

© Э. Н. Попов, И. Ю. Коган,
Е. Н. Байлюк

СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН

ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ

УДК: 618.19–006:[618.14–006.36+618.145–007.415+618.145–007.61]

■ Цель исследования заключалась в изучении особенностей клиники ФКБ у пациенток с гиперпластическими процессами матки, значимости нарушений про- и антиоксидантных систем организма в развитии ее пролиферативных форм. Основная группа — пациентки с ФКБ и сочетанными гиперпластическими процессами матки (СГПМ) одновременное выявление у пациентки миомы матки, аденомиоза и простой типичной гиперплазии эндометрия группа сравнения пациентки с ФКБ и изолированной миомой матки, контрольная группа пациентки с ФКБ при отсутствии патологии эндо- и миометрия. Полученные данные: у пациенток с СГПМ ФКБ встречается с более высокой частотой, клинические проявления ФКБ в виде масталгии у женщин с СГПМ встречаются достоверно чаще и носят более выраженный характер. Относительный 5 летний риск развития рака молочной железы рассчитанный по модели Гейла у женщин с СГПМ выше чем у женщин с изолированной миомой матки и пациенток не имеющих заболеваний эндо- и миометрия, что также подтверждается более частым выявлением у них пролиферативных форм ФКБ. Развитие ФКБ и гиперпластических процессов матки сопровождается выраженными однотипными расстройствами всех уровней антиоксидантной защиты, что, возможно, свидетельствует об общих патогенетических механизмах пролиферации. При ФКБ в сочетании с СГПМ механизмы антиоксидантной защиты даже в условиях интенсификации АРА и ОАА оказываются несостоятельными в большей степени.

■ **Ключевые слова:** фиброзно-кистозная болезнь молочной железы; сочетанные гиперпластические процессы матки; антиоксидантная защита.

Характерной особенностью последних лет является резкое возрастание частоты заболеваний молочных желез у женщин различного возраста и повышение интереса к решению этой проблемы. Сегодня фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) встречается в популяции у 20–30% женщин и в два раза чаще среди гинекологических больных [2; 4; 8]. Несмотря на отсутствие четких доказательств отношения ФКБ к облигатному предраку, относительный риск развития рака молочной железы находится в прямой зависимости от выраженности пролиферации эпителия молочной железы [2; 7]. Так, при непролиферативной форме мастопатии риск развития РМЖ превышает популяционный в 1,27 раза, тогда как при мастопатии с умеренной пролиферацией — в 1,88 раза, а при атипической форме пролиферации — в 4,2 раза [4; 8; 7]. Многие аспекты патогенеза данного заболевания до настоящего времени остаются неизученными, однако синхронное развитие ФКБ с другими гормонально зависимыми гиперпластическими процессами в органах репродуктивной системы и прежде всего матки, указывает на общность механизмов пролиферации. Результаты многочисленных исследований позволяют предполагать, что ведущим фактором в развитии ФКБ, как и гиперпластических процессов матки, являются прогестерондефицитные состояния, изменения рецепции в органах мишенях, дисбаланс между активностью пролиферации и апоптоза [3; 5; 6]. При этом реализация указанных факторов на тканевом уровне происходит с нарушением биохимического равновесия между процессами образования и инактивации активных форм кислорода — реакций оксидативного стресса. Активные формы кислорода, образующиеся в процессе СРО, повреждают нити ДНК и приводят к формированию измененного клона клеток способных к патологической пролиферации [3; 5; 6]. Антиоксидантная защита клетки, представленная ферментами: семейством супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазой (ГП), каталазой, низкомолекулярными антиоксидантами первичной защиты — глутатионом, аскорбиновой кислотой, таурином и другими «ловушками» свободных радикалов оказывается несостоятельной [1; 3].

Оптимизация подходов к прогнозированию, диагностике и лечению ФКБ в сочетании с гиперпластическими процессами матки связана с поиском общих метаболических реакций универсальных для развития различных деструктивных и гиперпластических процессов в тканях и возможности влияния на них. К числу таких универсальных процессов, определяющих патогенез пролиферации на тканевом уровне, относятся реакции свободнорадикального окисления (СРО).

