

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ

А.В. Пушкарев¹, М.Г. Галеев², В.А. Пушкарев³, Д.С. Турсуметов⁴, М.Р. Мухаметдинов⁵

²⁻⁵ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

¹⁻³ Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Россия

¹ lesha-pushkaryov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0931-997X>

² galeev57@inbox.ru

³ doctorpushkarev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5569-2321>

⁴ ufa.davlat@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4069-6594>

⁵ muhametdinov_marat@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6661-9469>

Аннотация

Введение. Доброкачественные опухоли молочных желез составляют группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и морфологическую структуру, затрудняющую своевременную диагностику и терминологическое обозначение патологических процессов, и представляют большой интерес ввиду их возможного фона для возникновения онкологической патологии. Наиболее распространенным заболеванием является мастопатия, ее встречаемость в популяции достигает 40 %. Частота мастопатий увеличивается к возрасту 45 лет, затем имеет тенденцию к снижению в пре- и постменопаузальном периодах. **Цель обзора** – оценка и анализ литературных данных по представленной проблеме за последние годы. **Материалы и методы.** В статью включены публикации отечественных и зарубежных авторов о доброкачественных новообразованиях молочной железы и факторах риска развития данной патологии за последние 20 лет. Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary. **Результаты и обсуждение.** Этиопатогенетические факторы у пациенток с доброкачественными опухолями молочных желез играют первостепенную роль, обосновывая необходимость прогнозирования и профилактики заболевания. К факторам риска развития этих заболеваний относятся наследственный, гормональный, психоневрологический, данные репродуктивного здоровья, возраст, лактация, воспаление, травма, курение и другие. **Заключение.** В настоящее время отмечается динамика к увеличению заболеваемости доброкачественными опухолями молочных желез, но не определены какие-либо специфические факторы риска возникновения болезней данной группы, так как они являются многофакторными, связанными как с генетическими причинами, данными соматического здоровья, так и с влиянием окружающей среды. Не все женщины в равной мере подвержены риску развития болезней молочных желез, определены причины, характеризующие индивидуальную склонность к данной патологии. Факторы риска не обуславливают развитие заболевания, а значительно увеличивают возможность его возникновения. Изучение предрасполагающих факторов риска развития опухолевых процессов в молочных железах с целью их ранней диагностики дает возможность улучшить результаты и прогнозы лечения.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли, молочная железа, факторы риска

Для цитирования: Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):128-137. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137>.

@ Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р.

@ Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Tursumetov D.S., Mukhametdinov M.R.

BENIGN BREAST TUMORS AND RISK FACTORS FOR THEIR DEVELOPMENTA.V. Pushkarev¹, M.G. Galeev², V.A. Pushkarev³, D.S. Tursumetov⁴, M.R. Mukhametdinov⁵²⁻⁵ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia¹⁻³ Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia¹ lesha-pushkaryov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0931-997X>² galeev57@inbox.ru³ doctorpushkarev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5569-2321>⁴ ufa.davlat@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4069-6594>⁵ muhametdinov_marat@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6661-9469>**Abstract**

Introduction. Benign mammary gland tumors constitute a group of heterogeneous diseases with a complex clinical and morphological structure that complicates timely diagnosis and terminological designation of pathological processes. They are of great interest because of their possible background for oncologic pathology. The most widespread disease is mastopathy, its occurrence rate in the population reaches 40%. The incidence of mastopathies increases by the age of 45 years, and then tends to decrease in the pre- and postmenopausal periods. The purpose of the review was to evaluate and analyze the literature data on the presented problem in recent years. **Materials and methods.** Publications of domestic and foreign authors on benign breast neoplasms and risk factors of this pathology over the past 20 years have been included in the article. Literature search was performed in the systems Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary. **Results and discussion.** Etiopathogenetic factors in patients with benign mammary gland tumors play a paramount role, substantiating the necessity of prognostication and prevention of the disease. Risk factors for these diseases include hereditary, hormonal, neuropsychological, reproductive data, age, lactation, inflammation, trauma, smoking, and others. **Conclusion.** The current dynamic of increasing the incidence of benign mammary tumors has been noted, but no specific risk factors for this group of diseases have been identified, as they are multifactorial, associated with genetic causes, somatic health data, and environmental influences. Not all women are equally at risk of developing breast diseases, the reasons characterizing the individual propensity for this pathology have been identified. The risk factors do not cause the development of the disease, but considerably increase its probability. The study of predisposing risk factors for the development of tumor processes in the mammary glands in order to diagnose them early gives an opportunity to improve the results and prognosis of treatment.

