Красноярская Государственная Медицинская Академия

Кафедра клинической онкологии

***МАСТОПАТИИ***

***(патогенез)***

**Выполнил:**

Красноярск 2005

Мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и гистологическую картину, что весьма затрудняет не только диагностику. Но и терминологическое обозначение диффузных процессов. Заболевание молочной железы вне беременности, объединяемые общим термином «мастопатии», называют также «дисгормональными дисплазиями.

Попытки разработать универсальную классификацию заболеваний молочных желез до настоящего времени остаются безуспешными.

На сегодняшний день не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку она является мультифакторным заболеванием, связанными как с генетическими предпосылками. Так и с влиянием окружающей среды.

Известно, что не все женщины одинаково подвержены риску развития заболевания молочных желез. Установлен целый ряд факторов характеризующих индивидуальную предрасположенность женщин к данной патологии.

К основным факторам риска развития мастопатий относятся:

1. Наследственный фактор
2. Гормональный фактор
3. Факторы репродуктивного анамнеза.
4. Лактация как фактор риска.
5. Возрастной фактор.
6. Органные фактор
7. Травматический фактор
8. Психоневрогенный фактор.

Наследственный фактор.

Наследственность по материн­ской линии, наличие рака молочных желез у родственниц первой степени родства (матери, сестры) — первый и, пожа­луй, самый серьезный фактор риска.

В 1990 г. впервые был выявлен наследственный ген BRCA-1, и 1994 году - ВКСА-2, которые определяют возмож­ную предрасположенность к раку молочных желез. Предпо­лагается, что существуют еще по меньшей мере два наследственных гена, носители которых, по различным данным, пере­дают его своим потомкам с вероятностью до 40%. Существу­ют так называемые раковые семьи, в которых онкологические заболевания молочных желез возникают в более раннем воз­расте, проявляются двусторонностью и нередко первичной множественностью. У больных семейным раком риск пора­жения обеих молочных желез втрое выше. Такие собственно наследственные формы составляют 5-7% всех случаев злока­чественных новообразований. Считается, что в семьях, где 40%и более родственников заболевают раком различных ло­кализаций, подверженность онкологическим заболеваниям передается как аутосомно-доминантный признак.

Гормональный фактор.

Дисгормональные заболевания мо­лочных желез относятся к группе так называемых гормональ­но-зависимых заболеваний. Они развиваются под влиянием множества факторов эндогенного и экзогенного характера вследствие нарушения нормального процесса нейроэндокринной регуляции.

Теория о гормональном генезе доброкачественных заболе­ваний молочных желез связана прежде всего с определенной гормональной зависимостью молочной железы как органа-мишени. В последний годы изучение роли гормональных факторов в этиопатогенезе заболеваний молочных желез приобретает особую актуальность, в связи с увеличением час­тоты развития доброкачественных и злокачественных про­цессов в этом органе.

Решающая роль в развитии мастопатии отводится наруше­нию соотношения между эстрогеновым и прогестероновым компонентом. Эстрогены влияют на развитие соединитель­ной ткани (в основном интралобулярной) и протоков (их уд­линение и ответвление каналов), в связи с чем могут приво­дить к развитию пролиферативных процессов в протоках и соединительной ткани молочных желез, которые лежат в основе возникновения рака данной локализации. Прогестерон оказывает влияние на рост альвеол, долек, молочных желез, приводя к развитию железистой трансформации альвеол, и действует тормозяще на пролиферативные процессы в молочных железах. Нарушение соотношения между эстрогенами прогестероном вызывает изменение соединительнотканного и железистого компонентов молочной железы, что впоследствии приводит к развитию в них пролиферативных процессов.

Таким образом, одной из основных причин развития доброкачественных заболеваний молочных желез является прогестерондефицитное состояние, при котором имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения, способствующая пролиферации всех тканей железы.

В возникновении и развитии дисгормональных заболева­ний молочных желез определяющим является состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла. Это ведет кразвитию пролиферативных процессов в органах-мишенях, а также в тканях молочных желез, которые являют­ся мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов дру­гих эндокринных желез организма.

На общность дисгормональной патологии мастопатии и ряда гинекологических заболеваний указывают многие ав­торы. Они единодушны в том, что патологически изменен­ные уровни гипофизарных гормонов воздействуют на молоч­ные железы посредством нарушения стероидогенеза в яични­ках, являющегося ведущим фактором патогенеза диффузных изменений молочных желез.

Полученные рядом авторов данные позволили сформу­лировать концепцию единства патогенетических механиз­мов, приводящих к изменениям в молочных железах и гениталиях при различных формах нейроэндокринной патоло­гии. В свою очередь, это способствовало обоснованию не­обходимости дифференцированного диагностического и терапевтического подхода к заболеваниям репродуктив­ных органов.

