди тех пациенток, которые уклонились от корректирующего лечения, стабилизация фона кистозной болезни отмечалась из 84 у 30 больных. Нарастание числа и рецидива кист у 18 больных, появление новых внутрикистозных пролифератов отмечено у 7 больных, у 3 через 12 месяцев возник рак в области послеоперационного рубца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, патологическая секреция молочных желез проявляется различного рода выделениями из сосков: молочно-молозивных (вне беременности и лактации), творожистых, гнойевидных, кровянистых, серозных, а также образованием в них кист.

Изучение патологической секреции, проявляющейся наружными выделениями, показало, что риск внутрипротокового рака на их фоне является наибольшим при кровянистом или гнойевидном их характере. При серозных выделениях он является низким, при молочно-молозивных и творожистых – риска рака нет.

Наиболее частым вариантом наружной патологической секреции молочных желез является серозный. Он составляет 45% от всех их разновидностей. Вопросы его патогенеза, связи с более ракоопасными вариантами и вопросы рациональной тактики при нем являлись для нас и большинства маммологов неясными.

Проведенное нами исследование показало, что в этиопатогенезе патологической серозной секреции молочных желез участвуют два фактора: гормональный (плацентарный лактоген в крови и избыточная реакция желез на эстрогены) и аутоиммунноагрессивный (реакция на реабсорбцию разрушенных тканей, на белок секрета). Осложнение патологической серозной секреции воспалительной реакцией на бактериальную флору может трансформировать ее в гнойевидную, с образованием очагов пролиферации эпителия и папиллярных структур в протоках, что создает риск развития рака. Поэтому осложненные воспалением случаи серозной секреции подлежат обязательному лечению (комплексом антибактериальных и антигормональных препаратов).

Неосложненные воспалительным ответом на бактериальную флору ситуации патологической серозной секреции молочных желез представляют низкий риск развития рака (частота находок пролиферации эпителия в протоках – 20%). При наличии у женщин с серозной секрецией молочных желез

пролиферативных процессов в эндо- и миометрии, оперативное или медикаментозное их лечение приводит к ликвидации и патологических выделений из сосков молочных желез. Лечение самой серозной секреции молочных желез, не осложненной воспалительной реакцией, целесообразно только в случаях их обильности и длительности более 12 месяцев. Оно заключается в назначении смягчающих эстрогеновые эффекты препаратов внутрь и антииммунных и фибролитических препаратов местно – на молочные железы.

Патологическая серозная секреция в условиях воздействия на эпителий протоков молочных желез эстрогенов может трансформироваться в сукровичную или кровянистую. Появление такого характера выделений из сосков молочных желез указывает на активизацию пролиферативных процессов эпителия протоков вплоть до образования внутрипротоковых папиллом и рака.

Наиболее точная морфологическая верификация очагов пролиферации обеспечивается иммунно-гистохимическим исследованием после оперативного их удаления. Установление в этих случаях внутрипротоковых папиллом требует обязательного назначения после операций антигормонального (антиэстрогенового) лечения.

Полученные нами положительные результаты антигормональной терапии прооперированных по поводу внутрипротоковых папиллом молочных желез в плане предупреждения их рецидивов и профилактики внутрипротокового рака указывают на патогенетическую связь обоих процессов с эстрогенией в случаях, когда ткани молочных желез содержат рецепторы к половым гормонам. При отсутствии в клетках молочных желез рецепторов к половым гормонам патологический серозный секрет, резорбируясь, вызывает аутоиммунное воспаление стенок протоков с исходом в гиалиноз, фиброз, обструкцию просвета, с образованием дуктоэктазий и кист.

Кистозная болезнь молочных желез может протекать на фоне экстрамаммарных патологических состояний, очевидно обуславливающих дисбаланс маммотропных гормонов. К ним относятся: патология гепатобилиарной системы, аутоиммунный тиреоидит с явлениями гипотиреоза, микроаденома гипофиза, гиперпролактинемия, не связанная с аденомой гипо-

физа, нарушения менструального цикла, нарушения репродуктивной функции, эндометриоз. Успешное лечение этих состояний обычно приводит к излечению и обусловленных ими кист в молочных железах. Но не менее половины всех случаев кистозной болезни молочных желез протекают без выше-названной экстрамаммарной патологии. Неясность патогенеза этого варианта кистозной болезни затрудняла выбор тактики по отношению к ней.

В кистозном содержимом молочных желез обнаружено наличие маммотропных гормонов. В солитарных кистах одна их часть содержится в умеренно повышенных (прогестерон, тестостерон), другая – в значительно сниженных (эстрадиол, кортизол), по сравнению с периферической кровью, концентрациях. А во множественных (установленных первично), рецидивирующих и кистах с пристеночными пролифератами содержание этих гормонов выше, чем в крови: кортизола – в 3-4 раза, прогестерона – в 16-22 раза, эстрадиола – в 37-42 раза, андрогенов – в 45-49 раз.

По сравнению с содержанием гормонов в крови, в кистозном содержимом имеет место нарушение их соотношений, в которых отчетливо прослеживается преобладание эстрадиола.

В рецидивирующих кистах и кистах с пристеночными образованиями в 30% отмечаются находки пролиферации и дисплазии эпителия, что является ситуациями риска рака, и связано это с высоким содержанием эстрадиола в их жидкости.

Солитарные кисты молочных желез успешно излечиваются пункциями с полной эвакуацией их содержимого. Полный лечебный эффект достигнут у 67% больных.

Множественные кисты могут быть излечены применением препарата «Овестин» по 2 мг/ст в течение 3-6 месяцев. Стойкий лечебный эффект достигнут у 81% больных.

Рецидивирующие кисты молочных желез у 88% больных можно излечить путем введения в их просвет и околокистозное пространство преднизолона.

Кисты с пристеночными пролифератами подлежат обязательной оперативной эксцизии. Дальнейшее ведение прооперированных зависит от формы кистозной болезни, на фоне которой развился внутрикистозный пролиферат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Летягин В.П. Статистика рака молочной железы в России // Маммология. – 1998. – № 1. – С. 3-18.
2. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Ж. Акушерство и гинекология, № 6, 2002. – С. 7-9.
3. Апанасевич В.И. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы: Дис. д-ра мед. наук. Владивосток, 2001. – 350 с.
4. Апанасевич В.И., Юдин С.В., Куксов Г.М. Синдромальная диагностика заболеваний молочной железы. Владивосток. Б.И.: 2002. – 105 с.
5. Аппарат для сканирования рентгеновских снимков / В.И. Апанасевич, Д.В. Невожай, Е.Я. Птух, Е.С. Гридина // Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей: Тезисы четвертой Дальневосточной онкологической конференции. Владивосток, 2002. – С. 135.
6. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести – Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004, т. 3, № 2. – С. 7-13.
7. Ашрафян Л.А., Боженко В.К. Роль вирусной инфекции в этиопатогенезе рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2010 г., № 3, С. 57-61.
8. Базарный В.В., Амон Е.П., Абрамова Т.С. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 41-42.
9. Бахаев В.В., Роткина И.Е., Луцик Л.А. Механизмы регуляции послеродовой лактации // Акушерство и гинекология. 1996. – № 2. – С. 3-5.
10. Белоненко Г.А., Успенский Д.А. Комплексная диагностика непальпируемых опухолей молочных протоков. Материалы международного научного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы». Москва, 19-22 октября 1999 г. – С. 29-31.
11. Берзин С.А., Лисьева С.Д., Демидов С.М. Возможности УЗИ в выявлении предопухолевых и опухолевых заболеваний протоков молочной железы. // Рос. Онколог. Журнал, 1997. – № 3. – С. 54-56.
12. Берзин С.А. Старение и рак некоторых генеративных органов у женщин // Материалы научно-практической конференции, посвященной актуальным вопросам применения ЗГТ. – Екатеринбург, 2000. – С. 55.
13. Берзин С.А. Использование УЗИ с целью скрининга опухолевых и предопухолевых заболеваний молочных желез // Сборник тезисов V Всероссийского съезда онкологов. – Казань, 2000. т. 1. – С. 15-17.
14. Бубликов И.Д., Куличков Е.П., Варенов Б.М. // Вопросы онкологии_2000_т 46_№ 2_с 172-174

15. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструального цикла. Леч. врач. 1999; (8).
16. Булатов А.А. Макаровская Е.Е., Марова Е.И. связывание пролактина в сыворотке крови при различных формах гиперпролактинемии. // Пробл. Эндокринологии. 1998; 44 (2):32-5.
17. Бухарова Т.Н., Кандаева Н.В., Панина О.Н. Выделения из молочных желез. //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – с 5-6.
18. Бухман А.И. Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения // Маммология. 1995. -№4. – С. 17-21.
19. Вдовина И.А. Рак молочной железы на фоне кистозного фиброаденоматоза // Маммология. 1995. – № 3. – С. 56 – 59.
20. Вебер Д. Упорядоченная биохимическая программа экспрессии гена в раковых клетках // Биохимия. 2001. – Т. № 66. – С. 1438 – 1449.
21. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. М: Фолиант, 1998. – 272 с.
22. Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р., Мельникова Н.Ю., Григорьева Т.А. Новые подходы к синдрому гиперпролактинемии. Журнал «Лечащий врач» № 8/ 1999, стр. 13-15.
23. Вдовина И.А. Рак молочной железы на фоне кистозного фиброаденоматоза // Маммология. – 1995. – N 3. – С. 56.
24. Возный Э.К. «Эндокринная терапия рака молочной железы». г. Москва. изд. «Финтрекс» 1999
25. Галактография в раннем выявлении рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, М.Ф. Черномордикова, А.А. Орлов, И.В. Мартынов. – Л., 1990. – 39 с.
26. Ганцев Ш.Х., Ханов А. М., Штефан Н.Л. Лечебная коррекция диффузного фиброаденоматоза молочной железы в группе онкологического риска // Материалы юбилейной научной конференции к 50 – летию онкологической службы Пермской области. – Пермь. – 1997. – С. 55-56.
27. Ганцев Ш.Х., Ханов А. М., Ибрагимов В.Р., Фахретдинов М.Д, Хакимова Р.Х. Лечебная коррекция предопухолевых заболеваний молочной железы // Вопросы иммунопатологии и иммунореабилитации. Материалы конференции. – Уфа. – 1999. – С. 183 – 184.
28. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М.; 2005. с. 152.
29. Гилязутдинов З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. М., МЕДпресс-информ;2002.
30. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонозависимых и гормонпродуцирующих органов. М., МЕДпресс-информ; 2004. с. 115-120.
31. Гиперпролактинемия в гинекологической клинике (диагностика и лечение): Метод, рекомендации. М., 1990, 18с.
32. Гистология / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М., 2001. – 670 с.

33. Голов Л.Б. Морфологическая диагностика малых (непальпируемых) новообразований молочной железы. Автореферат дис. канд. мед. наук. – 1996. – с. 23.
34. Голов Л.Б. Синдром патологической секреции – проявление двух патологических процессов. – Маммология, 1993, № 1 – с. 67-69.
35. Голов Л.Б. Синдром патологической секреции проявление двух различных патологических процессов // Маммология. – 1993. – № 1. – С. 12-22.
36. Головин Д. И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. Д, 1982. С. 302.
37. Головин Д. И. Классификация дисплазий молочных желез // Дисгормональные гиперплазии молочных желез. Л: Медицина, 1969. С. 112.
38. Громова О.А., Бухарина Е.В., Галицкая С.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Мокроусов А.А. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом. Ж. Акушерство и гинекология, №, 2003. – с.50-52.
39. Гуркин Ю.А. Современный взгляд на лечение девочек и девушек, страдающих патологией молочных желез. Журнал «Акушерства и женских болезней», том XLIX, выпуск 3, 2000, Санкт-Петербург.
40. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиническая маммология. Практическое руководство. Москва, 2010. С. 57-67.
41. Двенадцатова О.И., Озерова О.Е. Влияние гормональной терапии в циклах индукции овуляции на структуру молочных желез у женщин при бесплодии. Ж. Акушерство и гинекология, № 3, 2003. – с. 15-17.
42. Двойрин В.В. Аксель Е.М. Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. М: 1996. – 286 с.
43. Демин Е.В. Рак молочной железы как социальная проблема и вопросы общения с онкологическими больными // Вопр. онкол. – 1998. – Т.44, № 2. – С. 463-467.
44. Демин Е.В. Рак молочной железы можно «ограничить» используя помощь Международной программы « Reach to recovery». // Вопр. онкологии. – 1998. – Т.44. № 4. – С. 463-467.
45. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М.;2000. с.80-85.
46. Демидов В.П., Пак Д.Д., Сарибекян Э.К., Джубалиева С.К. Органосохраняющее лечение больных раком молочной железы. Материалы международного научного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы». Москва, 19-22 октября 1999 г. с. 102-103.
47. Демидов В.П. Рак молочной железы // Избранные лекции по клинической онкологии. – Москва, 2000. – С. 361-389.
48. Демидов С.М. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях и способы его коррекции // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 1991.

49. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея, М., Медицина, 1985.
50. Джубалиева С.К., Лосина Н.В. пролактин как фактор прогноза при раке молочной железы. Материалы международного научного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы». Москва, 19-22 октября 1999 г. С. 103-104.
51. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л., Медицина, 1983. С. 408.
52. Джоунс Джеймс Р., Экхард Камманн. Гиперпролактинемия. Трудный диагноз. – М: Медицина, 1992. – С. 346-365.
53. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2006.
54. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Пырклов В.А. К дифференциальной диагностике и лечению кровотокающей молочной железе. Материалы международного научного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы». Москва, 19-22 октября 1999 г. С. 113-115.
55. Дудниченко А.С., Синявина Л.В., Дышлеева Л.Н. Особенности гормонального состояния у больных с дисгормональными дисплазиями и раком молочной железы. Материалы международного научного форума «Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы». Москва, 19-22 октября 1999 г. С. 115-117.
56. Дымарский Л.Ю. Патогенетическое значение фиброаденоматоза в генезе рака молочной железы // Сборник тезисов Всесоюзного симпозиума “Патогенетический подход к профилактике, ранней диагностике и лечению гормонозависимых опухолей у женщин”. – Ленинград, 1998. – С. 55.
57. Емельянов А.С., Лопатина Г.П. и др., К вопросу об отечественном гелевом препарате Тизоль. Высокоэффективные технологии в медицине. Тизоль. Материалы межобластной научно-практической конференции. Екатеринбург, 2001. С. 8-9.
58. Ермилова В. Д. Опухоли и опухолеподобные процессы молочных желез // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М: Медицина, 1993. С. 193.
59. Заболоцкая Н.В. Заболоцкий В.С. Ультразвуковая маммография: Учеб. атлас. – М.: СТРОМ, 1997. 104 с.
60. Закиров Р.Ф., Дружков Б.К., Пырклов В.А. Кровотокающая молочная железа: дифференциальная диагностика и лечение. // Актуальные вопросы маммологии (Материалы межрегиональной научно-практической конференции, Барнаул, 5-6 июня 2001 г. – С. 66-68).
61. Закиров Р.Ф., Дружков Б.К., Красильников Д.М. О диагностике галактофорита. // Казанский мед. журн. – 2001. – № 5. – С. 410-411.
62. Захария Е.А., Темник И.В., Романишин Я.Н. Кинах М.В. и др. Диагностика заболеваний, сопровождающихся галактореей. Здоровоохранение Белоруссии, 1994, № 4. с. 49-51.

