

Лечение патологической секреции молочных желез

Г.Х. Ханафиев¹, С.А. Берзин², С.М. Демидов²

¹МАУ «Городская клиническая больница №40»; Россия, 620146, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;
²кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России; Россия, 620905, Екатеринбург, ул. Соболева, 29

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Патогенез серозных выделений из сосков молочных желез сложен и включает следующие компоненты: гормональный дисбаланс как фон, стимулирующий повышенную секрецию в протоках серозного содержимого; резорбцию жидкой составляющей секрета, приводящую к местным патологическим гормональным эффектам; резорбцию белкового содержимого; аутоиммунные реакции выводных протоков с последующим развитием в них пролиферативных процессов.

При неблагоприятных условиях происходит инфицирование из внешнего или внутреннего источника микроорганизмов. Наличие жидкости в протоках, связь протоковой системы молочных желез с внешней средой представляют собой «открытые ворота» для инфицирования протокового содержимого молочных желез. Это создает предпосылки для развития пролиферативных процессов на первом этапе воспалительного генеза.

Применение у 194 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез различных комбинаций ферментов, глюкокортикоидов, гестагенов, агонистов гонадолиберина и других подавляющих пролиферацию препаратов способствовало прекращению патологической секреции и профилактике предшествующих раку изменений в стенках протоков и перидуктальной ткани молочной железы на различных этапах болезни.

Ключевые слова: синдром патологической секреции молочных желез, гормональный спектр, бактериальный титр, клеточный состав содержимого протоков, показатели гуморального и клеточного иммунитета, состояние перидуктальной ткани, патогенетическое лечение патологической секреции, профилактика внутрипротоковой пролиферации и рака молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-37-45

Therapy of pathology secretory disease of the breast

G. Kh. Khanafiev¹, S. A. Berzin², S. M. Demidov²

¹City Clinical Hospital No 40; 189 Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620146, Russia;

²Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia;
29 Soboleva St., Ekaterinburg, 620905, Russia

Pathogenesis of serous discharge from the nipples of the breast is complex and includes the following components: hormonal imbalance as a backdrop, stimulating increased secretion in the ducts of serous content, resorption of the liquid component of a secret, resulting in local pathological effects of protein resorption, hormone content, autoimmune reactions ductless with subsequent development of proliferative processes in them.

Under adverse conditions, infection occurs from an external or internal source of microorganisms. The presence of fluid in the ducts, mammary system ductal communication with the external environment, is an “open gate” for content ductal infection of the mammary glands. This creates the prerequisites for the development of proliferative processes in the first phase of the inflammatory origin.

Application of 194 women with serous secretions from the nipples of the breast combined combinations of enzymes, glucocorticoids, progestogens, gonadolibersins and other agonists, suppress the proliferation of drugs that helped to put an end to abnormal secretion and prevent changes in the walls of the ducts and periductal breast tissue at different stages of disease.

Key words: syndrome of pathological secretion of the mammary glands, hormonal spectrum, bacterial titer, cellular composition content of ducts, indicators of humoral and cellular immunity, state of periductal tissue, pathogenetic treatment of pathological secretions, prevention of intraductal proliferation and breast cancer

Введение

Среди всех вариантов патологических выделений из сосков молочных желез наиболее частыми являются серозные, составляющие 45,5 %. Их патогенез в настоящее время не ясен, и нет единого мнения о лечебной тактике по отношению к ним. Между тем частота

выявляемых цитологически пролиферативных процессов в эпителии протоков составляет 20 %. В литературе есть мнения, что многие другие варианты патологических выделений из протоков молочных желез, в том числе и наиболее онкологически опасные — кровянистые, начинаются с серозных [1]. Есть сведения

о случаях, когда рак при их наличии уже имелся [2]. Кроме того, у женщин такие выделения вызывают серьезный дискомфорт и тревогу. Все это указывает на необходимость их изучения.

