

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Статья
[подпись]

**Реферат на тему: «Доброкачественная дисплазия
молочной железы»**

Выполнила:
ординатор кафедры перинатологии,
акушерства и гинекологии лечебного
факультета Михайлова А.В.

Красноярск, 2021

Содержание:

Этиология и патогенез.....	3
Эпидемиология заболевания.....	4
Классификация.....	4
Клиническая картина.....	4
Диагностика.....	5
Лечение.....	9
Профилактика.....	12
Список литературы.....	14

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) – это группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушением соединительно-тканного компонентов. Синонимы ДДМЖ: «мастопатия», «фиброзно-кистозная мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «дисгормональная гиперплазия», «фиброаденоматоз».

Этиология и патогенез:

К факторам риска ДДМЖ относятся: низкий индекс массы тела в детском и подростковом возрасте, быстрый темп роста в подростковом периоде, чрезмерное употребление в пищу животных жиров, мяса (более 3-х порций в день в подростковом возрасте, алкоголя (в возрасте от 16 до 23 лет), кофеина, дефицит овощей, фруктов, орехов (арахис), пищевых волокон (в подростковом возрасте), гиподинамия, комбинированная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) более 8 лет, врожденные и приобретенные генетические изменения.

ДДМЖ является гормонозависимым заболеванием, обусловленным дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Среди всех органов репродуктивной системы, подверженных риску гормонально-зависимых гиперпластических процессов, молочные железы страдают наиболее часто, первыми сигнализируя о расстройствах нейрогуморального гомеостаза. В основе патогенеза ДДМЖ лежит хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что в том числе приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. В патогенезе ДДМЖ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани молочной железы. Кроме того, отмечена связь между развитием ДДМЖ и гиперпролактинемией, что обусловлено способностью пролактина сенсibilизировать ткани молочной железы к эстрогенам и увеличивать в них число рецепторов эстрадиола.

Эпидемиология заболевания:

Доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) – самая распространенная патология молочных желез. Статистический учет ДДМЖ не ведется, но по оценкам ряда авторов, ее частота в женской популяции составляет 50% и выше. Максимальная заболеваемость ДДМЖ регистрируется в возрасте 40-44 лет, достигая 200-400:100 000/год с последующим медленным снижением к 65 годам. Некоторые формы ДДМЖ

ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы РМЖ в будущем.

Классификация:

Клинико-рентгенологическая классификация мастопатии

Степень выраженности дисплазии обозначается как маммографическая плотность (МП), которая подразделяется на 4 группы в зависимости от соотношения плотных структур и жировой ткани. Количественная характеристика МП была впервые описана в 1976 году доктором Джоном Вулфом. Wolfe J. N. использовал классификацию МП, основанную на четырех степенях - NI, P1, P2 и DY от самой низкой плотности жировой ткани и низким риском развития рака до самой плотной структуры с наиболее высоким риском, что согласуется классификацией американской коллегии радиологов ACR (American College of Radiology (ACR)) - A, B, C, D и классификацией Н.И. Рожковой по процентному соотношению соединительнотканного-железистого компонентов и жировой ткани.

Нерезко выраженная - МП <25%> ACR-A N1

Средней степени - МП <50%> ACR-B P1

Выраженная - МП <75%> ACR-C P2

Резко выраженная - МП >75%-100% ACR-D DY

Степень выраженности дисплазии определяет риск развития рака. Чем выше плотность при более выраженной дисплазии, тем больше риск.

Классификация

ДДМЖ в зависимости от степени выраженности пролиферативных процессов в ткани молочной железы (Коллегия американских патологов).

- без пролиферации эпителия (непролиферативная форма);
- с пролиферацией эпителия (пролиферативная форма);
- с атипичной пролиферацией эпителия.

Относительный риск развития рака молочной железы (РМЖ) при непролиферативной ФКБ составляет 1,17 (95%ДИ 0,94-1,47), при пролиферативной ФКБ без атипии – 2,07 (95%ДИ 1,58-1,95), при пролиферативной ФКБ с атипией – 3,93 (95%ДИ 3,24-4,76).

Клиническая картина:

ДДМЖ может иметь бессимптомное и симптомное течение. Клинические проявления ДДМЖ включают мастодинию, уплотнения в молочных железах и выделения из сосков.