63. Золотаревский В. В., Бухтеева Н. Ф., Коган Е. А. Цитология крупных кист молочных желез // Арх. пат., 1979. № 4, с. 43-47.
64. Зондерланд М.Г. Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. – 1995. – № 1. – С. 12-21.
65. Исследование возможностей внедрения и эффективности различных видов маммологического скрининга / В.Ф. Левшин, Т.П. Федичкина, В.Г. Дрожжачих, Н.И. Слепченко, Е.В. Белова // Маммология. 1997 – № 4 – С. 25 – 31.
66. Ившина Ю. А. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование миоэпителия при гиперпластических процессах и рака молочной железы автореф дисс к.м.н. ...2005 г.
67. Ильин А.Б., Бескровный С.В. Молочная железа – орган репродуктивной системы женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – С-Петербург, 2000. – С. 51-53.
68. Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашин В.Г. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез. С-Пб.; 2005. с. 19-20.
69. Исмагилова И.Ю., Ордабекова С.О. Трудности диагностики кистозных и солидных образований с бедной экоструктурой // Хирургия, 1994. – № 3. – С.35-37.
70. Йен С.С.К.// Репродуктивная эндокринология под ред. С.С.К. Йена Р.Б.Джаффе пер. с англ.1998, т 1. с 318-352].
71. Калинин С.Ю. Избранные лекции. Москва 2010, стр. 13.
72. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: «Беларусь», 2000. – Т. 1. – 495 с.
73. Канышкова Т.Г., Бунева В.Н., Невинский Г.А. Биологические функции молока человека и его компонентов // Успехи современной биологии. 2002 – № 3 – С. 259-271.
74. Кира Е.Ф. Диагностика и лечение фиброкистозной мастопатии // Учебно-методическое пособие. – С-Петербург, 1999.
75. Клинико-диагностическая значимость определения уровня пролактина в сыворотке крови (методические рекомендации) М., 1995. – 15 с.
76. Клинико-морфологические аспекты течения рака Педжета молочной железы / В.П. Летягин, Е.М. Погодина, И.В. Высоцкая, М.В. Шомова // Маммология. 1996. – № 1. – С. 19-26.
77. Козаченко В.П. Современная гормональная контрацепция. //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 1 – 2. – С. 8-12.
78. Ковальчук И.С., Гульчий Н.В. Опыт применения препарата фарестон в комплексном лечении дисгормональных гиперплазий молочной железы у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. // Сборник материалов IX Российского онкологического конгресса. Москва, 24-25 ноября 2005, с. 146.
79. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Я., Малышков В.Я Биохимические исследования в клинике. Элиста: АПП «Джангар», 1999. – 315 с.

80. Концепция выбора радиационной диагностической тактики при заболеваниях молочной железы / Н.И. Рожкова, В.П. Харченко, Г.А. Галил-Оглы, И.М. Фролов, В.А. Селикопенко, Н.А. Смирнов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1994. – № 2. – С. 21 – 23.
81. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М. 2001. С. 6-13.
82. Красильников Д.М., Закиров Р.Ф., Дружков Б.К. Современные подходы к лечению больных галактофоритом. // Казанский мед. журн. – 2003. – № 3. – С. 177-178.
83. Кулик Л.А., Сотниченко Б.А., Апанасевич В.И. Диагностическая ценность бесконтрастной маммографии и контрастного исследования млечных ходов при синдроме патологической секреции. – Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Сб. итог. науч. работ – Иркутск, 1999, – с. 145-146.
84. Кузнецова С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М., 2002. – 372 с.
85. Кулик Л.А. Ранняя диагностика хирургических заболеваний молочных желез, сопровождающихся галактореей: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Владивосток, 2000. 24 с.
86. Куницина Г.А., Тахтамыш А.Н. Комплексная диагностика начальных стадий рака молочной железы // Маммология. 1995. – № 3. – С. 57-69.
87. Кулик Л.А. Ранняя диагностика хирургических заболеваний молочных желез, сопровождающихся галактореей. // Владивосток, 2000. – С. 24, 119.
88. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнева Ю.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. М., ГЭОТАР – МЕД; 2004.
89. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. М., Литтерра; 2005.
90. «Гинекология – национальное руководство» под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина 2009, с. 203.
91. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Биохимические критерии прогноза и гормоночувствительности рака молочной железы: сравнительный анализ клинического значения исследования рецепторов стероидных гормонов и рецепторов эпидермального фактора роста в опухолях // Маммология. – 1996. – № 3. – С.15-25.
92. Ларионов Л.П., Щеколдин И.П. с соавт. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики «Тизоля». Материалы научно-практической конференции 15 марта 2001г. «Высокие технологии в медицине». Екатеринбург, 2001г. с. 72-75.
93. Летагин В.П. Мастопатия. Русский медицинский журнал. Том 8, № 11, 2000, стр. 468-472.
94. Летагин В.П. материалы научно-практической конференции «современные аспекты лечения заболеваний молочных желез» 2004, с. 23.

95. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А. Фитотерапия в лечении диффузной мастопатии. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – с 45-46.
96. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 1-2. – с 47-49.
97. Ли Л.А., Мартынюк В.В. Дифференциальная диагностика при синдроме патологической секреции молочной железы. – Рос. Семейный врач, 1999, № 3. – с.16-19.
98. Ли Л.А., Мартынюк В.В.. Сецернирующая грудь как онкомаммологическая проблема// Ж. Амбулаторная хирургия № 3 – 2007. – С. 49).
99. Лисьева С.Д. Место ультразвукового исследования в комплексной диагностике опухолевых и предопухолевых заболеваний молочных желез // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Екатеринбург, 1998.
100. Левшин В.Ф. Михайлов Э.А. Самообследование желез как метод скрининга рака молочной железы // Вопр. онкологии 2000. – Т.46, № 5. – С. 627-629.
101. Ли Л.А. Клиника, диагностика и лечение метастазов рака молочной железы в кости (методическое руководство). – Л. 1990. – 19 с.
102. Лиденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография. М. – 1997. 130 с.
103. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. – СПб.: Гиппократ. 1994. – 152 с.
104. Малаев С.Г. Рак молочной железы. // Мед. Помощь 1999. – № 3. – С. 8-9.
105. Малов Ю.С. Параметры гомеостаза – показатели здоровья человека. Ж. Клиническая медицина, 1999. – № 3. – С. 56-60.
106. Мартынова Г.В., Летагин В.П., Ермилова В.Д., Высоцкая И.В. Клинический случай: сочетание трех редких гистологических форм первично-множественного рака молочной железы у одной пациентки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2007, № 4. – С. 29-33.
107. Мартынюк В.В., Ли Л.А., Соболев А.А. Диагностическая тактика при выделениях из соска молочной железы. – Вестник хирургии. – 1990, № 2. – с. 140-142.
108. Мишин Ю.М. Прицельная биопсия печени, молочных и щитовидной железы и периферических лимфоузлов у хирургических больных // Маммология, 1995. – № 3. – С. 41-46.
109. Мартынюк В.В., Ли Л.А., Соболев А.А. Диагностическая тактика при выделениях из соска. // Вестн. хирургии им. Грекова. 1990. – № 2. – С. 140-142.
110. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухолей// Вопр. онкол. – 1996. – Т.42. – № 2. – С. 17-30.

111. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли // Маммология 1997. – № 3. – С. 3-12.
112. Наумкина Н.Г. Новые подходы к лечению ФКМ молочной железы// автореф. Дисс. к.м.н. – М., – 1999.
113. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы СПб 2003.
114. Николаева Т.Г., Вышинская Г.В., Ротобельская Л.Е. Биологическая характеристика опухоли (пролиферативная активность, плоидность и стероидные рецепторы) и их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения запущенного рака молочной железы. // Современная онкология том 7 № 2, 2005, с. 72-75.
115. Новые лечебно-диагностические технологии при обследовании молочной железы / Р.Б. Мумладзе, В.П. Харченко, Н.И. Рожкова, С.П. Прокопенко// Анналы хирургии. 2001 – № 1. – С.43-48.
116. Новый серологический маркер рака молочной железы TAG 12 / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, И.В. Стороженко, С.А. Ахмедова // Российский онколог, журн. – 2000. – № 5. – С. 10 – 12.
117. Окроков А.Н. Гиперпролактинемический синдром. // Диагностика болезней внутренних органов. Москва, Медицинская литература, 2001, С. 1-5.
118. Олиня А.Я., Витола Г.Я. Эндокринные аспекты рака молочной железы // Знание. – Рига, 1981. – С. 254.
119. Орлов А.А., Черномордникова М.Ф. Комплексное обследование сецернирующих молочных желез. // Тез. – Симпозиум. Орел, 9-10 июня 1993, – С. 87.
120. Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей // Под ред.В.И.Чиссова, А.Х. Трахтинберга. М.: Медицина, 1993. – 544с.
121. Ошмянская А.И. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональных дисплазиях молочных желез // Маммология, 1993. – № 2. – С. 22-28.
122. Полякова В.А., Нелаева А.А., Ермаков Н.В. ЗГТ в гинекологической практике // Научный вестник Тюменской Государственной медицинской академии. – 1999. – № 2. – С. 1-8.
123. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. МЕДпресс – информ; 2006.
124. Помазан В.О. Микрофлора содержимого кист и сецернирующих молочных желез при мастопатии у женщин. // Вестник гигиены и эпидемиологии. Т. 4, № 2, 2000. С. 242-244.
125. Применение гидрофильного геля «Тизоль» и его специализированных композиций в лечении гнойных хирургических заболеваний: Метод. Рекомендации для врачей. г. Екатеринбург: УрГМА, 2000. с. 11.
126. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. Под редакцией Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова-М.: Медицина, 1993. Т. 2. 470 с.

127. Пинхосевич Е.Г., Синицын В.А., Бурдина Л.М. Основные проблемы развития маммологии// Маммология. – 1995. – № 1. – С. 3-11.
128. Проба с метоклопропамидом в дифференциальной диагностике различных форм синдрома лакторей – аменореи / В.А. Олейник, Е.В. Лучицкий, Г.В. Валуева, В.Н. Славнов // Проблемы эндокринологии. 1987. -№ 4. – С. 34-36.
129. Радикальная резекция в лечении раннего рака молочной железы / В.А. Хайленко, С.Б. Поликарпова, Е.М. Рошин. и др. // Новое в онкологии. Воронеж, 1997. – № 2. – С. 90-91.
130. . Рак молочной железы / В.П. Летягин, К.П. Лактионов, И.В. Высоцкая, В.А. Котов М.: ОНЦ РАМН, 1996, – 150 с.
131. Ранние стадии рака молочной железы / В.П. Летягин, В.В. Вишнякова, Е.М. Погодина, Е.Н. Кудина, Н.В. Штефанова // Сов. медицина. 1988. – № 1. – С. 94-97.
132. Реакция гипофиза на тиролиберин и метоклопропамид у женщин с гиперпролактинемией / Н.Н. Ткаченко, В.В. Потин, С.В. Бескровный, Л.Г. Носова // Проблемы эндокринологии. 1990. – № 2. С. 35-39.
133. Рекомендации по применению онкомаркеров в клинической практике.// «EGTM». 1999. – 39 с.
134. Рентгеносонографическая диагностика заболеваний молочной железы сопровождающихся микрокальцинатами / В.П. Харченко,
135. Н.И. Рожкова, И.М. Фролов, И.И. Бурдина, Л.В. Буданова, М.А. Смирнов. //Маммология. 1996. – № 4. – С. 36-40.
136. Рожкова Н.И. Оптимизация диагностического процесса при заболеваниях молочной железы на основе синдромального подхода. // XI Всесоюзный съезд рентгенологов и радиологов. – М. – 1984. – С. 283-284.
137. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М: Медицина, – 1993. – 223 с.
138. Рожкова Н.И. Последние достижения в диагностике заболеваний молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 1995. – № 1. – С. 49-50.
139. Рожкова Н.И., Бурдина И.И, Прокопенко С.П. Маммография на рубеже столетий // Мед. визуализация. 2000. – № 4. – С. 60-62.
140. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М., Сметник В.П., Бурдина И.И. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – с 48-54.
141. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2007, № 4. – с. 45-48.
142. Рожкова Н.И. Последние достижения в диагностике заболеваний молочной железы. – Вестник рентгенологии. 1995. – № 1. – с. 49-50.
143. М.Г. Романцев лекции для врачей. Санкт Петербург, 2008.

144. Романцева Т.И., Мельниченко Г.А., Черноголов В.А. Проблемы диагностики гиперпролактинемических состояний. // Гинекология. Т.1, №2, 1999. С. 1-8.
145. Ручкин В.Н., Ганцев Ш.Х., Ибрагимов В.Р. и др. Новые подходы в организации онкологической службы Башкортостана // Вопросы онкологии. – 1995. – т. 41. – С. 26 – 27.
146. Савельева И.С. Влияние гормональных контрацептивов на риск развития рака молочной железы. Гинекология 1999; 1 (1).
147. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неинвазивные опухоли молочной железы. – С-Пб, 2006. – 349 с.
148. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы// Ж. Практическая онкология Т.11, №2 – 2010. – С. 60-65.
149. Сергеева Н.И., Дзеранова Л.К., Меских Е.В., Рожкова Н.И., Андреева Е.Н.//Акуш. и гинек. 2005. № 2. С. 13-15.
150. Семиглазов В.В. Диагностика и лечение карциномы in situ молочной железы. В кн.: Рак молочной железы. Республиканская научно-практическая конференция. Тезисы докладов. Ташкент, 2002. С. 12.
151. Семиглазов В.Ф., Веснин В.Ф., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы // С.-Петербург, 1992.
152. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Что вы должны знать об опухолях молочной железы.// «Боргес». С.-Петербург, 2006. С 7.
153. Семиглазов В.Ф. Лечение ранних форм рака молочной железы // Маммология. 1996. – № 2. – С. 3-8.
154. Семиглазов В.Ф. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы. Ж. акушерства и женских болезней, вып. 2, том XLIX, 2005. – С. 7-11.
155. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Л., «Медицина», 2-е издание, 1991. – с. 6-22.
156. Семиглазов В.Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы. – Ташкент: Медицина, 1989. 183 с.
157. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. – Санкт-Петербург: Гиппократ. – 1992. 239 с.
158. Серов В.Н., Ермолаев О.Ю., Терешин А.Т. Состояние молочных желез при эндокринных формах бесплодия, сочетающихся с гиперпролактинемией // Маммологии. 1998. – № 3. – С. 3 – 6.
159. Секретирующие молочные железы / С.М. Шихман, С.Д. Яворская, Т.Л. Гонопольская, Л.А. Титова, О.П. Григорук. – Барнаул, 2001. – 126 с.
160. Серов В.Н. Диагностика заболеваний молочных желез. // Гинекология. 1999. – № 1. – с. 6-7.
161. Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака молочной железы. Медицина, Л., 1986, с. 221.
162. Синицин В.А., Руднева Т.В. клиническая эффективность препарата «Мастодинон» в лечении фиброзно-кистозной мастопатии с болевым синдромом. Журнал «эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» № 2, 2007. – С. 30-32.

163. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. //Гинекология 2000, т.2, № 5, с. 133-136.
164. Солянова Л.А. Применение тизоля в лечении эндокринной офтальмопатии. Материалы научно-практической конференции 15 марта 2001 г. «Высокие технологии в медицине». Екатеринбург, 2001. С. 66.
165. Солопов В.Н. «Крон-Пресс», 2006, «Астма. Истинная причина болезни».
166. Сотникова Л.В. Дуктография при дообследовании женщин после проведенной флюоромаммографии. // Систему раннего лучевого выявления опухолевых заболеваний легких, молочной железы, желудка – в практику здравоохранения. – М.:1985. – с. 32-34.
167. Стариков В.И.// Международный медицинский журнал. 2002. № 1-2. С. 144-148].
168. Столл Б.А. Эндокринная система и рак молочной железы. Медицина. М., 1984, с. 312.
169. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. // Гинекология. – 2001. – № 5. С. 133-136.
170. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – СПб.: СОТИС, 1995. – 224 с.
171. Сотникова Л.В. Дуктография при дообследовании женщин после проведения флюоромаммографии // Вопросы современной лучевой диагностики в медицине: Тезисы докладов. – 1989. – С. 166-167.
172. Тагиева Т.Т. Мастопатия: негормональные средства лечения. Гинекология, 2004; 6 (5).
173. Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение мастодиона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Журнал «Гинекология» Т. 2, № 3, 2000, с. 84-89.
174. Тахтамьш А.Н., Лосев О.Э. Клинические особенности сочетанной патологии молочной и щитовидной желез. “Маммология”, 1995, № 3, с. 9.
175. Телунц А.В. Развитие молочных желез у девочек. “Маммология”, 1994, № 4, с. 7-11.
176. Телунц А.В., Сперанский Н.В. Рост и развитие молочных желез в пубертатном периоде у девушек с гиперандрогенией. “Маммология”, 1996, № 1, с. 7-11.
177. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2001. – 296 с.
178. Усов Ф.Н. автореф. канд. дисс. 2007.
179. Фадеева В. Н. Эктазии крупных протоков, плазмноклеточный мастит // Дис-гормональные гиперплазии молочных желез. Л: Медицина, 1969. С. 110.
180. Фанченко Н.Д. Лабораторная диагностика нарушений репродуктивной системы //Лаборатория. – 1996. – № 2. – С. 3-8.
181. Фатех-могдам А., Стибиер П. Рациональное использование опухолевых маркеров Munich. – 1993. – С. 78.

182. Физиология человека / П.А. Агадтаниян, Л.З. Тель, В.И. Цирхин, С.А. Чеснокова. – М.: Мед. книга, 2001. 387 с.
183. Фролов И.М., Харченко В.П. Современные методики прицельной пункции молочных желез. “Вестник рентгенологии и радиологии”, 1994, № 6, с. 38-42.
184. Фролов И.М., Харченко В.П. Новые технологии пункционной биопсии. “Маммология”, 1994, № 4, с. 47-52.
185. Фролов И.М. Интервенционная радиология при исследовании молочных желез. – Вопросы онкологии, 2000, том 46, № 6. – С. 682-684.
186. Франк Г.А. Предрак, дисплазия и рак. Избранные лекции по клинической онкологии. – Москва, 2000. – С. 52-63.
187. Франк Г.А., Волченко Н.Н. Морфологическая диагностика и прогноз при начальном протоковом раке молочной железы. // Вопросы онкологии. 1992. – Т. 38, № 1-3. – С. 299 – 309.
188. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия. Казань, ЗАО Новое издание; 2006.
189. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Выпуск 3. М.: Фирма СТРОМ, 2000.
190. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Мальцева У.Ю. Гормональный состав секрета секретирующих молочных желез. Сборник научных трудов «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». Киров 2008, С. 105.
191. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Коновалов В.И. Особенности состояния молочных желез у женщин с эндометриозом. Тезисы к материалам и докладу на XVII ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ посвященной 70-летию онкологической службе Свердловской области. г. Екатеринбург 29-30 ноября 2000 г., с. 85.
192. Ханафиев Г.Х., Берзин С. А., Демидов С. М. Профилактика рецидива внутрипротоковых папиллом. Статья к материалам сборника научных трудов сотрудников МУ «ГКБ № 40». Екатеринбург 2005, С. 77-79.
193. Ханафиев Г.Х., Звычайный М. А., Воронцова А. В. Эффективность и безопасность шестимесячного применения препарата «Мифепристон» при сочетанных гиперпластических процессах репродуктивной системы у женщин в менопаузе. Статья в журнале «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» № 2, март 2007 г. С. 34-38.
194. Ханов А.М., Хакимова Р.Х., Фахретдинов М.Д, Ганцев К.Ш. Профилактика рака молочной железы: современные проблемы и пути их решения // Уральское медицинское обозрение. – 1999. – № 1. – С.10-12.
195. Ханов А.М., Хакимова Р.Х. Роль маммологических кабинетов в ранней диагностике рака молочной железы. Материалы межрегиональной научно – практической конференции молодых ученых МНИОИ им. П.А. Герцена. М. – 1999. – С. 22-23.

196. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Комплексный подход к диагностике узловых мастопатий // Маммология. – 1995. – № 1. – С. 22-28.
197. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Современные методики прицельной пункции молочных желез. Вестник рентгенологии и радиологии. – 1994. – № 6. – С. 38-42.
198. Холин А.В. Диагностика рака молочной железы: перспективы // Маммология. – 1996. – № 4. – С. 33-35.
199. Чумаченко П.А. Молочная железа и эндокринный гомеостаз. – Воронеж, 1987. – С. 72-120.
200. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. 264 с.
201. Школьник Л.Д. Карташева А.Ф. Современные подходы к диагностике непальпируемых опухолей молочной железы // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. 1999. – № 2. – С. 32-40.
202. Шрейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. – Прага, 1987.
203. Шкарбун Л.И., Белоненко Г.А., Шкарбун К.Д., Белоненко Е.Г. Возможности ультразвуковой диагностики воспалительных процессов молочных протоков. Материалы 2-го конгресса. Украинский портал. С. 1.
204. Эффективность органосохраняющих операций при раке молочной железы T1-2 N0-1 MO / С.М. Портной, К.П. Лактионов, А.Ю. Барканов и др. // Вопр. онкологии. 1998. – Т.44, № 4. С. 439-442.
205. Юдин С.В., Кику С.В. Гигиенические аспекты распространенности онкологических заболеваний. – Владивосток: Дальнаука, 2002. 220 с.
206. Юшков В.В., Юшкова Т.А. Фармакотерапия заболеваний репродуктивной системы женщин. Глава из учебного пособия «Фармакотерапия». Изд-во Пермского Университета, Издательство ООО «УЦМФИ» Екатеринбург» 2004.
207. Ярилин А.А., Беляков И.М.// Иммунология. 1996. № 1. с 4-10.
208. Althuis M.D., Brinton L.A., Grant E.C.G. et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002; 347 (18): 1448-9.
209. Ader D.N., Shriver C.D., Browne M.W. Cyclical mastalgia: premenstrual syndrome or recurrent pain disorder? // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 1999. – Vol. 20, N 4. – P. 198-202.
210. Aiman J., Forney J., Parker C.R., Androgen and estrogen secretion by normal and neoplastic ovaries in premenopausal women // Obstet Gynecol. 1986 V. 68, N 3. – P. 327-332.
211. Alberg A.J., Lam A.P., Helzlsouer K.J. Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer // Curr. Opin. Oncol. 1999. – Vol. 11, № 6. – P. 435-441.
212. Alhan E., Calik A., Cinel A., Ozoran Y. Intraductal papilloma and papillomatosis // J. Acta-Chir-Hung. 1992-1993. – Vol. 33(3-4). – P. 265-270.