Цель нашего исследования заключалась в изучении патогенеза патологической серозной секреции молочных желез и предложении адекватной врачебной тактики по отношению к ней.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились амбулаторные карты и истории болезни 194 женщин, лечившихся и наблюдавшихся по поводу патологической серозной секреции молочных желез в Городском маммологическом центре г. Екатеринбурга. Исследовали выделения на предмет содержания в них гормонов, их цитологии, бактериальной флоры, периферическую кровь на содержание гормонов, проводили иммунологические тесты. В соответствии с вариантами установленного патогенеза изучали результаты различных видов лечения.

Результаты и обсуждение

В литературных источниках описано появление серозных выделений из сосков у женщин, перенесших аборт или применяющих внутриматочные спирали в целях контрацепции [3].

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 для 136 пациенток. У 122 из них при детальном опросе такие заболевания и состояния, перенесенные в прошлом, были установлены. Их мы проанализировали, разделив пациенток на 4 группы в зависимости от возраста и репродуктивного статуса: нерожавшие (35–55 лет), рожавшие (35–45 лет и 46–60 лет) и перенесшие аборт в течение года до начала исследования (табл. 1).

Как видно из табл. 1, среди рожавших женщин репродуктивного возраста наибольший удельный вес в структуре перенесенной патологии имели лактационный мастит и лактостаз. Последний чаще отмечался в анамнезе у рожавших пациенток, 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 отмечали в анамнезе 1/4 рожавших женщин репродуктивного и 1/3 пострепродуктивного возраста, значительно реже – перенесшие аборт.

Стимуляция лактации встречалась в анамнезе относительно редко и только среди рожавших женщин. Обращает на себя внимание значительная частота перенесенных в прошлом травм молочных желез у нерожавших и перенесших аборт, связанных, как правило, с разрезами при гнойных маститах.

Выявленная в анамнезе у наших пациенток высокая частота воспалительных процессов побудила нас изучить титры бактериальной инфекции в их серозных выделениях (табл. 2). Их мы оценивали по количеству колоний микробов, выросших на питательной среде тампона.

Как видно из табл. 2, во всех группах женщин почти у половины, а среди перенесших аборты – у 2/3 в серозном секрете желез бактериальной инфекции не было, и у 1/4–1/5 она выявлялась в количествах, не имеющих болезнетворного значения. Таким образом, в большинстве случаев патогенетической роли инфекции в происхождении серозных выделений не прослеживается.

Известно, что эпителий протоков, как и долек молочных желез, является мишенью многих гормонов. Поэтому у женщин с серозными выделениями из сосков мы решили изучить содержание в крови и в секрете молочных желез различных гормонов, в частности эстрадиола, прогестерона, пролактина, фолликулости-

Таблица 1. Перенесенные в прошлом патологии молочных желез у женщин с серозными выделениями из сосков

Патология	Нерожавшие пациентки, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
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)	0 (0)
Травма	7 (58,3)	9 (17,3)	2 (4,6)	6 (40,0)
Всего	12 (100)	52 (100)	43 (100)	15 (100)

Таблица 2. Степень бактериальной инфицированности серозных выделений из сосков

Степень бактериального титра в серозных выделениях	Нерожавшие пациентки в возрасте 35–55 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
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)
<i>Всего</i>	<i>37 (100)</i>	<i>43 (100)</i>	<i>27 (100)</i>	<i>15 (100)</i>

мулирующего гормона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, тиреотропного гормона и кортизола. Гормональные исследования проводили с использованием стандартных наборов реактивов системы «Амерлайт», на аппарате MULTISCAN LABSISTEM (Финляндия) по стандартным наборам реактивов DPG (Германия). Содержание гормонов оценивали путем сопоставления со стандартом, характеризующим состояние нормы, прилагаемым к диагностическим наборам.

Как видно из табл. 3, содержание исследованных гормонов в сыворотке крови у больных с серозными выделениями из сосков было в пределах допустимых колебаний. Лишь уровень прогестерона оказался чуть ниже нормы, хотя это различие статистически недостоверно. В протоковом секрете по сравнению с плазмой крови отмечено значительно более высокое (в 10 раз) содержание прогестерона, в 6 раз меньшее – ЛГ и в 2,6 раза меньшее – эстрадиола. Менее значимым было преобладание тестостерона и кортизола в протоковом секрете по сравнению с плазмой крови. При статистической обработке оно оказалось недостоверным ($p > 0,05$).