Keywords: benign tumors, breast, risk factors

For citation:

Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Tursumetov D.S., Mukhametdinov M.R. Benign breast tumors and risk factors for their development. Ural medical journal. 2022;21(5):128-137. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время изучение опухолевых заболеваний молочных желез у женщин является актуальной проблемой ввиду их значительной распространенности и возможности озлокачествления. Наиболее часто в этой группе встречается мастопатия, характеризующаяся избыточным разрастанием соединительной ткани, при этом происходит поражение соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов ткани, сопровождающееся формированием доброкачественных новообразований (согласно определению ВОЗ, 1984). В популяции ее частота достигает 30–40 %, в то время как среди женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 60 %. Частота мастопатий увеличивается к возрасту 45 лет, имеет тенденцию к снижению в пременопаузальном периоде. Опухолевые заболевания молочных желез представляют собой группу гетерогенных заболеваний, которые имеют многообразную клиническую и морфоло-

гическую картину, что может затруднять как диагностику, так и терминологическое обозначение разнородных процессов заболевания [1, 2, 3, 4].

Цель обзора – оценка и анализ литературных данных по представленной проблеме за последние годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статью включены публикации отечественных и зарубежных авторов о доброкачественных новообразованиях молочной железы и факторах риска развития данной патологии, отражающие состояние данной темы за последние 20 лет. Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (гистологическая классификация 1984 г.) мастопатия – это фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся нарушением соотношений эпителиаль-

ного и соединительно-тканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы [5].

До сих пор в нашей стране и за рубежом отсутствует общепринятая терминология этих заболеваний и принципы лечения данной патологии противоречивы. Наиболее часто употребляются названия «фиброзно-кистозная болезнь», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «фиброаденоматоз», «доброкачественная дисплазия молочных желез» [1, 6, 7].

Впервые кистозную болезнь молочной железы описал Соорег в 1829 г. В 1838 г. J. Velpeau в описании мастопатии применил термин «хроническая индурация». В 1840 г. R. Brodi предложил называть это заболевание «серозно-кистозная опухоль молочной железы», а в 1892 г. Schimmelbusch – «кистозная аденома». В зарубежной литературе мастопатию часто обозначают как фиброаденоматоз с наличием кист или без них [8].

Существует большое число классификаций дисгормональных дисплазий, которые в какой-то степени отражают прогрессивное (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивное (атрофия, фиброз, кистобразование) изменения. В клинической практике удобна классификация фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), выделяющая диффузные и узловые формы изменений в железах.

В 1993 г. Н. И. Рожкова предложила клинико-рентгенологическую классификацию, позволяющую выделить диффузные и узловые формы мастопатии, которые диагностируются на рентгенограммах, при ультразвуковом сканировании и морфологическом исследовании [9].

I. Диффузная ФКМ:

- 1) с преобладанием железистого компонента;
- 2) с преобладанием кистозного компонента;
- 3) с преобладанием фиброзного компонента;
- 4) смешанная форма.

II. Узловая ФКМ (характеризуется изменениями, имеющими локальный характер в виде единичных или нескольких узлов).

В последнее время стали появляться сообщения отечественных и зарубежных авторов о том, что не следует относить всех женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочной железы к группе риска по развитию рака молочной железы (РМЖ), поскольку она является не самым значимым фактором риска в развитии рака. Иногда данная патология может являться промежуточной стадией развития злокачественного процесса, что во многом зависит от наличия других факторов риска [2, 9].

Клинически состояния молочных желез при данной патологии характеризуются масталгией, отеком, наличием диффузных или узловатых уплотнений в тканях молочной железы, патологическими выделениями из сосков [2, 3, 9].

Выделения из сосков наблюдаются у 5–6 % женщин, могут быть разными по характеру, консистенции и цвету. При мастопатии может встречаться переменчивость цвета отделяемого, что связывают с морфологическими изменени-

ями, происходящими в ткани железы. Причиной выделений из сосков в большинстве случаев являются неонкологические заболевания, – внутрипротоковая папиллома, цистаденопапиллома, но они могут часто малигнизироваться [3, 9].

Узловая форма мастопатии чаще встречается у женщин от 30 до 50 лет. Узловые образования могут быть одиночными или множественными, выявляться как в одной, так и в обеих железах. Поверхность их бугристая или зернистая. При плазмноклеточном мастите происходит распирание крупных протоков, наполненных сливкообразным содержимым, а также плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами. Клинически могут протекать под видом хронического воспаления протоков (галактофорит). Наблюдаются гноевидные или коричневого цвета выделения из сосков. Вышеперечисленные проявления в репродуктивном возрасте связаны с менструальным циклом, как правило, усиливаются в предменструальный период [2, 6, 7].

В ювенильном возрасте у девочек встречаются аномальные нарушения развития молочных желез, неопухолевые заболевания, доброкачественные и злокачественные опухоли [9, 10, 11]. Частота заболеваний молочных желез в структуре всех болезней детей составляет от 5 до 12 %, а встречаемость онкологической патологии не превышает 1 % [12, 13, 14]. Из доброкачественных заболеваний молочных желез в подростковом возрасте чаще диагностируются фиброаденомы, кисты, очаговые гиперплазии, внутрипротоковые папилломы, среди злокачественных поражений характерно возникновение редкой морфологической формы – секреторного рака [15, 16, 17].