Мастодиния характеризуется субъективными болевыми ощущениями в молочных железах различной интенсивности и встречается у большинства пациенток с ДДМЖ. Выделяют циклическую и нециклическую мастодинию. Циклическая мастодиния – функциональное состояние, проявляющееся нагрубанием и болезненностью молочных желез в предменструальном периоде и самостоятельно исчезающее с наступлением менструации. Как правило, боли имеют тянущий характер. Истинная мастодиния обычно билатеральна, хотя интенсивность болей часто бывает асимметричной; обычно более выражена в местах с наиболее развитой железистой тканью молочной железы, как правило, в верхненаружных квадрантах. Нециклическая мастодиния не связана с менструальным циклом и чаще бывает односторонней и локальной. Причинами нециклической мастодинии являются мастит, травма, тромбоз (болезнь Мондора), кисты и опухоли. Экстрамаммарная мастодиния встречается при реберно-хрящевом синдроме (синдром Титце), травме грудной клетки, шейной и грудной радикулопатии, опоясывающем лишае. В ряде случаев боль в молочных железах могут вызывать ряд медикаментов: гормональные препараты, антидепрессанты, гипотензивные и сердечные препараты.

Женщины с невыраженной и непродолжительной мастодинией и отсутствием физикальных изменений молочных желез имеют тот же риск РМЖ (1,2%-6,7%), что и женщины без мастодинии. При более выраженных и продолжительных болевых ощущениях риск РМЖ возрастает.

Выделения из сосков могут быть односторонними и двусторонними, наблюдаются из нескольких протоков и имеют цвет от молочно-подобного до темно-желтого, зеленого, бурого, алого.

Диагностика:

Жалобы и анамнез:

При анализе жалоб и анамнеза необходимо обращать внимание на наличие таких симптомов, как боль, наличие образований и уплотнений в молочной железе, их локализацию, продолжительность и динамику симптомов с течением времени, а также наличие и цвет самопроизвольных выделений из сосков, если они присутствуют.

Сбор анамнеза должен включать следующие данные пациентки: возраст, наличие вредных привычек (курение, алкоголь), семейный анамнез (указание на наличие у родственников 1-й линии таких заболеваний, как рак молочной железы и рак яичников), характер менструаций (возраст менархе, длительность и регулярность менструального цикла), акушерский анамнез (число беременностей и родов в анамнезе и их исход, продолжительность грудного вскармливания), перенесенные и имеющиеся гинекологические заболевания, хирургические вмешательства на органах малого таза,

перенесенные и имеющиеся соматические заболевания (в частности, заболевания щитовидной железы, гепатобилиарной системы и др.), аллергические реакции, принимаемые лекарственные препараты.

Мастодиния является наиболее частым симптомом (45-70%) у пациенток с ДДМЖ. При клиническом обследовании может наблюдаться разная степень интенсивности боли - от едва заметных до болей при прикосновении.

Физикальное обследование:

Метод объективного обследования молочных желез имеет невысокую чувствительность (54%), но его специфичность составляет 94% [30], [31]. Хотя объективное обследование молочных желез при проведении скрининга не обеспечивает снижения смертности от РМЖ, тем не менее, доказано, что его использование позволяет диагностировать РМЖ на более ранних стадиях.

К непосредственным обязанностям врача-акушера-гинеколога оценка риска и раннее выявление как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочных желез, а также оказание специализированной помощи при ДДМЖ, включающей лечебные и профилактические подходы.

Оптимальным сроком для физикального осмотра молочных желез у менструирующих женщин следует считать 5-16 дни менструального цикла (при возможности до 10 дня менструального цикла). Неменструирующие женщины могут быть обследованы в любое время.

Осмотр следует проводить в положении стоя, сначала с опущенными, а затем с поднятыми за голову руками. Оценивают симметричность и форму молочных желез, состояние сосков и кожного покрова. Пальпацию осуществляют в вертикальном положении пациентки, для получения дополнительной информации желательна и в горизонтальном положении на кушетке на спине и на боку. При пальпации определяют локализацию, размеры, контуры уплотнений, их поверхность и консистенция, а также смещаемость и взаимоотношение с окружающими тканями. Пальпаторно исследуют всю молочную железу - вокруг соска и последовательно по квадрантам до субмаммарной складки.

Участки уплотнений не имеют четких границ и определяются в виде тяжей, мелкой зернистости, обусловленной гиперплазией железистых долек. При узловой мастопатии уплотнения более выражены, отграничены, контуры более четкие, их поверхность бугристая, полициклическая, сохраняется эластичность. Уплотнение не исчезает в межменструальный период и может увеличиваться в размерах перед менструацией. Узловые образования более четко определяются при клиническом обследовании пациенток в положении стоя. В положении пациентки лежа уплотнения могут терять очертания и сливаться с окружающей клетчаткой. При прижатии уплотнения ладонью к

грудной стенке оно перестает определяться (отрицательный симптом Кенига).

