

**ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С
СОЛИТАРНЫМИ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ КИСТАМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Баховадинова Ш.Б.¹, Дзидзава И.И.¹, Одинцов В.А.², Коваленко Н.А.¹, Старков И.И.¹,
Ермолаева М.М.³*

*ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.
И.И. Джанелидзе», г. Санкт-Петербург, 192242, ул. Будапештская д. 3, тел. (812) 774-86-
75, e-mail: info@emergency.spb.ru; 3 – патологоанатомическое отделение.*

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-
Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева дом 6, e-mail: vmeda-na@mil.ru; 1 – кафедра
госпитальной хирургии.*

*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого
дом 6/8; 2 – кафедра рентгенодиагностики и радиационной медицины.*

Контакты автора: моб. тел. + 7(906) 267-03-93; e-mail: dr.bahovadinova@gmail.com

Резюме

Целью исследования являлось определение роли гипофизарных – пролактина (ПЛ), фолликулолестимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и стероидных гормонов – общего тестостерона (Т), прогестерона (ПГ) и эстрадиола (Э) в сыворотке крови у 154 женщин с кистозной дегенерацией молочной железы, разделенных на подгруппы в зависимости от возрастного периода. Из них 116 – с солитарными кистами и 38 с множественными кистами молочной железы. Выявлены существенные изменения в гормональных показателях у больных множественными и солитарными кистами молочной железы в пери-посменопаузальном возрасте, и в соотношении ФСГ/ЛГ у больных множественными кистами молочной железы в раннем репродуктивном возрасте у больных солитарными кистами в пери-постменопаузальном возрасте.

Ключевые слова: кистозная дегенерация молочной железы, гормональное исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия, солитарная киста, ультразвуковая диагностика.

**FEATURES OF THE HORMONAL STATUS IN PATIENTS WITH SOLITARY AND
MULTIPLE BREAST CYSTS**

*Bahovadinova Sh.B.¹, Dzidzava I.I.¹, Odincov V.A.², Kovalenko N.A.¹, Starkov I.I.¹, Ermolaeva
M.M.³*

*Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. Saint Petersburg,
192242, Budapest str., 3, tel. (812) 774-86-75, e-mail: info@emergency.spb.ru; 3 – department
of pathology.*

*S.M. Kirov Military-Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Akademika Lebedeva str. 6, e-
mail: vmeda-na@mil.ru; 1 – department of hospital surgery.*

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, 199034, L'va Tolstogo
str. 6/8; 2 – department of roentgenology and radiation medicine.*

Author's contacts: tel. + 7(906) 267-03-93; e-mail: dr.bahovadinova@gmail.com

Summary. The aim of the study was to determine the role of pituitary – prolactin (PL), follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) and steroid hormones – total testosterone (T), progesterone (PG) and estradiol (E) in serum in 154 women with cystic breast degeneration, divided into subgroups depending on the age period. Of these, 116 – with solitary cysts and 38 with multiple cysts of the breast. Revealed significant changes in hormonal parameters in patients with multiple and solitary cysts in the breast peri-postmenopausal age, and in the ratio of FSH/LH in patients with multiple cysts of the breast in their early reproductive age patients with solitary cysts in peri-postmenopausal age.

Key words: cystic degeneration of the breast, hormonal study, fine-needle aspiration biopsy, solitary cyst, ultrasound diagnosis.

Введение. Молочная железа (МЖ) является частью репродуктивной системы женщины, а ее главным регулятором развития и функционирования является эндокринная система [1, 3, 4, 9, 12]. Наиболее часто встречающейся патологией женской репродуктивной системы являются доброкачественные заболевания МЖ. Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) – обобщенное название доброкачественных изменений МЖ, отличающихся между собой по клиническим проявлениям и опасности малигнизации [3, 11, 17]. Это хроническое заболевание, которое протекает с клеточной пролиферацией и атипией или без нее, и является предрасполагающим фактором развития рака молочной железы (РМЖ). Проведенные многочисленные исследования продемонстрировали 4-5-кратный повышенный риск развития РМЖ у больных ФКБ с клеточной атипией и 1,5-2-кратный – с ФКБ без клеточной атипии [1, 2, 5, 14]. Наиболее часто из всех видов доброкачественных образований МЖ встречаются кисты. Они выявляются в 60% случаев и чаще у женщин в возрастной группе 40–59 лет. По данным разных авторов, кисты МЖ, как правило, возникают на фоне диффузной фиброзно-кистозной болезни как результат ретенции млечных протоков, происходящей на фоне гормонального дисбаланса либо избыточной экспрессии рецепторов эпителиальных клеток выстилки млечных протоков к гормонам [1, 2, 13, 15].

