

© И. Ю. Коган

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН**МАСТОПАТИЯ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ**

УДК: 618.19-006

■ В статье представлены результаты исследований, посвящённых изучению механизмов развития, диагностических подходов и принципов патогенетической терапии мастопатии (фиброзно-кистозной болезни молочных желёз) и проведённых сотрудниками Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

■ **Ключевые слова:** молочной железы болезни; мастопатия фиброзно-кистозная; молочной железы новообразования; доплерометрия; иммуногистохимия.

Физиология и патология молочных желез всегда являлись одним из самых сложных направлений медицинской науки и практики. Это комплексная проблема, научные, лечебно-диагностические, методологические и организационные аспекты которой носят ярко выраженный междисциплинарный характер. Сложившаяся в нашей стране система оказания медицинской помощи женскому населению определяет важную роль акушерско-гинекологической службы в профилактике, диагностике и лечении большинства воспалительных и доброкачественных заболеваний молочных желез. Хорошо известно, что основные фазы морфо-функционального формирования органа протекают постнатально и четко синхронизированы с периодами становления овуляторной и гормональной функций яичников и реализацией репродуктивной функции женщины. Наиболее выраженный скачок роста молочных желез происходит во время пубертатного периода, при беременности и лактации, а инволютивные преобразования ткани наступают в среднем после 40-летнего возраста и наиболее интенсивно протекают в постменопаузе. Развитие желез с периода установления овариального цикла осуществляется циклически, с активизацией во вторую фазу менструального цикла.

Значительное место в научных исследованиях в этой области отводилось физиологическим аспектам и нарушениям лактации. В частности, были существенно расширены представления о механизмах безусловно-рефлекторного выделения молока у женщин, выявлены особенности лактотрофной функции гипофиза в развитии гипогалактии у родильниц с акушерскими осложнениями, разработаны медикаментозные и немедикаментозные средства ее коррекции [14, 17].

Последние годы характеризовались резким возрастанием частоты гиперпластических процессов и рака молочных желез. Вероятно, это связано с прогрессирующим ростом болезней цивилизации, ассоциированных с метаболическими нарушениями (ожирением, гипертонической болезнью, гиперлипидемией, гиперинсулинемией, сахарным диабетом), экологическим неблагополучием, особенностями осуществления репродуктивной функции, психогенными нагрузками. Наибольший удельный вес среди доброкачественной патологии молочных желез составляет мастопатия или фиброзно-кистозная болезнь. Эволюция представления о мастопатии в течение более чем двух веков происходила в широком диапазоне: от признания этой патологии в качестве обязательного этапа неопластической трансформации до отрицания определения как «болезнь». В течение длительного времени мастопатия рассматривалась как предраковое состояние, что определило в Советском Союзе во второй половине прошлого века реализацию программы диспансеризации, в рамках которой проводилась работа по выявлению, лечению и наблюдению за больными с этой патологией. Однако статистические

данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости раком молочной железы. Так, в последние годы в России в структуре злокачественных новообразований у женщин частота опухолей молочных желез достигла почти 20% [1]. В настоящее время более половины случаев злокачественной патологии женской репродуктивной сферы приходится на долю рака молочной железы. Возможности первичной профилактики этого заболевания, направленной на устранение этиологических факторов, представляются в настоящее время проблематичными. Более эффективна вторичная профилактика, которая включает в себя скрининг рака молочных желез, а также диагностику и терапию предраковых и фоновых процессов. В силу этих обстоятельств изучение механизмов развития, своевременная диагностика и лечение фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) является важнейшей медико-социальной проблемой. Это обусловлено, прежде всего, тем, что ее пролиферативные формы являются факторами риска для развития рака молочной железы. Кроме этого, у части пациенток мастопатия сопровождается выраженной клинической симптоматикой (масталгией, выделениями из сосков, изменением консистенции тканей), снижающей качество их жизни. Все это приводит к психологической напряженности пациенток, проведению многочисленных обследований, повторных курсов консервативного лечения, оперативных вмешательств. Все эти обстоятельства служат причиной дезадаптации больных, находящихся в социально активном возрасте.

В Институте в течение последних лет под руководством академика РАМН з. д. н. РФ профессора Э. К. Айламазяна проведены научно-исследовательские работы, посвященные изучению факторов риска, механизмов развития, диагностике и прогнозированию мастопатии [2, 7, 9, 10, 13, 15]. Их отличает комплексный, полиметодический подход, при котором использованы самые современные морфологические (в том числе иммуногистохимические), ультразвуковые (в том числе доплерометрия с цветным доплеровским картированием кровотока) и гормональные методы исследования.

