



Библиотека  
врача-специалиста

Маммология  
Онкология  
Хирургия  
Гинекология

# Доброкачественные заболевания МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Под редакцией  
А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2019

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания . . . . .	5
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	8
Предисловие (Каприн А.Д., Рожкова Н.И.) . . . . .	9
Введение (Рожкова Н.И.) . . . . .	11
<b>Глава 1. Эмбриогенез, развитие и строение молочной железы.</b>	
<b>Неизменная молочная железа в рентгенологическом и ультразвуковом изображении (Рожкова Н.И., Зикиряходжаев А.Д.) . . . . .</b>	<b>15</b>
1.1. Неизменные молочные железы в рентгенологическом и ультразвуковом изображении . . . . .	23
<b>Глава 2. Классификация доброкачественных заболеваний молочной железы (Рожкова Н.И., Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С.) . . . . .</b>	<b>29</b>
2.1. Гистологическая классификация . . . . .	32
<b>Глава 3. Этиология и патогенез диспластических заболеваний молочной железы доброкачественной природы (Рожкова Н.И., Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С.) . . . . .</b>	<b>43</b>
3.1. Факторы, связанные с патологическими изменениями ткани молочной железы . . . . .	56
<b>Глава 4. Методы исследования (Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э.) . . . . .</b>	<b>57</b>
4.1. Самообследование . . . . .	57
4.2. Скрининговые бездозовые лучевые методы отбора в группу риска . . . . .	58
4.3. Клиническое обследование . . . . .	61
4.4. Лабораторные методы исследования молочной железы . . . . .	63
4.5. Лучевые методы диагностики (инвазивные и неинвазивные) (Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э.) . . . . .	66
4.6. Ультразвуковые технологии исследования молочной железы . . . . .	78
4.7. Магнитно-резонансная томография . . . . .	83
4.8. Типы кабинетов лучевой диагностики, алгоритмы обследования (Рожкова Н.И.) . . . . .	84
4.9. Порядок обследования молочной железы. Маршрутизация (Рожкова Н.И.) . . . . .	87
4.10. Диагностические алгоритмы при обследовании молочной железы при различных клинических ситуациях (Рожкова Н.И.) . . . . .	91
4.11. Классификация системы документирования и обработки данных объективной визуальной информации рентгенологических, ультразвуковых и МРТ-изображений молочной железы (Рожкова Н.И.) . . . . .	96
<b>Глава 5. Дифференциальная диагностика доброкачественных заболеваний молочной железы (Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э.) . . . . .</b>	<b>99</b>

5.1. Заболевания, входящие в синдром диффузных изменений молочной железы . . . . .	99
5.2. Синдром узлового образования в молочной железе. . . . .	104
5.3. Доброкачественные заболевания, входящие в синдром патологической секреции из соска молочной железы . . . . .	123
5.4. Доброкачественные заболевания, сопровождающиеся изменениями соска. . . . .	129
5.5. Особенности оперированной молочной железы . . . . .	131
5.6. Доброкачественные заболевания, входящие в синдром узлового образования в подмышечной области . . . . .	132
5.7. Доброкачественные заболевания, входящие в синдром отечной молочной железы . . . . .	138
5.8. Заболевания молочной железы у мужчин . . . . .	140
5.9. Особенности проявлений непальпируемых доброкачественных и злокачественных заболеваний в молочной железе . . . . .	142
<b>Глава 6. Патогенетическая консервативная терапия доброкачественных заболеваний (Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э.). . . . .</b>	<b>149</b>
<b>Глава 7. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний и стационарозамещающие радиологические лечебно-диагностические технологии (Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Сухотько А.С., Якобс О.Э.) . . . . .</b>	<b>175</b>
7.1. Инвазивные методики с использованием контрастных веществ . . . . .	176
7.2. Вакуумная аспирационная биопсия . . . . .	178
7.3. Хирургическая биопсия . . . . .	185
7.4. Выбор метода биопсии . . . . .	186
7.5. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей молочной железы . . . . .	186
<b>Глава 8. Профилактика заболеваний молочной железы (Рожкова Н.И., Семикопенко В.А.). . . . .</b>	<b>189</b>
8.1. Общие сведения о необходимости первичной профилактики заболеваний молочных желез . . . . .	192
8.2. Факторы риска рака и других заболеваний молочной железы. Оценка риска . . . . .	194
8.3. Химиопрофилактика . . . . .	201
8.4. Профилактическая хирургия . . . . .	201
8.5. Ранняя диагностика и скрининг. . . . .	202
Приложение . . . . .	203
Школа женского здоровья (Семикопенко В.А., Рожкова Н.И.). . . . .	203
Список литературы . . . . .	255

# Глава 3

---

## Этиология и патогенез диспластических заболеваний молочной железы доброкачественной природы

Доброкачественные заболевания молочной железы весьма многочисленны и разнообразны по проявлениям, характеру нарушений и по степени опасности для здоровья женщины. К ним относятся заболевания, входящие в синдром диффузных дисплазий, в синдром узловых образований как в молочной железе, так и прилежащих зонах, заболевания, сопровождающиеся отеком молочной железы, болезни, приводящие к втяжению соска и другим изменениям.

