

Иммунологические особенности сецернирующих молочных желез

Г.Х. Ханафиев¹, С.А. Берзин²

¹МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург;

²кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Из 122 (100 %) женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % — послеродовой лактостаз. Исследование иммунного статуса у этих женщин показало, что для сецернирующих молочных желез более характерна дифференцировка по признакам пролиферации и аутоиммунизации (снижение уровня иммуноглобулинов классов М и G, субпопуляций Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), иммунодефицит по Т-клеточному и фагоцитарному звеньям), хронического воспалительного процесса (высокое содержание иммуноглобулинов класса А, увеличение субпопуляции CD8, клеток с маркером апоптоза (CD95)). Повышение иммуноглобулинов класса G вне панели свидетельствует о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. Умеренная недостаточность фагоцитарного звена, повышение содержания интерлейкинов, уменьшение субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3), снижение соотношения CD4/CD8 свидетельствует о воспалительном процессе.

Ключевые слова: сецернирующая молочная железа, иммунный ответ на бактериологический антиген, лактостаз, галактофорит, пролиферация

Immunological features of secernating breasts

G.Kh. Khanafiev¹, S.A. Berzin²

¹City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg;

²Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical Academy,
Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

From 122 (100 %) of women with aseptic discharge from breast milk glands in 42.6 % of the cases in history was celebrated mastitis, in 25.4 % — postpartum lactostasis. Study of the immune status of these women have found that for secernire of mammary glands is more characteristic of differentiation on the grounds of proliferation and autoimmunization (reduction of immunoglobulin classes M and G, decrease subset of T-helper (CD4) and T-suppressor (CD8) cells, immune deficiency according to the T-cell and phagocytare links), as well as on the grounds of chronic inflammatory process (a high content of Ig class A, increase subset of CD8 cells with marker of apoptosis (CD95)). Increasing of immunoglobulin class G-outside of the panel evidences of the development of the immune answer to the bacteriological or viral antigen. Moderate deficiency of phagocyte, increase of interleukin decrease subpopulations CD3, the reduction ratio of CD4/CD8 testifies to inflammatory process.

Key words: secernire the mammary gland, the immune response to the bacteriological antigen, lactostasis, galactoforit, proliferation

Введение

Около 30 % всех белков женского молока составляют белки, которые не являются питательными. Они выполняют совсем другие функции — формируют защитные механизмы. Прежде всего, к таким белкам относится лактоферрин, который связывает железо. Существуют специальные противомикробные белки — это секреторный иммуноглобулин и лизоцим. К белковым молекулам следует отнести и другие иммуноглобулины — антитела многих распространенных инфекций. Если в организм матери попадает инфекция, в грудном молоке вскоре появляются специальные антитела [1].

За последние 15 лет получены данные о том, что опухоли молочной железы развиваются на фоне

выраженных нарушений иммунной системы, возникающих уже при предопухолевых заболеваниях. Иммуносупрессия усугубляется лечебным воздействием (операцией, облучением, химиотерапией, гормонотерапией). Данные о благоприятном течении заболевания при сохраненном иммунитете диктуют необходимость дальнейшего изучения иммунной системы и разработки на этой основе более эффективных схем комплексной профилактики осложнений.

Общеизвестным является тот факт, что хирургическое вмешательство, как и любая агрессия (анестезия, кровопотеря и т.д.), приводит к подавлению основных механизмов клеточного и гуморального звена иммунитета, фагоцитоза, что способствует развитию послеоперационных осложнений. Исследование параметров

иммунной системы не всегда может выявить эти изменения. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявило существенных отклонений [2].

Есть сообщения о возможном рассмотрении мастопатии как аутоиммунного процесса с выраженными изменениями реактивного характера со стороны макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов и гистиоцитов [3] — синдром Шелли—Херли (Shelley—Hurley). Грудные железы гипертрофированы, отмечается генерализованная экзантема. В крови обнаружены антитела к тканям грудной железы, увеличено содержание гамма-глобулинов.