213. An exploratory study of social support: A cross-cultural comparison of Chinese-Japanese- Anglo – American breast cancer patients / D. Wellich, E.M. Kagawa, S.L. Feid et al // *Psyho-Oncol.* 1999. – Vol. 8, N 3. – P. 207-219.
214. Apanasevich V.I. New development in breast cancer treatment in Vladivostok: Psychological and cultural conflicts // *Sensitisation Newsletter.* – 1994. – Vol. 1, N1. – P. 6.
215. Andersen J., Carter D., Linell P. A simposium on sclerosing duct lesions of breast // *Pathol. Am.*, 1986. Vol. 24. P. 144-179.
216. Bar-Hava I., Perri T., Zahavi Z., Brzezinski A., Dicker D., Ben-Rafael Z., Orvieto R. Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Climacteric* 2001 Jun; 4(2): 160-5.
217. Barca M. F., Knobel M., Tomimori E. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2000. – V. 53, N 1. – P. 21-31.
218. Baker K.S., Davey D.D., Stelling C.B. Ductal abnormalities detected with galactography: frequency of adequate excisional biopsy – Department of Diagnostic Radiology, University of Kentucky Medical Center, AGR-Am. *J. Roentgenol. Apr.*, 1994, P. 821 824.
219. Bassett L.W. Imaging of breast masses // *Radiol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 38, N 4. P. 669-691.
220. Belanger L. Differencation et cancer // *Union Med.Can.* – 1985, – Vol. 114, N9. – P. 728-730.
221. Bioactive and immunoreactive variants of prolactin in milk and serum of lactating rats and their pups / B. Kacsóh, Z. Veres, B.E. Toth, et al // *J.Endocrinol.* – 1993. – Vol. 138. P. 243-257.
222. Biochemical and ultra structural features human milk and nipple aspirate fluids / M. Malatesta, F. Mannelo, G. Bianchi, M. Sebastiani, G. Gazanelli // *J. Clin. Anal.* 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 330 – 335.
223. Biomarker assays in nipple aspirate fluids / Klein P., Glaser E., Grogan L., Keane M., Lipkowitz S., Soballe P., Brooks L., Jenkins J., Steinberg S.M., DeMarini D.M., Kirsch I. // *Breast J.* 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 378-387.
224. Birthplace and yield of nipple aspirate fluid in Chinese women / N.L. Petrakis, M.M. Lee, M.R. Wrensch, V.L. Ernster, R. Miike, L.C. Koo, J.C. Ho // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998. – Vol. 7, N 9. – P. 835-839.
225. Black M.H., Diamantis E.P. The diagnostic and prognostic utility of prostate-specific antigen for diseases of the breast // *Breast cancer Res. Treat.* 2000. – Vol. 59, № 1. – P. 1-14.
226. Breast cancer diagnosis under the age of forty years / S. Ciatto, A.H. Smith, C. DiMaggio, et al // *Tumori.* -1987. – Vol. 73, N5. P. 475-461.
227. Breast cancer prevention trial / E.G. Elias, S.D. Brown, B.S. Buda, S.L. Honts // *Md. Med. J.* 1994. – Vol. 43, N3 – P. 249-252.
228. Breast fluid cholesterol, cholesterol epoxides: Relationship to breast cancer risk factors and other characteristics / L.D. Gruenke, M.R. Wrensch, N.L. Petrakis, R. Miike, V.L. Ernster // *Cancer Res.* 1987. -Vol. 47. – P. 5483-5487.

229. Brooks Philip G. The relationship of estrogen and progesteron to breast disease. *J. Reprod // Med.* – 1984. – 29. – N7. – P. 535-538.
230. Bullough B. Discovery of the first signs and symptoms of breast cancer // *Nurse Pract.* – 1980. – Vol. 5, N6. – P. 31-32.
231. CA 125, CA 15.3, CA 27.29, CEA, (3-hCG and a-fetoprotein levels in cyst fluid of breast macrocysts / L. Martinez, J.A. Castilla, N. Blanco, F. Peran, A. Herruzo // *International J. of Gynecology & Obstetrics.* 1995. Vol. 48. – P. 187-192.
232. Burstein H.J., Polyak K., Wong J.C. et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 359 (14): 1430-41.
233. Black W. Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design consideration for imaging test// *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P. 3252-3260;
234. J. De Boever 2011, № 1 академия безен. С. 17-23.
235. Buerger H. Ductal invasive G2 and G3 carcinomas of the breast are the end stages of at least two different lines of genetic evolution// *J. Pathol.* – 2001. – Vol.194. – P. 165-170.
236. Cazenaved J.C., Stein J.M., Berthelemy P., et al. Larestructuration hormonale du sein on la bonne politique pour traiter des mastopathies benignes. 2-e Partie. Aspect therapeutique // *Med. et armees.* – 1985. – 13. – N5. – 489-496.
337. Chow J.S., Smith D.N., Kaelin C.M., Meyer J.E. –Case report: galactography-guided wire localization of an intraductal papilloma. – *Clin. Radiol* 2001 Jan; 56(1): P.72-73.
338. Camuto PM, Zetrenne E, Ponn T. *Arch Surg.* Oct 2000; Vol. 135 No. 10: 1190-1193.
339. Clazka D., Curtis J., Martiner A., Pajazdo L., Goffinet d., Fat necrosis of the breast samulation reccurent carcinoma after primery radiotharapy in managents of early study breast carcinoma // *Cancer*, 1983. Vol. 52. P 442-445.
340. Chemoprevention of breast cancer / A. Decensi, B. Bonanni, A. Guerrieri-Gonzaga, et al // *J. Cell Biochem.* 2000. – Vol. 77. – P. 84-96.
341. Circulating testosterone and prostate-specific antigen in nipple aspirate fluid and tissue are associated with breast cancer / E.R. Sauter, D.S. Tichansky, I. Chervoneva, E.P. Diamantis // *Environ Health Perspect.* – 2002. Vol. 110, N 3. – P. 141 – 146.
342. Classifications anatomo-pathologoques des cancers du sein / G. Contesso, F. Bertin, A. Boddaert, M. Lacombe // *Rev. fr. lab.* 1985. – № 13. – P. 43-48.
343. Clonal analysis of predominantly carcinoma and precancerous lesions of the breast by means of polymerase chain reaction / S. Noguchi, K. Motomura, H. Inaji., S. Imaoka, H. Koyama // *J. Cancer Res.* 1994. – Vol. 54, N7. – P. 1849-1853.
344. Cohen L.E., Wondisford F.E. and Radovick S. Role of Pit-1 in the gene expression of growth hormone, prolactin, and thyrotropin // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996. – Vol. 25. – P. 523-540.

345. Comparison of CEA, MCA, CA 15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients / S. Lauro, L.
346. Control of mammary gland growth and development / W. Imagawa, J. Yang, R.C. Guzman, S. Nandi // *The Physiology of Reproduction*, edited by Knobil E and Neill J.D. NY: Raven, 1994. P. 1033-1063.
447. Conway Walter. The clinical, biochemical and hormonal features of breast cysts // *Irish Med. J.* – 1987. – 80. – N6. – 164-166.
448. Copeland E.M., Bland K.I. The breast. In Sabiston D.S. J. *Essentials of Surgery*, Philadelphia, WB Saunders, 1987. P. 288-326.
449. Cuzick J., Howell A. A brief review of the breast cancer prevention trials // *Eur. J. Cancer*. 2000, - Vol. 36, N1 P. 51-51.
450. Dinkel H.P., Gassel A.M., Muller T., Lourens S., Rominger M., Tschammmler A. – Galactography and exfoliative cytology in women with abnormal nipple discharge. – *Obstet Gynecol* 2001 Apr; 97 (4): P. 625-629.
451. Deprivation and survival from breast cancer / C.T. Schrijvers, J.P. Mackenbach, J.M. Lutz, et al // *Br. J. Cancer*. 1995. – Vol. 72, N3. – P. 738-743.
452. Detection of microsatellite alterations in nipple discharge accompanied by breast cancer / M. Miyazaki, Y. Tamaki, I. Sakita, Y. Fujiwara, M. Kadota et al // *Breast Cancer Research and Treatment*. — 2000. Vol. 60. – P. 35-41.
453. Devit J. Management of Nipple Discharge by Clinical findings // *The American Journal of Surgery*. -1985. – Vol. 149. – P. 789-792.
454. Diamantis E.P., Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen // *Urol. Clin. North. Am.* 1997. – Vol 24. – P. 275-282.
455. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem / S. Krishnamurthy, R. Ashfaq, H.J. Shin, N. Sneige // *Cancer*. 2000. – Vol. 90, N 6. – P. 342-349.
456. Ductal lavage for detection of cellular atypia in women at high risk for breast cancer / W.C. Dooley, B.M. Ljung, U. Veronesi, R.M. Elledge, D.T. Hung, et al // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. – Vol. 93(21). – P. 1624-1632.
457. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – 312. – N3. – P. 146-151.
458. Dupont W.D., Page D.L., Rogers L.W. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast cancer and other variables on breast cancer risk // *Cancer*. – 1989. – 63. – N5. – P. 948-957.
459. Ductography for nipple discharge: no replacement for ductal excision / L.G. Dawes, C. Bowen, L.A. Venta, M. Morrow // *Surgery*. -1998. – Vol. 124, N4. P. 685-691.
460. Ductography is a useful technique in evaluation of abnormal nipple discharge / A.J. Rongione, B.D. Evans, K.M. Kling, D.W. McFadden // *Am. Surg.* -1996. – Vol. 62, N10. P. 785-788.
461. Effects of physician supply on early detection of breast cancer / J.M. Ferrante, E.C.
462. Dubenko M, Breining D, Surks M.I. *Thyroid*. 2003 Mar; 13(3): 309-11.