Цель исследования

Изучение особенностей клиники ФКБ у пациенток с гиперпластическими процессами матки, значимости наруше-

ний про- и антиоксидантных систем организма в развитии ее пролиферативных форм.

Материалы и методы

Для формирования основной группы и группы сравнения были обследованы 285 пациенток с гиперпластическими процессами матки. Из них 180 пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами матки (СГПМ): одновременное выявление у пациентки миомы матки, аденомиоза и простой типичной гиперплазии эндометрия и 105 пациенток с изолированной миомой матки. Среди обследованных 180 пациенток с СГПМ признаки ФКБ были обнаружены у 54 (30%) — они составили основную группу, а 25 (24%) пациенток из 105 с изолированной миомой матки и ФКБ вошли в группу сравнения. Группа контроля — 20 женщин с ФКБ при отсутствии патологии эндо- и миометрия.

Критерии включения в основную группу: ФКБ, возраст 30–45 лет, выполненная гистерэктомия, гистологическое подтверждение сочетания заболеваний: миома матки, простая типичная гиперплазия эндометрия и аденомиоз, индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² (нормальная масса).

Критерии включения в группу сравнения: ФКБ, возраст 30–45 лет, выполненная миомэктомия, гистологически подтвержденный диагноз миомы матки, отсутствие гиперпластических процессов эндометрия по данным гистологического исследования, отсутствие клинических и ультразвуковых признаков аденомиоза, индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² (нормальная масса).

Критерии исключения для основной и группы сравнения: подозрение или подтвержденный злокачественный процесс любой локализации, острый воспалительный процесс любой локализации, беременность, гормональная терапия в предшествующие обследованию 6 месяцев, тяжелая соматическая патология.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 30–45 лет, отсутствие клинических и ультразвуковых признаков гиперпластических процессов эндо- и миометрия, отсутствие хронической экстрагенитальной патологии.

Для объективной оценки интенсивности масталгии пациентки использовали визуально-аналоговую шкалу, представляющую собой линию длиной 10 см. Размещение отметки соответствующей выраженности болевого синдрома на расстоянии до 5 см — соответствовало умеренной боли, далее 5 см — сильной.

Комплексное обследование молочных желез во всех группах включало в себя: оценку 5-летнего риска развития рака молочной железы по модели Гейла. Модель Гейла, разработанная по результатам

Breast Cancer Detection Project в 1989 году, учитывает текущий возраст пациентки, возраст менархе и возраст рождения первого ребенка, число биопсий молочной железы, наличие либо отсутствие атипической гиперплазии при гистологическом исследовании, число больных РМЖ родственников первой степени родства. Был рассчитан коэффициент Гейла на 5 лет и на всю жизнь с помощью специализированной компьютерной программы «Gail Model Risk Assessment Tool». В качестве контрольных использовались значения коэффициента риска, рассчитанного по модели Гейла для женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы и для условно здоровых женщин.

Всем обследованным проводилась операционная биопсия молочной железы. Результаты морфологического исследования биоптатов оценивались согласно рекомендации гистологической классификации опухолей молочных желез (ВОЗ, 2003). Выделяли непролиферативную, пролиферативную (без атипии клеток), пролиферативную (с клеточной атипией) формы ФКБ.

Комплексная оценка состояния про- и антиоксидантной системы в сыворотке крови оценивалась по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион пероксидазы (ГП), общей антиокислительной активности (ОАА) и антирадикальной активности (АРА), также в сыворотке крови определялся интегральный показатель перекисного окисления липидов (ПОЛ) и содержание малонового диальдегида (МДА). Активность СОД определялась с применением системы, обеспечивающей восстановление нитросинего тетразолия, уровень активности ГП — в реакции с гидроперекисью третичного бутила, ОАА исследовалась хемилуминометрическим методом, АРА измерялась с использованием стабильного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила. Интегральный показатель ПОЛ определялся хемилуминометрическим методом, МДА в реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Математическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XP, статистическую достоверность полученных результатов определяли по критерию Стьюдента.