С 1995 г. в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра во всех странах, включая Россию, нераковые заболевания молочной железы, в том числе называвшиеся мастопатиями, обозначают как ДДМЖ. Их распространенность в популяции, по разным данным, достигает 60% (Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М., 2008; Коган И.Ю., Мясникова М.О., 2010; Onstad M., Stuckey A., 2013).

В основе этого многообразия лежат сложные механизмы взаимодействия всех систем организма, и прежде всего гормонального статуса. По данным различных авторов, выделяют множество факторов, провоцирующих возникновение дисплазии молочных желез. Так, по данным **Л.Н. Сидоренко** (1991), основными из них являются следующие.

1. Фрустрирующие (стрессовые) ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность

семейным положением, а также своим положением в обществе, бытовые конфликты, конфликтные ситуации на работе, психические стрессы и др.), поскольку любой стресс сопровождается различными функциональными нарушениями нейроэндокринной системы.

2. Факторы сексуального характера.
3. Факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, абортов, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы и др.).
4. Гинекологические заболевания и в первую очередь воспалительные процессы в малом тазу.
5. Эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1-го и 2-го типа и др.).
6. Патологические процессы в печени и желчных путях.
7. Наследственная (генетическая) предрасположенность.

Так, по мнению автора, механизм **эмоциональных реакций** очень сложен и многогранен. В эмоциональных реакциях принимают участие кора головного мозга, лимбическая система, гипоталамус, гипофиз. При стрессе в организме в целях защиты включается целый комплекс реакций со стороны эндокринной системы, получивший название общего адаптационного синдрома Г. Селье. При наличии достаточных адаптационных возможностей организм обеспечивает восстановление и сохранение нарушенного равновесия в нейроэндокринной системе. При истощении адаптационной системы происходит нарушение систем гомеостаза организма. У больных, страдающих ДДМЖ, это можно представить следующим образом. Тяжелые кратковременные или длительные психотравмирующие ситуации приводят к доминированию процессов возбуждения над процессами торможения в центральной нервной системе. Образуется порочный круг, ведущий к стойкому акцентированному очагу возбуждения в коре головного мозга. Патологические импульсы, идущие из коры, нарушают ритмичность выработки гипоталамусом рилизинг-факторов, за этим следует изменение функции гипофиза, нарушаются ритмические связи с симпатoadреналовой системой. Поскольку диэнцефально-гипофизарная система тесно связана с надпочечниками, щитовидной железой, яичниками и другими эндокринными структурами, изменяется функция и этих структур, результатом чего является нарушение гормонального баланса в организме.

Источником эмоциональных реакций, приводящих к описанным процессам, являются фрустрирующие и конфликтные ситуации, возникающие у женщин при неудовлетворенности семейным положением, бытовых конфликтах, конфликтных ситуациях на работе, психических стрессах, сексуальной неудовлетворенности.

**Сексуальные факторы**, по мнению многих авторов, играют значительную роль в возникновении ДДМЖ, главным из которых является сексуальная неудовлетворенность почти у 80% больных. Причин этому множество. Эта сфера жизни является очень тонкой и деликатной и подлежит отдельному

рассмотрению. Длительная сексуальная неудовлетворенность приводит к застойным явлениям в высших вегетативных центрах, акцентированному возбуждению в коре головного мозга и развитию невротических реакций. У больных появляются головные боли, раздражительность, поверхностный сон, бессонница и другие признаки невротических расстройств. Одновременно отмечаются ноющие боли в поясничной области. Нередко бывают обильные менструальные кровотечения. Безусловно, все это является значимым стрессовым фактором для женщины. Такого рода ситуации возникают в случаях, когда адаптивные возможности данного индивидуума ниже необходимого уровня, и больные самостоятельно не могут найти выход из создавшегося положения.

К факторам репродуктивного характера относят возраст первых менархе, количество беременностей, количество аборт, длительность лактации и т.д. Неблагоприятной является длительная менструальная функция, при которой слишком раннее менархе и поздняя менопауза. Также неблагоприятны ановуляторные циклы, поздняя первая беременность, отказ от кормления ребенка грудью, искусственные прерывания беременности.

Изменения в тканях молочной железы находятся в прямой зависимости от времени появления менархе и первой беременности и обратной — от количества детей. Своевременное менархе и первая беременность в 18–20 лет обладают защитным влиянием — у первородящих до 19 лет риск появления патологических процессов в молочных железах более чем в 3 раза ниже, чем у женщин, впервые родивших в 35 лет и позже. С увеличением количества нормальных родов уменьшается риск появления указанных изменений. Вскармливание ребенка грудью менее 5 мес является также неблагоприятным фактором.

Ряд исследователей подчеркивают неблагоприятное влияние на состояние молочной железы трех аборт и более, поскольку желтое тело в полной мере «расцветает» во время беременности. После прерывания беременности оно продолжает длительное время функционировать, что сопровождается поступлением в кровь избыточного количества прогестерона. Это приводит к подавлению выработки лютеинизирующего гормона гипофиза и повышению продукции фолликулостимулирующего гормона. В результате возникает дисбаланс гормонов, что приводит к преобладанию процессов пролиферации в тканях органов-мишеней.