В медицинской документации необходимо указывать расположение, размер и консистенцию выявленных образований и уплотнений, связь с кожей и окружающими тканями, расстояние от края ареолы.

В ходе объективного обследования оценивается наличие признаков, характерных для РМЖ.

Наличие скудных прозрачных выделений из сосков является проявлением физиологической нормы.

Односторонние выделения из одного протока серозного, серозно-геморрагического или геморрагического характера могут быть клиническим проявлением как доброкачественных внутрипротоковых разрастаний, так и злокачественного новообразования (ЗНО) и требуют более тщательного обследования.

Лабораторные диагностические исследования:

Рекомендовано с целью дифференциальной диагностики при галакторее выполнение теста на беременность, исследование уровня пролактина и исключение приема препаратов, которые могут быть причиной галактореи.

Причиной молочивных выделений может быть прием таких медикаментов как антидепрессанты, домперидон, метоклопрамид**, метилдопа**, верапамил** и комбинированные оральные контрацептивы (по анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ) – Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации).

При гиперпролактинемии рекомендуется проведение МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендованы для диагностики ДДМЖ рентгеновская маммография у пациенток с узловыми образованиями в молочных железах, а также в качестве скринингового метода от 40 до 75 лет; ультразвуковое исследование молочных желез (УЗИ) у пациенток молодого возраста с развитой железистой тканью, беременных и женщин в период лактации.

Рентгеновская маммография, позволяющая в 92-95% случаев своевременно распознать патологические изменения, рекомендована для объективной оценки состояния молочных желез. Диагностическая ценность маммографии зависит от соблюдения стандартов рентгенологического исследования молочных желез. Обязательными условиями выполнения маммографии являются: стандартное исследование обеих молочных желез в двух проекциях- прямой – кранио-каудальной и косой под 45 градусов; компрессия молочной железы; исследование обеих молочных желез.

Чувствительность метода составляет 85-87%, специфичность – 91-92%. Информативность маммографии существенно снижается при повышенной маммографической плотности. Цифровая маммография имеет преимущества перед обычной («film screen») маммографией, благодаря лучшей контрастности изображения, особенно при повышенной маммографической плотности, лучшей визуализации кожи и периферических тканей, возможности хранения и динамической оценки результатов, более низкой дозе облучения.

Рекомендована рентгеновская Маммография при наличии узловых образований в молочных железах независимо от возраста для верификации диагноза.

Узловые образования могут визуализироваться в виде узлового компонента неопределенной формы, локальной тяжистой перестройкой структуры (радиальный рубец, жировой некроз), локальным скоплением микрокальцинатов (склерозирующий аденоз). Согласно международным рекомендациям, при впервые обнаруженных пальпируемых образованиях в молочной железе проведение маммографии рекомендовано у женщин старше 30 лет, хотя в ряде случаев данное исследование может выполняться даже у женщин моложе 30 лет. Так в руководстве NCCN (2017) рассматривается возможность применения диагностической маммографии у женщин моложе 30 лет с впервые выявленными пальпируемыми образованиями в молочной железе при отсутствии изменений по данным ультразвукового исследования.

УЗИ является незаменимым методом инструментальной диагностики в маммологии и дополняет как маммографию, так и магнитно-резонансное исследование.

Комментарии: МРТ молочных желез с контрастированием обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что приводит к большому числу ложноположительных результатов. Однако данный метод исследования позволяет получить дополнительную информацию в сложных клинико-диагностических ситуациях (молодой возраст, повышенная маммографическая плотность, «подозрительные» выделения из сосков, наличие эндопротезов в молочных железах).

Категории оценки BI-RADS едины для всех методов обследования молочной железы.

Врачи-акушеры-гинекологи должны получать заключение по системе BI-RADS:

- 0 – неуточненное и требует дообследования
- 1 – результат отрицательный (без изменений)
- 2 – доброкачественные изменения
- 3 – вероятно доброкачественные изменения
- 4, 5 - высокая вероятность малигнизации

б – малигнизация, подтвержденная морфологически с помощью биопсии

Иные диагностические исследования (выполняются по рекомендации и является ответственностью врача-онколога).

Женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. Определение показаний, противопоказаний к применению инвазивных методов диагностики устанавливается врачом-онкологом, а сами вмешательства осуществляются в медицинских организациях, имеющих лицензию по профилю «Онкология».