Патогенез кистозной болезни полностью не объяснен. Высказано предположение, что формирование кист часто связывают с дисгормональными процессами в результате чрезмерного роста соединительной ткани протоков и окружающей стромы, что приводит к застою в расширенных протоках секрета, количество которого со временем увеличивается, и кисты начинают расти [5, 9, 16, 18]. В зарубежной литературе имеются противоречивые данные о зависимости возникновения кистозных изменений в МЖ от возраста. Так, С. Friedenreich et al. [7] сообщил о наличии корреляционной взаимосвязи между возрастом женщины и морфологическими изменениями в ткани МЖ при кистозной болезни. По результатам его исследования, средний возраст пациенток с кистозными образованиями составил 33 года, а с фиброзными изменениями – 45 лет. Однако, В.А. Доровских [2] установил, что кистозные изменения преобладают у женщин позднего репродуктивного возраста, а в раннем – чаще наблюдается аденоз МЖ. Другие авторы предполагают, что формирование кист является следствием, преимущественно дисбаланса секреции эстрогенов и прогестерона в сторону дефицита последнего в организме женщины [1, 5, 19].

Более ранние исследования посвящены оценке гормонального статуса женщин, страдающих доброкачественными заболеваниями МЖ. Однако до настоящего времени не существует единого мнения о содержании стероидных гормонов в периферической крови у пациенток с различными формами кистозной болезни МЖ в зависимости от возрастного периода. Поскольку локальный синтез половых стероидов может играть важную роль как в нормальных, так и в опухолевых тканях, чувствительных к гормонам, большое значение приобретают исследования в этом направлении для совершенствования терапевтических подходов кистозной болезни.

Цель. Изучить особенности гормонального статуса у больных солитарными и множественными кистами молочной железы.

Материалы и методы. В основу данного исследования положен анализ результатов обследований и лечения 154 женщин с кистозной болезнью МЖ. Из них: 116 с простыми одиночными кистами и 38 с множественными кистами. Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 63 лет.

Группа обследованных с простыми одиночными кистами МЖ была разделена методом стратификации в зависимости от возрастного периода на несколько подгрупп: 1а – 36 пациенток раннего репродуктивного возраста (18–34 лет), 1б – 41 пациентка позднего репродуктивного возраста (35–45 лет), 1в – 39 женщин пери-постменопаузального возраста (46–63 лет).

Группа, включавшая пациенток с множественными кистами МЖ, также была разделена на подгруппы в зависимости от возрастного периода: 2а – 16 женщин раннего репродуктивного возраста (18–34 лет), 2б – 9 женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет), 2в – 13 женщин пери-постменопаузального возраста (46–63 лет). Данный вид деления на клинические группы основан на том, что каждый возрастной период жизни женщины характеризуется определенными особенностями гормонального статуса.

Всем больным проводили общее клиническое обследование, пальпацию МЖ и зон регионарного лимфооттока, лабораторные исследования, УЗИ МЖ, определение уровня гормонов в крови. Диагностические и лечебные пункционные вмешательства (тонкоигольная аспирационная биопсия) выполнялись под непрерывным ультразвуковым контролем, с последующим проведением морфологического исследования пунктатов. Цитологическое исследование проводили после окраски по Романовскому-Гимзе путем световой микроскопии с увеличением в 40 раз.