Результаты обследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $41,64 \pm 3,27$ лет, группы сравнения $38,3 \pm 7,143$, контрольной группы $39,8 \pm 5,3$ лет. У всех пациенток основной и контрольной групп были в анамнезе беременности закончившиеся родами, при этом у каждой пятой женщины в основной группе — двое родов. В группе сравнения 12 женщин с реализованной репродуктивной функцией, 7 женщин с первичным и 6 с вторичным бесплодием. Из гинекологических

заболеваний наиболее часто встречались: хронический сальпингоофорит вне обострения — в основной группе 19 случаев и 7 в группе сравнения, фоновые заболевания шейки матки 12 в основной группе и 7 в группе сравнения. В основной группе заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический гастродуоденит вне обострения) отмечены у 17 женщин, в группе сравнения у 6, в контрольной группе у 3 пациенток.

В основной группе преобладающими клиническими проявлениями СПГМ были обильные и длительные менструации — у 42 женщин (78%), болевой синдром — у 14 (26%), ациклические кровотечения — у 7 (13%). У каждой пятой пациентки основной группы отмечена железодефицитная анемия, уровень гемоглобина в среднем составил $90,4 \pm 6,7$ г/л. Более чем в половине случаев в группе сравнения отмечено бессимптомное течение, при этом показанием к лечению явилось планирование беременности. Среди клинических проявлений миомы матки в этой группе отмечены: длительные и обильные менструации у 10 (40%), болевой синдром у 3 (12%) женщин, ациклические кровотечения

у 1 (4%). Железодефицитная анемия была у 7 (28%) пациенток группы сравнения, уровень гемоглобина в среднем составил $85,3 \pm 7,2$ г/л.

Клиническими проявлениями ФКБ в большинстве случаев была масталгия различной степени выраженности, выделения из сосков ни в одном случае не были зафиксированы. При этом в основной группе женщин только треть пациенток с ФКБ не отметили болевых ощущений, в то время как в группе сравнения и в контрольной группе таких было больше половины. При оценке интенсивности масталгии оказалось, что в основной группе достоверно чаще чем в контрольной группе встречались пациентки с выраженной масталгией, в то время как уровень болевого синдрома в группе сравнения не отличался от контрольной группы. Полученные данные приведены в таблице 1.

Результаты оценки относительного риска развития рака молочной железы представлены в таблице 2.

В основной группе среднее значение коэффициента Гейла на 5 лет было достоверно выше аналогичного показателя в группе сравнения, контрольной группе и группе условно здоровых

Таблица 1

Интенсивность масталгии у пациенток с ФКБ

Масталгия	Основная группа ($M \pm m$)% n=54	Группа сравнения ($M \pm m$)% n=25	Контрольная группа ($M \pm m$)% n=20	P
№ п/п	I	II	III	
Отсутствует	$33,3 \pm 6,4^*$ 18	$52,0 \pm 10,0$ 13	$60,0 \pm 11,0^*$ 12	I–III < 0,05
До 5 баллов	$44,4 \pm 6,8$ 24	$40,0 \pm 9,8$ 10	$35,0 \pm 10,7$ 7	
5 и более баллов	$22,2 \pm 5,7^*$ 12	$8,0 \pm 5,4$ 2	$5,0 \pm 4,9^*$ 1	I–III < 0,05

Таблица 2

Показатели относительного риска развития рака молочной железы у пациенток с ФКБ по модели Гейла

Наблюдаемые группы	№ п/п	Коэффициент Гейла	
		На 5 лет (M±m)	На всю жизнь (M±m)
Основная группа n=54	I	1,7±0,16	6,2±0,52
Группа сравнения n=25	II	1,3±0,09	6,1±0,36
Контрольная группа n=20	III	1,2±0,17	5,4±0,43
Условно здоровые женщины	IV	1,0±0,18*	5,87±0,24*
Больные раком молочной железы	V	1,93±0,17*	6,32±0,32*
P		I–II<0,05 I–III<0,05 I–IV<0,01 II–V<0,01 III–V<0,01 IV–V<0,01	
* — данные Байлюк Е. Н. и соавт., 2006 год [2]			

женщин и не имело достоверных различий с показателями больных раком молочной железы. В то же время, средние значения коэффициента Гейла, определенные для пациенток группы сравнения и контрольной группы достоверно отличались от показателей женщин больных раком молочной железы, однако практически не различались между собой и не имели достоверных различий с показателями, рассчитанными для здоровых женщин. Достоверных различий между показателями относительного риска, рассчитанными на всю предстоящую жизнь по критериям модели Гейла в сравниваемых группах не было обнаружено.