Среди этиологических факторов дисгормональных гиперплазий молочных желез значительная роль принадлежит **гинекологическим заболеваниям**, в первую очередь воспалительным процессам в придатках матки, которые благодаря механизму обратной связи могут быть причиной значительных структурных и функциональных нарушений гипофизарно-яичниковой оси. Помимо воспалительных, на состоянии молочных желез отражаются и другие гинекологические заболевания. Это связано с тем, что молочные железы, так же как и матка, являются органом-мишенью для половых гормонов.

По данным М.С. Габунии (1999), А.Б. Ильина (2004), отмечается довольно высокая частота (60–92%) доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин с эндометриозом и миомой матки. Причем чаще всего гинеколо-

гическая патология сочетается с диффузными изменениями в молочных железах. При генитальном эндометриозе и миоме матки диффузная мастопатия отмечалась в 72 и 66% случаев, а узловая форма мастопатии — в 17 и 18% наблюдений соответственно.

Следует отметить, что при миоме матки в 18% случаев выявляются кисты молочных желез и узловая мастопатия.

**Л.М. Бурдина** (1998) полагала, что у женщин, страдающих гиперпластическими гинекологическими заболеваниями (эндометриозом, миомой матки, гиперплазией эндометрия, полипами), в 74,4% случаев развиваются диффузная и узловая формы мастопатии, сопровождающиеся гиперплазией железистого компонента. Интересно отметить, что при генитальном эндометриозе в большинстве наблюдений (37%) в молочных железах преобладает гиперплазия железистого компонента, в то время как при миоме матки чаще (36,4%) наблюдается гиперплазия железистого и фиброзного компонентов стромы.

**Нарушения менструальной функции** — это клиническая манифестация неблагополучия в нейроэндокринной системе. К числу наиболее часто встречаемых патологических состояний относятся ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, олигоменорея, дисфункциональные метроррагии. Данная патология, как правило, обусловлена явной или скрытой гиперпролактинемией, дефицитом прогестерона, относительной, а позже и абсолютной гиперэстрогенией, что является индуктором в развитии фиброзно-кистозной болезни (ФКБ).

Высокая частота сочетания указанных заболеваний свидетельствует о едином генезе и синхронном развитии патологических процессов в молочных железах и половых органах. В связи с этим ряд авторов предлагают рассматривать гиперпластические заболевания как генерализованный процесс в репродуктивной системе, что требует единой тактики лечения этих пациентов.

Значительную роль в развитии ФКБ играют различные эндокринные нарушения. При эпидемиологических исследованиях показано, что у больных, страдающих ФКБ, выявляется большая, чем в общей популяции, распространенность заболеваний щитовидной железы (от 9 до 50% и более).

**Гипофункция щитовидной железы** повышает риск возникновения дисплазии тканей молочной железы по сравнению со здоровыми женщинами в 3,8 раза. Щитовидная железа оказывает большое влияние на формирование и функционирование репродуктивной системы женщины. На эту связь указывает изменение активности щитовидной железы в критические периоды жизни женщины: пубертатный, беременности, лактации и климакса. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия.

Тиреотропин-релизинг-гормон гипоталамуса является стимулятором не только тиреотропного гормона, но и пролактина гипофиза. Кроме того, недостаток гормонов щитовидной железы снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, а также влияет на метаболизм эстрогенов, нарушая процесс перехода эстрадиола в эстрон. Изменение периферического метаболизма эстрогенов приводит к нарушению секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Таким образом, при гипофункции щитовидной железы увеличивается выброс тиреотропин-релизинг-гормона, что сопровождается гиперпролактинемией. Это с одной стороны. С другой — гипотиреоз сопровождается также недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Каждая из указанных причин или все вместе взятые могут привести к развитию изменений в молочной железе, характерных для ДДМЖ.

Известную роль в развитии ДДМЖ играет **метаболический синдром**, характеризующийся такими симптомами, как инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение, гиперглицидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия как составляющие метаболического синдрома являются факторами риска развития диспластических заболеваний молочной железы за счет возрастания уровня инсулиноподобных факторов роста.

Гормональному влиянию подвергается паренхима, на которую вне беременности непосредственно действуют эстрогены, прогестерон, пролактин и соматотропный гормон, во время беременности — плацентарные эстрогены, прогестерон, лактоген и пролактин. Опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные гормоны и инсулин.

В меньшей степени гормональному воздействию подвержена строма, в которой возможна гиперплазия под влиянием эстрогенов. Взаимоотношения гормонов и жировой ткани молочной железы изучены недостаточно. Жировая ткань, адипоциты молочной железы являются депо эстрогена, прогестерона и андрогенов. Адипоциты не синтезируют половые гормоны, но активно их захватывают из плазмы. Под влиянием ароматаз андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон.

Этот процесс с возрастом усиливается, что, возможно, является одним из факторов увеличения риска развития рака молочной железы.