463. E. B. King, W. H. Goodson III. Discharges and secretion of the nipple in: The Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. Ed. by I. Kirby Bland and Edward M. Coprland III. // USA. NY.: W.B. Saunder Company. – 1991. – 1128 p.
464. Endocrinology of breast cancer / Ed. by Manny Totowa: Humana Press. Contemporary Endocr. – 1999. – Vol. 11. – 391 p.
465. Evaluating benign breast disease / J.M. Ellerhorst-Ryan, E.P. Turba, D.L. Stahletal//Nurse Pract. – 1988. – Vol. 13, N9. – P. 13-18.
466. Evolution of carcinoembryonic antigen as a plasma monitor for human breast carcinoma / D.E. Jr. Haagenson, S.J. Kister, J.P Vandevoorde., et al // Cancer. – 1978. – Vol. 45. – P. 1512-1519.
467. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinic aspects / N. Ben-Johanson, J.L. Mershon, D.L. Allen, R.W. Steinmets // Endocr. rev. – 1996. – Vol. 17. P. 639-669.
468. Fabian C., Kimler B. Breast cancer chemoprevention: current challenges and a look toward the future // Clin Breast Cancer. 2002. – Vol. 3. – P. 113-124.
469. Faiz O., Fentiman I.S. Management of breast pain // Int. J. Clin. Pract. – 2000. – Vol. 54, N 4. P. 228-232.
470. Forsyth I.A., Lee P.D. Bromcriptine treatment of periparturient goats: long-term suppression of prolactin and lack of effect on lactation // J. Neuroimmunol. -1993. – Vol. 60. P. 307-317.
471. Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Am J Clin Pathol. 2000 Apr; 113(4): 541-5.
472. Fong D, Lann MA, Finlayson C, Page DL, Singh M. Am J Surg Pathol. 2006 Oct; 30(10): 1330-6.
473. Gallagher H., Martin J. An operation to the concept of minimal breast cancer//Cancer. – 1971. – Vol. 28. – P. 1505-1507.
474. Goldzieherd J.W. Estrogens, oral contraceptive and breast cancer: An update // New Trends Gynaecol and obstet. – 1989. – 5. – N3. – 175-181.
475. Grabam J.D., Clarke C.L. Cellular changes in the mammary gland during the menstrual cycle. // Endocr. Rev. 1997. – Vol. 18. – p. 502-519.
476. Grosvenor C.E., Picciano M.F.Baumrucker C.R Hormones and growth factors in milk // Endocr.Rev. – 1992. – Vol. 14. P. 710-728.
477. Grosvenor C.E., WhitworthN.S. Incorporation of rat prolactin into rat milk in vivo and in vitro // J. Endocrinol. -1976. – Vol. 70. P. 1-9.
478. Gonzalez, N. Pal, R.G. Roetzheim // J. Am. Board Fam. Pract. 2000. – Vol. 13, N6 – P. 408-414.
479. Haagensen C.D. Diseases of the breast: Philadelphia: WB Saunders Co., 1956. P. 465-487, 545-569.
480. Halsted W.S. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast // Ann. Surg. — 1898. Vol. 28. – P. 557-576.

481. Hanson Curtis A. Fibroadenomatosis (fibroadenomatoid mastopathy): a benign breast lesion with composite pathologic features // *Pathology* – 1987. – 19. – N4. – 393-396.
482. Harris E.E., Solin L.J. Treatment of early-stage breast cancer in elderly women // *Med. Pediatr. Oncol.* 2000. – Vol. 34, N1 – P.48-52.
483. Hegedus C., Wood W.S. Az emlo Paget-korjanak histogenesisise // *Magy. Onkol.* – 1987. – № 3. – P. 159-165.
484. Heywang S.H., Fenzi G. MR imaging of the breast using gadolinium -DTPA // *J. Comput Assist Tomogr.* 1986, № 10. – P. 199 – 204.
485. Hillen H.F. Unknown primary tumours // *Postgrad Med. J.* -2000. – Vol. 76, N901. – P. 690-693.
486. Holland R., Hendriks J., Mravunac M. Mammographically occult breast cancer *Cancer (Philad.)* – 1983. – Vol. 52 p. 1810 – 1819.
487. Handwerger S. Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Apr;13(4): 343-56.
488. Hussain S., Lui D.M., Ultrasound guided percutaneous galactography. – *Eur J Radiol* 1997 Feb; 24 (2): P. 163-165.
489. Horriguchi J., Iino Y., Takei H. et al. Immunohistochemical study on the expression of c-erb B-2 oncoprotein in breast cancer. *Oncology* 1994; 51: 47-57.
490. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implication for breast cancer risk / N.L. Petrakis, M.R. Wensch,
491. Isenberg D.A., Malik J. // *Brit. J. Rheum.* – 1994. – V. 33. – P. 307—308.
492. Johnson S.J., Wadehra V. The importance of intracytoplasmic DPAS positivity in fine needle aspirates of breast lesions // *J. Clin. Pathol.* -2001. Vol. 54? N 2. – P. 146-151.
493. Yang W.T., Suen M., Metreweli C. – Sonographic features of bening papillary neoplasms of the breast: review of 22 patients. – *J. Ultrasound Med.* 1997, Mar; 16 (3): P. 161-168.
494. Kasum M. Breast cancer treatment-later pregnancy and survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27 (3): 225-9.
495. Kawamoto M. Breast cancer diagnosis by LDH isoenzymes in nipple discharge//*J. Cancer.* 496. Kirby I. Bland, Edward M. Copeland The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. USA – 1991. – 1128 p.
497. Kline T.S., Joshi L.P., Neal H.S. Fine needle aspiration of the breast: Diagnoses and pitfalls // *Cancer.* -1979. – Vol. 44. P. 1458-1464.
498. Kreuzer G., Boquoi E. Aspiration biopsy cytology, mammography and clinical exploration: a modern set-up in diagnosis of tumor of the breast // *Acta Cytol.* – 1976. – Vol. 20. P. 1234-1238.
499. Kokandi A.A., Parkes L.D., Premawardhana K.E. et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88. – P. 1126-1132.