Результаты гистологического исследования биоптатов молочной железы представлены в таблице 3.

Согласно полученным данным частота встречаемости пролиферативной формы ФКБ достоверно выше у женщин с сочетанными гиперпластическими процессами матки (основная группа) в сравнении с группой больных миомой матки и контрольной группой.

Данные о состоянии и активности про- и антиоксидантной систем в сыворотке крови приведены в таблице 4.

В сыворотке крови пациентов основной группы выявлены статистически значимые различия состояния и результативности работы механизмов про- и антиоксидантной защиты. Как видно из данных, представленных в таблице 4, в сыворотке крови пациенток с СГПМ и ФКБ был

статистически достоверно повышен уровень интегрального показателя ПОЛ в сравнении с пациентками группы сравнения и контрольной группы, что свидетельствует о имеющемся выраженном системном нарушении механизмов инактивации свободных радикалов. Подтверждением служит статистически достоверное повышение содержания в сыворотке крови пациентов основной группы МДА — конечного продукта ПОЛ жирных кислот с тремя и более двойными связями, относимого к основным индикаторам свободнорадикальной деструкции липидов. Статистически достоверное снижение интегральных показателей АРА и ОАА в основной группе в сравнении с пациентами с ФКБ и миомой матки и группой контроля, подтверждает системный характер нарушений. При этом у пациенток с ФКБ и СГПМ отмечено статистически значимое снижение активности ферментативного звена антиоксидантной системы (СОД и ГП) в сравнении с пациентами с ФКБ и миомой матки и пациентами с ФКБ.

Заключение

Таким образом, у женщин с сочетанными гиперпластическими процессами матки ФКБ встречается с более высокой частотой в сравнении с пациентами с изолированной миомой матки — 30 и 24% соответственно. При этом клинические проявления ФКБ в виде масталгии у женщин с СГПМ встречаются достоверно чаще и носят более выраженный характер. Относительный 5-летний риск развития рака

Таблица 3

Частота встречаемости пролиферативной и неопролиферативной форм фиброзно-кистозной болезни в обследуемых группах

Форма ФКБ	№ п/п	Пролиферативная форма	Непролиферативная форма
Основная группа ($M \pm m$), $n=54$	I	$53,7 \pm 5,0$ $n=29$	$46,3 \pm 5,0$ $n=25$
Группа сравнения ($M \pm m$), $n=25$	II	$36 \pm 4,8$ $n=9$	$64 \pm 4,8$ $n=16$
Контрольная группа ($M \pm m$), $n=20$	III	$30 \pm 4,6$ $n=6$	$70 \pm 4,6$ $n=14$
P		I-II < 0,01 I-III < 0,01	I-II < 0,01 I-III < 0,01

* — различия статистически значимы в сравниваемых группах — первой и контрольной ($p < 0,05$), ** — различия статистически значимы в сравниваемых группах — второй и контрольной ($p < 0,05$)

Таблица 4

Показатели антиоксидантной системы в сыворотке крови женщин с ФКБ

	№ пп	АРА (мкМ) $M \pm m$	ОАА (Отн. е.) $M \pm m$	ПОЛ (Отн. ед./мг белка) $M \pm m$	СОД (у.е./мг белка) $M \pm m$	ГП (мGSH мин/ мг белка) $M \pm m$	МДА (мкмоль/л) $M \pm m$
Основная группа, $n=54$	I	$9,12 \pm 0,69$	$0,47 \pm 0,06$	$5,70 \pm 0,27$	$0,46 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$10,23 \pm 0,53$
Группа сравнения, $n=25$	II	$10,12 \pm 0,44$	$0,73 \pm 0,11$	$4,98 \pm 0,22$	$0,59 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$8,74 \pm 0,49$
Контрольная группа, $n=20$	III	$11,36 \pm 0,38$	$0,89 \pm 0,19$	$4,87 \pm 0,32$	$0,51 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,01$	$7,08 \pm 0,41$
P		I-II < 0,05 I-III < 0,01	I-II < 0,05 I-III < 0,01	I-II < 0,05 I-III < 0,05	I-II < 0,01	I-II < 0,05	I-II < 0,05 I-III < 0,01

молочной железы рассчитанный по модели Гейла у женщин с СГПМ выше чем у женщин с изолированной миомой матки и пациенток не имеющих заболеваний эндо- и миометрия, что также подтверждается более частым выявлением у них пролиферативных форм ФКБ.

