

Морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Е.Н. Вандеева¹, профессор А.Э. Протасова¹⁻⁵, профессор Г.А. Раскин^{2,3}, профессор М.И. Ярмолинская^{4,6}

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

⁶ ФГБНУ «НИИ Агир им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить морфологические особенности у женщин с доброкачественной дисплазией молочной железы (ДДМЖ) при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Материал и методы: был выполнен анализ 53 морфологических биоптатов ДДМЖ у женщин (от 23 до 40 лет). Диагноз эндометриоза у каждой пациентки был морфологически верифицирован. У всех женщин в анамнезе было первичное или вторичное бесплодие. При ультразвуковом исследовании были выявлены признаки ДДМЖ. Диагноз ДДМЖ был установлен согласно МКБ-10. Интерпретация и протоколирование заключения о наличии или отсутствии патологических признаков ткани молочной железы проводились с использованием категорий BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). По показаниям выполнялось маммографическое исследование. Группе женщин с категорией BI-RADS IV проводилась трепан-биопсия подозрительного участка под контролем УЗИ.

Результаты исследования: у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладал фибросклероз молочной железы (N60.3) — 29 случаев (54,72%). Диффузная кистозная форма ДДМЖ (N60.1) диагностирована у 10 больных, что соответствовало 18,87% случаев. Фиброаденоз ДДМЖ (N60.2) установлен у 5 пациенток (9,43%). Неуточненная форма ДДМЖ (N60.9) представлена 3 (5,66%) случаями. Воспалительные болезни молочной железы (N61) диагностированы у 5 больных (9,43%). Фиброаденома молочной железы (D24) подтверждена морфологически у 1 пациентки (1,89%). Морфологическое исследование ткани молочной железы позволило выявить гетерогенность форм ДДМЖ с преобладанием фибросклероза и диффузной формы кистозной мастопатии.

Выводы: согласно результатам проведенного исследования выявлена морфологическая гетерогенность ДДМЖ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, представленная следующими формами: фибросклероз молочной железы, диффузная кистозная форма ДДМЖ, фиброаденоз ДДМЖ, неуточненная форма ДДМЖ. Наибольшая доля ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии проявляется фибросклерозом и составляет 54,72% случаев. Фибросклероз молочных желез у женщин с эндометриозом, возможно, связан с отсутствием дифференциации ткани молочной железы в связи с нереализованной репродуктивной функцией.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, доброкачественная дисплазия молочной железы, ультразвуковое исследование, фибросклероз.

Для цитирования: Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Ярмолинская М.И. Морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 22–25.

ABSTRACT

Morphological features of benign mammary dysplasia in women with endometriosis-associated infertility

E.N. Vandeeva¹, A.E. Protasova¹⁻⁵, G.A. Raskin^{2,3}, M.I. Yarmolinskaya^{4,6}

¹ Almazov St. Petersburg Research Medical Center, Saint Petersburg

² St. Petersburg State University, Saint Petersburg

³ Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

⁵ LLC AVA-PETER, Saint Petersburg

⁶ Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Saint Petersburg

Aim: to assess the morphological features in women with benign mammary dysplasia (BMD) with endometriosis-associated infertility.

Patients and Methods: 53 morphological biopsy specimens of BMD in women (from 23 to 40 years) were analyzed. The diagnosis of endometriosis in each patient was morphologically verified. All women in a personal history had primary or secondary

infertility. An ultrasound revealed signs of BMD. The diagnosis of BMD was established according to ICD-10. Interpretation and recording of the conclusion about the presence or absence of pathological signs of the MT was carried out using the BI-RADS categories (Breast Imaging Reporting and Data System). Mammography was performed according to indications. A group of women with the category BI-RADS IV underwent a core needle biopsy of the suspicious area under ultrasound control.

Results: in women with endometriosis-associated infertility, fibrosclerosis of the mammary gland (MG) predominated (N60.3) — 29 cases (54.72%). Diffuse cystic form of BMD (N60.1) was diagnosed in 10 patients, which corresponded to 18.87% of cases. Fibroadenosis of BMD (N60.2) was manifested in 5 patients (9.43%). Unspecified form of BMD (N60.9) is represented in 3 (5.66%) cases. Inflammatory diseases of the MG (N61) were diagnosed in 5 patients (9.43%). MG fibroadenoma (D24) was morphologically confirmed in 1 patient (1.89%). A morphological study of the MT revealed the heterogeneity of the BMD forms with the prevalence of fibrosclerosis and diffuse forms of cystic mastopathy.