Взятие крови для определения содержания гормонов с помощью иммуноферментных методов проводилось из локтевой вены натощак. Концентрацию в крови ФСГ, ЛГ, тестостерона определяли на 3–5 день менструального цикла; ПЛ, ПГ, Э – на 21-й день менструального цикла, учитывая циркадные ритмы гормональной секреции.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) и программ пакета Exel 2010 (Microsoft, США). В работе проводили анализ различий по количественным признакам методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна–Уитни). Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ Кенделла. Разницу значений считали статистически значимой при $p \leq 0.05$.

Результаты исследования. Средний возраст обследованных больных составил $42,4 \pm 1,8$ года. Все пациентки предъявляли жалобы на наличие в одной из МЖ узлового образования, выявленного при самообследовании ($n=73$; 47,4%) или в ходе диспансеризации ($n=81$; 52,6%). 81 больная составила группу, где кисты МЖ диагностированы в ходе диспансеризации. Среди них у 12 (14,8%) больных – кисты МЖ выявлены при физикальном обследовании, по результатам УЗИ МЖ – у 53 (65,4%), ЦРМ – у 16 (19,8%) больных.

Характерно, что одиночные кисты чаще всего локализовались в одной МЖ (42,8%), в то же время множественные кисты располагались чаще в обеих МЖ (57,2%). При оценке частоты различных вариантов локализаций кист МЖ установлено, что наиболее часто они располагались в верхненаружном квадранте МЖ (43,2%). В нижненаружном квадранте кисты МЖ встречались с частотой 5,6%, в нижневнутреннем – 3,2%, в верхневнутреннем – 9,6%, а диффузное поражение двух квадрантов и более выявлено в 38,4% наблюдений (рис 1.).

Рис. 1. Локализация кист молочной железы по квадрантам.

Анализ результатов состояния гормональной регуляции, полученный у обследованных женщин с солитарными кистами МЖ показал статистически значимое ($p_1, 2 \leq 0.05$) увеличение концентрации ПГ в сыворотке крови 1а-подгруппы – $16,05 \pm 13,5$ нмоль/л (табл. 1). У больных 1в-подгруппы выявлены отклонения по сравнению с идентичными показателями концентрации гормонов в сыворотке крови в 1а и 1б-

подгруппах: снижение содержания Э ($43,02 \pm 6,2$ пг/мл), ПГ ($2,68 \pm 1,2$ нмоль/л), пролактина ($9,92 \pm 2,99$ мМЕ/л), ФСГ ($21,52 \pm 2,8$ мМЕ/мл) и ЛГ ($8,83 \pm 2,06$ мМЕ/мл), но они статистически не значимы (табл. 1). При сравнении полученных результатов в группе обследованных больных с множественными кистами МЖ, установлено статистически значимое ($p_{1-3} \leq 0.05$) увеличение концентрации ФСГ в сыворотке крови – $18,74 \pm 5,58$ мМЕ/мл в пери-постменопаузальном возрасте и ОТ в группе репродуктивного возраста – $1,07 \pm 0,28$ нмоль/л. В 2б-подгруппе отмечено статистически незначимое увеличение концентрации Э ($334,21 \pm 95,16$ пг/мл) (табл. 2). Так, в некоторых работах было показано, что Э не только стимулирует пролиферацию эпителия МЖ [12, 13], но и ингибирует апоптоз опухолевых клеток [10]. И согласно литературным источникам абсолютная или относительная гиперэстроидемия, недостаточность прогестеронового воздействия приводят к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов МЖ, что способствует расширению протоков с образованием более крупных кист [13]. В 2в-подгруппе выявлено снижение уровня Э ($41,56 \pm 6,37$ пг/мл), снижение концентрации ПГ ($2,68 \pm 1,2$ нмоль/л) и ФСГ ($8,74 \pm 5,58$ мМЕ/мл) в сравнении с идентичными показателями 2а и 2б-подгрупп, ЛГ ($8,8 \pm 1,14$ мМЕ/л), которое статистически не значимо (табл. 2).

Общая динамика гормональных изменений в основном сводилась к статистически незначимому снижению в разной степени уровней исследуемых гормонов. Возможно, на фоне затихания или же полного отсутствия менструальной функции, снижения концентрации гипофизарных и стероидных гормонов в сыворотке крови женщин пери-постменопаузального возраста, возникают изменения, проводящие к развитию кистозной дегенерации ткани МЖ.

