

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е.В. ЭльАкад¹, Л.С. Сотникова¹, Е.В. Удут², Р.Ф. Насырова³, И.А. Степанов⁴, О.С. Тонких¹, Ю.В. Оккель¹,
Л.Н. Федосова¹, Ц.Н. Гаглыева¹, О.С. Драничникова¹

¹ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск

²НИИ фармакологии СО РАМН, Томск

³НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск

⁴Департамент здравоохранения Томской области

E-mail: elena_elakad@mail.ru

STATE OF HORMONAL STATUS TO THE BENIGN MAMMARY DYSPLASIA

E.V. ElAkad¹, L.S. Sotnikova¹, E.V. Uдут², R.F. Nasyrova³, I.A. Stepanov⁴, O.S. Tonkikh¹, Yu.V. Okkel¹,
L.N. Fedosova¹, Ts.N. Gagloyeva¹, O.S. Dranichnikova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Institute of Pharmacology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

³Institute of Mental Health of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

⁴Department of Health of Tomsk Region

Проведена сравнительная оценка функциональных взаимоотношений гипофизарно-яичниковой, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковых систем, а также комплексная оценка показателей 2-ОНЕ/16-альфа-ОНЕ1 у пациенток с различными формами мастопатии. Выявлены существенные изменения гормональных показателей при дисплазии молочных желез. Впервые установлено наличие взаимосвязи уровней гидроксиметаболитов эстрогенов в моче и их соотношения в зависимости от формы диффузной дистормональной дисплазии молочных желез.

Ключевые слова: гормональная регуляция, фиброзно-кистозная мастопатия, метаболиты эстрогенов.

Our team conducted complex and comparative evaluation of the functional relationship of pituitary-ovarian, pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems, as well as integrated assessment of indicators 2-ONE/16-alfa-ONE1 among patients with various forms in dysplasia of the mammary glands. We registered significant changes in hormonal parameters. For the first time we discovered the relationship of levels of hydroxyestrogens in urine and their ratio depending on the shape of the diffuse dishormonal dysplasia of mammary glands.

Key words: hormonal regulation, fibro-cystic mastopathy, metabolites of estrogen.

Высокая актуальность изучения заболеваний молочных желез обусловлена высокой частотой (30–70% случаев) встречаемости в популяции доброкачественных заболеваний молочных желез [1, 2] и неуклонным ростом данной патологии. На современном этапе мастопатия рассматривается как доброкачественная дисплазия молочных желез (N60, МКБ-10), которая представляет собой группу диффузных гиперпластических процессов в молочной железе на фоне нейрогуморальных нарушений [3–7]. Рак молочной железы встречается в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез, поэтому мастопатия молочных желез представляет огромный интерес для врачей как возможный фон возникновения рака молочных желез [8]. Данные различных исследований свидетельствуют о том, что в развитии мастопатии решающая роль отводится прогестерондефицитным состояниям, нарушениям функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения [9]. Нарушение этого соотношения приводит вначале к развитию функциональных нарушений, а в дальнейшем и к морфологическим изме-

нениям. Согласно современным представлениям, основным фактором, стимулирующим клетки эстрогензависимых органов и тканей к патологическому росту, является не сам уровень основного женского полового гормона эстрадиола (определенный в биологических жидкостях), а нарушение баланса его метаболитов – эстрогенов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации [10].

Цель исследования: проведение сравнительной оценки состояния гормонального статуса и метаболизма эстрогенов у пациенток с различными формами дистормональной дисплазии молочных желез и показателей.

Материал и методы

Объектом исследования явились 80 женщин репродуктивного возраста, обследованных в рамках Межведомственной научно-практической программы “Здоровье женщины”. Основную группу составили 60 пациенток с верифицированным диагнозом: доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ). Контрольную группу

составили 20 практически здоровых женщин в возрасте 19–45 лет без соматической и гинекологической патологии. Критериями отбора в основную группу были:

- наличие на момент обследования мастопатии;
- возраст от 19 до 45 лет;
- сохраненная репродуктивная функция;
- отсутствие узловых форм мастопатии молочных желез;
- отсутствие нейроэндокринных заболеваний.

Средний возраст обследованных пациенток первой группы составил $30,4 \pm 0,3$ года, контрольной группы – $31,8 \pm 0,5$ лет.