Conclusion: according to the results of the study, the morphological heterogeneity of BMD in patients with endometriosis-associated infertility was revealed, which is represented by the following forms: MG fibrosclerosis, diffuse cystic form of BMD, fibroadenosis of BMD, unspecified BMD form. The largest rate of BMD in endometriosis-associated infertility is manifested by fibrosclerosis and is of 54.72% of cases. MG fibrosclerosis in women with endometriosis may be due to the lack of differentiation of the MT in connection with unrealized reproductive function.

Key words: endometriosis, endometriosis-associated infertility, benign mammary dysplasia, ultrasound, fibrosclerosis.

For citation: Vandeeva E.N., Protasova A.E., Raskin G.A., Yarmolinskaya M.I. Morphological features of benign mammary dysplasia in women with endometriosis-associated infertility // RMJ. Medical Review. 2018. № 10. P. 22–25.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — хроническое, дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами матки [1–3].

По данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость эндометриозом в России за последние 10 лет возросла на 72,9% [4]. Эндометриоз чаще всего встречается у женщин в возрасте 15–49 лет [5]. Дебют заболевания приходится на возраст 20–22 года. Распространенность эндометриоза составляет 10–18%, а интервал между возникновением первых симптомов и клиническим диагнозом достигает 8,6 года [6]. Поскольку эндометриоз ранее требовал морфологической верификации, фактическая распространенность заболевания, скорее всего, значительно выше [1].

Симптомами наружного генитального эндометриоза являются хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, а также бесплодие и невынашивание беременности [6–9].

Эндометриоз как причина infertility занимает второе место в структуре бесплодия после воспалительных заболеваний матки и придатков [10, 11].

По данным S. Ozkan et al., у женщин с бесплодием эндометриоз встречается в 25–40% случаев [11].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, относится к группе невоспалительных болезней женских половых органов (N80 — N98) и кодируется как N96 (относительное бесплодие) [12].

Оценивая связь эндометриоза с другими заболеваниями органов репродуктивной системы, O. Uimari et al. (2011) показали связь эндометриоза и лейомиомы матки. Лейомиома матки была обнаружена у 25,8% (47/182) пациенток с эндометриозом. Эндометриоз установлен у 19,6% (47/240) женщин с лейомиомой матки. При этом авторы в своем исследовании показали значительную связь с бесплодием у данных групп пациенток как с лейомиомой матки, так и с эндометриозом (ОР: 3,8, 95% ДИ 2,3–6,5; ОР: 6,8, 95% ДИ 4,0–11,6 соответственно) [13].

K.D. Ballard et al. (2008) продемонстрировали сочетание эндометриоза с болезнями мочевыделительной системы (ОР: 2,1, 95% ДИ: 2,0–2,3), синдромом раздраженного кишечника (ОР: 3,5, 95% ДИ: 3,1–3,9) и воспалительными заболеваниями органов малого таза (ОР: 6,4, 95% ДИ: 5,6–7,4). При этом относительный риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ) у данной группы больных составил 2,2 (95% ДИ: 1,9–2,5) [14].

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ДДМЖ (синонимы: фиброзно-кистозная болезнь, фиброзно-кистозная мастопатия) — это дисгормональный гиперпластический процесс в молочной железе (МЖ), характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов [16].

На общность патогенетической связи ДДМЖ и эндометриоза указывалось в работе Farland et al. в 2016 г. [15].

Регуляция нормального роста, развития и функции МЖ происходит под влиянием комплексного взаимодействия между половыми стероидами, гормонами гипофиза, в т. ч. фолликулостимулирующим гормоном, лютеинизирующим гормоном, пролактином, гормонами надпочечников, щитовидной железы и т. д. [16]. E. Samoli et al. (2013) описали повышение уровней стероидных гормонов, особенно эндогенных эстрогенов, у женщин с ДДМЖ, в сравнении с популяционной группой [17].

Тканевой гомеостаз в МЖ поддерживается за счет процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Избыточная и/или атипичная пролиферация эпителиальных клеток считается в настоящее время важнейшей характеристикой фиброзно-кистозной болезни, имеющей прогностическое значение [16, 18, 19].