Более выраженные изменения касались соотношения ФСГ/ЛГ у больных множественными кистами МЖ в раннем репродуктивном возрасте и у больных солитарными кистами в пери-постменопаузальном возрасте – 1:3,5 и 2,5:1 соответственно.

Результаты цитологического исследования были разделены на три группы: киста с простой пролиферацией эпителия выстилки, киста с апокринизацией эпителия и киста с образованием папиллярных структур (табл. 3). Из 125 аспирированных кист МЖ в 124 (99,2%) наблюдениях атипических клеток не обнаружено, в 1 (0,8%) наблюдение выявлены атипические клетки, что потребовало дальнейшего обследования. По данным М. Vibbo [8] в 4% наблюдений клеточного состава кист выявляются злокачественные

клетки. Однако результаты цитологического исследования противоречивы: некоторые авторы предполагают, что рутинное цитологическое исследование не рекомендуется и расточительно по времени и ресурсам из-за недостатка диагностической ценности в клинической практике [18, 19]. С другой стороны, в ряде работ показано, что цитологическое исследование содержимого кист МЖ позволяет выявить апокринную метаплазию или гиперплазию эпителия, патогенетически важные маркеры риска РМЖ [18].

На основе полученных результатов, при отсутствии атипических клеток и признаков пролиферации подбирали индивидуальные схемы консервативного лечения, включающие лекарственные препараты для коррекции гормонального дисбаланса. По завершению терапии рекомендован клинический осмотр и УЗИ МЖ через 6, 12 месяцев.

Таблица 1

Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин с солитарными кистами МЖ

Показатель гормонов	1а	1б	1в	р
	n=36	n=41	n=39	
Эстрадиол [пг/мл]	154,82±108,9	156,11±95,16	43,02±6,2	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ ≤0.01 p ₂₋₃ ≤0.01
Прогестерон [нмоль/л]	16,05±13,5	29,87±25,12	1,86±9,74	p ₁₋₂ ≤0.05 p ₁₋₃ ≤0.01 p ₂₋₃ ≤0.01
Пролактин [мМЕ/л]	273,97±122,9	335,26±142,46	9,92±2,99	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ ≤0.01 p ₂₋₃ ≤0.01
ФСГ [мМЕ/л]	7,42±5,8	5,44±2,42	21,52±2,8	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ ≤0.01 p ₂₋₃ ≤0.01
ЛГ [мМЕ/л]	10,79±10,3	7,87±8,8	8,83±2,06	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ ≤0.01 p ₂₋₃ ≤0.01
Тестостерон [нмоль/л]	0,87±0,5	0,95±0,77	0,31±0,23	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ ≤0.01 p ₂₋₃ ≤0.01

Таблица 2

Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин с множественными кистами МЖ

Показатель гормонов	2а	2б	2в	р
	n=16	n=9	n=13	
Эстрадиол [пг/мл]	188,30±92,62	334,21±95,16	41,56±6,37	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ ≤0.01

				$p_{2-3} \leq 0.05$
Прогестерон [нмоль/л]	11,43±9,74	37,05±31,75	2,68±1,2	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} \leq 0.05$ $p_{2-3} \leq 0.01$
Пролактин [мМЕ/л]	203,18±119,96	253,71±274,15	8,8±1,14	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} \leq 0.01$ $p_{2-3} \leq 0.01$
ФСГ [мМЕ/л]	5,78±2,16	8,04±8,7	18,74±5,58	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} \leq 0.05$ $p_{2-3} \leq 0.01$
ЛГ [мМЕ/л]	17,74±8,6	10,22±10,55	11,3±5,65	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$ $p_{2-3} > 0.05$
Тестостерон [нмоль/л]	1,07±0,28	0,71±0,74	0,36±0,27	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} \leq 0.01$ $p_{2-3} \leq 0.05$

Таблица 3

Результаты цитологического исследования аспирационной кистозной жидкости
молочных желез

Результаты исследования	Абс. %
Киста с простой пролиферацией эпителия выстилки	41 (32,8%)
Киста с апокринизацией эпителия	66 (52,8%)
Киста с образованием папиллярных структур	18 (14,4%)

Выводы. Таким образом, анализ проведенного исследования показал, что формирование солитарных кист происходит на фоне снижения уровня прогестерона в раннем репродуктивном возрасте, а в пери-постменопаузальном периоде наблюдается одинаковая тенденция формирования кист на фоне снижения концентрации ФСГ и ОТ в периферической крови у больных множественными кистами МЖ, в связи с чем необходима гормональная коррекция.