На практике при серозных выделениях из сосков нам в 1/3 случаев удавалось достичь положительного

эффекта от антипролактинемических препаратов (парлодел, достинекс). И мы надеялись получить лабораторное подтверждение наличия гиперпролактинемии в этих случаях. Но, как видно из табл. 3, 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 паренхима захватывает ЛГ и эстрогены и не захватывает прогестерон.

Далее мы решили поискать признаки гормональных воздействий на молочные железы при серозных выделениях из сосков в цитологической картине секрета и в пунктатах перидуктальных тканей. Как видно из табл. 4, указывающие на гормональные воздействия элементы, т.е. апокриновый эпителий, клетки типа молозивных телец, обнаруживались в серозных выделениях преимущественно у молодых пациенток (35–45 лет) и женщин, перенесших аборт. Характер

Таблица 3. Содержание гормонов в сыворотке крови и серозном секрете молочных желез

Гормон	Нормальные показатели	Содержание в сыворотке крови, М ± m	Содержание в секрете протоков, М ± m
Тиреотропный, мМЕ/л	0,2–2,9	2,9 ± 2,5	1,66 ± 0,8
Фолликулостимулирующий, мМЕ/л	0,5–7,5	5,6 ± 2,06	5,6 ± 2,89
ЛГ, мМЕ/л	0,6–8,0	6,85 ± 1,02	1,26 ± 0,6
Прогестерон, нмоль/л	25,0–106,0	20,09 ± 15,9	235,14 ± 128,8
Эстрадиол, пмоль/л	200,0–1200,0	502,7 ± 320,18	194,36 ± 153,8
Пролактин, мМЕ/л	80,0–700,0	284,13 ± 115,08	310,53 ± 280,5
Тестостерон, нмоль/л	0–3,2	2,43 ± 0,74	5,26 ± 2,24
Кортизол, нмоль/л	150,0–700,0	556,1 ± 119	617,87 ± 492,7

Таблица 4. Клеточный состав серозных выделений из сосков молочных желез

Результаты цитологического анализа	Нерожавшие пациентки, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
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 (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)
<i>Всего</i>	<i>15 (100)</i>	<i>26 (100)</i>	<i>23 (100)</i>	<i>18 (100)</i>

и количество этих клеток указывают 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.

Цитологическое исследование перидуктальной ткани молочных желез с патологической серозной секрецией показало (табл. 5), что у рожавших женщин она была представлена фиброаденоматозом (86,6 %), главным образом – с преобладанием железистого компонента. У молодых рожавших и перенесших аборт пациенток фиброаденоматоз встречался несколько реже (55,0 и 66,6 % соответственно) и при этом преимущественно с преобладанием фиброза. В этих ситуациях просматривается выраженный в разной степени, но очевидный эффект эстрогенов. В возрасте 46–60 лет у рожавших женщин их эффект заметно меньше – фиброаденоматоз отмечен суммарно у 30,4 %, и проявлялся он главным образом фиброзом. В этой группе наблюдалась наибольшая частота инволютивного фона (39,1 %).

В 3 группах пациенток (исключая нерожавших) в 1/3 случаев выявлены элементы лимфоидной ин-

фильтрации стромы, что позволяет усмотреть в перидуктальных тканях при серозных выделениях из сосков аутоиммунные эффекты.

В связи с тем, что в серозных выделениях женщин 3 групп были найдены клетки, имеющие отношение к стимуляторам лактации, мы решили изучить содержание в крови пациенток одного из аналогов пролактина – плацентарного лактогена (ПЛ). ПЛ представляет собой полипептидный (белковый) гормон, известный также как хорионический, или плацентарный, соматомаммотропин. Считается, что ему принадлежит существенная роль в развитии молочных желез. ПЛ 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.

