

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ С ПРЕВАЛИРОВАНИЕМ КИСТОЗНОГО КОМПОНЕНТА

Канд. мед. наук Л. В. СИНЯВИНА

Харьковский областной клинический онкологический центр

Проведено определение уровня половых стероидов в сыворотке крови и кистозном содержимом у больных фиброзно-кистозной мастопатией с преваляированием кистозного компонента. Показано, что у пациенток с макрокистозными изменениями в ткани молочной железы при отсутствии гиперэстрогении в сыворотке крови отмечается «накопление» эстрадиола в кистозном содержимом.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, макрокисты, уровень гормонов, лечение.

Одним из наиболее значимых факторов риска развития рака молочной железы является фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) [1–3]. Современные взгляды на патогенез возникновения ФКМ неоднозначны и нуждаются в уточнении [4, 5].

При данной патологии отмечается разрастание ткани молочной железы с **формированием кистозных элементов**, образовавшихся из ее атрофированных долек и расширенных протоков. Некоторые исследователи полагают, что возникновение кист связано с расширением протоков молочных желез и количеством жидкости, которая скапливается в протоках быстрее, чем рассасывается [5, 6]. При пальпации молочных желез определяются многочисленные образования разного диаметра, эластичной консистенции, подвижные, округлой формы. У женщин отмечается **формирование в ткани молочных желез как микро- (диаметром до 1,0 см), так и макрокистозных (более 1,0 см) изменений**. Процесс, как правило, развивается одновременно в обеих молочных железах.

Обследование, лечение и дальнейшее наблюдение женщин с **кистозной формой ФКМ** представляют определенные трудности в связи с тем, что еще полностью не изучены особенности механизма развития данных процессов.

Цель настоящего исследования — выяснение роли половых стероидов в этиологии развития кист молочной железы у больных с диффузной формой ФКМ и преваляированием кистозного компонента, а также разработка тактики ведения пациенток с данной патологией.

На базе Харьковского областного онкологического центра проведено обследование 117 женщин. У 69 из них выявлена диффузная форма ФКМ с преобладанием кистозных изменений, эти пациентки составили основную группу. В контрольную группу вошли 48 здоровых женщин без патологии молочных желез и изменений со стороны органов и систем организма.

В зависимости от возраста и менструальной функции основная группа обследованных была

разделена на подгруппы: 1а — 20 женщин с сохраненным менструальным циклом в возрасте 23–35 лет, 1б — 28 пациенток с сохраненным менструальным циклом в возрасте 36–45 лет, 1в — 21 больная в **возрасте старше 46 лет**, находящаяся в пери- или менопаузальном периоде. Обследованные контрольной группы также были разделены на подгруппы, **в зависимости от возраста**: 2а — 14 женщин в возрасте 23–35 лет, 2б — 16 женщин в возрасте 36–45 лет, 2в — 18 женщин в возрасте 46–65 лет.

У всех пациенток установлено содержание гормонов в сыворотке крови: пролактина (ПРЛ), прогестерона (ПГ), эстрадиола (Э), кортизола, тиреотропного гормона, а также определен расчетный показатель Э/ПГ. У пациенток с сохраненным менструальным циклом исследование проводилось в лютеиновую фазу, на 20–22-й день цикла. При солитарных тонкостенных кистах молочной железы диаметром 10 мм и более производилась их пункция с эвакуацией содержимого и последующим цитологическим и гормональным исследованием пунктата (концентрация ПГ и Э).

При обработке результатов исследований использовались традиционные методы статистического анализа. Обработка и графическая интерпретация результатов исследований проведены с применением пакетов прикладных программ Excel, Oriqin, SigmaPlot.

