

Статья поступила в редакцию 23.12.2017 г.

Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Кропмаер К.П., Макаркина Л.Г., Гуртавлева К.С.
Омский Государственный Медицинский Университет,
Городской Клинический Перинатальный Центр,
г. Омск, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ДИСПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Распространенность доброкачественных дисплазий молочных желез в наше время беспрецедентно высока. Даже в самой «защищенной» когорте, у женщин с большим количеством родов и длительным стажем кормления грудью, эти доброкачественные процессы обнаруживают в каждом пятом случае. Мастопатии обнаруживают у 60-80 % женщин. При этом патогенетические аспекты данного заболевания остаются до сего времени достаточно спорными [1].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доброкачественные дисплазии молочных желез; патогенез.

Beznoshhenko G.B., Kravchenko E.N., Kropmaer K.P., Makarkina L.G., Gurtavleva K.S.
Omsk State Medical University,
City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF BLEACHING DISPLAYS OF MAMMARY GLAND

The prevalence of benign dysplasia of mammary glands in our time is unprecedentedly high. Even in the most «protected» cohort, in women with a large number of births and a long experience of breastfeeding, these benign processes are found in every fifth patient. Mastopathy is found in 60-80 % of women. In this case, the pathogenetic aspects of this disease remain quite controversial to this day [1].

KEY WORDS: benign dysplasia of the mammary glands; pathogenesis.

*«Восславим женщину,
чьей грудью вскормлен весь мир»
А.М. Горький*

Среди доброкачественных дисплазий молочных желез наиболее часто встречается железисто-фиброзная мастопатия, аденоз, фиброзно-кистозная мастопатия, одиночные и множественные кисты. Мастопатию необходимо рассматривать как маркер гормонального и тканевого неблагополучия молочной железы, а также как значимый фактор онкологической настороженности [1, 2]. Мастопатию выявляют примерно у 50-60 % женщин старше 40 лет. При этом на фоне различных вариантов данного за-

болевания риск онкологической трансформации возрастает многократно: в 37 раз – при диффузной форме и в 30-40 раз – при узловой. Сегодня с точностью установлено, что заболевания молочных желез имеют в своей основе дисгормональные расстройства и зачастую сочетаются с болезнями органов малого таза.

Важно осознавать, что чрезмерные эстрогеновые влияния далеко не всегда связаны с гиперэстрогенией; значительно чаще в клинической практике наблюдается относительная гиперэстрогения, обусловленная дефицитом прогестерона во II-ю фазу менструального цикла. Значительную роль в формировании относительной гиперэстрогении играет повышение концентрации пролактина в крови: этот гормон сенсibiliзирует ткани к эстрогенам, а также повышает количество как собственных, так и эстрогеновых рецепторов. Повышением концентрации пролактина могут сопровождаться любые нарушения функций гипоталамуса (инфекционные поражения, травмы), аденомы гипофиза (пролактиномы), эктопическая секреция гор-

Корреспонденцию адресовать:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3812) 23-02-93; +7-913-620-81-62.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

мона, поражение печени и хроническая почечная недостаточность, воздействие токсинов и т. д. У пациенток с генетической предрасположенностью к гиперпролактинемии обычные стрессы повседневной жизни вызывают гуморальный дисбаланс, формируя недостаточность лютеиновой фазы. При дефиците прогестерона эпителий и строма продолжают пролиферировать и во II-ю фазу цикла, механически препятствуя оттоку секрета и создавая предпосылки для формирования отека и кист [3].

Высокий уровень эстрогенов стимулирует клеточный рост и пролиферацию млечных протоков на протяжении каждого менструального цикла. Прогестерон стимулирует 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназу 2 типа, которая переводит эстрадиол в менее активный эстрон и эстронсульфатазу, активирующую переход эстрона в эстрон-сульфат. В механизме гормонозависимой клеточной пролиферации ведущая роль принадлежит гиперэстрогенизму и гиперпролактинемии. В результате гормонального сбоя в лимфоцитах активируется синтез провоспалительных факторов роста (интерферонов, ФНО-альфа), нарастают явления протеолиза, неоангиогенеза, нарушается деятельность ингибиторов апоптоза и канцерогенных агентов. Молочная железа страдает не только при эстроген-, но и пролактин-, прогестерон-, а также андрогензависимом росте клеток. Пролактин непосредственно и опосредованно стимулирует пролиферативные процессы в молочных железах и периферических органах-мишенях, играя роль гормонального дирижера, который контролирует и руководит чувствительностью рецепторов к гормонам. Пролактин также увеличивает содержание рецепторов к эстрадиолу и ускоряет рост эпителиальных клеток. Очевидно, что и механизмы патологической пролиферации также находятся в сфере ответственности пролактина [4, 5].

Сбой нейрогуморальной регуляции менструального цикла — не единственный гормонально обусловленный элемент патогенеза доброкачественных дисплазий молочных желез. Не меньшую роль в возникновении данной группы нарушений играют стероидные ксенобиотики (поступающие извне с пищей и водой), конкурентно связывающиеся с рецепторами к половым гормонам. Именно глобальность воздействия любых гормоноподобных и гормональных веществ (как чужеродных, так и эндогенных) на рецепторный аппарат всей репродуктивной системы обуславливает неоспоримую связь и общность многих гинекологических заболеваний (миомы матки, эн-

дометриоза, гиперплазии эндометрия) и доброкачественных заболеваний молочных желез, ибо гормоно-рецепторные ткани реагируют на неблагоприятные раздражители синхронно. Негативному воздействию молочные железы подвергаются нередко и на этапе внутриутробного развития девочки, поскольку до трети всех беременных получают показанные, а зачастую и не показанные, лекарственные средства. В последующем это приводит к заболеваниям молочных желез, нарушению их формирования и лактации.

По мере накопления новых данных, ученые выстраивают и опровергают новые теории патофизиологии мастопатии: абсолютный или относительный гиперэстрогенизм, недостаточность лютеиновой фазы цикла (дефицит прогестерона), гиперпролактинемия, индивидуальную гиперрецептивность тканей молочных желез. В патогенезе ФКБ выделяют такие основные причины, как: нарушение ритма секреции гонадотропинов, гиперэстрогению, прогестерондефицитное состояние, повышение доли рецепторов эстрадиола, уровня пролактина и простагландинов E2.

В возникновении и развитии дисгормональных заболеваний МЖ огромная роль отводится состоянию гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально-зависимых органах, в том числе в тканях МЖ, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичника, плацентарных гормонов и опосредованно — гормонов других эндокринных желез организма.

Многочисленными клиническими наблюдениями подтверждается тот факт, что доброкачественные заболевания МЖ взаимосвязаны с гинекологической патологией. Среди многообразия эндогенных и экзогенных факторов, определяющим в патогенезе доброкачественных заболеваний МЖ является нарушение ритма секреции гонадотропинов, а возникший при этом гормональный дисбаланс выражается в абсолютной или относительной гиперэстрогении и недостатке прогестерона.

Продукция гормонов в молочной железе при различных неопластических процессах неодинакова, поэтому их можно использовать в качестве маркеров прогноза развития опухоли. Так, экспрессия серотонина, бета-эндорфина, мелатонина (ингибиторов пролиферации и дифференцировки клеток) присуща всем доброкачественным новообразованиям.

Таким образом, решающая роль в развитии заболеваний МЖ отводится прогестерондефицитным

Сведения об авторах:

БЕЗНОЩЕНКО Галина Борисовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КРОПМАЕР Кирилл Петрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kirillka75@mail.ru

МАКАРКИНА Людмила Геннадьевна, канд. мед. наук, зав. отделением, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: dr.maklu@gmail.com

ГУРТАВЛЕВА Ксения Сергеевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: gurtavlevak@mail.ru

состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию тканей железы.

Известно, что в молочной железе располагаются многочисленные эндокринные APUD-клетки, которые продуцируют серотонин, мелатонин, пролактин, соматостатин, бета-эндорфин и т.д. [6]. Тучные клетки, также довольно многочисленные в строме молочных желез, экспрессируют молекулы, играющие важную роль в эндокринном и иммунном гомеостазе органа [7]. Выработка апудоцитами серотонина и мелатонина является важным фактором в поддержании определенного эндокринного гомеостаза органа, нарушение которого служит отправной точкой возникновения диспластических процессов и развития новообразований. В сочетании с избыточной экспрессией рецепторов на поверхности клеток гормоночувствительных тканей данный патогенетический механизм формирует клиническую картину в целом собственно гиперпластического синдрома в репродуктивной системе.

Факторами риска мастопатии служат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. При этом стимулируется выработка инсулиноподобных факторов роста и процессы клеточной пролиферации. При ожирении включается еще и второй механизм — внегнадный синтез эстрогенов в жировой ткани. Соответственно возникает прогестерондефицитное состояние и мастопатия. Сахарный диабет 1-го типа вызывает аутоиммунную диабетическую мастопатию («склеротический лимфоцитарный лобулит»). У 70 % больных со стабильной гипергликемией внеклеточно накапливаются продукты неферментативного гликолиза белков, запускаются аутоиммунные процессы; результат — мастопатия. Нивелировать ее можно только восстановлением максимально компенсированного уровня глюкозы крови. При сахарном диабете 2-го типа мастопатия также обусловлена инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. При СПКЯ имеется прогестерондефицитное состояние, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

ФКМ является биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма в целом и локального неблагополучия в тканях МЖ. Множественные факторы риска, в большинстве своем совпадающие для ФКМ и рака молочной железы, нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия.

В России используют клинко-рентгенологическую классификацию диффузной мастопатии, соглас-

но которой выделяют пять её форм: с преобладанием железистого компонента (аденоз), с преобладанием фиброзного компонента, с преобладанием кистозного компонента, смешанная форма диффузной фибрознокистозной мастопатии, склерозирующий аденоз.

По итогам биопсии устанавливают диагноз в соответствии с гистологической классификацией опухолей молочной железы (ВОЗ, 1995). Морфологически различают непролиферативную и пролиферативную формы доброкачественной дисплазии. При непролиферативной форме основные изменения происходят в связочном аппарате и соединительно-тканном каркасе молочной железы. Пропролиферативный процесс связывают с увеличением массы железистой ткани, возникновением участков аденоза, расширением и разветвлением протоков молочной железы. Наиболее часто в практике наблюдают непролиферативную форму доброкачественной дисплазии МЖ.

С клинической точки зрения чрезвычайно важно, что опасность возникновения рака молочной железы у женщин с мастопатией зависит от характера пролиферативного процесса. К собственно предраку молочной железы относят пролиферативные формы мастопатии с гиперпластическим разрастанием эпителия и дисплазией.

Выделяют также три клинических фазы ФКМ: первая фаза — возраст 20-30 лет, менструальный цикл регулярный, часто укорочен до 21-24 дней; за неделю до менструации появляется нагрубание и болезненность МЖ, ткань уплотняется и становится чувствительной при пальпации. Вторая фаза — возраст 30-40 лет, боль в МЖ носит постоянный характер и длится 2-3 недели до менструации; пальпируются отдельные болезненные уплотненные дольки с кистозными включениями. Третья фаза — возраст 40-45 лет и более, боль в МЖ менее интенсивная и непостоянная; пальпируются множественные кистозные образования, содержащие коричневатозеленый секрет.

В диагностике патологии МЖ учитываются жалобы, данные анамнеза, УЗИ, маммографии, термографии, СВЧ-радиометрии, ЯМРТ, КТ, молекулярно-генетического обследования (мутации генов BRCA1 и BRCA2), молекулярных методик выявления онкомаркеров (Ca 15-3, СЕА, Са125, Са 72-4, Са 19-9).

Дообследование включает патоморфологическую, иммуногистохимическую и молекулярно-биологическую диагностику, а также гормональные исследования (эстрадиол, прогестерон, пролактин, Т3, Т4, тиреотропин, самототропин).

Information about authors:

BEZNOSHCHENKO Galina Borisovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KROPMAER Kirill Petrovich, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kirillka75@mail.ru

MAKARKINA Lyudmila Gennadiyevna, candidate of medical sciences, head of the department, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: dr.maklu@gmail.com

GURTAVLEVA Kseniya Sergeevna, clinical resident, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: gurtavlevak@mail.ru

Итак, на современном этапе развития науки многие патогенетические аспекты доброкачественных дисплазий молочных желез изучены достаточно полно,

однако до сих пор решение целого ряда медицинских проблем данной патологии остается дискуссионным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mamma and gynecological diseases. Ed. by VE Radzinsky. M., 2010. 195 p. Russian (Молочная железа и гинекологические болезни /под ред. В.Е. Радзинского. М., 2010. 195 с.)
2. Vysockaja II, Pogodina EM., Gladilina IA, Ermilova VD. Clinical mammology: a practical guide. Ed. by MI Davydova, VP Letjagina. M.: ABVpress; 2010. 98 p. Russian (Высоцкая И.И., Погодина Е.М., Гладиллина И.А., Ермилова В.Д. Клиническая маммология: практическое руководство /под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: АБВ-пресс, 2010. 98 с.)
3. Kravchenko EN, Ozherel'eva MA. Condition of mammary glands with gynecological diseases (literary review). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014; 2(57): 19-23. Russian (Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 2(57). 19-23.)
4. Ajlamazjan JeK, Kvetnoj IM. Molecular neuroimmunoendocrinology: the role and importance in the regulation of the reproductive function. *Journal of Obstetrics and Woman Disease*. 2003; 52(4): 4-11. Russian (Айламазян Э.К., Кветной И.М. Молекулярная нейроиммуноэндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции //Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. 52, № 4. С. 4-11.)
5. Burdina PM. Features of the state of mammary glands and hormonal status in patients with benign hyperplastic diseases of the genital organs. *Mammologija*. 1993; (1): 4-11. Russian (Бурдина П.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями половых органов //Маммология. 1993. № 1. С. 4-11.)
6. Rajhlin NT, Kvetnoj IM, Osadchuk MA. APUD-system (general pathological and oncological aspects). Obninsk, 1993. 212 p. Russian (Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. АПУД-система (общепатологические и онкологические аспекты). Обнинск, 1993. 212 с.)
7. Serezhin BS, Lomakina II. Apodocytes and apodomas of the prostate, mammary glands and uterus. *Arkhiv patologii*. 1986; 48(12): 72-77. Russian (Серезин Б.С., Ломакина И.И. Апудоциты и апудомы предстательной железы, молочных желез и матки //Архив патологии. 1986. Т. 48, № 12. С. 72-77.)