Исследование содержания ПЛ в крови при серозных выделениях из сосков молочных желез мы провели у 2 групп женщин: в доклимактерическом (≤ 45 лет) и преимущественно постклимактерическом (> 45 лет)

Таблица 5. Цитологическая картина фоновой ткани перидуктального пространства

Вариант фоновой перидуктальной ткани	Нерожавшие пациентки, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Фиброаденоматоз с преобладанием аденоматоза	11 (73,3)	5 (19,2)	2 (8,7)	5 (27,7)
Фиброаденоматоз 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 (0)	10 (38,5)	7 (30,4)	6 (33,3)
<i>Всего</i>	<i>15 (100)</i>	<i>26 (100)</i>	<i>23 (100)</i>	<i>18 (100)</i>

Таблица 6. Содержание ПЛ в крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез

Возраст, лет	Число пациенток	Содержание ПЛ в крови, мг/л
≤ 45	27	0,044–0,59
> 45	35	0,01–0,068

возрасте (табл. 6). В крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез был обнаружен ПЛ. В возрастной группе ≤ 45 лет его содержание было большим, в группе > 45 лет – меньшим, но у пациенток обеих групп ПЛ присутствовал в количествах, соответствующих ранним срокам беременности, каковой в действительности у них не было.

Чем же могло быть вызвано появление ПЛ в крови у женщин вне состояния беременности? Предполагая, что его источником может являться пролиферирующий эндо- и миометрий, мы опросили пациенток с патологической серозной секрецией молочных желез на предмет такой патологии и провели их гинекологическое обследование.

Оказалось, что у 29,0 % женщин имелась фибромиома матки, у 20,9 % – гиперплазия эндометрия или полипоз, еще у 20,9 % – эндометриоз (табл. 7). Шесть (9,7 %) женщин незадолго до обследования (в течение 6 мес и менее) перенесли медицинский аборт. У 12 пациенток появление серозных выделений совпало с установкой внутриматочных спиралей в целях контрацепции, влияние которых на выброс гипофизарного пролактина описано в литературе [3]. После хирургического устранения этих состояний ПЛ 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 ходе лечения патологической серозной секреции.

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 зафиксированные нарушения иммунитета, с которыми и могли быть связаны экссудативные процессы в протоках. Иммунологические тесты проведены у 35 женщин: 17 с диффузной формой мастопатии и 18 с серозными выделениями из сосков молочных желез. У них мы определяли в периферической крови содержание α- и γ-интерферонов, интерлейкинов (ИЛ) -4 и -6, иммуноглобулинов (Ig) 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, исследовали активность фагоцитоза по поглощению лейкоцитами *in vitro* нитросинего тетразолия (НСТ), как спонтанно, так и после стимуляции их пирогеналом (НСТ-тест). При этом учитывали абсолютное количество клеток, поглотивших НСТ, в 1 мл периферической крови.

Проведенное нами исследование показало, что значения всех показателей гуморального и клеточного иммунитета, кроме результата НСТ-теста, получились в референсных границах (табл. 8). Значения НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулированного, при мастопатиях и серозно-секреторной болезни были существенно (и достоверно) выше нормальных. И это указывает на возможность развития аутоиммунных реакций на фоне этих патологий при определенных условиях, к примеру, в случае контакта лейкоцитов с белками, находящимися вне кровяного русла.

Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, не осложненной ответом на бактериальную флору. Среди наших больных 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 преобладающем компоненте ее патогенеза. В 1-й группе больных ($n = 72$) таким компонентом мы сочли пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, которые способствовали появлению в крови ПЛ. Во 2-й группе ($n = 96$) у части пациенток по анамнестическим данным, физикальной оценке состояния молочных желез (тонус, явления мастодинии), маммографической или ультразвуковой структуре мы сочли таким

Таблица 7. Состояние матки у пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез

Общее число пациенток, n (%)	Миома матки, n (%)	Гиперплазия эндометрия (полипоз), n (%)	Эндометриоз, n (%)	Аборт, n (%)	Внутриматочная спираль, n (%)
62 (100)	18 (29,0)	13 (20,9)	13 (20,9)	6 (9,7)	12 (19,3)

Таблица 8. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез

Показатель	Серозные выделения	Диффузная форма мастопатии	Референсные значения
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, усл. ед.	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,8–2,2
IgA, г/л	1,8 ± 1,0	1,7 ± 2,0	0,85–5,00
IgM, г/л	0,7 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,7–3,7
IgG, г/л	9,2 ± 1,5	8,9 ± 2,5	9–20
Интерферон α, Ед/мл	68 ± 34	60 ± 21	64–256
Интерферон γ, Ед/мл	16 ± 28	15 ± 35	16–64
ИЛ-4, пкг/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-тест спонтанный, нм	592,0 ± 210,8	569,1 ± 223,4	179,7 ± 252,9
НСТ-тест стимулированный, нм	655,1 ± 212,1	678,2 ± 234,3	339,4 ± 179,4

компонентом дисбаланс ответа на маммотропные гормоны; у другой части, при клиническом отсутствии гормональных эффектов (инволютивные железы), – нарушения реабсорбции физиологических количеств секрета в связи с фиброзом стенок протоков, развившимся в результате аутоиммуноагрессии к содержащемуся в нем белку.

Больные 1-й группы 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. Во 2-й группе проводили только консервативную терапию – гормональную, антигормональную или локальную антииммунными и фибролитическими препаратами.

Результаты лечения оценивали по динамике клинической картины (выделений из сосков, проявлений мастодинии), изменениям ультразвуковых сканограмм, маммограмм, морфологии, гормонального и иммунного статуса. Группу сравнения ($n = 24$) составили женщины с серозными выделениями из сосков молочных желез, по различным причинам не получавшие патогенетического лечения.

В лечении использовали следующие препараты: агонисты гонадолиберина – даназол по 200 мг 1 раз в день в течение 3 мес; гестагены – дюфастон, норколут – в монорежиме, по 10 мг 2 раза в день с 16-го

по 26-й день цикла; индинол форто – по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес. Комбинации лидазы с глюкокортикоидами использовали в виде мазевых аппликаций на кожу молочных желез 2 раза в день в течение 3–6 мес с 3-месячным перерывом. Предпочтение из антигормональных препаратов было отдано индинолу и даназолу по тем причинам, что первый обуславливает снижающий пролиферацию метаболизм эстрогена, а второй – мягкий гонадотропин-рилизинг-подобный эффект. Мягкость эффекта была нам важна потому, что при серозных выделениях в крови, как было показано в табл. 3, содержание эстрогенов не превышало нормы, а в самом секрете было даже ниже их концентраций в крови.

Как видно из табл. 9, у женщин с патологической серозной секрецией молочных желез, протекающей на фоне пролиферативных процессов в эндо- и миометрии, ближайшие (через 3 и 6 мес после проведенного лечения) результаты, заключающиеся в подавлении серозных выделений, были высокими (100 %) при большинстве вариантов терапии. Существенно меньшими они оказались в 3 группах: после консервативного лечения даназолом, гестагенами и после местного лечения лидазой с гидрокортизоном (40–50 %). Через 12 мес в этих группах результаты снизились еще больше – до 20–40 %. К этому сроку наиболее высокими и стабильными оказались результаты комбинации хирургического лечения патологии эндо-

Таблица 9. Подавление серозной секреции молочных желез у женщин с наличием патологии гениталий и обнаружением в сыворотке крови ПЛ

Лечение	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Хирургическое лечение патологии эндо- и миометрия	12	12 (100)	11 (91,7)	7 (58,3)
Хирургическое лечение в комбинации с гестагенами	11	11 (100)	10 (90,9)	6 (54,5)
Хирургическое лечение в комбинации с даназолом	12	12 (100)	12 (100)	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)	8 (100)	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)	6 (100)	5 (83,3)
Лидаза с гидрокортизоном на железы и индинол форто внутрь	7	7 (100)	7 (100)	6 (85,7)
<i>Всего</i>	<i>72</i>	<i>65 (90,2)</i>	<i>63 (87,5)</i>	<i>44 (61,1)</i>