Так, комплексное обследование (клиническое, лучевое, морфологическое) и исследование гормонального статуса женщины в различные возрастные периоды позволяют выработать индивидуальный и рациональный лечебно-диагностический алгоритм с коррекцией гормонального дисбаланса.

Литература:

1. Вдовиченко Ю.П., Потапов В.А. Современная концепция профилактики опухолевой патологии молочной железы // *Reproductive Endocrinology*. – 2017. № 35. – С. 17-30.
2. Доровских В.А., Сатыр Н.А. Клинические особенности дисгормональной мастопатии и факторы риска ее развития у жительниц Амурской области в репродуктивном возрасте // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2011. – № 3. – С. 27–29.
3. Ильин А.Б., Бескровный С.В., Малахова Е.В. Эндокринотерапия в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез // *Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы»*, г. Санкт-Петербург. – 2004. – С. 73–77.
4. Приказ Минздрава России №572н (ред. от 17.01.2014 г.) от 01 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
5. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Комплексный подход к лечению ФКМ молочной железы // *Вестник РОНЦ им. РАМН*. – 2006. – Т.17, № 1. – С. 49–53.
6. Швецова О.Б. Возможности применения препарата Прожестожель у больных с мастопатией // *Гинекология*. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 148–150.
7. Berg W., Campassi. C.I., Ioffe O.B. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation // *Radiology*. – 2003. Vol. 227. – P. 183–191.
8. Bibbo M., Wilbur D. *Comprehensive cytopathology 4th edition* // Elsevier: Philadelphia, 2015. – P. 1122.
9. Dixon J.M. The relationship of cyst type to risk factors for breast cancer and the subsequent development of breast cancer in patients with breast cystic disease // *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. – 1985. – Vol. 21, № 9. – P. 1047–1050.
10. Friedenreich C.M., Cust A.E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects // *Br. J. Sports Med*. – 2008. –Vol. 42, № 8. – P.636–647.
11. Gokalp G., Topal U., Kizilkaya E. Power doppler sonography: anything to add to

- BIRADS US in solid breast masses? // *Eur. J. Radiol.* – 2009. – Vol. 70. – P. 77–85.
12. Hille H., Vetter M., Hackeloer B.J. et al. The accuracy of BI-RADS classification of breast ultrasound as a first-line imaging method // *Ultraschall in der Medizin.* – 2012. – Vol. 33. – P. 160–163.
13. Hislop T.G., Elwood J.M. Risk factors for benign breast disease: a 30-year cohort study // *Canadian Medical Association Journal.* – 1981. – Vol. 124, № 5. – P. 283–291.
14. Houssami N., Irwig L., Ung O. et al. Review of complex breast cysts: implications for cancer detection and clinical practice // *ANZ Journal of Surgery.* – 2005. – Vol. 75. – P. 12.
15. Mendelson E.B., Baum J.K., Berg W. et al. Breast imaging reporting and data system BIRADS: ultrasound // *Reston VA: American College of Radiology.* – 2003. – Vol. 113. – P. 132.
16. Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2008. – Vol. 110. – P. 397–409.
17. Sickles E.A., Filly R.A., Callen P.W. et al. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis // *Radiology.* – 1984. – Vol. 151, №2. – P. 467–470.
18. Tsung J.S., Wang T.Y., Wang S.M. et al. Cytological and biochemical studies of breast cyst fluid // *Breast.* – 2005. – Vol. 14. – P. 37–41.
19. Venta L.A., Kim J.P., Pelloski C.E. et al. Management of complex breast cysts // *American Journal of Rentgenology.* – 1999. – Vol. 173, №5. – P. 1331–1336.