В последнее десятилетие отмечается рост доброкачественных заболеваний молочных желез во всех возрастных группах. Например, у женщин в возрасте до 30 лет они встречаются у каждой четвертой, старше 40 лет – у каждой второй. Наиболее часто наблюдается диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (у 50 % пациенток), узловые формы мастопатии (у 15 %), фиброаденомы (у 10 %). Таким образом, около 75–80 % женщин репродуктивного возраста страдают различными заболеваниями молочных желез, часто объединяемых термином «мастопатия» [3, 9, 10].

Доброкачественные заболевания молочной железы представляют большой интерес ввиду их возможного фона для возникновения онкологической патологии. К факторам риска развития опухолевых заболеваний молочных желез относятся: наследственный, гормональный, показатели репродуктивного анамнеза, лактация, возрастной, травматический, мастит, диетический, психоневрологический, курение [2, 9]. Наследственность по материнской линии, наличие опухолевых процессов у родственниц первой степени родства (матери, сестры) являются одними из основных факторов риска развития злокачественных процессов молочной железы [9, 18, 19].

Большинство наследственных форм РМЖ

связаны с генами BRCA 1 и BRCA 2 (Breast cancer genes 1 and 2). Эти гены отвечают за регуляцию процессов восстановления генетического материала (ДНК) и предупреждают возможную опухолевую трансформацию клеток. Однако наличие дефектов и мутаций в этих генах значительно повышают риски развития РМЖ и рака яичников (РЯ). В 1990 г. впервые был выявлен наследственный ген BRCA-1, в 1994 г. – BRCA-2, которые определяют возможную предрасположенность к РМЖ. Предполагается, что существует еще по меньшей мере два наследственных гена, носители которых передают его своим потомкам с вероятностью до 40 % [18, 19].

Встречаются семьи, в которых онкологические заболевания молочных желез возникают в более раннем возрасте, проявляются двусторонним поражением и нередко первичной множественностью. У больных семейным раком риск поражения обеих молочных желез втрое выше. Такие наследственные формы составляют 5–7 % всех случаев злокачественных заболеваний [19, 20].

Наследственный РМЖ характеризуется следующими признаками: относительно ранним возрастом развития заболевания (моложе 45 лет), наличием РМЖ у нескольких поколений родственников, частым двусторонним поражением молочных желез, развитием опухоли в других органах (яичниках, эндометрии, толстой кишке и др.) [19, 20, 21].

Маммологические заболевания нельзя рассматривать вне оценки репродуктивной системы в целом. К группе высокого риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез относятся пациентки с различными гиперпластическими процессами внутренних половых органов (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия или их сочетания) [18, 22, 23].

Дисгормональные заболевания молочных желез относятся к группе так называемых гормонально-зависимых заболеваний. Они формируются под воздействием многих факторов эндогенного и экзогенного характера вследствие расстройства нормального функционирования нейроэндокринной регуляции [18, 22, 23, 24].

В настоящее время изучение значения гормональных факторов в этиопатогенезе различных заболеваний молочных желез приобретает особую актуальность в связи с ростом частоты развития доброкачественных и злокачественных процессов в этом органе. На протяжении последних десятилетий основное место в развитии мастопатий занимали нарушения функции яичников, при которых формируются состояния абсолютной или относительной гиперэстрогении. Эстрогены способны вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков, соединительной ткани железы. Мастопатия может встречаться также у женщин с овulatoryным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией, с клиническими проявлениями гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнью Иценко – Кушинга). Значительную роль представляет не абсолютная величина

гормонов в плазме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы. Ведущим фактором усиления биологического действия гормонов является формирование комплекса свободной молекулы гормона и его рецепторов, т. е. от числа и качества рецепторов зависит реакция ткани-мишени [23, 24, 25, 26]. Большую роль играет активность ферментов сульфатотрансферазы и сульфатазы, которые оказывают влияние на соотношения эстрогенов и сульфатных форм. Изменения пролиферативных и антипролиферативных метаболитов влияют на развитие заболеваний молочных желез [24]. Здоровая ткань молочной железы способна вырабатывать эстрогены. Жировая ткань молочной железы содержит гораздо меньше рецепторов, является депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Фермент ароматазы превращает андростендион в эстрон, а тестостерон в эстрадиол (E2). Этот процесс с возрастом усиливается, что является одним из факторов повышения риска развития заболеваний молочных желез. В злокачественной ткани усиливается действие энзимной системы сульфатазы, превращающей эстрадиол (E2) в эстрон. Этот путь синтеза становится решающим и возрастает по сравнению с метаболизмом в ткани здоровой железы в 50–500 раз. Медиаторами действия эстрогенов являются факторы роста (ФР), которые стимулируют действие эпидермального фактора роста (ЭФР), трансформирующего фактора роста α (ТФР- α), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФ1-1); ингибируют ТФР- β , апоптоз. Эстрадиол (E2) не является карциногеном для ткани молочной железы, но способствует и ускоряет рост опухолевых клеток [18, 25, 26].