Важной причиной возникновения диспластических заболеваний молочных желез считают нарушение баланса половых стероидов — эстрогенов и прогестерона в организме женщины, в результате которого развивается относительная гиперэстрогения, что приводит к пролиферации эпителия альвеол, протоков, усилению активности фибробластов и вызывает пролиферацию соединительной ткани молочной железы.

Огромное влияние эстрогенов на ткань молочных желез не подвергается сомнению. Так, двусторонняя оофорэктомия у женщин моложе 35 лет снижает риск развития рака молочной железы на 75%; применение антиэстрогенов (тамоксифена) снижает риск развития рака молочной железы (РМЖ) на 50%.

В настоящее время предполагаются три равнозначных и не исключających друг друга механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу:

- 1) прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного с эстрогеновым рецептором с ядерной ДНК;
- 2) непрямой механизм — за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы ауто- или паракринно;

- 3) стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, согласно которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

Влияние эстрогенов на клеточную пролиферацию в тканях молочной железы может осуществляться также опосредованно через факторы роста. Стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы и тормозят апоптоз следующие факторы роста и протоонкогены: эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста типов I и II (ИПФР I и ИПФР II), трансформирующий фактор роста- $\alpha$  (ТФР- $\alpha$ ).

Существует также теория генотоксического действия эстрогенов, согласно которой метаболиты эстрадиола — 4ОН E2, 3,4-quinone — проникают в клетку, минуя эстрогеновые рецепторы, связываются с ядерной ДНК, повреждая ее.

Прогестерон способен ограничивать влияние эстрогенов на ткань молочной железы. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон может потенциально видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток молочной железы на разных уровнях:

- стимуляция продукции 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрона сульфат;
- созревание и дифференцировка эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению;
- Down-регуляция эстрогеновых рецепторов в эпителии молочных желез проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами;
- модуляция апоптоза клеток молочной железы посредством *p53* супрессора опухоли;
- модулирование митогенных протоонкогенов.

Таким образом, наряду со способностью прогестерона снижать экспрессию рецепторов эстрогенов, данный гормон уменьшает локальную концентрацию активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации тканей молочной железы.

Подобно эстрогенам, прогестерон также опосредованно влияет на клеточную пролиферацию эпителия молочных желез — через факторы роста. Так, прогестерон повышает экспрессию ТФР- $\alpha$  и эпидермального фактора роста и снижает экспрессию ТФР- $\beta$  и ИПФР I. Указанные выше факторы преимущественно вырабатываются стромой молочной железы под воздействием прогестерона.

Установлено, что эпидермальный фактор роста, ТФР- $\alpha$  и ИПФР I вызывают пролиферацию эпителия, в то время как ТФР- $\beta$  ингибирует ее. Свои эффекты факторы роста проявляют отсроченно, а не сразу же после воздействия прогестерона, причем между самими факторами роста существуют взаимодействия, проявляющиеся изменениями их экспрессии и связи с рецепторами.

Разнонаправленно действуя на пролиферацию, индуцируемые прогестероном факторы роста, вероятно, обуславливают противоположные эффекты прогестерона на ткани. Отмечено, что избыточная экспрессия факторов роста может проявиться транзиторным возрастанием пролиферации с последующим ее ингибированием.

Неоднозначное действие прогестерона на ткани молочной железы также связано с воздействием последнего на различные типы рецепторов прогестерона, которые бывают двух видов: А и В. Хотя оба типа рецепторов связываются с прогестероном, функциональная активность у них различна. В то время как В-тип рецептора обеспечивает эффекты прогестерона на клетку, А-тип — супрессирует его активность. В разных тканях-мишенях прогестерона соотношение различных типов рецепторов может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Как было установлено, в норме соотношение двух типов рецепторов равное, однако при развитии диспластических процессов в молочной железе в ее тканях начинает преобладать один из типов рецептора, обеспечивая тем самым чувствительность молочной железы к воздействию прогестерона, причем соотношение двух типов рецепторов варьирует среди пациенток.

Известно, что развитие гиперпластических процессов в молочных железах отмечается у 52% больных с гиперпролактинемией. Патогенетическая роль гиперпролактинемии в развитии мастопатии до конца не уточнена.

