

Т. Т. Тагиева

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Цель исследования заключалась в оценке факторов риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных узловой мастопатией. В исследование включены 200 больных с непролиферативной формой узловой мастопатии, которые ежегодно в течение 5 лет проходили клинико-инструментальное обследование, включавшее пункционную биопсию узловых образований. По результатам цитологических исследований пункционного материала у 24 (12%) больных выявлен переход непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную. Показано, что больные генитальным эндометриозом и/или миомой матки входят в группу высокого риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез. Отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность, наличие 2 и более узловых образований в молочной железе диаметром более 1 см, возраст старше 40 лет и нарушения менструального цикла повышают риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 40—86 раз, а гипопрогестеронемия, гиперэстрогенемия, миома матки, ранние менархе (до 12 лет), поздняя первая беременность, курение, многочисленные аборт (более 3), травма молочной железы, стресс — в 3,3—15 раз.

Ключевые слова: пролиферативная узловая мастопатия, факторы риска.

Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь молочных желез) является самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез, ее частота в популяции составляет 20—60%. Согласно результатам многочисленных исследований [7; 9; 10; 13; 16; 18], в основе заболевания лежат нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, в частности дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. Дефицит прогестерона независимо от его этиологии способствует пролиферации эпителиального и соединительнотканного компонентов молочных желез. Прогестерондефицитные состояния и нарушения функции яичников сопровождаются абсолютной или относительной гиперэстрогенией — основой различных гиперэстрогенных заболеваний половых органов, в том числе молочных желез. По данным литературы [2; 9; 16; 19], эстрогены вызывают пролиферацию эпителия альвеол, протоков и соединительной ткани молочных желез, усиливают активность фибробластов. Они способны напрямую стимулировать пролиферативные процессы и в то же время воздействовать опосредованно путем экспрессии полипептидных факторов роста, которые ауто- и паракринно влияют на эпителий молочных желез [9]. Возможен и еще один механизм стимуляции пролиферативных процессов: эстрогены блокируют действие ингибиторов факторов роста [15]. Известно, что эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протоков молочной железы, усили-

вает синтез ДНК и митотическую активность эпителия, а в более высоких концентрациях индуцирует формирование ацинусов, стимулирует васкуляризацию и влияет на степень гидратации соединительной ткани [9].

В настоящее время среди специалистов нет единой точки зрения на факторы риска развития фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Несомненно лишь то, что в основе заболевания лежит дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. На клеточно-специфическом уровне он оказывает стимулирующее или ингибирующее воздействие на ткани молочных желез [6]. Остальные причинные факторы находятся в сложной взаимосвязи и образуют общий неблагоприятный фон для развития фиброзно-кистозной болезни. Проллиферативные формы узловой мастопатии практически не изучены.

Цель настоящего исследования состояла в оценке факторов риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных репродуктивного возраста, страдающих узловой мастопатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 200 больных в возрасте от 30 до 45 лет с непролиферативной формой узловой мастопатии. Размеры узловых образований ни у кого из больных не превышали 2 см.

Каждые 12 мес в течение 5 лет пациентки проходили полное клинико-инструментальное обследование, включавшее клинический осмотр молочных желез, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование молоч-

ных желез и органов малого таза, рентгеномаммографию (у женщин старше 35 лет), дуктографию (по показаниям), пункционную биопсию узловых образований молочных желез с цитологическим исследованием пункционного материала.

Из 200 больных непролиферативной узловой мастопатией у 50 гинекологические заболевания отсутствовали, у 27 был внутренний эндометриоз, у 55 — миома матки (размеры матки не более таковых при 7—8 нед беременности), у 68 — миома матки (размеры матки не более таковых при 7—8 нед беременности) в сочетании с внутренним эндометриозом.

Для выявления факторов риска перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную мы использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ. Затем с помощью метода логистической регрессии оценили, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферативных изменений в молочных железах больных узловой мастопатией. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ «Statistica 5.11».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время 5-летнего динамического наблюдения всем больным ежегодно проводили пункционную биопсию узловых диспластических образований молочных желез с последующим цитологическим исследованием пункционного материала. По результатам биопсии в различные сроки наблюдения у 24 (12%) из 200 пациенток выявлен переход непролиферативной узловой формы мастопатии в пролиферативную. В последующем все эти больные получили хирургическое лечение.