Для уточняющей диагностики используется широкий спектр дополнительных технологий, включая пункционную тонкоигольную аспирационную биопсию, толстоигольную биопсию (Core-биопсия или трепан-биопсия), вакуумную аспирационную биопсию под рентгенологическим, ультразвуковым или МРТ контролем или эксцизионную биопсию, дуктография). После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача-акушера-гинеколога.

Лечение:

Немедикаментозное лечение

Рекомендована психологическая коррекция и релаксирующий тренинг для пациенток с мастодинией с целью купирования болевого синдрома.

Только наблюдение и заверение пациентки в отсутствии угрозы ее здоровью помогают купировать болевой синдром у 86% женщин со средней интенсивностью боли и у 22% с острой болью. Приблизительно 61% женщин, ежедневно прослушивающие релаксирующие аудиокассеты в течение 4-х нед., отмечают уменьшение мастодинии в сравнении с 25% женщин из группы контроля.

Медикаментозное лечение

Врач-акушер-гинеколог назначает терапию только пациенткам с диффузными формами ДДМЖ. Ниже предложенные лекарственные средства используются последовательно в порядке перечисления и в соответствии с эффективностью и переносимостью.

Рекомендовано использование лекарственных препаратов на основе Прутняка обыкновенного пациенткам с фиброзно- кистозной мастопатией и мастодинией для купирования циклического болевого синдрома.

Рекомендовано использование препаратов на основе микронизированного прогестерона** (по АТХ - Прогестагены) пациенткам с фиброзно-кистозной болезнью с целью купирования болевого синдрома.

Клинические исследования трансдермального пути введения микронизированного прогестерона** (по АТХ - Прогестагены) показали уменьшение напряжения и болезненности молочных желез, регрессию кист по данным УЗИ. Наиболее целесообразно назначение препаратов прогестерона** (по АТХ - Прогестагены) при сочетанных гиперпластических процессах.

Рекомендованы препараты на основе индолкарбинола для терапии ДДМЖ при циклической мастодинии.

При лечении индолкарбинолом наблюдается уменьшение боли и чувства нагубания молочных желез, а также уменьшение числа и/или размера кист.

Рекомендовано применение антигонадотропинов (Даназол) у пациенток с ФКБ.

Длительное применение антигонадотропинов ограничено в связи с побочными эффектами: как чисто андрогенные (себорея, гирсутизм, угри, понижение тембра голоса, увеличение массы тела), так и антиэстрогенные (приливы).

Рекомендовано применение антиэстрогенов (#Тамоксифен** по 10 мг/сут. внутрь в течение 3-6 мес.) у пациенток с ДДМЖ в качестве второй линии терапии или при высоком риске РМЖ.

Использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (по анатомо-терапевтическо- химической классификации лекарственных средств (АТХ) - антиэстрогенов) позволяет добиться терапевтического эффекта у 75%-97% пациенток с выраженной мастодинией. Но ввиду частых побочных эффектов (приливы, усиленная потливость, тошнота, головокружение, сухость влагалища, тромбозы и гиперплазия эндометрия) препараты из этой группы следует применять в качестве второй линии терапии ФКБ.

Рекомендовано применение агонистов дофаминовых рецепторов при выявлении гиперпролактинемии с целью нормализации уровня пролактина.

Основной механизм действия агонистов дофаминовых рецепторов заключается в подавлении секреции пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина без влияния на нормальные уровни других гипофизарных гормонов. Назначение бромокриптина** сопровождается клиническим улучшением у 47-88% пациенток.

Рекомендовано применение НПВС для коррекции мастодинии.

Рекомендовано применение агонистов дофаминовых рецепторов при выявлении гиперпролактинемии с целью нормализации уровня пролактина.

Основной механизм действия агонистов дофаминовых рецепторов заключается в подавлении секреции пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина без влияния на нормальные уровни других гипофизарных гормонов. Назначение бромокриптина** сопровождается клиническим улучшением у 47-88% пациенток. Рекомендовано применение НПВС для коррекции мастодинии.

Хирургическое лечение:

Определение показаний и противопоказаний к применению хирургических методов лечения при ДДМЖ является компетенцией врача-онколога. Хирургическое лечение осуществляется в медицинских организациях онкологического профиля.

Рекомендуется выполнять секторальную резекцию молочной железы при подтверждении, по данным биопсии молочной железы с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала, атипической протоковой гиперплазии (ADH), плоской (èat) эпителиальной гиперплазии (FEA), дольковой эпителиальной гиперплазии (ALH), долькового рака in situ (LCIS), радиального рубца с атипией с уточнения диагноза и лечения.