500. Lakhany S. Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss of the heterozygosity of chromosomes 16q and 17p//J. Clin. Pathol. – 1995. – Vol. 48. – P. 611-615.
501. Lai L.S., Duncley S.A. Oestradiol and epidermal growth factor in breast cyst fluid // Anticancer Res. – 1989. – 9. – N6. – p. 1853-1856.
502. Lagios M Human breast precancer. Current status // Cancer Surv. – 1983. – 2. – N3. – 382-402.
503. 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.
504. Leung J.W., Sickles E.A. Multiple bilateral masses detected on screening mammography: assessment of need for recall imaging // Am. J. Roentgenol. 2000. – Vol. 175, N 1. – P. 23-29.
505. Malven P.V., Keenan T.W. Immunoreactive prolactin in subcellular fractions from bovine mammary tissue // J. Dairy Sci. -1983. – Vol. 45. — P. 1237-1242.
506. Marchant D.J. Controversies in benign breast disease // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 1998. – Vol. 7, N 2. – P. 285-298.
507. Meirik O., Luno E., Adami H. Oral contraceptives and breast cancer // Lancet –1987. – N8540, 1042.
508. Myhre E. Is fibrocystic breast disease a pre-malignant state? // Acta obstet. et gynecol scand. – 1984. – 63. – Suppl. – N123. – 189-191.
509. Mongean C.J., Madarnas P., Majem L.S., Vobesky J. Risk of invasive breast carcinoma in patients with fibrocystic disease, Pathological and epidemiological study. Pathol // Res. and Pract. – 1987. – 182. – N4. – 528.
510. Morrow M. Pre-cancerous breast lesions: implications for breast cancer prevention trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. – Vol. 23, N 5. – P. 1071-1078.
511. Multifocal Paget's disease / J.R. Gibson, J.S. Pegum, H. Baker, D.J. Pollock // J. Roy. Soc. Med., 1983. – Vol. 76, № 5. P. 426-427.
512. McNeil H.P., Chesterman C.N., Kliris S.A. // Advans. Immunol. – 1991. – V. 49. – P. 193-280.
513. Материалы фирмы DRG.
514. Nattinger A.B. Older women, mammography, and mortality from breast cancer//Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108, N2. – P. 174-175.
515. Naftall Z. Consideratii asupra relatiei dintre boala fibrocystica si cancerul geandei mamare // Oncologia. – 1986. – 25. – N1. – 55-60.
516. Nipple aspirate cytology and pathologic parameters predict residual cancer and nodal involvement breast biopsy / E.R. Sauter, H. Ehya, A. Mammen, G. Klein // Br. J. Cancer. 2001. – Vol 85, N 12. – P. 1952 -1957.
517. Nipple aspirate fluids in adult nonlactating women- lactose content, cationic Na⁺, K⁺, Na⁺/K⁺ ratio, and coloration / N.L. Petrakis, M.L. Lim, R. Miike, R.E. Lee, M Morris, L. Lee // Breast cancer Res. Treat. – 1989. – Vol. 13, N 1. – P. 71-78.

518. Nipple discharge / H. Neuman, M. Klein, J. Northrup, et al // *Ney York State Journal of medicine*. – 1983. – Vol. 83, N7. P. 928-933.
519. Nipple fluid carcinoembryonic antigen and prostate-specific antigen in cancer-bearing and tumor-free breasts / Y. Zhao, S.J. Verselis, N. Klar, N.L. Sadowsky, B. Smith, L. Foretova, F.P. Li // *J. Clin. Oncol.* 2001. – Vol. 19, N3. – P. 1462-1467.
520. Obedian E., Haffty B.G. Breast conserving therapy in breast cancer patients presenting with nipple discharge // *Int. J. Oncology Biol. Phys.* 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 137-142.
521. Onnis A., Graziottin A. Epidemiology of nipple discharge // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 1982. – Vol. 9, N1. – P. 16-21.
522. Page D.L. Premalignant breast disease: histopatologic indicators of breast cancer risk. // *Cancer Bull.* – 1988. – 40. – N1. – 6-8.
523. Papolczy A. Az emlőrák morbiditás és az elozetes emlo betegsegek epidemiologiai vonatkozásai // *Magy. Oncol.* – 1980. – 24. – N2. – 136-144.
524. Pasqualini J.R. and Chetrite G. Paradoxical effect of estradiol: it can flock its own bioformation in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78: 21-4.
525. Pennes D.R., Rebner M. Layering granular calcifications in microscopic breast cysts // *Breast Dis.* – 1988: 1: 109-112.
526. Petrakis N.L. Physiologic, biochemical, cytological aspects of nipple aspirate fluids // *Breast Cancer Res. Treat.* 1986. – Vol. 87, N 19. – P. 78-81.
527. Petrakis N.L., Lee R.E., Miike R. Coloration of breast fluid related to concentration of cholesterol, cholesterol epoxides, estrogen and lipid peroxides. // *Am. J. Clin. Pathol.* 1988, Jan. 89(1). – p. 117-120.
528. Pitt M.A., Wells S., Eyden B.P. Carcinosarcoma arising in a duct papilloma // *J. Histopathology*. 1995. – Vol. 26, N 1. – P. 81-84.
529. Saarela A.O., Kiviniemi H.O., Rissanen T.J., – Preoperative methylene blue staining of galactographically suspicious breast lesions. – *Int Surg* 1997 Oct. Dec; 82 (4): P. 403-405.
530. Selim A. G., Wells C. A. Immunohistochemical localization of androgen receptor in apocrine metaplasia and apocrine adenosis of the breast: relation to oestrogen and progesterone receptors / *J. Clin. Pathol.* – 1999. – Nov. – 52 (11): 838-41.
531. Secreto G., Tonilo P., Risani P. et al. Androgens and breast cancer in premenopausal woman // *Cancer, Res.* – 1989. – 49. – N2. – 471-476.
532. Silviano Brandao Hugo J. Incidencia de displasia mammaria // *J. bras. gynecol.* – 1986. – 96. – N6. – 289-293.
533. Shousha S., Backhouse Ch., Dawson P., Alaghband-Zodeh J., Burn I. Mammary duct ectasia and pituitary adenomas // *Am. J. Surg. Pathol.*, 1988. Vol. 12. P. 130-133.
534. Silverstein M.J. (ed). *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore, Williams and Wilkins; 1997.

535. Schneider I.A. Invasive papillary breast carcinoma// Radiology. – 1989. Vol. 171, N 2. – P. 377 – 379.
536. Shao Z.M., Liu Y., Nguyen M. The role of the breast ductal system in the diagnosis of cancer (Review) // Oncol. Rep. -2001. – Vol. 8, N1. P. 153-156.
537. Soares M.J. The prolactin and growth hormone families: Pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. Reproductive Biology and Endocrinology 2004, 2:51.
538. Spratt J.S., Alagia D.P., Greenberg R.A., et al. Association of choonic cystic mastopathy, xeromammographic patterns and cancer // Cancer – 1985. – 55. – N6. – 1372-1375.
539. Tietz Clinical guide to laboratory tests. 4-th ed. Ed. Wu A.N.B. – USA, W.B Saunders Company, 2006, 1798 p.
540. Trasatti, F. Bordin, et al. // Anticancer Res. – 1999. – Vol. 19, N4. P. 3511-3515.
541. Van Bogaert L.J. La mastose fibrokystique du sein // Rev. fk gynecol et obstet. – 1984. – N5. – 337-358.
542. Wellings Sefton R. Apocrine cystic metaplasia // Hum. Pathol – 1987. – 18. – N4. – 381-386.
543. Wong L., Chung Y.F., Wong C.Y. –Microdochestomy for single-duct nipple discharge. – Ann Acad Med Singapore 2000 Mar; 29 (2): P. 98-200.
544. Zonderland H.M., Hermans J., Holscher H.C. Additional value of US-mam-mography profit and loss // Radiology. – 1994. – vol. 4. – N6. – p. 511-516.

Ханафиев Гилюс Харисович
Берзин Сергей Александрович
Демидов Сергей Михайлович

Синдром патологической секреции МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Научное издание

Рекомендовано к изданию
Ученым советом лечебно-профилактического факультета
УГМУ 6 марта 2015 г. протокол № 6

ISBN 978-5-89895-709-4

Редактор: Е. Бортникова
Технический редактор: В. Кривонищенко
Корректор: Л. Ким
Оформление, верстка: И. Амромин

Оригинал-макет подготовлен:
ИП Суворова Любовь Владимировна
Издательский Дом «ТИРАЖ»
г. Екатеринбург
Тел./факс: (343) 311-51-04
+7 (908) 920-84-78
E-mail: ps-press@mail.ru
www.dental-press.com