Многочисленные работы по определению биологических маркеров и иммунного статуса направлены в основном на раннюю диагностику рака молочной железы [4]. Но уже получены данные об изменениях в иммунном и интерфероновом статусах у больных с мастопатией. Выявлено, что при фиброзно-кистозной болезни молочной железы снижены показатели субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета, наблюдаются высокие титры интерферона (ИФН) в сыворотке крови на фоне снижения альфа- и гамма-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что может свидетельствовать о нарушениях иммунного ответа при данном заболевании [5].

Значение нарушений иммунитета (особенно на уровне местного иммунитета) у больных с патологией молочной железы изучено недостаточно.

Для определения механизма патологического аутоиммунного ответа ткани молочной железы мы исследовали некоторые факторы, влияющие на развитие перидуктальной лимфоидной инфильтрации и интрадуктальной пролиферации.

Наша целевая направленность на профилактические мероприятия рака молочной железы диктует необходимость дальнейшего изучения иммунной системы у пациентов с патологическими выделениями из сосков молочных желез. Полученные данные можно использовать для определения тактики ведения и этиопатогенетического лечения этой категории больных.

Как известно, предпосылками для развития аутоиммунных реакций в молочной железе являются:

- бактериальные инвазии, которые выявляются среди всего контингента пациентов с патологическими выделениями;
- перенесенные в прошлом асептические лактационные и нелактационные маститы;
- лактостаз;
- травма молочной железы;
- дисгормональные состояния.

Используя данные разработанной нами анкеты, мы получили ожидаемый результат: из 122 (100 %) пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % — послеродовый лактостаз.

В контрольную группу были включены также 122 (100 %) женщины, перенесшие в анамнезе аналогичные варианты повреждений, но не имеющие признаков выделений из сосков молочных желез. Количественная выборка в контрольной группе взята парно, по количеству женщин с симптомом сецернции при соответствующих вариантах повреждения.

Как видно из табл. 1, наибольшая встречаемость лактационного мастита и лактостаза была среди сецернирующих женщин репродуктивного возраста. В своей группе она составила 23,8 %. Для женщин старшего возраста чаще были указания в анамнезе на лактостаз и нелактационный мастит — 26,2 %. Серозные выде-

Таблица 1. Варианты повреждения протоков у различных категорий женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез (n = 122)

Причины повреждения протоков	Нерожавшие женщины 35–55 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Лактационный мастит	0	15 (12,3)	5 (4,1)	1 (0,8)	21 (17,2)
Нелактационный мастит	5 (4,1)	6 (4,9)	17 (13,9)	3 (2,5)	31 (25,4)
Лактостаз	0	14 (11,5)	15 (12,3)	2 (1,6)	31 (25,4)
Стимуляция лактации	0	8 (6,6)	4 (3,3)	3 (2,5)	15 (12,3)
Травма	7 (5,7)	9 (7,4)	2 (1,6)	6 (4,9)	24 (19,7)
Всего	12 (9,8)	52 (42,7)	43 (35,2)	15 (12,3)	122 (100)

Таблица 2. Показатели гуморального и клеточного иммунитета в разных группах больных

Показатели иммунитета	Секретирующие молочные железы	Кистозная болезнь молочных желез	Диффузная форма мастопатии	Референсные значения
CD3	59 ± 8	62 ± 9	57 ± 9	61–85
CD4	30 ± 6	31 ± 4	32 ± 3	35–55
CD8	15 ± 6	30 ± 8	17 ± 4	19–35
В-лимфоциты (CD19)	16 ± 4	12 ± 5	8 ± 9	7–17
CD4/CD8	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,8–2,2
Иммуноглобулины класса А, г/л	1,8 ± 1	1,7 ± 0,5	1,7 ± 2	0,85–5,00
Иммуноглобулины класса М, г/л	0,7 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,7–3,7
Иммуноглобулины класса G, г/л	9,2 ± 1,5	9,0 ± 1,6	8,9 ± 2,5	9,0–20,0
Альфа-ИФН, Ед/мл	68 ± 34	65 ± 25	60 ± 21	64–256
Гамма-ИФН, Ед/мл	16 ± 28	17 ± 35	15 ± 35	16–64
Интерлейкин-4, пкг/мл	201 ± 89	180 ± 36	195 ± 45	201,7 ± 96,74
Интерлейкин-6, пкг/мл	4,1 ± 1,5	3,6 ± 1,1	3,9 ± 1,2	≤ 5,9
NK-лимфоциты (CD16)	15 ± 6	11 ± 9	14 ± 5	9–21

ления из сосков у пациенток, перенесших аборт в течение года до начала исследования, были связаны со всеми видами возможного повреждения в практически одинаковых количествах и составили от 0,8 до 4,9 %. Нерожавшие женщины имели повреждения, не связанные с выработкой молока, поэтому у них в анамнезе были травмы и нелактационный мастит – 4,1 и 5,7 % соответственно.

В связи с вышеизложенным нами предпринято исследование иммунного статуса у группы из 50 женщин, из них иммунологическая программа исследования проводилась у 17 пациенток с диффузной формой мастопатии, у 18 – с секретирующими молочными железами и у 15 – с кистозной болезнью молочных желез.

Данная методика проводилась с использованием моноклональных антител и проточного цитофлуориметра фирмы Becton Dickinson (США). Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, G и М проводили методом радикальной иммунодиффузии по Манчини. Значимость функционирования системы ИФН определяли, исследуя основные показатели статуса ИФН в пробах периферической крови. Согласно поставленной методике, выделяются следующие критерии определения состояния показателей иммунного статуса в зависимости от патологического процесса:

1) воспалительный процесс характеризуется следующими панелями: высокое содержание иммуноглобулинов класса А, увеличение субпопуляции Т-супрес-

соров (CD8), естественных киллерных клеток (NK-клеток), клеток с маркером апоптоза (CD95), повышенная концентрация лизоцима, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины класса G, которые свидетельствуют о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. Умеренная недостаточность фагоцитарного звена, повышение содержания интерлейкинов свидетельствуют о воспалительном процессе. Общее снижение показателей иммуноглобулинов, соотношения Т-хелперов (CD)/CD8, супрессия Т-клеточного звена (уменьшение субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3));

2) для пролиферативного процесса характерны следующие показатели: снижение иммуноглобулинов классов G и М, субпопуляций CD4 и CD8, иммунодефицит по Т-клеточному и фагоцитарному звеньям.

По результатам иммунологического исследования пациентки были разделены на 3 группы (табл. 2).

В ходе исследования оказалось, что некоторые иммунологические показатели пролиферативного процесса схожи с показателями аутоиммунного процесса.

С учетом вышеизложенного в основу исследования были взяты следующие критерии: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, иммуноглобулины классов А, G и М, альфа-ИФН и гамма-ИФН, интерлейкин-4, интерлейкин-6.

Как видно из табл. 2, диффузная форма мастопатии характеризовалась снижением относительного уровня CD3 и CD4, повышением уровня CD19, концентрации иммуноглобулинов классов А, G и М и увеличением количества CD16.

Для кистозной болезни молочных желез было характерно снижение относительного уровня вышеупомянутой субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4), но в менее выраженной степени по сравнению с диффузной формой заболевания, повышение уровня CD19, иммуноглобулинов классов А, G и М.

Уровень альфа-ИФН при мастопатии был ниже нормы. Наблюдалось также снижение продукции гамма-ИФН в других группах сравнения. При сравнении групп между собой отмечалась некоторая тенденция к повышению уровня продукции альфа-ИФН при секреторной и кистозной болезни.