Пролиферация отмечена у 2 (4%) из 50 женщин без гинекологической патологии и у 12 (14,67%) из 150 больных внутренним эндометриозом и/или миомой матки. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$). Частота пролиферации в зависимости от вида гинекологической патологии представлена в табл. 1.

Для выявления факторов риска перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную мы провели одно- и многофакторный регрессионный анализ. Далее с помощью метода логистической регрессии оценили, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферативных изменений в молочных железах больных узловой мастопатией.

При однофакторном анализе проанализированы 34 фактора, включающих возраст больных узловой мастопатией; отягощенную по злокачественным новообразованиям наследственность; данные акушерско-гинекологического анамнеза (состояние менструального цикла, беременность, роды, аборт, лактация); наличие других заболеваний молочных желез (травма, мастит), гинекологической и соматической патологии, сопутствующей узловой мастопатии; наличие вредных привычек и стрессовых ситуаций; данные о локализации, количестве и размерах узловых диспластических образований в молочных железах и состоянии ткани молочных желез; результаты исследования гормонального фона (эстрогены, прогестерон, пролактин). Значимые прогностические факторы риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных репродуктивного возраста, страдающих узловой мастопатией, приведены в табл. 2.

Результаты однофакторного анализа показали, что значимыми факторами риска перехода непролиферативной узловой мастопатии в пролиферативную являются наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе, нарушения менструального цикла, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах, узловые образования диаметром более 1 см, длительность узловой мастопатии, возраст более 40 лет, наличие сочетанной гинекологической патологии, в частности миомы матки и генитального эндометриоза, гипопрогестеронемия, гиперэстрогения, раннее менархе, отсутствие беременностей, поздняя первая беременность, прерывание первой беременности, первые роды после

Таблица 1

Частота развития пролиферативной формы узловой мастопатии в зависимости от вида гинекологической патологии у обследованных женщин

Гинекологическая патология	Женщины без гинекологической патологии (n = 50)		Больные внутренним эндометриозом и/или миомой матки (n = 150)		Всего (n = 200)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет	2	4	—	—	2	1
Миома матки	—	—	8	5,33	8	4
Внутренний эндометриоз	—	—	3	2,0	3	1,5
Миома + эндометриоз	—	—	11	7,37	11	5,5

Таблица 2

Значимые прогностические факторы риска перехода не-пролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную

Прогностические факторы	p
Отягощенная наследственность (наличие злокачественных новообразований в семье)	0,000001
Нарушения менструального цикла	0,00002
Два узловых образования и более в молочной железе	0,000035
Размеры узлового образования в молочной железе более 1 см	0,00004
Возраст старше 40 лет	0,0001
Сочетанная гинекологическая патология (гени- тальный эндометриоз и миома матки)	0,0004
Гипопрогестеронемия	0,0005
Гиперэстрогенемия	0,0006
Миома матки	0,002
Ранние менархе (до 12 лет)	0,0019
Стресс	0,0017
Поздняя первая беременность	0,0014
Курение	0,0011
Аборты (более 3)	0,001
Травма молочной железы	0,001
Прерывание первой беременности	0,01
Отсутствие беременностей	0,01
Первые роды в возрасте старше 30—35 лет	0,027
Гипотиреоз	0,03
Отсутствие послеродовой лактации	0,03
Ожирение	0,04
Длительность узловой мастопатии	0,04

30—35 лет, многочисленные аборты, отсутствие послеродовой лактации, травма молочной железы, стресс, курение, гипотиреоз, ожирение.

При многофакторном анализе проанализированы 22 фактора, уровень значимости которых при однофакторном анализе превышал 0,05. В результате многофакторного анализа выделены 14 значимых факторов риска

перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную. С помощью метода логистической регрессии определено, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферации в молочных железах больных узловой мастопатией. Результаты логистической регрессии представлены в табл. 3 в порядке уменьшения коэффициента вероятности развития (относительного риска) пролиферативных изменений.