Возможно, с одной стороны, рост содержания пролактина в сыворотке крови может быть только маркером центральных (гипоталамо-гипофизарных) нарушений в системе регуляции репродуктивной функции. Но, с другой стороны, избыток пролактина оказывает прямое стимулирующее влияние на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях половой системы, реализуемое путем увеличения содержания рецепторов к эстрадиолу в тканях молочной железы, гиперпролактинемии железы и повышенной чувствительности клеток к действию последнего. До недавнего времени роль гиперпролактинемии как фактора риска рака молочной железы была не доказана. Вместе с тем изучение факторов риска развития рака молочной железы показало, что в перечне факторов риска ДДМЖ и РМЖ совпадают гиперэстрогения, нарушения менструального цикла. И в связи с этим новейшие научные публикации несколько углубляют представления о патогенетическом механизме возникновения болезней, связанном с гипоталамо-гипофизарно-пролактиновой системой. Изучение пролактина исторически стартовало еще в 1920-х гг., когда он был обнаружен просто как некая лактогенная субстанция в экстракте гипофиза коров. Лишь полвека спустя человеческий пролактин был выделен как отдельная молекула, и тогда его было предложено называть версатилином (от англ. *versatile* — «многосторонний»). Уже тогда многонаправленность его воздействия заинтересовала исследователей (Веропотвелян П.Н., 2011). Как оказалось, это единственный гормон передней доли гипофиза, не имеющий клеток-мишеней или целевой эндокринной ткани. Сегодня пролактин рассматривают как плейотропный<sup>1</sup> гормон с широчайшим спектром физиологических эффектов, большим, чем у любых других сигнальных молекул организма: практически

<sup>1</sup> Плейотропный — полифункциональный, дающий множественные эффекты.

все клетки организма пролактинозависимы (Grattan D.R., 2015). Чем больше у инструмента функций, тем сложнее с ним обращаться. Пролактин обладает также свойствами, косвенно способствующими канцерогенезу и метастазированию: усиливает клеточную пролиферацию и васкуляризацию. Согласно результатам исследований, повышенный уровень пролактина провоцирует высокую агрессивность опухолей, повышенный риск метастазирования и низкую долгосрочную выживаемость (Bernichtein S., Touraine P., Goffin V., 2010; Tworoger S.S., Hankinson S.E., 2008).

Последние исследования в течение 20 лет показывают корреляцию между повышенным уровнем пролактина и риском РМЖ (Tworoger S.S., Eliasen A.H., Zhang X. et al., 2013). Предположительно, помимо участия в патогенезе РМЖ, повышенный уровень пролактина также может провоцировать развитие рака простаты, языка, толстой и прямой кишки, матки и яичников (Berinder K., Akre O., Granath F. et al., 2011).

Однако, несмотря на то что гиперпролактинемия сегодня рассматривают как независимый фактор риска РМЖ, одного этого гормона недостаточно для возникновения опухоли. Ему нужно сопровождение — эстрогены. Так, у пациенток с макроаденомами гипофиза концентрации пролактина в крови запредельные, однако риск РМЖ не повышен, и молочные железы даже подвергаются инволюции. Напротив, умеренная гиперпролактинемия при активной продукции эстрогенов яичниками повышает риск эстрогенозависимых опухолей на 60% (Веропотвелян П.Н., 2012; Meczekalski B., Katulski K., Podfigurna-Stopa A. et al., 2016).

С практической точки зрения важен и такой аспект так называемой транзиторной гиперпролактинемии, как расстройства менструального цикла — овуляторные и ановуляторные. С повышенным уровнем пролактина ассоциированы предменструальный синдром, масталгия, дисменорея, менструальная мигрень (Рожкова Н.И., Меских Е.В., 2015).

У таких пациенток нарушается пиковый выброс ксипептина в гипоталамусе и лютеинизирующего гормона в гипофизе, что обуславливает гиполутеинизм. Отсюда повышенный риск невынашивания беременности и преждевременных родов (Meczekalski B., Katulski K., Podfigurna-Stopa A. et al., 2016; Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С., 2012).

С недостаточностью второй фазы менструального цикла связывают до 60% причин бесплодия и до 40% невынашивания беременности эндокринной этиологии (Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А., 2009).

Каким же образом организм регулирует содержание пролактина? В целом контроль за уровнем гормонов происходит по механизму отрицательной обратной связи трех типов, таких как:

- длинная петля (между яичниками и гипофизом или гипоталамусом) — высокая концентрация яичниковых гормонов тормозит синтез пролактина;
- короткая петля — то же, но петля замыкается между гормонами гипофиза и клетками гипоталамуса;
- ультракороткая петля — аркуатное ядро гипоталамуса выбрасывает в кровоток гонадолиберин и тут же само «считывает» его уровень.

Большинству гормонов, участвующих в репродуктивном цикле, свойственна регуляция по типу длинной петли. Но то, что пролактин проходит короткую петлю, не так удивительно, как другое явление, связанное с действием гипоталамуса на синтез этого гормона. Оно не стимулирующее, как в остальных гипофизарных системах, а ингибирующее, что весьма необычно. Интересно и то, что непосредственным регулятором-супрессором выступает нейротрансмиттер дофамин, а не более типичные пептидные гормоны гипоталамуса.

При отсутствии гипоталамической стимуляции лактотрофные клетки гипофиза обладают спонтанной электрической активностью. Также на выработку пролактина действует целый ряд стимуляторов, в числе которых эстрадиол, вазоинтестинальный пептид и тиреолиберин. Дофамин, воздействуя на рецепторы к нему, расположенные на лактотрофах гипофиза, действует тремя путями:

- снижает поступление ионов кальция в клетку, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны и снижая секрецию пролактина;
- подавляет активность аденилатциклазы, что угнетает экспрессию гена пролактина;
- сокращает пролиферацию лактотрофов (Grattan D.R., 2015).