В проведенных исследованиях удалось выявить хронологические закономерности морфогенеза этого заболевания. В частности, было показано, что с увеличением возраста больных происходит нарастание морфологических изменений тканей молочной железы, заключающееся в увеличении частоты тяжелых степеней гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов, кистообразований и фиброзировании внутридольковой стромы. Так, например, у женщин

в перименопаузе наиболее неблагоприятный в прогностическом плане вариант заболевания (атипическая гиперплазия) встречается в среднем в 5 раз чаще, чем в репродуктивном возрасте.

Основой изучения факторов риска развития мастопатии послужила идея о том, что характер патологического процесса в молочных железах определяется нарушением нормального течения их роста и развития [21, 23]. Известно, что во время беременности структурно-функциональная организация тканей молочных желез претерпевает значительные изменения. Под воздействием эстрогенов, прогестерона, пролактина, соматотропного гормона, инсулина, глюкокортикоидов происходит разрастание млечных протоков, пролиферация эпителия, образование новых, наиболее дифференцированных долек III и IV типов. Причем митотическая активность эпителия наиболее выражена в первом триместре беременности, а во второй ее половине начинают преобладать процессы дифференцировки, связанные с секреторной активностью клеток. Инволюция ткани молочных желез после лактации сопровождается активацией апоптоза клеток, что может иметь протективную роль в отношении последующего развития опухолей. В ходе исследования обнаружено, что пациентки с мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами в анамнезе в 1,3 раза реже имели беременности, в 1,5 раза реже — роды; в 2 раза реже первая беременность у них завершилась родами. Причем у больных с пролиферативной формой ФКБ по сравнению с непролиферативной в 2 раза реже была частота родов, в 5 раз меньше частота двух и более родов; в 1,5 раза реже первая беременность завершилась родами. Они чаще перенесли более 3 искусственных абортов. Очевидно, что отсутствие беременности, родов и лактации у женщины приводит к преобладанию в структуре паренхимы молочных желез низкодифференцированных долек I и II типов, эпителий которых имеет наиболее высокую митотическую активность и потенциал к неопластической трансформации. Искусственный аборт же приводит к нарушению нормального хода гестационного развития тканей желез, в частности к отсутствию периода активной дифференцировки железистых элементов паренхимы.

Кроме этого, как показали наши исследования, мастопатия часто сочетается с гиперпластическими процессами в других органах репродуктивной системы (миомой матки, гиперплазией эндометрия). У больных с пролиферативной формой заболевания по сравнению с таковыми, имеющими непролиферативную, миома матки диагностируется в 2–2,5 раза чаще. У большинства больных миомой матки 35–55 лет в молочных железах

имеются гистологические признаки фиброзно-кистозных изменений. При этом наиболее часто встречаются их пролиферативные формы. Полученные данные позволили рассматривать миома матки в качестве клинического маркера пролиферативных форм фиброзно-кистозной болезни.

Патогенез ФКБ в течение многих десятилетий во всех странах являлся предметом исследований. Разрабатывались различные теории возникновения заболевания (воспалительная, неопластическая, гетеротопии, инволютивная, гормональная). С начала XX столетия многие отечественные и зарубежные исследователи указывали на большое значение гормональной функции яичников в патогенезе гиперпластических изменений в молочной железе [3, 5, 6, 19, 20, 22, 24]. Понимание механизмов влияния гормонов на молочную железу существенно менялось в различные исторические периоды, а успехи в этой области были неразрывно связаны с достижениями эндокринологии, генетики, молекулярной биологии. Исследования последнего десятилетия дополнили эти представления сведениями о функции аутокринных и паракринных факторов в этих процессах. Тем не менее клинические и экспериментальные данные о роли гуморальных факторов в патогенезе гиперпластических процессов в молочной железе остаются весьма противоречивыми. Отчасти это обусловлено тем, что описанные экспериментальные парадигмы не вполне соответствуют «событиям», происходящим в молочной железе человека. В условиях эксперимента только приблизительно моделируются обычные физиологические и патологические ситуации, развивающиеся в организме человека. Имеются известные ограничения и недостатки исследований, проводимых в условиях *in vitro*. Более того, существуют данные о том, что молочная железа, прежде всего ее эпителиальный компонент, обладает высокой видовой специфичностью реакции на введение гормонов. Кроме этого, экстраполяция данных, полученных на культуре опухолевых клеток молочной железы, не всегда является оправданной для описания течения физиологических и развития доброкачественных гиперпластических процессов в органе.