МЖ женщины, не реализовавшей репродуктивную функцию (отсутствие беременности и родов в анамнезе), сформирована наименее дифференцированными дольками I порядка до 60% и представлена кластерами из 6–11 протоков. В этой же группе женщин старше 40 лет в ткани МЖ происходит дальнейшее увеличение количества долек I порядка до 80%. Дольки II порядка эволюционируют из долек I порядка и содержат до 47 протоков.

На фоне беременности происходит дальнейшая дифференциация ткани МЖ с последующим развитием альвеол и протоков до 80, что является характеристикой долек III порядка. Дольки IV порядка (содержат до 120 протоков) формируются только в период лактации и регрессируют в дольки III типа после ее завершения.

В послеродовом периоде дольки МЖ содержат гиалинизированную строму, а у женщин, нереализовавших репродуктивную функцию, — внутридольковую строму, которая представлена соединительной тканью, подверженной избыточной пролиферации [16, 18, 20].

Полагают, что клинические проявления мастопатии встречаются у 60% женщин, а гистологические — у 90% женщин старше 30 лет [16].

Связь эндометриоза и ДДМЖ продемонстрирована в ряде научных работ.

Одними из первых Alonzo-Sosa et al. (1996) в исследовании с участием 43 пациенток с эндометриозом в 37% случаев (17 пациенток) выявили ДДМЖ [20]. А.М. Дошанова (2015) отметила наличие ДДМЖ у больных эндометриозом в 89,6% случаев. При этом преобладала диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, которая составила 66,4%, узловая наблюдалась в 23,2% случаев [21]. Farland et al. (2016) в исследовании с участием 76 393 женщин с эндометриозом показали умеренно повышенный риск ДДМЖ (ОР: 1,33, 95% ДИ: 1,09–1,63). При этом авторы отмечают, что эндометриоз характеризуется повышенным риском как пролиферативных, так и непролиферативных форм ДДМЖ. Риск пролиферативных форм ДДМЖ был выше среди женщин с эндометриозом, не реализовавших репродуктивную функцию (ОР: 1,50, 95% ДИ: 1,12–2,03) [15].

И.Ю. Коган и соавт. (2012) оценили частоту ДДМЖ с выраженностью клинической картины при железистом, фиброзном и смешанном вариантах мастопатии, выявленных методом ультразвуковой диагностики. Согласно проведенному исследованию, у женщин с 19 до 45 лет наблюдалась наибольшая степень циклических изменений толщины фиброгладулярной зоны МЖ. Причем у пациенток с мастопатией циклические изменения были более выражены, чем в контрольной группе. При этом было показано, что имеется прямая взаимосвязь между степенью выраженности паренхимы МЖ и интенсивностью болевого синдрома в МЖ [19].

Однако в доступной литературе исследований морфологических особенностей ДДМЖ у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием нет, такое исследование и явилось **целью** нашей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ 53 морфологических исследований ткани МЖ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Критерии включения в группу исследования: возраст 23–40 лет; морфологически верифицированный диагноз эндометриоза; бесплодие (первичное или вторичное) в анамнезе; ультразвуковые признаки ДДМЖ.

Критерии невключения: подтвержденная злокачественная опухоль МЖ или любой другой локализации; бесплодие, связанное с такими этиопатогенетическими факторами, как трубный и/или перитонеальный фактор; беременность; лактация; послеродовой период; использование средств комбинированной оральной контрацепции

в течение последних 3 мес.; тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет 1 и 2 типа, гепатиты и т. д.).

Обследование МЖ проводилось всем пациенткам ультразвуковым методом исследования (УЗИ) на аппарате LogicE9 XD clear, GE.

Диагноз ДДМЖ установлен согласно МКБ-10. Интерпретация и протоколирование заключения о наличии или отсутствии патологических признаков ткани МЖ проводились с использованием категорий BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System — система описания и обработки данных лучевых исследований МЖ). По показаниям выполнялось маммографическое исследование. Группе женщин с категорией BI-RADS IV проводилась трепан-биопсия подозрительного участка под контролем УЗИ. Морфологический анализ биоптатов выполнен в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов морфологических исследований ткани МЖ оценено 53 случая ДДМЖ у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (табл. 1).