У больных 1а-подгруппы выявлено достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ПГ в сыворотке крови ($8,17 \pm 1,62$ нг/мл) по сравнению с идентичным показателем у практически здоровых женщин контрольной группы ($13,68 \pm 4,80$ нг/мл) (табл. 1). У пациенток 1б-подгруппы отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) по сравнению с контролем отклонения показателей содержания гормонов в сыворотке крови: снижение содержания ПГ — $6,17 \pm 1,65$ нг/мл против $9,19 \pm 3,22$ нг/мл, увеличено содержание кортизола — $510,00 \pm 40,28$ нг/мл против $422,00 \pm 47,77$ нг/мл, повышен уровень ПРЛ — $340,00 \pm 86,41$ мЕ/моль

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови у обследованных женщин

Показатель гормонов	Группы обследованных					
	основная, n = 69			контрольная, n = 48		
	подгруппы			подгруппы		
	1а, n = 20	1б, n = 28	1в, n = 21	2а, n = 14	2б, n = 16	2в, n = 18
Эстрадиол, нг/мл	0,38±0,02	0,43±0,04	0,24±0,06	0,40±0,03	0,39±0,10	0,26 ±0,04
Прогестерон, нг/мл	8,17±01,62*	6,17±1,65*	9,32±0,63	13,68±4,8	9,19±3,22	9,17±0,93
Э/ПГ	0,05±0,01	0,09±0,01*	0,03±0,01	0,03±0,01	0,05±0,02	0,03±0,015
Кортизол, нг/мл	353,3±59,7	510,0±40,3*	362,0±21,6	330,0±74,8	422,0±47,8	386,6±31,6
ПРЛ, мЕ/мл	180,0±28,7	340,0±86,4*	245,6±16,5	220,0±31,5	200,9±34,9	209,4±26,3

* $p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении с идентичными показателями у больных кистозной формой ФКМ молочной железы. То же в табл. 2.

против $200,94 \pm 34,96$ мЕ/моль (табл. 1). Следует отметить, что в основной и контрольной группах не выявлено абсолютных отклонений в содержании гормонов, т. е. концентрации остаются в пределах допустимых норм. Полученные нами результаты согласуются и с данными других авторов [7, 8].

Анализ показателей содержания гормонов в сыворотке крови больных 1в-подгруппы и женщин контрольной группы не выявил статистически значимых отклонений ($p < 0,05$) (табл. 1).

Формирование фиброаденоматозных изменений в ткани молочной железы происходит на протяжении многих лет [7]. Наши исследования подтверждают отсутствие существенных гормональных сдвигов у больных с ФКМ в 1а-подгруппе. Более выраженные изменения наблюдаются у пациенток в 1б-подгруппы по сравнению с контролем: у них отмечено нарушение соотношения между содержанием Э и ПГ в сторону повышения Э в сыворотке крови, что приводит к возникновению состояния «относительной гиперэстрогении» (повышен коэффициент Э/ПГ ($0,09 \pm 0,01$) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Согласно литературным данным, именно гиперэстрогения способствует развитию многочисленных мелких кист, вызывает пролиферацию железистой ткани, расширение протоков молочных желез с образованием более крупных кист и приводит к разрастанию эпителия [7]. Определенную роль в этом процессе играет также изменение концентрации ПРЛ, что, однако, требует изучения [9, 10]. В нашем исследовании абсолютного повышения или понижения уровня ПРЛ в сыворотке крови у пациенток с ФКМ не было. Концентрация этого гормона в сыворотке крови у всех обследованных больных находилась в пределах нормы.

Среди пациенток 1а- и 1б-подгрупп в 37 случаях выявлены макрокисты, в то же время у 32 больных 1в-подгруппы обнаружены только мелкокистозные изменения в ткани молочной железы. По-видимому, на фоне угасания или отсутствия менструальной функции и снижения концентрации гормонов в сыворотке крови женщин в пери- или

менопаузальном периоде происходит изменение метаболических процессов, приводящих к мелкокистозной дегенерации ткани молочной железы.