и миометрия и приема даназола. Чисто хирургическое лечение обеспечило стабильный результат чуть более чем у половины больных. Добавление к нему гестагенов не улучшило эффект. Обращает на себя внимание повышение результатов и их стойкость при добавлении комбинации лидазы с гидрокортизоном местно к слабо проявившим себя назначениям индинола и гестагенов. 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 ПЛ (пролиферативных процессов в эндо- и миометрии) не всегда оказывается полным, а во-вторых, только местное лечение нарушений резорбции секрета протоков при наличии в крови ПЛ является недостаточным. То есть для подавления патологической серозной секреции молочных желез в условиях наличия ПЛ в крови хирургическое лечение пролиферативных процессов в эндо- и миометрии должно дополняться назначением гормональных (гестагены) или антигормональных (даназол, индинол) препаратов. А в условиях, когда оперативные вмешательства не показаны, местное лечение должно дополняться коррекцией общего гормонального статуса.

Как видно из табл. 10, при лечении патологической серозной секреции молочных желез у женщин без дисгормональной гинекологической патологии консервативная антигормональная и локальная антииммунная и фибролитическая терапия через 3 и 6 мес дают почти одинаковый высокий положительный ре-

зультат. Через 12 мес наилучшим он оказался при применении комбинации лидазы, глюкокортикоидов и индинола форто (95,0 %). Хорошие результаты получены при 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 не увеличивают эффективность аппликаций. 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 эстрогенов на протоки молочных желез.

Далее мы решили сопоставить результаты наблюдений за женщинами, получавшими и не получавшими

Таблица 10. Подавление серозных выделений из сосков молочных желез у женщин без гинекологической патологии

Лечение	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Гестагены	15	15 (100)	15 (100)	5 (33,3)
Даназол	7	7 (100)	7 (100)	5 (71,4)
Индиол форто	17	17 (100)	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)	12 (80,0)	10 (66,7)
Комбинация лидазы с гидрокортизоном и индиолом форто	20	20 (100)	20 (100)	19 (95,0)
<i>Всего</i>	<i>98</i>	<i>94 (95,9)</i>	<i>88 (89,8)</i>	<i>69 (70,4)</i>

ми лечение по поводу патологической серозной секреции молочных желез. Как видно из табл. 11, выделения могут прекращаться и спонтанно. В большинстве случаев это происходит в первые 3–6 мес после обращения. Если же они длятся 12 мес и более, то такая возможность снижается до 20,8 %. Это в 3 раза меньше, чем после лечения серозной секреции у женщин с дисгормональной гинекологической патологией, и в 3,5 раза меньше, чем у лечившихся без гинекологических заболеваний, но все же имеет место практически у каждой 5-й женщины.

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 гной-

видный с образованием очагов пролиферации эпителия протоков и папиллярных структур, – а это уже ситуации высокого риска рака.

Мы опробовали несколько вариантов терапии патологической серозной секреции молочных желез, осложненной воспалительным ответом на бактериальную флору: чисто антибактериальное лечение (цифран 0,5 г 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 антипролиферативным и гормонокорректирующим (цифран и индиол форто внутрь). Индиол форто в последней схеме принимался на протяжении 3–6 мес.

Как видно из табл. 12, в первые 3 мес все схемы лечения оказались одинаково высокоэффективными. Но через 6 мес антибактериальная терапия в монорежиме на 2/3 себя исчерпала. В комбинации с лидазой и гидрокортизоном она еще продолжала оставаться достаточно эффективной (87,5 %). Но наиболее стабильным результат был при применении антибактериальной терапии с индиолом форто.