Действие прогестерона (П) неоднозначно. В предменструальном периоде наблюдается болезненное нагрубание и увеличение размеров молочных желез (в момент образования желтого тела значительно возрастает уровень П). Число рецепторов прогестерона (РП) одинаково в I и во II фазе менструального цикла, а число рецепторов E2 во II фазе менструального цикла уменьшается. У женщин с регулярным овulatoryным циклом максимум пролиферации (митозов) эпителиальных клеток молочной железы отмечен во II фазе менструального цикла, что подтверждает стимулирующую роль П на пролиферацию альвеолярных клеток молочной железы. По мере снижения уровня половых гормонов в предменструальные дни отмечается максимум апоптоза в молочной железе. Экзогенный П оказывает тормозящее влияние на пролиферацию клеток молочной железы. Антипролиферативное действие П объясняется его способностью усиливать апоптоз, снижая экспрессию гена, тормозящего апоптоз [25, 26].

Гормональный статус при мастопатии определяется характером эндокринных нарушений. При нейроэндокринном синдроме отмечается незначительная гиперпролактинемия и несколько повышенный уровень кортизола. При нормальном менструальном цикле и мастопатии достоверных изменений в уровнях половых гор-

монов и гонадотропинов не выявлено [18, 26].

Имеются данные о роли простагландина (Пг) в возникновении мастопатии, предменструального отека молочной железы. Под влиянием избытка Пг изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушаются гемодинамика и водно-солевой баланс в тканях железы. Уровень Пг, Е2 в крови у больных мастопатией в 7–8 раз выше, чем у здоровых женщин. Частота поражения молочных желез у больных с гиперандрогенией составляет более 80 %. У данного контингента пациенток наблюдается недостаточность лютеиновой фазы [18, 26].

В генезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза важное место отводится пролактину (ПРЛ). Он стимулирует обменные процессы в тканях молочных желез на протяжении всей жизни женщины, вместе с эстрогенами и П контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочной железы, стимулируя лактацию [23, 26]. Кроме того ПРЛ, чаще в сочетании с П, способствует быстрому росту эпителиальных клеток, увеличивает чувствительность к активной фракции эстрогенов, – эстрадиолу, что способствует развитию пролиферативных процессов в ткани молочных желез. Под влиянием ПРЛ возрастает количество рецепторов эстрогенов в тканях молочной железы. Это оказывает большое влияние на развитие доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез [23, 24, 26].

Гиперпролактинемия является следствием гипоталамо-гипофизарных нарушений. Это могут быть опухоли гипофиза – пролактиномы. Причиной данного состояния может быть прием некоторых лекарственных препаратов [26].

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) имеют большое значение в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Они влияют на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. Эстрадиол, в свою очередь, стимулирует функцию щитовидной железы ввиду повышения чувствительности к тиреотропному гормону. Действие тиреотропных гормонов на молочную железу осуществляется различными способами непосредственно или через влияние на рецепторы к другим гормонам, в частности к ПРЛ. Отступление от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, может вызывать прогрессирующие нарушения органогенеза гормонально-зависимых структур и развитие гиперпластических процессов. Более чем у 60 % женщин с различными формами мастопатии выявлена патология щитовидной железы. Понижение функции щитовидной железы увеличивает риск развития опухолевых заболеваний в молочной железе более чем в три раза [18, 26].

В патогенезе мастопатии зависимость от частоты беременности и родов выражена не так четко, как при РМЖ. В то же время беремен-

ность и лактация уменьшают «пролиферативный потенциал» ткани и частоту мастопатии в течение всей жизни женщины [26]. К причинам репродуктивного характера относятся: раннее менархе и поздняя менопауза, отсутствие родов или одни роды, возраст первых родов старше 35 лет, рождение крупного плода, аборт, отсутствие или короткий срок грудного вскармливания. Большое влияние на развитие мастопатии оказывают болезни женской половой сферы, связанные с нарушением менструального цикла по типу ановуляции, неполноценной лютеиновой фазой, олигоменореей, а также воспалительные заболевания придатков матки, которые приводят к морфологическим и функциональным нарушениям гипофизарно-яичниковой системы, опухолям яичников [18, 23, 26].