Обсуждение

При синдроме сецернции и диффузной форме мастопатии отмечается изменение показателей иммунитета, выражающееся в относительном снижении содержания CD3 и CD4, при этом формы заболевания не характеризуются большим угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Для мастопатии и сецернирующих молочных желез характерно повышение количества NK-клеток, что свидетельствует о противоопухолевой резистентности организма у данной категории больных. При мастопатии наблюдается тенденция к повышению уровня иммуноглобулинов классов А, G и М по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. Для сецернирующих молочных желез более характерна дифференцировка по признакам пролиферации и аутоиммунизации (снижение уровня иммуноглобулинов классов G и М, субпопуляции CD4 и CD8, иммунодефицит по Т-клеточному и фагоцитарному звеньям), хронического воспалительного процесса (высокое содержание иммуноглобулинов класса А, увеличение субпопуляции CD8, клеток с CD95). Повышение уровня иммуноглобулинов класса G вне панели свидетельствует о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. Умеренная недостаточность фагоцитарного звена, повышение содержания интерлейкинов, уменьшение субпопуляции CD3, снижение соотношения CD4/CD8 свидетельствуют о воспалительном процессе.

При фиброзно-кистозной мастопатии отмечается дисбаланс интерфероновой системы, проявляющийся повышением уровня сывороточного ИФН и угнетением альфа- и гамма-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что свидетельствует о ИФН-дефицитном состоянии у данных больных.

Иммунный конфликт развивается при взаимодействии аллергена с иммунной системой организма, так как все аллергические вещества являются чужеродными для организма, в который они попадают. К каждому конкретному аллергену вырабатываются свои специфические антитела, к которым организм приобретает повышенную чувствительность (становится сенситивизированным). Повторный контакт с аллергеном при-

водит к связыванию специфических антител со своими аллергенами. Эта реакция направлена на то, чтобы защитить организм от внедрения чужеродных белков. Но результат этой защиты нередко является катастрофичным: комплекс, образованный аллергеном и соответствующим ему антителом, вызывает реакцию повреждения и разрушения особых клеток (их называют тучными, или мастоцитами), из которых и выбрасываются различные воспалительные медиаторы, запускающие все патологические механизмы. Но в процессе взаимодействия аллергена с иммунной системой образуются антитела, как защищающие организм, так и наносящие ему вред. Основными являются иммуноглобулины классов Е и G. Иммуноглобулины класса G называются блокирующими, так как, связывая аллергены, они защищают организм от их патологического действия. Существует несколько разновидностей (подклассов) иммуноглобулинов класса G, однако детально и достоверно роль каждого из них в патогенезе изучена недостаточно. Иммуноглобулины класса Е носят название реагинов. Именно они, связываясь с соответствующими аллергенами (антигенами) и образуя комплекс антиген—антитело, вызывают повреждение тучных клеток и выброс медиаторов аллергического воспаления. Процесс образования антител является достаточно сложным. Он определяется согласованным взаимодействием целого ряда специализированных клеток: лимфоцитов различных типов, макрофагов и т.д., локализующихся в различных органах и тканях. Существует и неиммунологический путь высвобождения воспалительных медиаторов, без участия иммунологических механизмов и образования антител [6].

Выводы

1. У пациенток с серозными выделениями из сосков молочной железы в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % — послеродовый лактозаст.
2. Антигены и антитела, специфичные к тканям молочной железы, не выявлены, а полученные данные не отражают истинную картину иммунного конфликта, происходящего в строме молочной железы.
3. Изменения в иммунном и интерфероновом статусе у больных с мастопатией не отличаются от таковых при сецернции молочной железы.
4. Выявлено снижение показателей субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета, наблюдаются высокие титры ИФН в сыворотке крови на фоне снижения альфа- и гамма-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что может свидетельствовать о нарушениях иммунного ответа при синдроме сецернирующих молочных желез.
5. Назначение иммуностимулирующей и иммунокорректирующей терапии может ухудшить состояние молочных желез в силу усиления иммунного конфликта в тканях последних.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. СПб.: Фолиант, 1998. 272 с.
2. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М., 2001. С. 6–13.
3. Стариков В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия. Междунар мед журн 2002;(1–2): 144–8.
4. Давыдов М.И., Летягин В.П. Клиническая маммология. Практическое руководство. М., 2010. С. 57–67.
5. Наумкина Н.Г. Новые подходы к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
6. Солопов В.Н. Астма. Истинная причина болезни. М.: Крон-Пресс, 2006.