Таблица 1. Результаты морфологического исследования ткани молочной железы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

Заключение для исследования согласно МКБ-10	Другие доброкачественные дисплазии молочной железы (N60.8)	Фибросклероз молочной железы (N60.3)	Диффузная кистозная мастопатия (N60.1)	Всего	%
N60.3 Фибросклероз молочной железы (%)	2 (6,9)	23 (79,31)	4 (13,79)	29	54,72
N60.2 Фиброаденоз молочной железы (%)	0 (0)	3 (60)	2 (40)	5	9,43
D24 Фиброаденома молочной железы (%)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1	1,89
N60.1 Диффузная кистозная мастопатия (%)	1 (10)	4 (40)	5 (50)	10	18,87
N61 Воспалительные болезни молочной железы (%)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	5	9,43
N60.9 Доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная (%)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,67)	3	5,66
Всего	3	34	16	53	100

У женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием преобладал фибросклероз МЖ (N60.3) — 29 случаев (54,72%) (рис. 1).

Диффузная кистозная форма ДДМЖ (N60.1) диагностирована у 10 больных, что соответствовало 18,87% случаев. Фиброаденоз ДДМЖ (N 60.2) установлен у 5 пациенток (9,43%). Неуточненная форма ДДМЖ (N60.9) представлена 3 (5,66%) случаями. Воспалительные болезни МЖ (N61) диагностированы у 5 больных (9,43%).

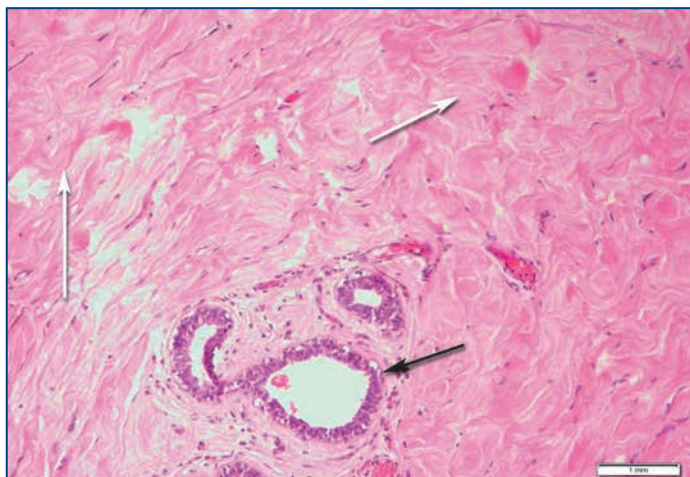


Рис. 1. Фибросклероз молочной железы. Окраска гематоксилин-эозином, х 200. Междольковое пространство с увеличением количества межтучного вещества с преобладанием коллагеновых волокон и уменьшением числа клеток соединительной ткани. Протоки молочной железы расширены, белыми стрелками обозначены скопления коллагена, черными – расширенные протоки

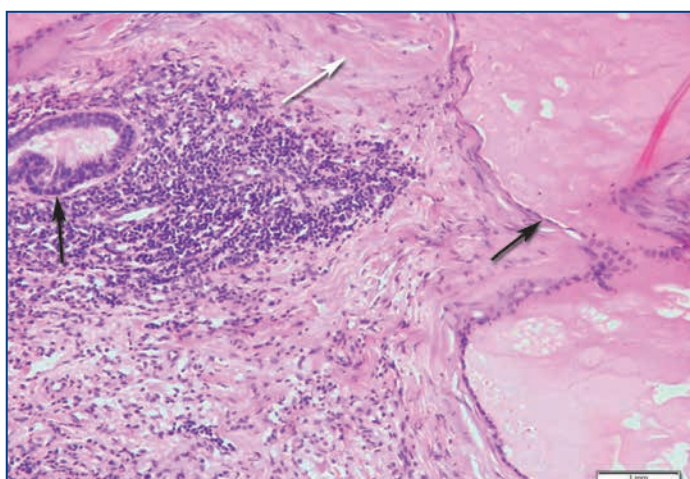


Рис. 2. Фибросклероз молочной железы с воспалительным инфильтратом, кистозно-расширенными и дилатированными железами (черные стрелки), фиброзом стромы (белая стрелка). Окраска гематоксилин-эозином, х200