При беременности физиологически требуется содержание пролактина выше обычного (Подзолкова Н.М., 2016) и происходит внегипофизарная продукция этого гормона. Перечень тканей и биологических жидкостей, которые имеют отношение к локальному синтезу пролактина, огромен: тимус, лимфатические узлы, селезенка, молочная железа, кожа, костный мозг, миометрий, плацента, сыворотка крови, молоко, слезная, фолликулярная и амниотическая жидкости, моча (Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., 2016).

Именно синтез пролактина вне гипофиза сегодня — передовой край научных исследований, который, возможно, позволит объяснить многие патологические состояния.

Как от общего уровня гормона, так и от состояния клеточного матрикса и рецепторов зависит, какими окажутся сигналы пролактина — физиологическими или проканцерогенными (McNale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R. et al., 2008).

Так, в разных клинических лабораториях мира пролактининдуцированный белок (PIP) выявляют как гистопатологический маркер РМЖ: его экспрессию стимулируют пролактин и андрогены, но происходит это только при раке. PIP стимулирует пролиферацию патологически измененных клеток и разрушает волокна фибронектина, увеличивая способность опухоли к инвазии (Naderi A., 2015).

Полипептидный гормон пролактин играет ключевую роль в дифференцировке клеток молочной железы во время беременности и экспрессии генов белков грудного молока. До сих пор наиболее изученным путем передачи гормонального сигнала в эпителиальных клетках был трансмембранный, осуществляемый через рецептор-ассоциированный фермент Янус-киназа 2 (Jak 2). Функция последней заключается в фосфорилировании фактора транскрипции, именуемого переносчиком сигнала и активатором транскрипции 5 (Stat 5). В результате фосфорилирования Stat 5 димеризуется и проникает в ядро клетки, где индуцирует транскрипцию тех или иных генов.

Последние исследования молекулярных биологов из Швеции показали альтернативный сигнальный путь, где функцию Stat 5 выполняет ядерный фактор транскрипции 1-C2 (NF 1-C2). Этот фактор ранее уже был известен как активатор генов белков грудного молока и участник становления функции молочной железы, а также защитник ее от новообразований в процессе пролиферации. К тому же этот фактор как сам по себе, так и в синергизме с Jak 2 стимулирует экспрессию гена-супрессора *p53*, центрального компонента системы защиты эпителия молочной железы от опухолевого роста. В обсуждаемой работе отмечено, что, хотя NF 1-C2 участвует в активации генов белков молока, наибольшую активность экспрессии этих генов отмечают во время лактации, когда уровень NF 1-C2 становится невысоким, то есть он важен для инициации, но не для поддержания экспрессии генов белков молока, в отличие от Stat 5, который отвечает и за становление, и за поддержание активности транскрипционного комплекса.

В мае 2016 г. к длинному списку биологических эффектов пролактина был добавлен еще один пункт — защитное, антиапоптотное действие на пигментный эпителий сетчатки глаза (Meléndez García R. et al., 2016).

Авторы считают, что роль пролактина в этой ткани близка по своей природе к тому, как этот гормон влияет на нейрогенез, стимулируя деление и созревание стволовых клеток (см. табл. 2.1) (Grattan D.R., 2016). С другой стороны, антиапоптотное действие может лежать в основе также и онкогенного потенциала пролактина (Goffin V., Touraine P., 2015).

Обнаружением тонких биохимических механизмов противодействия окислительному стрессу в сетчатке сейчас занимаются исследователи. Кроме того, остался нерешенным ряд вопросов: какого происхождения «защитник ретины» — местного, гипофизарного или обоих сразу? И как адаптируется сетчатка к физиологическому повышению уровня пролактина при беременности и лактации? Вероятно, результаты исследований на эту тему будут опубликованы в ближайшем будущем (Grattan D.R., 2016).

Не до конца исследованной при этом остается роль активно изучаемого с начала XXI в. гормона вазоингибина. Последний представляет собой протеолитически расщепленные фрагменты пролактина, действующие путем снижения темпов ангиогенеза, уменьшения вазодилатации и проницаемости сосудов без связывания, однако, с пролактиновыми рецепторами. И если в описываемой работе была установлена защитная роль этого гормона в отношении диабетической ретинопатии, то более ранние исследования свидетельствуют о его онкогенном потенциале в молочной железе, простате и других органах-мишенях, а также ответственности за развитие осложнений беременности. При этом важно, что концентрация вазоингибина напрямую зависит от уровня пролактинемии (Радзинский В.Е., 2016).

Таким образом, научные достижения в изучении пролактина последних 15 лет позволяют сделать заключение об амбивалентности пролактина в процессах стимуляции и ингибирования пролиферации и дифференцировки клеток молочной железы и его роли своеобразного балансира в этих противоположных процессах.

Итак, пролактин — *пептидный гормон, за его синтез отвечают клетки передней доли гипофиза*. В крови здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина колеблется от 150 мМЕ/л (7,5 нг/мл) до 700 мМЕ/л (35 нг/мл) (Клинические рекомендации, 2013), причем в лютеиновую фазу его содержание выше, чем в фолликулиновую (Das D., Talukdar U., Chisty S.J.S. et al., 2015).