Таблица 11. Прекращение патологической серозной секреции молочных желез у женщин, получавших и не получавших лечение

Группа	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Леченные без экстрамаммарной патологии	98	94 (95,9)	88 (89,8)	69 (70,4)
Леченные с наличием ПЛ	72	65 (90,2)	63 (87,5)	44 (61,1)
Нелечившиеся (контрольная группа)	24	14 (58,3)	15 (62,5)	5 (20,8)
<i>Всего</i>	<i>194</i>	<i>173 (89,2)</i>	<i>166 (85,6)</i>	<i>118 (60,8)</i>

Таблица 12. Результаты лечения женщин с серозными выделениями из молочных желез, осложненными воспалительным ответом на инфекцию

Лечение	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Антибактериальная терапия внутрь	15	15 (100)	5 (33,3)	5 (33,3)
Антибактериальная терапия внутрь с лидазой и гидрокортизоном местно	24	24 (100)	21 (87,5)	16 (66,7)
Антибактериальная терапия и индинол форто внутрь	25	25 (100)	23 (92,0)	20 (80,0)
<i>Всего</i>	<i>64</i>	<i>64 (100)</i>	<i>49 (76,6)</i>	<i>41 (64,1)</i>

Если сопоставить эти результаты с полученными при лечении не осложненных ответом на инфекцию форм серозной секреции, то станет очевидно, что антибактериальный компонент реализовывался в самое ближайшее от начала его использования время. А с устранением воспалительного ответа подавление серозной секреции осуществляли, в соответствии с установленной ранее их активностью в этом отношении, лидаза с гидрокортизоном и индинол форто.

Выводы

- В этиопатогенезе патологической серозной секреции молочных желез принимают участие 2 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.

- В крови у части женщин с патологической серозной секрецией молочных желез обнаружен ПЛ в концентрациях, 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 в эндо- и миометрии приводило к стойкому подавлению серозной секреции только в 58,3 % случаев. Для получения результата в 91,7 % случаев необходимо дополнительное назначение антигормонального препарата даназола.

- При отсутствии показаний для оперативного вмешательства гормональная терапия пролиферативных процессов в эндо- и миометрии на патологическую серозную секрецию влияла слабо (даназол – 33,3 %, гестагены – 20,0 %, индинол форто – 50,0 %), но ее дополнение местным фибролизующим и антииммунным лечением приводило к положительному результату в 83–85 % случаев.

- При отсутствии пролиферативных процессов в эндо- и миометрии и отсутствии в крови ПЛ гормонокорректирующая терапия показала высокую эффективность в плане подавления патологической серозной секреции – 71–82,3 %, но добавление к ней фибролитического и иммунодепрессивного местного лечения позволило добиться результата у 95,0 % пациенток.

- Патологическая серозная секреция молочных желез у 1/3 женщин осложняется воспалительным процессом. Выделения приобретают гнойный характер, и при отсутствии лечения в протоках умножаются очаги пролиферации, появляются папиллярные структуры, что переводит ситуацию практически в облигатно предраковую.

- Не осложненная воспалительным процессом патологическая серозная секреция молочных желез может в 20,8 % случаев прекратиться спонтанно. При длительных и обильных выделениях подавление секреции возможно при лечении пролиферативных процессов в эндо- и миометрии – оперативными методами, приемом гормонокорректирующих препаратов (даназол или индинол форто) и местным применением мазей с иммунодепрессантом (гидрокортизон) и фибролизующим препаратом (лидаза).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2005. [Druzhkov B.K., Zakirov R.F., Krasil'nikov D.M. Blood and purulent discharges from mammary glands. Kazan', 2005. (In Russ.).]

2. Ли Л.А., Мартынюк В.В. Сецернирующая грудь как онкомаммалогическая проблема. Амбулаторная хирургия 2007;(3):49. [Lee L.A., Martynuk V.V. Secerning breast as oncomammalogic challenge. Ambulatornaya khirurgiya = Outpatient Surgery 2007;(3):49. (In Russ.).]

3. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М., 2009. 203 с. [Gynecology. National guidelines. Ed. by V.I. Kulakov, G.M. Savel'eva, I.B. Manukhin. Moscow, 2009. 203 p. (In Russ.).]