Как видно из данной таблицы, наличие злокачественных новообразований в семейном анамнезе повышает риск развития пролиферативной узловой мастопатии в 86 раз, нарушения менструального цикла — в 53,5 раза, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах — в 48,2 раза, наличие узловых образований диаметром более 1 см — в 44,2 раза, возраст более 40 лет — в 40 раз. Следует обратить внимание, что наличие миомы матки повышает риск пролиферативных нарушений в 14,4 раза, в то время как наличие изолированного внутреннего эндометриоза не является значимым фактором

Таблица 3

Относительный риск перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную

Фактор риска	Относительный риск развития пролиферативных изменений
Отягощенная наследственность (наличие злокачественных новообразований в семье)	86
Нарушения менструального цикла	53,5
Два узловых образования и более в молочной железе	48,2
Размеры узлового образования в молочной железе, превышающие 1 см	44,2
Возраст старше 40 лет	40
Гипопрогестеронемия	14,9
Гиперэстрогенемия	14,4
Миома матки	14,4
Ранние менархе (до 12 лет)	11,8
Поздняя первая беременность	10,4
Курение	10,3
Многочисленные аборты (более 3)	10,3
Травма молочной железы	8,9
Стресс	3,3

риска. Другими факторами, увеличивающими вероятность развития пролиферативных изменений в молочных железах у пациенток с узловой формой мастопатии в 3,3—14,9 раза, являются гипопрогестеронемия, гиперэстрогенемия, миома матки, ранние менархе (до 12 лет), поздняя первая беременность, курение, многочисленные аборт (более 3), травма молочной железы и стресс.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в литературе обсуждается много факторов риска развития мастопатии, однако единой трактовки их значимости пока нет.

В. П. Сметник и Л. Г. Тумилович [16] отмечают, что мастопатия часто встречается при гиперэстрогении: дисфункциональных маточных кровотечений, ановуляторном бесплодии, миоме матки, эндометриозе, фолликулярных кистах. При этом важную роль играет не уровень гормонов в плазме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани молочной железы. Прямой корреляции между содержанием половых стероидов в сыворотке крови, состоянием эндометрия и молочных желез у женщин репродуктивного возраста не отмечено. Поэтому остается неясным, почему в ряде случаев диспластические процессы распространяются не на всю молочную железу, а только на ее отдельные участки. Возможно, это связано с дефицитом гестагенов и чувствительностью рецепторов к эстрадиолу и прогестерону. Учитывая, что дисгормональные процессы начинают формироваться на фоне сохраненного менструального цикла и репродуктивной функции, можно предположить, что решающую роль в развитии начальной мастопатии играет не уровень гормонов в плазме, а состояние локальных рецепторов половых стероидов в ткани молочной железы. Возможно, именно активность рецепторного аппарата определяет развитие патологического процесса. Дисбаланс гормонов способствует морфофункциональной перестройке молочных желез, и у одних женщин этот процесс не выходит за рамки физиологической нормы, а у других в условиях активации рецепторного аппарата молочных желез формируются патологические изменения [9].

По данным литературы, патологические изменения в молочных железах распространены у женщин с эндометриозом (76%). При ретроцервикальной форме эндометриоза они встречаются у 92,3% женщин, при эндометриозных кистах яичников — у 88,9%, при аденомиозе — у 82,3%. Частота развития узловых форм мастопатии у таких женщин колеблется от 29,6 до 38,5% [17]. М. С. Габуня и соавт. [4] выявили мастопатию у 87,4% больных эндометриозом и у 86% больных с миомой матки. Диффузная форма фиброзно-кистозной болезни диагностирована соответственно у 72 и 66% женщин, узловая форма — у 17 и 18%.

Н. П. Лапочкина [7] обнаружила прямую корреляцию между мастопатией и такими гинекологическими заболеваниями, как миома матки, эндометриоз и гипер-

плазия эндометрия. Их распространенность у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез превышает 90%. По мнению Л. М. Бурдиной [1], гиперпластические заболевания являются единым генерализованным процессом в репродуктивной системе.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают данные литературы. Кроме того, мы показали, что больные узловой мастопатией, страдающие генитальным эндометриозом и/или миомой матки, входят в группу высокого риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез. По нашим данным, частота пролиферации у таких женщин составляет 14,7%, в то время как у больных узловой мастопатией без аналогичной гинекологической патологии — только 4%.