Всем пациенткам основной и контрольной групп было выполнено комплексное обследование молочных желез, включающее в себя осмотр и пальпацию, ультразвуковое сканирование и доплерографию. В раннюю фолликулиновую фазу определяли базальные уровни циркулирующих гормонов: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин (ПЛ), эстрадиол (Е2), прогестерон, тестостерон, дегидроандростендиол (ДГАС), 17-гидроксипрогестерон, адренокортико-тропный гормон (АКТГ), кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ) иммуноферментным, радиоиммунным методами или электрохемилюминесцентным анализом соответственно на автоматическом анализаторе Elecsys с использованием стандартных наборов фирмы Hoffman La Rosh (Франция). Количественное определение соотношения 2-гидроксистерон/16-альфа-гидроксистерон метаболитов эстрогена в моче определяли с помощью тест-системы ESTRAMET2/16α – конкурентного метода твердофазного иммуноферментного анализа (BCM Diagnostic, LLC, США).

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей. Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскела–Уоллиса) и методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна–Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациенток первой группы составил $30,4 \pm 0,3$ года, контрольной группы – $31,8 \pm 0,5$ лет. Наиболее распространенным вариантом дисгормональной дисплазии молочной железы была мастопатия с преобладанием железистого компонента, установленная у 28 пациенток. Средний возраст в этой группе составил $27,2 \pm 0,2$ года. У 20 пациенток была диагностирована мастопатия с преобладанием кистозного компонента, средний возраст был $37,1 \pm 0,4$ года. У 12 боль-

ных была выявлена мастопатия с фиброзным компонентом, средний возраст – $40,5 \pm 0,3$ года.

Более детальный анализ состояния гормональной регуляции при дисгормональной дисплазии молочной железы позволил выявить следующее: у всех обследованных пациенток основной группы концентрация ЛГ в плазме крови была выше, чем в контрольной группе и составила $7,4$ ($7,05–7,7$) мЕд/л; в контроле – $5,1$ ($5,0–5,2$) мЕд/л, $p < 0,01$. Диапазон уровня пролактина в сыворотке крови у женщин контрольной группы составил 435 ($430–440$) мЕд/л. Наибольший показатель пролактина был при мастопатии с железистым компонентом – 736 ($680–780$) мЕд/л; 729 ($620–810$) мЕд/л – при мастопатии с кистозным компонентом. Уровень пролактина при мастопатии с фиброзным компонентом составил $631,5$ ($420–726$) мЕд/л, что отличается от показателей контрольной группы, но остается в пределах нормы. У женщин основной группы средние показатели уровня пролактина были достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. Высокая частота встречаемости эндокринных заболеваний (субклинический гипотиреоз) в структуре экстрагенитальной патологии у женщин основной группы в определенной степени объясняет повышение уровня пролактина. Концентрация ТТГ у больных с дисгормональной дисплазией молочных желез была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у сверстниц контрольной группы и в среднем составила $3,2$ ($3,1–3,2$) мЕд/л, в контроле – $2,15 \pm 0,12$ ($2,0–2,2$) мЕд/л. Базальный уровень ФСГ, прогестерона, тестостерона и дегидроандростендиола у женщин обследуемой группы находится в пределах нормы и не имеет достоверно значимых отличий от средних нормальных значений здоровых женщин соответствующего им возраста. У больных с дисплазией молочных желез определялись разные уровни эстрадиола: повышенный – при мастопатии с преобладанием кистозного компонента, в пределах нормальных показателей – при мастопатии с железистым компонентом, но выше показателей контрольной группы. При мастопатии с фиброзным компонентом значения эстрадиола были снижены. Среднее значение 17-гидроксипрогестерона при мастопатии было $4,4$ ($4,40–4,7$) нмоль/л, что достоверно ($p < 0,01$) выше соответствующего значения в контрольной группе – $2,4$ ($2,3–2,5$) нмоль/л. Наибольшее повышение 17-гидроксипрогестерона отмечалось при мастопатии с кистозным компонентом – $4,4$ ($2,9–6,8$) нмоль/л и железистым компонентом – $4,1$ ($2,8–6,9$) нмоль/л. Разница в показателях АКТГ и кортизола у пациенток с дисгормональной дисплазией молочной железы при различных формах была значительно выше по сравнению с группой контроля. Показатель секс-стероидсвязывающего глобулина при мастопатии 77 ($71–86$) нмоль/л оказался достоверно ($p < 0,01$) ниже аналогичного показателя в группе контроля – $105,5$ ($93–113$) нмоль/л. При снижении концентрации этого глобулина доля свободно циркулирующих в крови гормонов увеличивается, а это усиливает эффект на “органы мишени” при нормальных концентрациях гормона.