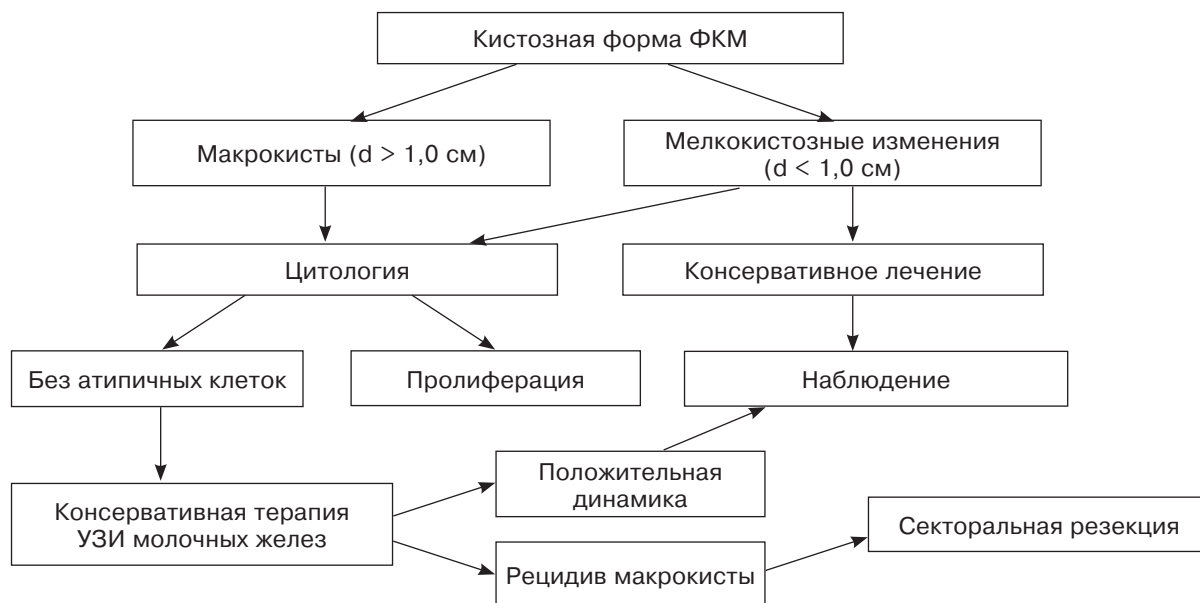
В результате анализа полученных нами данных установлено, что у пациенток 1а- и 1б-подгрупп с макрокистозными изменениями в молочной железе происходит «накопление стероидов», преимущественно Э, в кистозном содержимом (табл. 2). Так, уровень Э статистически значимо повышен в кисте у больных 1б-подгруппы по сравнению с более молодыми пациентками 1а-подгруппы ($645,58 \pm 298,53$ нг/мл) ($p < 0,05$). При этом уровень Э в сыворотке крови этих больных не был повышен, несмотря на его высокие концентрации в содержимом кисты.

Таблица 2

Содержание половых стероидов в кистозном содержимом у пациенток с диффузной формой фиброно-кистозной мастопатии и превалированием кистозного компонента

Подгруппы обследованных больных	Концентрация эстрадиола в пунктате макрокисты, нг/мл (M±s)	Концентрация прогестерона в пунктате макрокисты, нг/мл (M±s)
1а, n = 8	112,73±44,74	100,79±26,92
1б, n = 13	645,58±298,53*	142,52±86,48

Отсутствие в большинстве случаев резких гормональных сдвигов у больных с диффузной формой ФКМ свидетельствует о том, что в развитии данной патологии, как правило, имеет значение не изменение продукции тех или иных гормонов, а нарушение механизмов регуляции их секреции, взаимодействия между собой и с клетками-мишенями [9]. По данным литературы, локальное накопление гормонов в ткани молочной железы приводит к развитию предопухоловой патологии, в том числе и ФКМ [9, 11]. Эти данные находят свое подтверждение и в исследованиях метаболических нарушений в ткани молочной железы



Алгоритм обследования и ведения больных с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии и превалированием кистозного компонента

при пролиферативных процессах и раке молочной железы [12, 13]. Проведенный анализ показал, что с **возрастом у больных ФКМ с макрокистами** в ткани молочной железы концентрация Э в кисте возрастает, что, по-видимому, связано с изменением концентрации этого гормона в сыворотке крови. Обнаруженное повышение концентрации Э в макрокистах у пациенток с сохраненным менструальным циклом, возможно, позволит найти новые подходы к их лечению, в частности, наряду с гормональными препаратами на основе ПГ (прожестажель, прожестин) целесообразно использовать препараты антиэстрогенного действия (тамоксифен, фарестон) для наружного применения. Это требует дальнейших исследований и анализа полученных данных.