В настоящее время прослежена тенденция к росту заболеваемости молочных желез в зависимости от возраста женщин и длительности гинекологической патологии, особенно миомы матки [14], при этом с увеличением периода постменопаузы возрастает риск развития рака молочной железы. Согласно результатам проведенного нами исследования, у больных узловой мастопатией старше 40 лет риск развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез в 40 раз выше по сравнению с более молодыми женщинами.

По данным литературы, значимыми факторами риска развития фиброзно-кистозной болезни молочных желез в настоящее время считают отягощенную наследственность по материнской линии; наличие нейроэндокринных заболеваний, особенно патологии щитовидной железы и ожирение; возраст старше 40 лет; искусственное прерывание беременности; длительный эмоциональный стресс; позднюю первую беременность; отсутствие лактации, кратковременную или, наоборот, длительную лактацию; поздний возраст первых родов; раннее менархе [1; 5; 7; 9]. Полученные нами данные во многом аналогичны. Мы оценили, во сколько раз каждый из значимых факторов риска способен увеличить вероятность развития пролиферации в молочных железах больных узловой мастопатией и показали, что отягощенная по злокачественным опухолям наследственность повышает риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 86 раз, нарушения менструального цикла — в 53 раза, возраст больных более 40 лет — в 40 раз. По нашим данным, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах повышает риск пролиферации в 48 раз, наличие узловых образований размерами более 1 см — в 44 раза, гипопрогестеронемия, гиперэстрогенемия, миома матки, ранние менархе, поздняя первая беременность, курение, травма молочной железы и эмоциональный стресс — в 3,3—15 раз.

Неоспоримым фактором риска развития фиброзно-кистозной болезни считается аборт. Он не только травмирует матку, но и вызывает различные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, преры-

вают физиологические пролиферативные процессы в молочных железах [5; 7; 20]. В результате гиперплазированная железистая ткань подвергается обратному развитию, частично замещается жировой и соединительной тканью, васкуляризация и гидрофильность железистой ткани уменьшаются. Все это способствует формированию диффузных или узловых изменений в молочных железах [1]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что многочисленные абортс увеличивают риск развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез в 10 раз.

По мнению ряда исследователей [3; 8; 12], на развитие заболеваний молочных желез влияет характер послеродовой лактации. Отказ от кормления грудью, лактация менее 3 мес, а также кормление ребенка грудью более года могут стать причиной мастопатии. Осложнения лактационного периода также негативно отражаются на состоянии молочных желез [3]. Что касается рака молочной железы, то мнения исследователей разделились. Некоторые авторы считают длительную лактацию фактором, снижающим риск развития рака [9], другие сообщают о незначимом влиянии этого фактора [9; 11]. В своей работе мы показали, что, по данным однофакторного анализа, на развитие пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез у больных узловой мастопатией влияет отсутствие послеродовой лактации.

Длительный психический стресс и необоснованное чувство страха также являются факторами риска развития фиброзно-кистозной болезни. Они провоцируют дистресс-синдром и связанные с ним нейрогуморальные и нейроэндокринные нарушения, активирующие пролиферативные процессы в гормонозависимых органах, в частности молочных железах [5; 7]. По нашим данным, эмоциональный стресс увеличивает риск перехода непролиферативной формы узловой мастопатии в пролиферативную в 3,3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что больные с узловой формой мастопатии, страдающие генитальным эндометриозом и/или миомой матки, входят в группу высокого риска развития пролиферативных изменений в узловых образованиях молочных желез. Основными факторами риска развития пролиферативных изменений в молочных железах при узловой форме мастопатии являются отягощенная по онкологическим заболеваниям наследственность, наличие 2 узловых образований и более в молочных железах, размеры которых превышают 1 см, возраст старше 40 лет, нарушения менструального цикла. Эти факторы повышают риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 40—86 раз. Значимыми факторами риска