На сегодняшний день часть авторов рассматривают диффузную мастопатию как предраковое заболевание, в связи с этим своевременная диагностика и длительное наблюдение за пациентками являются очень важными. Воспаление играет большую роль в онтогенезе опухолей, его роль является доказанной и хорошо изученной [27, 28]. Только небольшая часть всех случаев злокачественных заболеваний вызвана мутацией зародышевой линии, подавляющее большинство (до 90 %) связано с соматическими мутациями и факторами окружающей среды, с определенными формами хронического воспаления. Воспалительная микросреда способствует увеличению частоты мутаций, повышает пролиферацию мутированных клеток [29]. Другим механизмом, способствующим инициации опухоли при воспалении, является экспрессия факторов роста и цитокинов, которые могут придать фенотип стволовых клеток опухолевым клеткам – предшественницам или стимулировать рост количества стволовых клеток, увеличивая клеточный пул, предназначенный для мутагенов окружающей среды [30].

Микробиом, или микрофлора человека, содержит 3×10^{13} бактериальных клеток в организме, может влиять на риск развития опухолевых заболеваний [31]. Способ формирования злокачественного процесса, состоящего из опухолевых, стромальных и иммунных клеток, цитокинов, внеклеточных белков, характеризуется состоянием хронического воспаления и повышенным иммунным ответом. Иммунная система определяет зарождающиеся трансформированные клетки, выполняет ключевую роль в патогенезе онкологических заболеваний [32, 33].

Учитывая значение микробного дисбактериоза в хроническом воспалении, процессах канцерогенеза, снижении иммунитета, можно констатировать влияние определенных микробов на развитие опухолевых образований различных органов. Выявлено, что ткань молочной железы и молоко содержит разнообразные микробы [34, 35, 36]. Микрофлора кожи молочной железы и ткани молочной железы у пациенток с РМЖ по сравнению со здоровым контингентом содержит *Fusobacterium*, *Atopobium*,

Gluconacetobacter, Hydrogenaphaga, Bacillus, Enterobacteriaceae, Staphylococcus и др. [35, 36].

Доброкачественные заболевания молочной железы (мастит, атипичная протоковая гиперплазия, протоковая карцинома in situ, абсцессы) влияют на качество жизни, увеличивают риск развития рака. Ведущую роль в патогенезе мастита играют *S. Aureus*, а проведенные в последнее время исследования показывают, что в молоке пациенток с маститом имеются нарушения микрофлоры, включая уменьшение микробного разнообразия и увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов и снижение количества комменсальных организмов [37]. При мастите в молочной железе отмечаются разнообразные воспалительные и реактивные изменения, причем часть из них могут быть результатом инфекционных агентов, другие представлять местную реакцию на системное заболевание или местную реакцию антиген-антитело идиопатического генеза [36, 37]. Воспалительный РМЖ имеет инфекционную этиологию. Он может развиваться без пальпируемого объемного образования, изначально возможна ошибочная диагностика. Чаще всего воспалительный РМЖ диагностируется после неэффективной противовоспалительной антибактериальной терапии, которая не дала клинического улучшения. Диагноз устанавливается при биопсии паренхимы или кожи молочной железы. Острый мастит, как правило, возникает в течение первых нескольких месяцев после родов в результате грудного вскармливания. Послеродовой или лактационный мастит является флегмоной междольковой соединительной ткани молочной железы, которая в дальнейшем может привести к абсцессу и септицемии. Факторами риска является неправильная техника кормления грудью, приводящая к застою молока или трещинам соска, что способствует проникновению микроорганизмов через кожу. Причиной может быть стрессовая ситуация, утомляемость, которые снижают иммунный статус матери [38, 39].

Этиологическим фактором гранулематозного мастита являются инфекционные и аутоиммунные заболевания, такие как саркоидоз, гранулематоз Вегенера. Для уточнения этиологии заболевания необходимо исследование микробиологического и иммунологического статуса [40, 41]. Туберкулез молочной железы является крайне редким заболеванием. Диагноз заболевания основывается на гистологических признаках или выявлении туберкулезных палочек при посеве микобактерий [42].

Гранулематозную реакцию по типу инородного тела в молочной железе могут вызвать инородные материалы, которые используют для реконструкции или увеличения груди. Силиконовые гранулемы, или силикономы, как правило, возникают после введения силикона в ткань молочной железы или после экстракапсулярного разрыва импланта. Клинически это может проявляться образованием болезненных твер-

дых узлов на фоне фиброза и контрактуры [43].

Эктазия протока молочной железы или перидуктальный мастит клинически сходен с инвазивной карциномой. Чаще встречается у женщин старше 40 лет, проявляется выделениями из соска, нециклической масталгией, инерсией или ретракцией сосков, но может протекать и бессимптомно. Одним из этиологических факторов данного заболевания является курение [43, 44]. Основным гистологическим признаком заболевания является расширение протоков субареолярной области, протоки содержат эозинофильный зернистый секрет, гистиоциты как в эпителии протоков, так и в их просвете [45].