Как и у многих других гормонов, его секреция носит пульсирующий характер. Повышение концентрации пролактина характерно для некоторых заболеваний, например для аденомы гипофиза, а также для ряда физиологических состояний. Так, его уровень возрастает во время сна независимо от времени суток, а через 3–4 ч после пробуждения достигает наименьшего значения. Во время беременности повышается содержание эстрогенов, которые, в свою очередь, стимулируют выработку пролактина путем прямого действия на рецепторы лактотрофных клеток (Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., 2015).

Кроме того, к увеличению содержания гормона в крови могут приводить стрессовые ситуации, прием белковой пищи, физическая нагрузка и сексуальная активность. В пубертатном периоде усиление секреции пролактина связано с повышенным уровнем эстрогенов и гормона роста; в постменопаузе его синтез снижается ввиду выключения функции яичников.

Как же происходит эволюция осознания? Интересна смена представлений о пролактине, происходящая в последние годы в научной среде. Раньше механизм выработки этого гормона считали эндокринным (выведение гормона эндокринными клетками в кровоток), а теперь, скорее, аутокринно-паракринным (эндокринные клетки выводят гормон в окружающую их интерстициальную жидкость, и гормон действует либо на клетки-мишени, либо на те же клетки, что его продуцируют) (Grattan D.R., 2015).

В прошлом не предполагали генетической детерминанты в возникновении гиперпролактинемии, однако сейчас уже идет речь о врожденной особенности — более функционально активных рецепторах к пролактину (Schennink A., Trott J.F., Manjarin R. et al., 2015).

- В классическом варианте представлений повышенный уровень пролактина вызывал только гиперпролактинемия со всеми вытекающими последствиями. Однако сейчас полагают, что такое состояние совместно с действием эстрогенов запускает канцерогенез (Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др., 2013; Berinder K., Akre O., Granath F. et al., 2011; Bernichtein S., Touraine P., Goffin V., 2010; Tworoger S.S., Hankinson S.E., 2008).
- Прежде считали оправданной терапию гиперпролактинемии только агонистами дофамина, а сейчас обсуждают разработку моноклональных антител, антагонистов, блокирующих экстрацеллюлярную часть пролактиновых рецепторов (Damiano J.S., Rendahl K.G., Karim C. et al., 2013; Goffin V., Touraine P., 2015).

Важна роль в формировании гормонального баланса и щитовидной железы. Вопрос о роли гипотиреоза в развитии РМЖ также не изучен. У большинства пациенток с гипотиреозом имеется недостаточность лютеиновой фазы цикла или ановуляторные циклы, а также происходит повышенная

стимуляция лактотрофов гипофиза тиролиберином и, как следствие, возникает функциональная гиперпролактинемия, что в конечном итоге может приводить к развитию пролиферативных процессов в тканях молочных желез.

Существующая инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа и ожирении сопровождается хронической компенсаторной гиперинсулинемией. Многочисленные исследования «случай—контроль» показали, что длительно существующая гиперинсулинемия повышает риск возникновения рака молочной железы.

Последние проспективные исследования показывают, что к факторам риска РМЖ у женщин в постменопаузе также относятся повышенные концентрации половых стероидных гормонов [свободного эстрадиола и тестостерона, эстрона, дегидроэпиандростерона (ДЭА) и ДЭА-сульфата, андростендиона] и снижение секс-стероидсвязывающего глобулина, часто ассоциирующиеся с избыточной массой тела (абдоминальным ожирением) и гиперинсулинемией.

Предполагают, что карциногенез в молочных железах может инициироваться у женщин с ожирением в результате синергических влияний гиперинсулинемии и повышенных концентраций эстрогенов, образующихся из-за происходящей в жировой ткани реакции ароматизации андрогенов (источником которых в постменопаузе служат надпочечники) в эстрогены. Эти влияния могут стимулировать локальную молекулярную и биохимическую активность клеток, приводящую к возникновению инвазивной активности в пренеопластически измененных тканях молочной железы.

С 1990 г. было проведено несколько проспективных исследований, выявивших повышение риска РМЖ у женщин с высоким уровнем эстрогенов в постменопаузе. По данным ряда исследований, изучавших влияние повышенных концентраций андрогенов на риск РМЖ, также была выявлена положительная корреляция, причем по данным четырех из них данная взаимосвязь была независима от концентрации эстрогенов, образующихся в результате конверсии андрогенов в жировой ткани. Таким образом, повышение концентраций половых стероидов (эстрогенов и андрогенов) увеличивает риск развития РМЖ в постменопаузе. Повышенные концентрации свободных эстрадиола и тестостерона у женщин в пре- и постменопаузе практически всегда ассоциируются с повышенным содержанием абдоминального жира, при котором гормональные изменения, вероятно, связаны с повышенными концентрациями триглицеридов и инсулина и снижением секс-стероидсвязывающего глобулина. Абдоминальное ожирение почти всегда связано с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. В западных странах инсулинорезистентность преобладает у женщин после 35 лет и регулируется положительной обратной связью с увеличением массы тела, высокой калорийностью рациона и низкой физической активностью.