По данным Л.М.Бурдиной, группа наиболее высокого ри­ска развития доброкачественных заболеваний молочных же­лез - пациентки с гиперпластическими процессами внутрен­них половых органов (эндометриоз, миома матки, гиперпла­зия эндометрия или их сочетание). Но следует отметить, что независимо от нозологической формы основного заболева­ния, частота патологии молочных желез чрезвычайно высока и колеблется от 68 до 92 *%.*

Далее по частоте поражения молочных желез следуют больные с гиперандрогенией - до 85% пациенток. У данного контингента больных наблюдались регулярные овуляторные менструальные циклы или недостаточность лютеиновой фазы.

Паииентки с гиперпролакгинемией и синдромом поликистозных яичников составляют категорию относительного риска развития патологии молочных желез. Основным клиническим проявлением заболевания у них являлось нарушение менструального цикла по типу олиго- и аменореи. Женщины же с гипер- и гонадотропной аменореей подвержены наи­меньшему риску развития патологии молочных желез.

Таким образом, исследователями показано, что развитию гиперпластических процессов в молочных железах способст­вуют абсолютная (при сохраненном менструальном цикле) и относительная (при недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции) эстрогенизация органов-мишеней. Более того, было отмечено, что у больных с различным уровнем и харак­тером нейроэндокринных нарушений наиболее общими в ре­ализации патологического воздействия являются особеннос­ти функционального состояния яичников.

Вместе с тем мастопатия нередко наблюдается у женщин с овуляторными циклами и ненарушенной репродуктивной функцией. В данном случае решающая роль в возникновении патологии молочных желез отводится не абсолютной величи­не гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов поло­вых стероидов в ткани железы, поскольку это во многом оп­ределяет возникновение патологического процесса. В неиз­мененной ткани молочной железы количество рецепторов минимально. На фоне нарушения гормонального равновесия у одних женщин изменения в молочных железах могут выхо­дить за рамки физиологической нормы, а у других при усло­вии активизации рецепторного аппарата способны перейти в патологическое состояние с последующим развитием пролиферативных процессов.

Жировая ткань молочной железы содержит гораздо мень­ше рецепторов и является депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превраща­ются в эстрадиол и эстрон. Этот процесс с возрастом Усилива­ется, что является одним из факторов увеличения риска paзвития заболеваний молочных желез.

В генезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза особое место занимает пролактин. Он стимулирует обменные процессы в тканях молочных желез на протяжении всей жизни женщины, совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует не только формирование, но н функциональную активность молочной железы, стимулируя лактацию.

Кроме того, пролактин, особенно в сочетании с прогестероном способствует активному росту эпителиальных, клеток повышает чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов эстрадиолу, в связи с чем может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях молочных желез. Под влиянием пролактина увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе. Все это оказывает большое влияние на развитие доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез.

Вне беременности и лактации патологическое повышение уровня пролактина может явиться причиной напряжения молочных желез - нагрубания, болезненности, увелич­ения объема.

При мастопатии часто отмечается умеренное повышение уровня пролактина — так называемая латентная гиперпролактинемия. При этом повышение секреции гормона происхо­дит кратковременно, нерегулярно, чаще в ночное время в связи с чем может не фиксироваться при стандартно прове­денном гормональном обследовании. Коррекция латентной гиперпролактинемии должна основываться на подавлении секреции гормона.

Имеются данные о роли кортикостероидов (кортикостерон, дезоксикортикостерон и альдостерон) в возникновении мастопатии, которая сводится к индукции рецепторов пролактину, стимуляции роста эпителиальных клеток протоков совместно с пролактином. Содержание андрогенов (дегидроэпиандростерон и дезоксикетостероиды) в плазме крови у молодых женщин с мастопатией значительнониже, чем у здоровых молодых женщин и женщин стар­ых возрастных групп. У пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией при двухфазном менструальном цикле уровень андростендиона и тестостерона в моче в 2-3 раза выше, чем у здоровых женщин. Андрогены способны влиять на гормонально-зависимые ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, влияют на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. Эстрадиол, в свою очередь, стимулирует функцию щитовидной железы, так как повышает ее чувствительность к тиреотропному гормону.

Действие тиреоидных гормонов на молочную железу реализуется различными путями непосредственно или через действие на рецепторы к другим гормонам, в частности к пролактину. Отклонение от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, может способствовать прогрессированию нарушений органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию гиперпластических процессов.

В литературе накоплены многочисленные данные, свиде­тельствующие о связи мастопатии с заболеваниями щитовид­ной железы. У 64% женщин с различными формами мастопа­тии выявлена патология щитовидной железы. Если раньше мастопатию связывали с развитием тиреотоксикоза, то в по­следние годы установлено, что чаще при этом диагностирует­ся снижение тиреоидной активности щитовидной железы. В настоящее время считают, что снижение функции щито­видной железы повышает риск развития мастопатии более чем в 3 раза.

В возникновении дисгормональной патологии молочных желез опосредованную роль играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Поддержание постоян­ного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим действием. Выявлено неблагоприят­ное действие избытка половых гормонов на функцию печени. Заболевания гепатобиллиарной системы чаще всего иниции­руют развитие хронической гиперэстрогении вследствие за­медленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные под­тверждаются большой частотой гиперпластических процес­сов в молочных железах при заболеваниях печени.

В значительной степени на молочные железы влияют гормоны поджелудочной железы, в частности инсулин, который вместе с прогестероном, пролактином и кортикостероидами обусловливает развитие в них протоков.

Имеются данные и о роли простагландинов в возникновении мастопатии. При избытке простагландинов изменяете просвет сосудов, проницаемость сосудистой стенки, нарушаются гемодинамика и водно-солевой обмен, что приводит к тканевой гипоксии и отеку тканей, способствуя развитию симптомов масталгии, особенно в предменструальные дни.

Установлено, что уровень простагландина Е2 пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в 7-8 раз выше, чем у здоровых женщин.

Под влиянием эпидермального фактора роста происходит пролиферация эпителиальных клеток молочных желез. Вместе с тем фактор роста стимулирует клеточную пролиферацию, тормозит функциональную дифференцировку, снижает уровень рецепторов к пролактину в эпителии молочных желез Эпидермальный фактор роста служит регулятором роста и процесса дифференцировки эпителиальных клеток молоч­ных желез.

Таким образом, основные биологические процессы в мо­точной железе протекают под воздействием различных гор­мональных факторов, которые непосредственно взаимодей­ствуют друг с другом через различные механизмы.

В регуляции процессов клеточной пролиферации участву­ют не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, серотонин, гистамин, паратгормон, хориогонин, и другие пептиды), вырабатываемые клетками так называе­мой диффузной эндокринной системой — АПУД-системой. В норме апудоциты обнаруживаются в небольшом количест­ве во всех органах и тканях. В злокачественных опухолях раз­личной локализации выявлено многократное увеличение их концентрации, что создает условия для гиперсекреции био­логически активных веществ в общий кровоток и их воздей­ствия на организм больного в целом. Апудоциты находятся и в тканях молочной железы - в эпителии лактирующей же­лезы, в очагах склерозирующего аденоза, в раковых клетках молочной железы. Продуцируемые ими серотонин, в-эндорфин, могут способствовать развитию пролиферативных про­цессов.

Значительную роль в развитии мастопатии играет и им­мунная система. В литературе встречаются единичные работы по этому вопросу. Почти все авторы единодушны в том, что изменения иммунологической реактивности обнаруживают­ся уже при доброкачественных заболевания молочных желез, причем изменения на уровне иммунорегуляторных клеток и их функциональной активности коррелируют со степенью пролиферации. Некоторые авторы установили уменьшение общего количества лимфоцитов и снижение числа В-лимфоцитов, а также изменение уровня иммуноглобулинов У больных с предопухолевыми состояниями молочных желез Дока­зано, что дисгормональные гиперплазии молочных желез со­провождаются угнетением иммунных реакций. В связи с высокой чувствительностью иммунной системы эти изменения возникают и могут определяться задолго до появления кли­нической симптоматики, что имеет существенное значение при отнесении больных к группе повышенного риска. Отме­чается также снижение клеточного звена иммунитета у всех женщин с патологией молочных желез, причем это снижение пропорционально степени изменения эпителия при мастопа­тии и раке.

Факторы репродуктивного анамнеза

Женщин можно разде­лить натри группы, характеризующие развитие основных ре­продуктивных функций.

*Менструальная функция*.Прежде всего следует отметить, что молочная железа, являясь органом-мишенью, подверженапостоянным циклическим изменениям, связанными с менструальной функцией. Так, в секреторной фазе менструального цикла и дольках молочной железы увеличивается числотерминальных протоков, выражен отек стромы, увеличено количество лимфоцитарных инфильтратов, повышена митотическая активность эпителия. В фазе пролиферации эти явления исчезают. При изменении цикличности чередования физиологических процессов в тканях молочных желез нарушается, что ведет к нарушениям роста и развитие эпите­лиальной, соединительной и жировой ткани. В конечном итоге это может создавать условия для формирования патоло­гических изменений в молочных железах.

Основными факторами, характеризующими особенности развития менструальной функции, являются: возраст появле­ния менархе и возраст наступления менопаузы. Обнаружена связь повышенного риска развития заболеваний молочных желез с ранним наступлением менархе и поздней менопаузой. Для женщин, у которых менопауза наступила после 55 лет, риск развития доброкачественных заболеваний молочной же­лезы приблизительно в два раза выше, чем у женщин, вошед­шим в период в 45 лет.