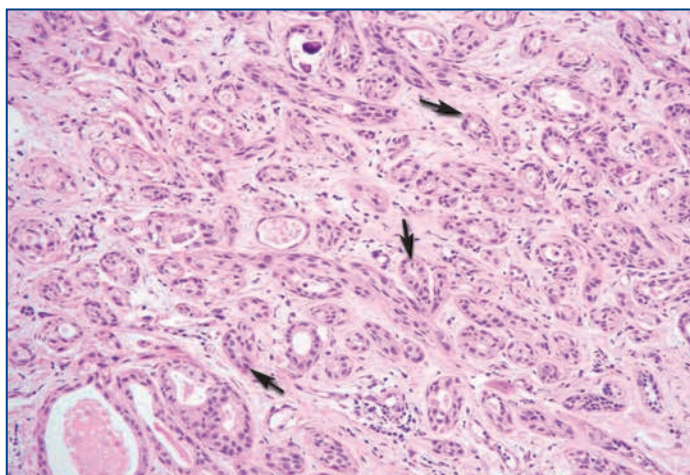


Рис. 3. Участок склерозирующего аденоза. Хаотично расположенные железы с гиперхромными ядрами, фиброз стромы. Окраска гематоксилин-эозином, х200

Фиброаденома МЖ (D24) подтверждена морфологически у 1 пациентки (1,89%). Морфологическое исследование ткани МЖ позволило выявить гетерогенность форм ДДМЖ с преобладанием фибросклероза и диффузной формы кистозной мастопатии (см. рис. 1). В 1 случае фибросклероз сочетался с участками нормальной ткани МЖ, воспалением, лимфоцитарной инфильтрацией и кистозно-расширенными железами (рис. 2). Возникновение кисты обусловлено обтурацией млечных протоков фиброзной тканью, как следствие, отмечается расширение их со скоплением секрета.

При аденозе МЖ наблюдается пролиферация ацинарных и тубулярных структур, состоящих из эпителия и миоэпителия, окруженных базальной мембраной. Ацинусы могут быть удлиненными, а междольковая нормальная соединительная ткань замещена более плотной фиброзной тканью с компрессией и деформацией ацинарных структур (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования выявлена морфологическая гетерогенность ДДМЖ у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, представленная следующими формами: фибросклероз МЖ, диффузная кистозная форма ДДМЖ, фиброаденоз ДДМЖ, неуточненная форма ДДМЖ. Наибольшая доля ДДМЖ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии проявляется фибросклерозом и составляет 54,72% случаев. Фибросклероз МЖ у женщин с эндометриозом, возможно, связан с отсутствием дифференциации ткани МЖ в связи с нереализованной репродуктивной функцией.

Литература

1. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan E., Becker C.M., Feki A. et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma // Human Reproduction Open, 2017. Vol. 4(1). <https://doi.org/10.1093/hropen/hox016>.
2. Bruner-Tran K.L., Herington J.L., Duleba A.J. et al. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology // Minerva Ginecol. 2013. Vol. 65. P. 199–213.
3. Parente Barbosa C., Bentes De Souza A.M., Bianco B., Christofolini D.M. The effect of hormones on endometriosis development // Minerva Ginecol. 2011. Vol. 63(4). P. 375–386.
4. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2013. С. 164 [The main indicators of maternal and child health, the activities of the service of protection of children and obstetrics in the Russian Federation. M., 2013. S. 164 (in Russian)].
5. Theobald P., Cottenet J., Iacobelli S., Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data // Biomed Res Int. 2016. Vol. 4. P. 3260952. DOI: 10.1155/2016/3260952.
6. Robert L. Barbieri Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? // OBG Manag. 2017. Vol. 29(3). P. 10–11.
7. Triolo O., Laganà A. S., Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview // Journal of Clinical Medicine Research. 2013. Vol. 5(3). P. 153–163. DOI: 10.4021/jocmr1288w.
8. Chapron C., Bourret A., Chopin N. et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions // Human Reproduction. 2010. Vol. 25(4). P. 884–889. DOI: 10.1093/humrep/deq017.
9. Buttice S., Laganà A.S., Mucciardi G. et al. Different patterns of pelvic ureteral endometriosis. What is the best treatment? Results of a retrospective analysis // Archivio Italiano di Urologia, Andrologia. 2016. Vol. 88(4). P. 266–269. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.266.
10. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Павлович С.В., Адамьян Л.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики // Акушерство и гинекология. 2015. № 8. С. 39–46 [Chernuha G.E., Il'ina L.M., Pavlovich S.V., Adamjan L.V. Glubokij infil'trativnyj jendometrioz: posleoperacionnye recidivy i vozmozhnye puti ih profilaktiki // Akusherstvo i ginekologija. 2015. № 8. S. 39–46 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>