При изучении уровней и коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов при дисплазии молочной железы выявлено, что средние значения показателя ме-

Таблица

Средний уровень (нг/мл) и коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов у пациенток с доброкачественной дисплазией молочных желез (M±m)

Вариант доброкачественной дисплазии молочных желез	Метаболиты эстрогенов (нг/мл)		Коэффициент соотношения 2-ОНЕ1/16αОНЕ1
	2-ОНЕ1	16αОНЕ1	
С преобладанием железистого компонента (n=28)	8,60±0,75*	5,18±0,45*	1,66*
С преобладанием кистозного компонента (n=20)	8,45±0,80*	6,76±0,50*	1,25*
С преобладанием фиброзного компонента (n=12)	7,65±0,50*	7,66±0,25*	1,05*
Контрольная группа (n=20)	9,92±1,20	3,84±0,50	2,58

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля.

таболита с “агрессивными” свойствами – 16α гидроксистерона достоверно ($p < 0,01$) повышаются с изменением клинического варианта мастопатии. Уровень слабого эстрогенного агониста 2-гидроксистерона при мастопатии с преобладанием железистого и кистозного компонента был снижен по сравнению с показателями контрольной группы. Больше всего этот показатель снижался при мастопатии с преобладанием фиброзного компонента (табл.).

Соотношение слабого эстрогенного агониста 2-гидроксистерона и “агрессивного” метаболита 16α-гидроксистерона изменено в сторону снижения при всех формах дисплазии молочной железы, особенно снижено при мастопатии с преобладанием фиброзного компонента – 1,05. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с мастопатией метаболизм эстрогенов преимущественно ориентирован на продукцию “агрессивного” метаболита 16α-гидроксистерона. Подобное смещение эстрогенного баланса создает предпосылки для усиленного образования устойчивого гормон-рецепторного комплекса (16α ОНЕ1+ER), индуцирующего пролонгированный пролиферативный сигнал.

Заключение

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал, что патологические изменения молочных желез у пациенток происходят на фоне изменения гормонального статуса в виде нарушений функциональных взаимоотношений гипотизарно-яичниковой, гипотизарно-тиреоидной и гипотизарно-надпочечниковых систем. Изменения изучаемых гормональных показателей выражались в достоверном ($p < 0,01$) повыше-

нии уровней ЛГ, пролактина, АКТГ, 17-гидроксипрогестерона, кортизола, ТТГ и достоверном ($p < 0,01$) снижении значения секс-стероидсвязывающего глобулина по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. При различных формах дисплазии молочных желез определяется дисбаланс эстрогенов с преобладанием гиперэстрогении. Выявлены изменения уровня 16α-гидроксистерона, соотношения слабого эстрогенного агониста

2-гидроксистерона к “агрессивному” метаболиту 16α-гидроксистерона в пользу последнего ($p < 0,01$). Установлено наличие взаимосвязи уровней гидроксиметаболитов эстрогенов в моче и их соотношения в зависимости от формы мастопатии.

Литература

1. Сидоренко Л.М. Мастопатия. – Л.: Медицина, 1991. – 263 с.
2. Чумаченко П.А., Панкратова Е.С. Дигормональная патология молочных желез у женщин зрелого и пожилого возраста // Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Рязань, 1996. – С. 153–155.
3. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 934–937.
4. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. – СПб.: Гиппократ, 2007. – 356 с.
5. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
6. Вдовин С.В., Вдовина Т.С., Жаркий А.Ф. Гипоталамическая регуляция специфических функций организма женщины в норме и патологии. – Волгоград, 1985. – С. 39–49.
7. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // Consilium-Medicum. – 2001. – № 10.
8. Антонова А.В. Ультразвуковая характеристика доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 6. – С. 35–38.
9. Вихляева Е.М., Фанченко Н.Д., Запорожан В.П. Состояние эстрогенрецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 6. – С. 11–15.
10. Ашрафян Л.Я., Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. – М.: Компания “ДГТ”, 2009. – 170 с.

Поступила 08.09.2010