Таким образом, перекрестные культуральные исследования свидетельствуют, что повышенная заболеваемость раком молочной железы в развитых западных странах может быть связана с высоким распространением ожирения

и сахарного диабета 2-го типа. Большое содержание абдоминального жира, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста — маркеры высокого риска рака молочной железы. Повышенные концентрации свободного эстрадиола и свободного тестостерона также относятся к факторам риска РМЖ и часто сопутствуют ожирению и гиперинсулинемии.

Патогенез процессов карциногенеза в молочной железе при данных метаболических и эндокринных нарушениях до конца не ясен, однако эти механизмы преобладают в периоде постменопаузы, когда ожирение и сахарный диабет 2-го типа высоко распространены среди женщин западных стран и тесно связаны с так называемым западным образом жизни.

Жировая ткань является источником свободных жирных кислот, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , которые принимают участие в патогенезе инсулинорезистентности при ожирении.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия активируют пролиферативную и инвазивную активность в пренеопластически измененных тканях молочных желез (в частности, в клетках протоковой карциномы *in situ*), что резко повышает риск прогрессии в инвазивный рак молочной железы, который клинически проявляется, как правило, в постменопаузе.

Вместе с тем, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, молодые и среднего возраста женщины с сахарным диабетом 2-го типа не относятся к группе риска по развитию РМЖ, у женщин с высоким индексом массы тела отмечается даже некоторое снижение заболеваемости РМЖ в возрасте до наступления менопаузы, тем не менее последние научные исследования выявили, что ожирение и сахарный диабет 2-го типа у данной возрастной категории повышает риск развития РМЖ в постменопаузе.

При сахарном диабете 1-го типа механизм формирования мастопатии совершенно иной. При длительно существующей гипергликемии в молочных железах в 70% случаев развивается так называемая диабетическая мастопатия (склеротический лимфоцитарный лобулит), имеющая аутоиммунную природу. Гипергликемия приводит к экстрацеллюлярному накоплению продуктов неферментативного гликозилирования белков, обладающих неоантигенными свойствами, что вызывает запуск аутоиммунных процессов и, как следствие, периваскулярную лимфоидноклеточную инфильтрацию, склероз стромы, что представляет основной морфологический субстрат диабетической мастопатии.

Недостаточно изученный гормональный статус у больных пролиферативными дисплазиями молочных желез затрудняет объяснение конкретного механизма, приводящего к развитию диспластических процессов молочных желез, а следовательно, и выбор методов коррекции этих изменений.

При одном из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний половых органов — синдроме поликистозных яичников — ДДМЖ встречается у каждой второй пациентки. Существуют две причины возникновения ДДМЖ при синдроме поликистозных яичников: с одной стороны, прогестерондефицитное состояние, характерное для этого заболевания, усугубляет процессы пролиферации в молочной железе; с другой стороны, при инсулинорезистент-

ности у больных с синдромом поликистозных яичников имеет значение и действие инсулина на клетки молочной железы опосредованно через инсулиноподобные факторы роста. Кроме того, необходимо отметить и действие кортизола, который способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином.

Эстрогены вызывают пролиферацию эпителия альвеол, соединительной ткани железы, протоков, усиливают активность фибробластов. Гинекологическая заболеваемость женщин, страдающих мастопатией, составляет 115%, то есть 1,1 заболевания на каждую пациентку. Наиболее часто мастопатия сочетается с гиперпластическими процессами в органах репродуктивной системы: гиперплазией эндометрия, аденомиозом, миомой матки. Это свидетельствует об общности патогенеза болезней всех органов репродукции и обосновывает патогенетическую терапию, которая должна проводиться гинекологом всем без исключения больным с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

### **3.1. ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ТКАНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Отдельные виды патологии молочных желез, в том числе доброкачественные заболевания, повышают риск РМЖ — пролиферативные без атипии (30%) и пролиферативные с атипией (4%). Их рассматривают как маркеры риска, а не как предопухолевую патологию. Проллиферативные заболевания без атипии (простая гиперплазия, фиброаденомы, папилломы) повышают риск в 1,5–2 раза. Проллиферативные заболевания с атипией (атипичная дольковая или протоковая гиперплазия) повышают риск РМЖ в 4–5 раз.

Высокая плотность ткани молочных желез (маммографический показатель соотношения железистой и жировой тканей) — индивидуальная особенность, которая зависит от возраста, менопаузального статуса, применения менопаузальной гормонотерапии, беременности и генетических особенностей. Плотность снижается с возрастом, после беременности, в менопаузе. Риск возрастает с повышением плотности ткани: при очень высокой плотности молочных желез риск повышен в 4–6 раз (>75%).

По мнению В.А. Хайленко, Л.А. Нелюбиной (2016), для профилактики рака молочной железы должны внедряться в практику стратегии снижения риска. Так, по данным ВОЗ, результаты, достигнутые в области борьбы против рака в высокоразвитых странах, свидетельствуют об эффективности профилактики.