Жировой некроз молочной железы (воспалительный негнойный процесс жировой ткани) может возникать после различных травм, быть связан с карциномой или болезнью, которая провоцирует гнойную или некротическую генерацию (эктазию протока молочной железы или фиброзно-кистозную болезнь с образованием кист) [46, 47]. Клинически жировой некроз может имитировать РМЖ, когда он проявляется в виде плотного образования, связанного с ретракцией, эритемой или утолщением кожи [47]. Гистологически жировой некроз характеризуется безъядерными жировыми клетками, окруженными гистиоцитарными гигантскими клетками и фагоцитарными гистиоцитами [48, 49].

Кисты представляют собой круглые или яйцевидные структуры, заполненные жидкостью. Они встречаются почти у каждой третьей женщины в возрасте от 35 до 50 лет. Большинство из них являются «микрокистами», но в 20 % случаев встречаются пальпируемые образования [50, 51]. Кисты образуются из дольковой единицы терминального протока, эпителиальная выстилка их уплощена. Ввиду невысокого риска развития карциномы рекомендуется наблюдение за данным контингентом пациенток [51].

Липома молочной железы – доброкачественная опухоль, состоящая из зрелых жировых клеток [52]. Клинически она представляет четко очерченное, гладкое или дольчатое безболезненное образование мягкоэластичной консистенции. При гистологическом подтверждении липомы, когда выявляются жировые клетки с нормальными эпителиальными клетками, необходимо наблюдать пациентку не менее одного раза в полгода. При росте опухоли следует удалить ее хирургическим путем [50, 52]. Гамартома, или фиброаденолипома, состоит из различного количества железистой, жировой и фиброзной ткани, клинически представляет инкапсулированное безболезненное образование с четкими контурами. Патогенез может быть связан с генетическим дефектом, – болезнью Коудена. Характерной гистологической структурой является жировая ткань в виде узелков в фиброзной строме, окружающей дольки [53, 54]. Лечение заключается в хирургическом удалении.

Зернисто-клеточная опухоль – редкое, чаще доброкачественное, новообразование, происхо-

дящее из шванновских клеток периферической нервной системы. Наиболее часто встречается в области головы, шеи, полости рта, в молочной железе – около 5–6 % от всех случаев. Размеры образования до 3 см с хорошо очерченными краями. Гистологически характерны пласты полигональных клеток с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой. Методом выбора лечения является широкое иссечение опухоли [55].

Болезни молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания имеют ряд общих факторов риска, таких как возраст, употребление табака, алкоголя, диета, ожирение, малоподвижный образ жизни. Влияние сахарного диабета на особенности опухоли молочной железы к моменту выявления онкологического заболевания не менее важно, чем его воздействие на риск возникновения этих новообразований. Анализ результатов исследований показал, что сахарный диабет является патологией, при сочетании с которой оказывается влияние на клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса [56].

Имеются ретроспективные и когортные исследования, где показана оценка относительного риска увеличения злокачественных опухолей молочной железы, статистически значимая для пассивных курильщиков [57]. Данные литературы, касающиеся влияния табачного дыма в окружающей среде на развитие опухоли молочной железы, противоречивы [58, 59, 60, 61, 62]. Действие табачного дыма из окружающей среды, а также активное курение сигарет являются вероятными этиологическими факторами заболеваемости злокачественными опухолями молочной железы. Некоторые авторы указывают на риск развития злокачественных опухолей молочной железы, положительно корректирующих с курением [63, 64].

Расстройства в психоэмоциональной сфере, проявляющиеся быстрой утомляемостью, головными болями, бессонницей, а также нарушения в питании, связанные с повышенным употреблением жиров животного происхождения, продуктов с высоким содержанием холестерина, недо-

статком овощей, фруктов, витаминов, способны привести к нарушениям секреторной функции эндокринных желез. Психологические факторы, включая эмоциональную депрессию, стресс, снижают иммунитет, являются сильным предикторами для развития опухолевых заболеваний молочной железы. Эти факторы нарушают баланс нейроэндокринных гормонов у женщин, вызывают гиперплазию эпителиальных клеток молочной железы [65, 66, 67, 68, 69, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью уточнения диагностики новообразований молочной железы требуется установление обязательных мер и порядок выполнения комбинированного обследования. Несмотря на внедрение современных инструментальных методов подтверждения диагноза, гормональных и морфологических способов исследования различных видов мастопатии и других патологических состояний, доступность молочных желез для обследования, кажущуюся легкость диагностики, клинические данные часто неправильно интерпретируются, что ведет как к гипо-, так и гипердиагностике заболевания.

В настоящее время не выявлено какого-либо одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку данная патология является многофакторным заболеванием, связанным как с генетическими причинами, так и с воздействием окружающей среды.