Развитие ФКБ и гиперпластических процессов матки сопровождается выраженными однотипными расстройствами всех уровней антиоксидантной защиты, что, возможно, свидетельствует об общих патогенетических механизмах пролиферации. При ФКБ в сочетании с СГПМ механизмы антиоксидантной защиты даже в условиях интенсификации АРА и ОАА оказываются несостоятельными в большей степени, что диктует необходимость использования в комплексной терапии ФКБ препаратов обладающих антиоксидантной активностью особенно в случаях сочетания с СГПМ.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
2. Зависимость состояния молочной железы у больных миомой матки от объема оперативного вмешательства на придатках / Байлюк Е. Н. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней — 2006. — Том 55, N 1. — С. 8–11.
3. Зыбина Н. Н. Проблемы и перспективы исследования процессов свободнорадикального окисления в клинической практике // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. Обзорная информация. — 2001. — вып. 7. — С. 24–59.
4. Нейштадт Э. Л., Воробьева О. А. Патология молочной железы. — СПб.: Фолиант, 2003.
5. Benign breast disease and the risk of breast cancer / Hartmann L. C. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 229–237.
6. Fujii J., Iuchi Y., Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2005. — 3. — P. 43.
7. Rosselli M., Keller P. J., Dubey R. K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction // Hum. Reprod. Update. — 1998. — Vol. 4, N 1. — P. 3–24.
8. Vorher H. Fibrocystic breast disease pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management // Am. J. Obstet. Gyn. — 1986. — Vol. 154. — P. 161–179.

Статья представлена В. Ф. Беженарем,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

FEATURES OF FIBROCYSTIC BREAST DISEASE IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE UTERUS

Popov E. N., Kogan I. U., Bayliuk E. N.

■ Summary: The purpose of the study was to examine the characteristics of clinical presentation of fibrocystic breast disease in patients with hyperplastic processes of the uterus, the role of pro- and antioxidant systems' violations in the development of its proliferative forms. The main group — patients with fibrocystic breast disease and combined hyperplastic processes of the uterus (CHPU) — the simultaneous detection of uterine fibroids, adenomyosis and common typical endometrial hyperplasia, the comparison group — patients with fibrocystic breast disease and isolated uterine myoma, a control group — patients with fibrocystic breast disease in the absence of pathology of endo- and myometrium. The results: fibrocystic breast disease occurs at a higher frequency in patients with CHPU and such clinical symptoms of fibrocystic breast disease as mastalgia occurs significantly more often and is more intensive in women with CHPU. The relative 5-year risk of developing of breast cancer calculated by Gale model in women with CHPU is higher than in women with isolated uterine myoma and patients without pathology of endo- and myometrium, this fact is also confirmed by the more frequent detection of proliferative forms of fibrocystic breast disease in this group of patients. The fibrocystic breast disease and hyperplastic processes of the uterus are accompanied by severe disturbances at all levels of antioxidant protection in the similar way, this may indicate to the general pathogenetic mechanisms of cell proliferation. When fibrocystic breast disease accompanies CHPU antioxidant protection mechanisms are much more failed even in condition of the intensification of total antioxidant and antiradical activities.

■ Key words: fibrocystic disease of the breast; combined hyperplastic processes of the uterus; antioxidant protection.

■ Адреса авторов для переписки

Коган Игорь Юрьевич — д. м. н., ученый секретарь. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Попов Эдуард Николаевич — к. м. н. доцент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

E-mail: edwardpopov@mail.ru.

Байлюк Евгений Николаевич — к. м. н., врач отделение оперативной гинекологии ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Kogan Igor Yurevich — MD, PhD, specialist, scientific secretary.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Popov Edvard Nikolaevich — PhD, assistant department of obstetrician and gynecology, St. Petersburg State Medical University named after Pavlov I.P. 197022, Sankt-Peterburg, st. Leo Tolstoy, 6 / 8.

E-mail: edwardpopov@mail.ru.

Bayliuk Evgeny N. — doctor branch of operative gynecology D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.