После выполнения пункции кисты и эвакуации содержимого проводилось его цитологическое исследование. При отсутствии атипических клеток и признаков пролиферации эпителия внутренней поверхности кисты больным ФКМ назначалась консервативная терапия, включающая препараты, нормализующие гормональные соотношения между Э и ПГ. Для наружного применения использовался гель прожестагель, а также рекомендовались седативная терапия, витамины (А, Е, D, К, группы В).

По завершении терапии проводили обследование больных, которое включало клинический осмотр (пальпация) и УЗИ молочных желез через 3, 6 и 9 мес.

Проанализированы результаты лечения больных с макрокистами и с мелкокистозными изменениями. Из 37 больных с крупными кистами без признаков пролиферации эпителия выстилки кисты после пункции и курса консервативного лечения у 34 пациенток кисты исчезли полностью, у двоих — наполнились частично в течение первых

2 мес. Пациенткам проведены повторные пункции, продолжено консервативное лечение, а у 1 больной выполнена секторальная резекция с патоморфологической экспресс-диагностикой ткани молочной железы. Рецидивы макрокист отмечались у 12 пациенток подгрупп 1а и 1б (с сохраненным менструальным циклом) через 9–12 мес.

Лечение больных с мелкокистозными изменениями потребовало более длительного времени. Это обусловлено необходимостью коррекции нарушений, которые связаны с сопутствующими экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями. Так, у 24 (34,7%) пациенток с диффузной формой ФКМ и превалированием кистозного компонента в анамнезе были оперативные вмешательства по поводу заболеваний яичников и тела матки (кисты яичников, эндометриоз, фибромиома матки), у 10 (15,0%) больных — бесплодие. Достаточно высокий показатель пациенток с патологией печени и желудочно-кишечного тракта — 51 (74%). Среди сопутствующих заболеваний нередко отмечалась патология щитовидной железы (незначительные сдвиги ее функционирования в сторону гипотили гиперфункции). Выявленная сопутствующая патология других органов и систем потребовала консультации и лечения у смежных специалистов (терапевта, гинеколога, эндокринолога).

Положительная динамика после лечения больных с мелкокистозными изменениями в ткани молочной железы проявлялась в уменьшении размеров кист, снижении болевого компонента, размягчении фиброзных структур. Как правило, консервативная терапия у пациенток 1в-подгруппы позволяла улучшить состояние ткани молочной железы, наблюдалось рассасывание в течение 9–12 мес мелкокистозных изменений, которые в дальнейшем не рецидивировали.

Нами разработан алгоритм (рисунок) обследования и ведения больных с диффузной формой ФКМ и превалированием кистозного компонента.

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

У больных с диффузной формой ФКМ и превалированием кистозных элементов в сыворотке крови отсутствуют существенные гормональные сдвиги по сравнению с женщинами соответствующего возраста контрольной группы. Однако при нарушении соотношения между содержанием Э и ПГ в сторону повышения уровня Э в сыворотке крови возникает состояние «относительной гиперэстрогении».

Отсутствие выраженных изменений в содержании гормонов в сыворотке крови женщин в перименопаузальном периоде подтверждает тот факт, что в возрасте после 46 лет большую значимость приобретают не гормональные, а метаболические нарушения, приводящие к кистозной дегенерации ткани молочной железы.

У пациенток с сохраненным менструальным циклом в возрасте 36–45 лет при отсутствии абсолютной гиперэстрогении в сыворотке крови отмечается «накопление» Э в кистозном содержимом ($645,58 \pm 298,53$ нг/мл) ($p < 0,05$). Обнаружено, что с увеличением возраста больных ФКМ, имеющих макрокистозные изменения, концентрация Э в кисте возрастает.