*Детородная функция.* Риск возникновения мастопатии и рака молочной железы повышается под влиянием следую­щих неблагоприятных факторов:

- отсутствие беременности и родов;

- поздняя первая беременность;

- возраст женщины при последующих родах;

- рождение крупного плода (4 кг и более);

- искусственное прерывание беременности.

Установлено, что риск развития рака молочной железы связан с возрастом, в котором наступила первая беремен­ность. Так, что увеличение возраста первой беременности на 1 год повышает риск возникновения патологии молочных же­лез на 3,5%. Кроме того, установлена четкая зависимость между повышением риска развития рака молочной железы с увеличением возраста, в котором произошли первые и по­следующие роды. В частности, у женщин, родивших несколь­ких детей до 25 лет, относительный риск развития заболева­ния втрое меньше, по сравнению с имеющими к этому возра­сту только одного ребенка.

Полагают, что процессы дифференцировки клеток и тканей молочных желез, происходящие в результате доношенной беременности и последующей лактации, повышают резистентность клеток молочных желез к возможным канцероген­ным воздействиям.

*Искусственное прерывание беременности* значительно по­вышает риск развития патологии молочных желез. У женщин, которым произведено 3 и более искусственных абортов риск возникновения мастопатии в 7,2 раза выше, поскольку молочные железы достигают окончательного развития только к концу беременности. На самых ранних сроках беременнос­ти (5-6 недель) гормональное влияние вызывает выраженную перестройку железы ввиду развития и гиперплазии железис­того компонента.

Искусственное прерывание беременности останавливает пролиферативные процессы в молочных железах, в связи с чем гиперплазированная ткань подвергается обратному раз­витию. Эти регрессивные изменения происходят неравно­мерно, могут принимать патологический характер и явиться пусковым механизмом для формирования диффузных или уз­ловых форм мастопатии.

Лактация как фактор риска.

Отсутствие, кратковремен­ность (менее одного месяца) и очень длительный период грудного вскармливания (более года) являются одним из ос­новных факторов риска возникновения заболеваний молоч­ных желез. Установлено, что беременность с полноценной лактацией у женщин в возрасте от 20 до 30 лет значительно уменьшает риск развития заболевания, тогда как лактация в возрасте старше 35 лет — увеличивает.

Возрастной фактор.

Интересны данные о соотносительной частоте различных видов заболеваний молочных желез в разном возрасте. Известно, что фибром­иомы наиболее часто встречаются у молодых женщин, фиброзно-кистозная мастопатия - у лиц среднего возраста, для рака молочной железы характерны два возрастных пика между - 45-50 годами и после 65 лет.

Органные факторы.

Молочные железы - парный орган Но в подавляющем большинстве случаев опухолью поражается только одна молочная железа. Двустороннее поражение со­ставляет около 1,5% от общего числа заболевших. Отмечается преимущественно левосторонее поражение, что связывают с меньшей подвижностью левой руки, с более частым кормле­нием левой грудью и ношением ребенка на левой руке.

Еще более выражена закономерность в отношении локали­зации первичного очага поражения. Значительно чаще опу­холь развивается в верхненаружном квадранте (50%) молоч­ной железы, на втором месте по частоте поражения - позади-ареолярная или центральная зона (18%), верхневнутренний квадрант (15%) и реже всего опухоль возникает в нижних ква­дрантах, наружном - 11%, и внутреннем - 6%. Преимущест­венное развитие опухолей в верхненаружном квадранте и в центральной зоне связано с большим развитием в этих уча­стках железистой ткани и более частым их травмированием.

Травматический фактор.

В литературе неоднократно отме­чалась связь между механической травмой молочной железы и последующим развитием опухоли в данном органе. Однако в последние годы общепризнанно, что травма, тем более од­нократная, не может приводить к развитию мастопатий. Вероятнее всего опухолевые очаги уже существовали, и травма лишь действовала росту до этого скрытой опухоли.

Психоневрогенный фактор.

Нервная система, будучи общерегулирующей, может играть значительную роль в развитии различных заболеваний, в том числе злокачественных ново­образований. Данные последних лет свидетельствуют, что у больных заболеваниями молочной железы нервно-психические травмы до возникновения заболевания отмечались в шесть раз чаще, чем в контрольной группе.

Не менее важными являются последствия действия психо­логических факторов на иммунную систему. В последние го­ды активно разрабатывается новое направление в науке - психонейроиммунология. Известно, что при психоэмоцио­нальных перегрузках снижается функция Т-супрессоров, ос­лабевает иммунитет и, как следствие, повышается риск раз­вития различных заболеваний.