Развитие мастопатии связывалось с высокой частотой ановуляторных циклов, с наличием недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла или с избыточным содержанием или длительным воздействием отдельных гормонов и их метаболитов. Наибольшее число работ посвящено выявлению роли эстрогенов в развитии заболеваний молочных желез. В исследованиях, проведенных в Институте, доказана патогене-

тическая связь овариальной недостаточности и развития фиброзно-кистозной болезни. В частности, было показано, что у 2/3 больных пролиферативной формой ФКБ, независимо от их возраста, имеются признаки ановуляции или недостаточности желтого тела. Развитие заболевания происходит на фоне относительного преобладания эстрадиола (Э), недостатка прогестерона (П), и, следовательно, высокой величины отношения их содержания в крови (Э/П). Наиболее низкая концентрация в крови прогестерона и высокая величина отношения Э/П были характерны для пациенток, имеющих выраженную степень пролиферации эпителия по сравнению с умеренной (концентрация прогестерона $8,31 \pm 2,07$ и $65,63 \pm 15,09$ нмоль/л; Э/П $65,63 \pm 15,09$ и $31,15 \pm 3,45$ соответственно). Полученные результаты позволили считать, что в основе развития пролиферативных форм заболевания лежит патофизиологический механизм, заключающийся в избыточном влиянии эстрогенов на ткани молочной железы без достаточного воздействия гормона желтого тела.

На основании иммуногистохимических исследований доказано, что у больных с пролиферативными формами заболевания в тканях молочной железы формируются очаговые пролифераты, характеризующиеся избыточным содержанием в клетках эстрогеновых рецепторов и повышенной их митотической активностью. Причем наиболее значимо усиление экспрессии эстрогеновых рецепторов и увеличение количества очагов с усиленной митотической активностью клеток происходило при атипическом варианте гиперплазии [10].

Важным аспектом исследования явилось доказательство наличия нарушения регуляции апоптоза эпителиальных клеток при пролиферативных формах мастопатии, заключающегося в ослаблении антиапоптозного механизма в эпителии, что может иметь адаптационный характер в ответ на усиление митотической активности клеток. Так, в частности, при пролиферативной форме заболевания (без атипии) содержание в эпителии антиапоптозного протеина Mcl-1 было в 7 раз ниже, чем при непролиферативном его варианте. При атипической гиперплазии эпителия увеличивается количество очагов со сниженной антиапоптозной активностью клеток [7, 10].

Известно, что функциональное состояние тканей молочных желез в значительной степени определяет особенности их сосудистой системы, интенсивность кровообращения. Так, при пролиферативных формах мастопатии, наряду с увеличением в паренхиме молочной железы числа артериальных сосудов, наблюдалось усиление

экспрессии эндотелиального трансмембранного гликопротеида (фактора CD 31 или молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, PECAM-1), который считается ранним и чувствительным маркером опухоль-ассоциированного ангиогенеза. Относительная площадь CD 31-позитивных клеток при непролиферативной ($0,08 \pm 0,07$) и пролиферативной без атипии ($0,13 \pm 0,05$) формах ФКБ была ниже таковой при атипической гиперплазии ($0,68 \pm 0,28$). При этом имелась прямая взаимосвязь между содержанием CD 31 и факторов пролиферации (PCNA, Ki-67), степенью пролиферации эпителия, наличием его криброзных пролифератов.

С помощью ультразвукового и доплерометрического исследования выявлен ряд физиологических особенностей тканей молочных желез у женщин разного возраста. Выявлены циклические изменения толщины паренхимы молочных желез, интенсивности ее кровообращения в течение менструального цикла и зависимость этих параметров от гормонаемии [8, 12, 18]. Результаты этих работ создали основы для неинвазивной диагностики гиперпластического процесса в молочной железе. Так, доказано увеличение толщины паренхимы молочных желез у больных фиброзно-кистозной болезнью во всех возрастных группах по сравнению со здоровыми женщинами (в 1,5–2,0 раза). При этом показано, что для дифференциальной диагностики пролиферативной и непролиферативной форм фиброзно-кистозных изменений имеет диагностическое значение не выраженность паренхимы, а низкие величины доплерометрических показателей сопротивления кровотоку в ее артериях.