Не все женщины в равной мере подвержены опасности развития болезней молочных желез. Определен значительный ряд причин, характеризующих специфическую склонность к данной патологии. К тому же факторы риска не обуславливают развитие заболевания, а значительно повышают возможность его образования.

Все это дает повод для дальнейшего изучения предрасполагающих факторов риска развития опухолевых процессов в молочных железах с целью их ранней диагностики и своевременного адекватного лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Родионов В.В. Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;(1):90–100. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-00011>.
2. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(4):58–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70>.
3. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб.; 2010. 32 с.
4. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(3): 459–73. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.05.004>.
5. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. 2020. 47 с. URL: <http://perinatcentr.ru/files/kr3.pdf> (дата обращения: 22.09.2022).
6. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11(5):435–49. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-435>.
7. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005;353(3):275–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035692>.
8. Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О., Тарасова М.А., Солнцева И.А. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2004;53(2):60–65. <https://doi.org/10.17816/JOWD87961>.
9. Национальное руководство по маммологии / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с.

10. Kaneda H.J., Mack J., Kasales C.J. Schetter S. Pediatric and adolescent breast masses: a review of pathophysiology, imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):W204–212. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9560>.
10. Травина М.Л., Попов А.Г., Попов С.А., Куликова Е.В. Клиническая классификация заболеваний и состояний молочных желез у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(4):385–390. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i4.1590>.
12. Травина М.Л., Попов А.Г. Клиническая маммология – есть ли проблемы в педиатрии? *Фарматека.* 2016;(8):72–75.
13. Johnson R.H., Anders C.K., Litton J.K. et al. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27397. <https://doi.org/10.1002/pbc.27397>.
14. Sadler C., Goldfarb M. Comparison of primary and secondary breast cancers in adolescents and young adults. *Cancer.* 2015;121(8):1295–1302. <https://doi.org/10.1002/cncr.29200>.
15. Lee E.J., Chang Y.W., Oh J.H. et al. Breast lesions in children and adolescents: diagnosis and management. *Korean J Radiol.* 2018;19(5):978–991. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.5.978>.
16. Lad S., Seely J., Elmaadawi M. et al. Juvenile papillomatosis: A case report and literature review. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(5):e103–e105. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.03.003>.
17. García C.J., Espinoza A., Dinamarca V. et al. Breast US in children and adolescents. *Radiographics.* 2000;20(6):1605–1612. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.6.g00nv171605>.
18. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2005. 629 с.
19. Бочкова Н.П., Гинтера Е.К., Пузырева В.П. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 936 с.
20. Онкология / под ред. Д. Касчиато. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1036 с.
21. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы и рака яичников / Е.И. Новикова, Г.П. Снигирева, Е.Н. Тельшева и др. // *Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты.* Новосибирск: Новосибирский науч. исслед. гос. ун-т; 2019. С. 39–41.
22. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Димитрейд График Групп; 2009. 176 с.
23. Берштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап; 2009. 128 с.
24. Киселев В.И., Свешников П.Г., Барановский П.М. с соавт. Онкобелок У7 вируса папилломы человека – новый маркер ранних стадий канцерогенеза. *Terra Medica.* 2011;(1):35–39.
25. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005. 348 с.
26. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002. 765 с.
27. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature.* 2006;25(441):431–436. <https://doi.org/10.1038/nature04870>.
28. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
29. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(4):276–285. <https://doi.org/10.1038/nrc1046>.
30. Okazaki I.M., Kotani A., Honjo T. Role of AID in tumorigenesis. *Adv Immunol.* 2007;94:245–273. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)94008-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)94008-5).
31. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
32. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol.* 2014;5:197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00197>.
33. Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon γ and Its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(3):a028480. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480>.
34. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6):e21313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>.
35. Hieken T.J., Chen J., Hoskin T.L. et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep.* 2016;6:30751. <https://doi.org/10.1038/srep30751>.
36. Chan A.A., Bashir M., Rivas M.N. et al. Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Sci Rep.* 2016;6:28061. <https://doi.org/10.1038/srep28061>.
37. Patel S.H., Vaidya Y.H., Patel R.J. et al. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7804. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08451-7>.
38. Foxman B., D'Arcy H., Gillespie B. et al. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;155(2):103–114. <https://doi.org/10.1093/aje/155.2.103>.
39. Michie C., Lockie F., Lynn W. The challenge of mastitis. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):818–821. <https://doi.org/10.1136/adc.88.9.818>.
40. Erhan Y., Veral A., Kara E. et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000;9(1):52–56. <https://doi.org/10.1054/brst.1999.0072>.
41. Diesing D., Axt-Flidner R., Hornung D. et al. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;269(4):233–236. <https://doi.org/10.1007/s00404-003-0561-2>.
42. Tewari M., Shukla H.S. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res.* 2005;122(2):103–110.

43. Furlong A.J., al-Nakib L., Knox W.F. et al. Periductal inflammation and cigarette smoke. *J Am Coll Surg.* 1994;179(4):417–420.
44. Rahal R.M., de Freitas-Júnior R., Paulinelli R.R. Risk factors for duct ectasia. *Breast J.* 2005;11(4):262–265. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2005.21684.x>.
45. Sweeney D.J., Wylie E.J. Mammographic appearances of mammary duct ectasia that mimic carcinoma in a screening programme. *Australas Radiol.* 1995;39(1):18–23. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.1995.tb00225.x>.
46. Rosai J., ed. Chapter 20. Breast. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Philadelphia: Mosby; 2004: 1763–1876.
47. Kinoshita T., Yashiro N., Yoshigi J. et al. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging.* 2002;26(4):250–253. [https://doi.org/10.1016/s0899-7071\(02\)00426-6](https://doi.org/10.1016/s0899-7071(02)00426-6).
48. Pullyblank A.M., Davies J.D., Basten J., Rayter Z. Fat necrosis of the female breast--Hadfield re-visited. *Breast.* 2001;10(5):388–391. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0287>.
49. Silverberg S.G., Masood S. The breast. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, eds. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. New York: Churchill-Livingstone, Inc.; 1997:575–673.
50. Donegan W.L. Common benign conditions of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the Breast. St. Louis, MO: Saunders; 2002: 67–110.
51. O'Malley F.P., Bane A.L. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol.* 2004;11(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/00125480-200401000-00001>.
52. Lang C., Eriksen B.Ø., Hoffmann J. Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. *Breast.* 2004;13(5):408–411. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.04.011>.
53. Barbaros U., Deveci U., Erbil Y., Budak D. Breast hamartoma: a case report. *Acta Chir Belg.* 2005;105(6):658–659. <https://doi.org/10.1080/00015458.2005.11679798>.
54. Tse G.M., Law B.K., Ma T.K. et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):951–954. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.12.951>.
55. Adeniran A., Al-Ahmadie H., Mahoney M.C., Robinson-Smith T.M. Granular cell tumor of the breast: a series of 17 cases and review of the literature. *Breast J.* 2004;10(6):528–531. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21525.x>.
56. Guiu S., Michiels S., André F. et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol.* 2012;23(12):2997–3006. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds586>.
57. Liu L., Wu K., Lin X. et al. Passive Smoking and Other Factors at Different Periods of Life and Breast Cancer Risk in Chinese Women who have Never Smoked - A Case-control Study in Chongqing, People's Republic of China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2000;1(2):131–137.
58. Gram I.T., Braaten T., Terry P.D. et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):61–66.
59. Luo J., Horn K., Ockene J.K. et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):919–928. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr192>.
60. Suzuki T., Matsuo K., Wakai K. et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer.* 2007;109(10):2116–2123. <https://doi.org/10.1002/cncr.22685>.
61. Couch F.J., Cerhan J.R., Vierkant R.A. et al. Cigarette smoking increases risk for breast cancer in high-risk breast cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(4):327–332.
62. García-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005;366(9486):649–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67137-1).
63. Xue F., Willett W.C., Rosner B.A. et al. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2011;171(2):125–133. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.503>.
64. Reynolds P., Hurley S., Goldberg D.E. et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(1):29–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh002>.
65. Ader R., Cohen N., Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet.* 1995;345(8942):99–103. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90066-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90066-7).
66. Kiecolt-Glaser J.K., Robles T.F., Heffner K.L. et al. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(4):165–169. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf655>.
67. Pössel P., Adams E., Valentine J.C. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Causes Control.* 2012;23(8):1223–1229. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0014-y>.
68. Su F., Ouyang N., Zhu P. et al. Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by upregulating mdr1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(3):888–897. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.056>.
69. Ollonen P., Lehtonen J., Eskelinen M. Stressful and adverse life experiences in patients with breast symptoms; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *Anticancer Res.* 2005;25(1B):531–536.
70. Eskelinen M., Ollonen P. Life stress and losses and deficit in adulthood as breast cancer risk factor: a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *In Vivo.* 2010; 24 (6): 899–904

Сведения об авторах

Алексей Васильевич Пушкарев – врач-ординатор;
 Марат Галиакбарович Галеев – кандидат медицинских наук;
 Василий Александрович Пушкарев – доктор медицинских наук;
 Давлат Сайтмуратович Турсуметов – кандидат медицинских наук;

Information about the authors

Aleksej V. Pushkarev – Resident Physician;
 Marat G. Galeev – Ph.D. in medicine;
 Vasilij A. Pushkarev – Doctor of Science (Medicine);
 Davlat S. Tursumetov – Ph.D. in medicine;
 Marat R. Mukhametdinov – Clinical resident.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 12.04.2022; одобрена после рецензирования 23.05.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 12.04.2022; approved after reviewing 23.05.2022; accepted for publication 26.09.2022.