развития пролиферативных изменений в молочных железах у больных с узловой формой мастопатии являются гипопрогестеронемия, гиперэстрогенемия, миома матки, ранние менархе (до 12 лет), поздняя первая беременность, курение, многочисленные абортс (более 3), травма молочной железы, стресс. Эти факторы повышают риск развития пролиферативной формы узловой мастопатии в 3,3—15 раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л. М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993.
2. Вихляева Е. М., Фанченко Н. Д., Запорожан В. П. и др. Состояние эстроген-рецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия // Акуш. гин. — 1982. — № 6. — С. 11—15.
3. Волков Н. А. Патология лактации и мастопатия. — Новосибирск, 1996. — 200 с.
4. Габуня М. С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2001.
5. Габуня М. С., Братик А. В., Олимпиева С. П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний // Маммология. — 1998. — № 2. — С. 21—26.
6. Кира Е. Ф., Скрыбин О. Н., Бескровный С. В. Актуальные вопросы при гинекологической эндокринологии // Матер. науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. — М., 1999. — С. 42—47.
7. Лапочкина Н. П. Факторы риска возникновения мастопатии у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2006.
8. Мезин В. Я. Сочетанные предопухолевые состояния молочных желез, эндометрия и их коррекция: Дис... канд. мед. наук. — Рязань, 1997.
9. Рак молочной железы / Под ред. Кушлинского Н. Е., Портного С. М., Лактионова К. П. — М.: Издательство РАМН, 2005. — 480 с.
10. Самойлова Т. А. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии (обзор литературы) // Акуш. гин. — 1986. — № 2. — С. 13—22.
11. Серов В. Н., Табакман Ю. Ю. Новое в диагностике патологии эндометрия — аспирационная кюретка «Пайпель» // Вестн. акуш.-гин. — 1995. — № 4. — С. 35—37.
12. Серов В. Н., Тагиева Т. Т., Прилепская В. Н. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. — 1999. — № 1. — С. 6—10.
13. Сигоренко Л. Н. Мастопатия. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1991. — 264 с.
14. Сидорова И. С., Пугубный М. И., Макаров И. О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // Акуш. гин. — 1995. — № 2. — С. 46—48.
15. Сметник В. П. Половые гормоны и молочная железа // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 133—136.
16. Сметник В. П., Тумилович А. Г. Неоперативная гинекология / Руководство для врачей — М.: МИА, 1998. — 593 с.
17. Хасханова А. Х. Сочетание эндометриоза с дисгормональной гиперплазией молочных желез: Дис... канд. мед. наук. — М., 1996.
18. Черкасов Е. Ю. Оптимизация диагностики дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями: Дис... канд. мед. наук. — М., 2006.
19. Широкова Т. А. Особенности функции яичников у больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез различного ядерного поля: Дис... канд. мед. наук. — М., 1970.
20. Barron A., Bermejo L., Castro I. Estrogen receptors and the mammary gland // Rev. Invest. Clin. — 1997. — Vol. 49, N 6. — P. 515—528.

Поступила 17.04.2007

T. T. Tagiyeva

RISK FACTORS OF BREAST LESION DEVELOPMENT

Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center RAMS, Moscow

The purpose of this study was to analyze risk factors of proliferative disease in breast nodular lesions in patients with nodular mastopathy. The study was performed in 200 patients with nonproliferative nodular mastopathy undergoing regular clinical and instrumental monitoring including puncture biopsy of nodular lesions for 5 years. Cytology of puncture biopsy specimens discovered transformation of nonproliferative nodular mastopathy into proliferative disease in 24 (12%) of patients. Patients with genital endometriosis and/or myoma of the womb are at high risk of proliferative disease in breast nodular lesions. A family history of cancer, 2 or more breast nodular lesions more than 1 cm in size, age above 40 years and irregular menstruation increase the risk of proliferative nodular mastopathy by 40—86-fold and hypoprogesteronemia, hyperestrogenemia, myoma of the womb, early menarche (before 12 years of age), late first pregnancy, smoking, multiple abortions (more than 3), breast trauma, stress increase the risk by 3.3—15-fold.

Key words: proliferative nodular mastopathy, risk factors.