Список литературы

1. Андреева Е. Н. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы / Е. Н. Андреева, Е. В. Леднева // Акушерство и гинекология.— 2002.— № 6.— С. 7–9.
2. Горюшина О. Г. Современные взгляды на мастопатию / О. Г. Горюшина // Вестн. новых медицинских технологий.— 2002.— № 4.— С. 20–22.
3. Дымарский Л. Ю. Патогенетическое значение фибroadеноматоза в генезе рака молочной железы / Л. Ю. Дымарский // Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей: сб. науч. тр.— Л., 1983.— С. 55–60.
4. О повышении эффективности диагностики, лечения и профилактики дисфункциональных заболеваний молочных желез / Е. Ф. Кира, О. Н. Скрябин, Ю. В. Цвелев [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней.— 2000.— Т. 49, № 1.— С. 95–100.
5. Содержание гормонов в кистах молочных желез / Г. Х. Ханафиев, С. А. Берзин, С. М. Демидов, И. Б. Зотова // Высокие технологии в онкологии: материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов; Казань, 4–7 окт. 2000 г.— Казань, 2000.— С. 110–112.
6. Харченко В. П. Новые технологии в диагностике и консервативном лечении кист молочной железы / В. П. Харченко, Н. И. Рожкова, С. П. Прокопенко // Маммология.— 1998.— № 4.— С. 19–27.
7. Самунджан Е. М. Особенности гормональных нарушений у больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы / Е. М. Самунджан // Гормоны и рак молочной железы.— Алма-Ата, 1981.— С. 57–63.
8. Дильман В. М. Мастопатии и рак молочной железы / В. М. Дильман // Эндокринологическая онкология: руководство для врачей.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л.: Медицина, 1983.— С. 203–233.
9. Баграмян Э. Р. Гормоны и маммогенез / Э. Р. Баграмян, Л. М. Бурдина, А. И. Волобуев // Акушерство и гинекология.— 1990.— № 12.— С. 3–6.
10. Струков Е. Л. Пролактин: тканевые и системные регуляторные эффекты / Е. Л. Струков // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы 4-го Всероссийского конгресса эндокринологов; Санкт-Петербург, 1–5 июня 2001 г.— СПб., 2001.— С. 465.
11. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез / Л. М. Берштейн.— СПб.: Наука, 2000.— 199 с.
12. Estrone and estradiol metabolism in vivo in human breast cysts / U. Raju, D. W. Sepkovic, W. R. Miller [et al.] // Steroids.— 2000.— Vol. 65, № 12.— P. 883–888.
13. Гиллнер В. Е. Наличие пальпируемых кист молочной железы повышает риск развития рака молочной железы / В. Е. Гиллнер // Междунар. журн. мед. практики.— 2000.— № 6.— С. 14.

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЇ МАСТОПАТІЇ З ПРЕВАЛЮВАННЯМ КІСТОЗНОГО КОМПОНЕНТА

Л. В. СІНЯВІНА

Проведено визначення рівня статевих стероїдів у сироватці крові і кистозному вмісті у хворих на фіброзно-кістозну мастопатию з превалюванням кистозного компонента. Показано, що у пацієнток із макрокістозними змінами у тканині молочної залози за відсутності гіперестрогенії в сироватці крові відзначено «накопичення» естрадіолу в кистозному вмісті.

Ключові слова: фіброзно-кістозна мастопатія, макрокісти, рівень гормонів, лікування.

**SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS OF FIBROCYSTIC BREAST DISEASE
WITH PREVALENCE OF CYSTIC COMPONENT**

L. V. SINIAVINA

Sex steroid level in the blood serum and cystic content was determined in patients with fibrocystic breast disease with prevalence of cystic component. In patients with macrocystic changes in the breast tissue with absence of absolute hyperestrogeny, accumulation of estradiol in the cystic content was noted.

Key words: fibrocystic breast disease, macrocysts, hormone levels, treatment.

Поступила 23.10.2013