Рекомендовано проведение хирургического лечения кист молочных желез при наличии пристеночных разрастаний, выраженной пролиферация эпителия выстилки кисты и атипии клеток по данным цитологического исследования содержимого полости, геморрагическом содержимом кисты.

Рекомендовано выполнение пирамидального иссечения протока пациенткам из группы BI-RADS 1-3 с односторонними, персистирующими спонтанными выделениями из одного протока серозного, серозно-геморрагического или геморрагического характера с уточнения диагноза и лечения.

Профилактика:

Методы общей профилактики:

Рекомендовано всем пациенткам поддержание оптимального ИМТ для снижения риска ДДМЖ.

ИМТ ≥ 25 в возрасте 18 лет ассоциирован с 33% снижением риска ДДМЖ.

Рекомендовано ограничение продуктов, содержащих метилксантины (кофе, чай, шоколад, какао, кола) для снижения риска ДДМЖ.

Рекомендовано всем женщинам ограничение употребления животных жиров и мяса для снижения риска ДДМЖ.

Рекомендовано всем женщинам употребление в пищу продуктов, богатых клетчаткой для снижения риска ДДМЖ.

Рекомендован отказ от приема алкоголя в возрасте от менархе до первых родов для снижения риска ДДМЖ.

Рекомендована всем женщинам лечебная физкультура для снижения риска ДДМЖ.

Рекомендована оптимизация длительности менопаузальной гормонотерапии для снижения риска ДДМЖ.

Использование комбинированных препаратов для МГТ, содержащих эстрогены и синтетические прогестины (по АТХ - Прогестагены), более 8 лет на 74% увеличивает риск ДДМЖ.

Методы профилактики РМЖ у пациенток ДДМЖ из группы высокого риска

Назначение профилактической медикаментозной терапии и определения показаний

К риск-редуцирующим вмешательствам относится к компетенции врача - онколога.

Рекомендовано оценить факторы риска РМЖ.

Рекомендовано повышение физической активности с целью профилактики рака молочной железы.

Рекомендовано ограничение употребления животных жиров и мяса (не более 3-х порций в день) с целью профилактики рака молочной железы.

Рекомендовано употребление в пищу продуктов, богатых клетчаткой с целью профилактики рака молочной железы.

Рекомендовано кормление грудью всем пациенткам при отсутствии противопоказаний с целью профилактики ДДМЖ и РМЖ.

Каждые 12 месяцев кормления грудью ассоциированы со снижением относительного риска РМЖ на 4,3 %. Женщинам старше 35 лет с атипической гиперплазией молочных желез рекомендуется прием риск-редуцирующих препаратов (антиэстрогены) с целью подавления пролиферативной активности, профилактики РМЖ у пациенток с ДДМЖ из группы высокого риска).

У женщин с наличием в анамнезе атипической гиперплазии молочных желез использование тамоксифена в дозе 20 мг/сутки в течение 5 лет связано с сокращением риска развития РМЖ на 86%. Использование ингибиторов ароматазы (эксеместан в дозе 25мг/сутки или анастрозол 1мг/сутки) в течение 5 лет у пациенток из группы высокого риска в менопаузе снижает риск РМЖ на 65%.

Женщинам-носительницам генетических мутаций гена BRCA1,2 после обсуждения соотношения пользы и рисков, может быть предложена риск-редуцирующая мастэктомия при наличии изменений в молочных железах, сопровождающимся гиперплазией, атипией эпителия с целью снижения риска РМЖ.

Список литературы:

1. Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Маммология: национальное руководство //М.: Геотар-Медиа. – 2016., ГЭОТАР-Мед. Москва.
2. [11] Беспалов В. Г., Травина М. Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015 – №. 4
3. Прилепская В. Н., Швецова О. Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии В помощь практическому врачу //Гинекология. – 2000 – Т. 2 – № . 6 – С. 201-204.
4. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. – 2010
5. Мастопатии / [Андреева Е. Н., Боженко В. К., Бурдина И. И. и др.] ; под редакцией А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019
6. Савельева Г. М. и др. Национальное руководство // Акушерство–М.: Гэотар-Медиа. – 2015
7. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. – Медицинское информационное агентство, 2006.
8. Клинические рекомендации: Доброкачественная дисплазия молочной железы / Профессиональные ассоциации: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)», ООО «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОРС), ООО «Российская Ассоциация Маммологов» ООО «Российское общество онкомаммологов (РООМ)» - 2020 г.