Полученные данные о факторах риска, механизмах развития заболевания позволили существенно дополнить используемые в настоящее время методики для диагностики фиброзно-кистозной болезни высокоинформативными, неинвазивными биометрическими и функциональными показателями состояния паренхимы молочных желез в разные фазы менструального цикла. Для определения вероятности развития пролиферативных форм мастопатии предложен комплекс клинико-анамнестических данных, результатов гормонального исследования, ультразвуковых и доплерометрических показателей. Выявленные механизмы развития мастопатии позволяют формировать основные направления лекарственной терапии этого заболевания, в том числе патогенетического применения ряда гормональных препаратов (низкодозированных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, прогестерона и его производных, антиэстрогенов).

Таким образом, в течение последних лет в нашем Институте начало формироваться новое направление — функциональная маммология, рассматривающая любые аспекты физиологии и патологии молочных желез как неотъемлемую часть изменений, происходящих в репродуктивной системе женщины.

Литература

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. — 2006. — № 1. — С. 9–13.
2. Байлюк Е. Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб, 2002.
3. Брускин Я. М. Дисгормональные заболевания молочной железы и их лечение. — М.: Медгиз, 1962. — 240 с.
4. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство / Айламазян Э. К. [и др.]; ред. Айламазян Э. К. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 447 с.
5. Головин Д. И. Дисгормональные гиперплазии молочных желез. — Л.: Медицина, 1969. — 111 с.
6. Журавлева Т. Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1966. — 31 с.
7. Коган И. Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, диагностика, прогнозирование течения): автореф. дис.... д-ра. мед. наук. — СПб., 2008.
8. Коган И. Ю. Диагностика и лечение диффузной мастопатии // Signatura. — 2007. — № 2. — С. 56–61.
9. Коган И. Ю. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 402.
10. Коган И. Ю. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза в эпителии молочной железы при ее фиброзно-кистозных изменениях // Молекулярная медицина. — 2008. — № 1. — С. 22–27.
11. Коган И. Ю. Применение импульсной и энергетической доплерометрии кровотока в диагностике заболеваний молочной железы // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 2. — С. 21–26.
12. Коган И. Ю. Ультразвуковые и доплерометрические характеристики молочной железы у здоровых женщин // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2007. — Вып. 2. — С. 31–37.
13. Коган И. Ю., Тарасова М. А., Мясникова М. О. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 51 с.
14. Кучеренко М. А. Медикаментозная и немедикаментозная коррекция гипогалактии у женщин в послеродовом периоде: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 1999.
15. Морфо-функциональные закономерности формирования молочных желез на различных этапах онтогене-

- за / Айламазян Э. К. [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — № 2. — С. 31–37.
16. *Нейштадт Э. Л., Воробьева О. А.* Патология молочной железы. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
 17. *Талалаева Н. Е.* Механизмы формирования рефлексов выведения молока у родильниц: автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2001.
 18. *Трофимова Т. Н., Солнцева И. А.* Количественная эхография в диагностике диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1999. — № 4. — С. 17–20.
 19. *Чумаченко П. А., Хмельницкий О. К., Шлыков И. П.* Молочная железа и эндокринный гомеостаз. — Воронеж, 1987. — 128 с.
 20. Эндокринная система и рак молочной железы: пер. с англ. / Ред. Столл Б. А. — М.: Медицина, 1984. — 312 с.
 21. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003 / Smith R. A. [et al.] // C. A. Cancer J. Clin. — 2003. — Vol. 53, N3. — P. 141–169.
 22. Hormones and breast cancer // Hum. Reprod. Update. — 2004. — Vol. 10, N4. — P. 281–293.
 23. *Hughes L. E., Mansel R. E., Webster D. J. T.* Aberrations of normal development and involution (ANDI): A new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders // Lancet. — 1987. — Vol. 2 (8571). — P. 1316–1319.
 24. *Vorherr H.* Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 154. — P. 161–179.

MASTOPATHY: NEW APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND PATHOGENETIC THERAPY

Kogan I. Yu.

■ **Summary:** The article presents results of studying the mechanisms of mastopathy development, diagnostic approaches and principles of pathogenetic treatment of fibrous-cystic disease of mammary gland carried out in the Institute of Obstetrics and Gynecology named after D. O. Ott, North-west branch of the RAMS.

■ **Key words:** breast disease; fibrocystic breast disease; breast neoplasm; doppler; immunohistochemistry.

■ Адреса авторов для переписки

Коган Игорь Юрьевич —

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отделение физиологии и патологии новорожденных.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Kogan Igor' Yurievich —

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, department of Physiology and Pathology of neonatal.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru