

УДК 618.195

**РИСК РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ
ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Устинова Татьяна Александровна – к.м.н.
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Толмачева Мария Романовна – к.м.н.
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Кудинов Михаил Николаевич
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

В статье проанализированы результаты обследо-
вания 220 женщин репродуктивного возраста
с различными эндокринными заболеваниями.
У пациенток с гиперпролактинемией отмечено
повышение риска развития доброкачественной
дисплазии молочной железы.

Ключевые слова: ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ,
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

UDC 618.195

**FEMALE ENDOCRINE PATHOLOGY
AND RISK OF BENIGN DYSPLASIA
OF BREAST GLAND**

Ustinova Tatyana Alexandrovna – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Tolmacheva Maria Romanovna – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Kudinov Michael Nicolaevich
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

The article presented the analysis of examination of
220 women of reproductive age with different endo-
crine diseases. Patients with hyper-prolactinemia may
have increased risk of breast gland benign dysplasia.

Key words: HYPERPROLACTINEMIA,
BENIGN BREAST DISEASES

Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) широко распространены в женской популяции. Они характеризуются спектром клинически значимых аномалий, выявляемых при использовании инструментальных методов, или в виде пальпируемых образований. Точные данные о распространенности ДЗМЖ отсутствуют. По некоторым оценкам, максимальная заболеваемость регистрируется в возрасте 40–44 лет, достигая 200–400 : 100 000 в год с последующим медленным снижением к 65 годам [6, 18, 20, 21]. Доброкачественные заболевания молочных желез – доброкачественная дисплазия и различные очаговые заболевания (папиллома, фиброаденома, фиброаденолипома, галактоцеле, листовидная опухоль, очаговый фиброз) [20, 21]. Синонимичными понятиями являются «доброкачественная дисплазия молочной железы», «мастопатия», «фиброзно-кистозная мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь».

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) – это самое распространенное доброкачественное заболевание молочных желез у женщин, составляющее 90 % маммологического потока. Частота встречаемости мастопатий в популяции соответствует 60–80 %, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, она достигает 35–90 % [2, 3, 6]. Доброкачественная дисплазия молочной железы характеризуется спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей с формированием несоответствующих норме соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно сочетаются [23].

В диагностике заболеваний молочных желез ведущее место занимают маммография в двух проекциях и ультразвуковая диагностика с критериями классификации по системе IRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [2, 11, 17]. Категория 4 и 5 по системе BIRADS является показанием для тонкоигольной аспирационной биопсии молочной железы (или тре-

панобиопсии). Дуктография и МРТ молочных желез проводятся по показаниям. Гистологическая классификация ДЗМЖ базируется на основе оценки степени клеточной пролиферации и наличия или отсутствия атипии. В соответствии с этим подходом ДДМЖ могут быть классифицированы по трем категориям: непролиферативные, пролиферативные без атипии и с атипией [2]. Проплиферативные формы ДДМЖ ассоциированы с повышенным риском рака молочной железы (РМЖ) [10].

Рядом научных работ установлены факторы, которые ассоциированы с повышенным риском ДЗМЖ: низкий объем массы жировой ткани в детстве и подростковом возрасте, высокорослость в 10 лет и быстрый линейный рост в 10–18 лет, прием алкоголя в возрасте от менархе до первых родов, употребление животного жира, мяса (три порции в день) в подростковом возрасте, менопаузальная гормональная терапия [5, 9, 12, 13].

В некоторых исследованиях указано на повышение частоты ДЗМЖ у женщин с узловой патологией щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом независимо от тиреоидного статуса, а также при сахарном диабете [7]. Диабетическая мастопатия – это особый вариант заболевания. Частота встречаемости составляет от 0,6 до 13 %. В группу риска входят пациентки, страдающие СД 1-го типа, особенно с дебютом заболевания в ювенильном возрасте или с длительностью заболевания более пяти лет. Диабетическая мастопатия описана также у больных с СД 2-го типа, получающих инсулинотерапию. Предполагается, что для развития этой патологии может иметь значение аутоиммунный процесс (неферментативное гликозилирование белков может привести к метаболическим и функциональным нарушениям, в результате чего запускается аутоиммунная реакция).

Диабетическая мастопатия является хроническим процессом, и общепринятой тактикой считается коррекция углеводного обмена. Профилактикой заболевания молочных желез у больных сахарным диабетом считаются устранение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии еще до манифе-

станции заболевания и своевременная компенсация метаболических нарушений при манифестации [24, 25, 26]. Однако роль эндокринных заболеваний в формировании ДЗМЖ изучена недостаточно и имеет противоречивый характер.

Целью исследования явилось изучение распространенности, основных форм и факторов риска доброкачественной дисплазии молочных желез у пациенток репродуктивного возраста с различными эндокринными заболеваниями.

Материал и методы

Проведен анализ результатов обследования 220 женщин репродуктивного возраста с различными эндокринными заболеваниями (1-я группа). Группу сравнения (2-я) составили 150 пациенток без эндокринопатий. В исследование (1-я группа) включены пациентки с установленным диагнозом: сахарный диабет 1-го типа ($n = 35$, подгруппа А), узловой зоб (эутиреоидное состояние) ($n = 42$, подгруппа В), аутоиммунный тиреоидит (эутиреоидное состояние, медикаментозно компенсированный гипотиреоз) ($n = 35$, подгруппа С), синдром поликистозных яичников ($n = 45$, подгруппа D), гиперпролактинемия (функциональная и органическая) ($n = 63$, подгруппа E).

Группу сравнения составили пациентки без эндокринной патологии. Возраст пациенток 1-й группы колебался от 19 до 43 лет, 2-й группы – от 20 до 43 лет. Средний возраст женщин 1-й группы – $34 \pm 3,7$ года; 2-й группы – $35 \pm 3,5$ года ($p > 0,05$). Все пациентки 1-й группы находились на учете у врача-эндокринолога с установленным заболеванием от 2 до 10 лет и обратились в медицинское учреждение к гинекологу с жалобами, напрямую не связанными с патологией молочной железы.

Пациентки 2-й группы (группа сравнения) обратились к врачу-гинекологу с жалобами, также напрямую не связанными с заболеванием молочных желез, и не имели эндокринных заболеваний. Женщины обеих

групп были сопоставимы по гинекологической заболеваемости (хронические воспалительные заболевания органов малого таза и патология шейки матки). Всем женщинам проведены обследования: осмотр в зеркалах, бимануальное вагинальное исследование, осмотр и пальпация молочных желез, а также клиническое обследование согласно стандартам при выявленной нозологии.

В обеих группах всем пациенткам моложе 35 лет было проведено ультразвуковое исследование молочных желез и лимфатических узлов с обеих сторон. Всем женщинам старше 35 лет выполнены маммография в двух проекциях и ультразвуковое исследование молочных желез и лимфатических узлов с обеих сторон. Все пациентки с установленной патологией молочных желез были осмотрены врачом онкологом-маммологом. Пациентки с очаговой патологией молочных желез по показаниям были направлены онкологом-маммологом на тонкоигольную аспирационную биопсию образований в молочной железе для верификации диагноза (они были исключены из исследования).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statm Soft Statistica 6.1. Эффект воздействия каждого эндокринного фактора риска ДДМЖ оценивался по величине отношения шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = AD/BC$, где А – число лиц из группы, страдающих эндокринопатией, имеющих изучаемый признак; С – не имеющих; В – число лиц без эндокринной патологии, имеющих изучаемый признак; D – не имеющих. Для проверки гипотезы об отсутствии различий между группами использовался критерий χ^2 для четырехпольной таблицы. С целью демонстрации силы связи вычисляли 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) для ОШ по методу Woolf [Реброва О. Ю., 2002]. Рассчитывали нижнюю и верхнюю границы ДИ по формуле: $\ln(ОШ) \pm t \times \sqrt{1/A+1/B+1/C+1/D}$, где t – коэффициент доверия ($t = 1,96$ при $V = 95 \%$). После преобразования нижней и верхней границ путем обрат-

ного логарифмирования (\exp) получали ДИ. Если ДИ для ОШ включал 1, то анализируемый признак не имел рисковости. Если все значения ДИ были выше 1, то изучаемый признак являлся фактором риска. При ДИ ниже 1 признак являлся фактором устойчивости. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе анализа показателей комплексного обследования 220 пациенток с различными эндокринными заболеваниями (основная группа) различные диффузные доброкачественные изменения молочных желез установлены в 58,6 % случаев (129 женщин) без значимых различий между подгруппами. В группе сравнения ($n = 150$) распространенность доброкачественной дисплазии молочных желез не отличалась от основной группы и составила 54 % (81 пациентка) ($p > 0,05$). Нозологические формы выявленной патологии молочной железы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Нозологические формы доброкачественной дисплазии молочной железы

МКБ-10	Нозология	Группа 1 ($n = 129$)		Группа 2 ($n = 81$)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
N60.0	Солитарная киста молочной железы	20	15,5	14	17,3	$p > 0,05$
N60.1	Диффузная кистозная мастопатия	59	45,7	39	48,1	
N60.2	Фиброаденоз молочной железы	19	14,7	14	17,3	
N60.3	Фибросклероз молочной железы	21	16,3	9	11,1	
N60.4	Эктазия протоков	10	7,7	5	6,2	
N60.9	Неуточненная дисплазия	0	0	0	0	

Самой распространенной формой доброкачественных заболеваний молочных желез в обеих группах (45,7 % в 1-й группе и 48,1 % во 2-й) бы-

ла диффузная кистозная мастопатия (без существенных различий между группами ($p > 0,05$). Солитарная киста молочной железы, фибросклероз, фиброаденоз диагностированы реже и были выявлены практически у каждой шестой пациентки 1-й группы (15,5 %, 16,3 %, 14,7 % соответственно).

В группе сравнения частота указанной патологии не отличалась и для солитарной кисты составила 17,3 % ($p > 0,05$), фибросклероза молочных желез – 11,1 % ($p > 0,05$), фиброаденоза – 17,3 % ($p > 0,05$).

В результате сравнительного анализа результатов обследования у пациенток с различными эндокринными заболеваниями (1-я группа) установлено двукратное повышение риска развития доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с гиперпролактинемией (ОШ = 2,5 [1,4–4,4]). Это подтверждает эффективность агонистов дофаминовых рецепторов в лечении мастопатии [1, 16]. Результаты комплексного обследования пациенток представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Эндокринные заболевания как фактор риска доброкачественной дисплазии молочных желез ($n = 220$)

Показатель	Частота фактора		ОШ [95 % ДИ]	p
	ДДМЖ ($n = 129$)	Норма ($n = 91$)		
Сахарный диабет первого типа ($n = 35$)	20	15	0,9 [0,5–6,7]	0,87
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) ($n = 45$)	22	23	1,4 [0,7–2,8]	0,38
Узловой зоб ($n = 42$)	24	18	1,2 [0,6–2,4]	0,30
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) ($n = 35$)	20	15	1,4 [0,7–2,8]	0,38
Гиперпролактинемия ($n = 63$)	43	20	2,5 [1,4–4,4]	0,002

У пациенток с сахарным диабетом первого типа ($n = 35$), с узловым зобом (эутиреоз) ($n = 42$), аутоиммунным тиреоидитом (эутиреоз, медикаментозно компенсированный гипотиреоз) ($n = 35$) и синдромом полики-

стозных яичников ($n = 45$) не установлено повышения риска в отношении доброкачественной дисплазии молочных желез.

Выводы

Таким образом, распространенность доброкачественной дисплазии молочных желез у женщин с различными эндокринными заболеваниями высокая и, по нашим данным, составляет 58,6 %. Наиболее распространенной формой доброкачественной дисплазии молочных желез является диффузная кистозная мастопатия. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с двукратным повышением риска доброкачественной дисплазии молочных желез. Своевременная коррекция гиперпролактинемии – возможная мера профилактики доброкачественных заболеваний молочных желез.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Российская ассоциация эндокринологов. – 2014. – 19 с. (<https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/nauchnye-publikacii/konsensusy-i-klinicheskie-rekomendacii>).
2. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ / под ред. Н. А. Захаровой, В. Ф. Семиглазова, Г. М. Манихас. – М., 2015. – 18 с.
3. Маммология: национальное руководство / под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
4. Медицина, основанная на доказательствах: руководство для начинающих пользователей / под ред. Г. Т. Сухих. – М.: ООО «Верди», 2011. – 179 с.
5. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения), утв. Минздравом России 2 октября 2015. – М., 2015. – 49 с.
6. The ACOG Practice Bulletin No. 164 Summary: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders (2016) *Obstetrics and gynecology*: 127 (6), pp. 1181–1183.
7. Anil C., Guney T., Gursoy A. The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis // *J. Endocrinol. Invest.* – 2015. Sep; 38(9):971–5.
8. Baber R. J., Panay N., Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* – 2016. Apr.; 19(2): 109–50.

9. *Baer H. J., Schnitt S. J., Connolly J. L., Byrne C., Cho E., Willett W. C. et al.* Adolescent diet and incidence of proliferative benign breast disease // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2003; 12(11Pt 1):1159–1167.
10. *Baer H. J., Schnitt S. J., Connolly J. L., Byrne C., Willett W. C., Rosner B., Colditz G. A.* Early life factors and incidence of proliferative benign breast disease // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005 Dec.; 14(12):2889–97.
11. *Berg W. A., Blume J. D., Cormack J. B., et al.* Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer // *JAMA.* – 2008; 299:2151–2163.
12. *Berkey C. S., Willett W. C., Frazier A. L. et al.* Prospective study of adolescent alcohol consumption and risk of benign breast disease in young women // *Pediatrics.* – 2010 May; 125(5):e1081–7. doi: 10.1542/peds.2009–2347. Epub. 2010 Apr.12.
13. *Berkey C. S., Rosner B., Willett W. C. et al.* Prenatal factors and infant feeding in relation to risk of benign breast disease in young women // *Breast Cancer. Res. Treat.* – 2015. – Dec.; 154(3):573–82.
14. *Berkey C. S., Rosner B., Tamimi R. M. et al.* Body size from birth through adolescence in relation to risk of benign breast disease in young women // *Breast Cancer. Res. Treat.* – 2017. Feb.; 162(1):139–149.
15. *Calle E. E., Frumkin H., Henley S. J. et al.* Organochlorines and breast cancer risk // *CA Cancer J. Clin.* – 2002. Sep. – Oct.; 52(5):301–9.
16. *Castillo-Huerta E., Garibay-Valencia M. F.* Clinical comparison of alpha dihydroergocriptina against cabergolina in the treatment of the fibrocystic mastopathy // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2013 Jul.; 81(7):370–6.
17. *Catalano O., Raso M. M., D'Aiuto M. et al.* Additional role of colour Doppler ultrasound imaging in intracystic breast tumours // *Radiol. Med.* – 2009. Mar; 114(2):253–66.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) MMWR // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2012; 61(45):922.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer // *Lancet.* – 1997. – Oct. 11; 350(9084):1047–59.
20. *Guray M., Sahin A. A.* Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* – 2006 May; 11(5):435–49.
21. *Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., van de Vijver M. J. eds.* WHO classification of tumours of the breast. IARC/World health organization classification of tumours // Lyon. France: WHO Press; 2012.
22. *Schnitt S. J.* Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond // *Am J. Surg Pathol.* – 2003. – Jun; 27(6):836–41.
23. *Santen R. J., Mansel R.* Benign Breast Disorders // *N Engl. J. Med.* – 2005; 353:275–85.
24. *Russo J., Rivera R., Russo I. H.* Role of hormones in mammary cancer initiation and progression // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 1992; 23(3):211.
25. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key T. J., Appleby P. N., Reeves G. K., Roddam A. W. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies // *Lancet. Oncol.* – 2010. Jun; 11(6):530–42.
26. *Gunter M. J., Hoover D. R., Yu H. et al.* Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women // *J Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Jan 7; 101(1):48–60.