

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ

Канд. мед. наук Л. В. СИНЯВИНА

*Харьковский областной клинический онкологический центр*

**На основании данных литературы показано, что фиброзно-кистозная мастопатия представляет собой сложное заболевание, в генезе которого ведущую роль играют психосоциальные, гормональные и соматические нарушения. Коррекция выявленных нарушений позволяет проводить патогенетически обоснованную терапию больных с фиброзно-кистозной мастопатией.**

*Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, патогенез, психосоциальные, гормональные и соматические нарушения.*

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) — дисплазия молочных желез, фиброзно-кистозная болезнь — занимает одно из центральных мест в онкологии как фактор риска развития рака молочной железы (РМЖ) [1–3].

Впервые мастопатия была описана Купером (Cooper) в 1828 г.

В последующие годы многие ученые занимались клиническим и гистологическим изучением этого заболевания, что явилось причиной более 30 его определений. Это свидетельствует о сложности и многообразии форм данного патологического процесса, который, по определению ВОЗ (1984), характеризуется широким спектром пролиферативных и реактивных изменений ткани молочных желез с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Существуют определенные трудности в исследовании данного процесса, так как названия и классификации, основанные на клинической симптоматике, не всегда соответствуют морфологическим критериям [4]. С современных позиций ФКМ является полиэтиологическим заболеванием.

Сторонники нейрогенной теории развития ФКМ придают большое значение психосоциальному стрессу, неврозам, длительным нейропсихическим травмам [4–6]. Отмечено, что стресс может явиться не только причиной обращения женщины к врачу для диагностики заболевания молочной железы, но и может влиять на развитие заболевания. Длительные раздражения нервной системы различными факторами способствуют ее функциональному истощению и тем самым нарушают нормальный обмен в организме, что вызывает развитие пролиферативных процессов в молочных железах [6]. Не исключается влияние заболеваний нервной системы: энцефалита, ликворно-гипертензионного синдрома, которые приводят ко вторичным гормональным сдвигам.

В литературе наиболее полно представлена гормональная теория заболеваний молочной железы. Имеются данные о молочной железе как об органе-мишени, который находится в прямой

зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной систем [1, 5, 7, 8]. Это подтверждается тем, что в течение жизни женщины происходят закономерные изменения, корригирующие с возрастными особенностями эндокринного гомеостаза. Ученые изучили некоторые стороны механизма действия гормонов на клетку и особенности их взаимодействия с молекулярно-клеточными структурами, что позволило раскрыть механизмы эндокринной регуляции молочных желез, в которых участвуют стероидные (эстрогены и гестагены), гипофизарные гормоны, инсулин и др. [7]. По-видимому, это связано с тем, что в тканях молочных желез обнаружены и специфические рецепторы, соответствующие этим гормонам. Механизм, лежащий в основе стимулирующего действия эстрадиола на рост эпителиальных клеток молочной железы до настоящего времени не выяснен, авторы допускают прямое и не прямое влияние на нее эстрадиола [7]. Прямое влияние эстрогенов может быть сведено к индукции рецепторов прогестерона, а не прямое — к стимуляции секреции пролактина, индуцирующего образование собственных рецепторов и рецепторов прогестерона [7]. Под влиянием пролактина в 2–4 раза быстрее происходит рост эпителиальных клеток. Считается, что его стимулирует и прогестерон, количество прогестероновых рецепторов увеличивается при комбинированном влиянии эстрадиола и пролактина [7].

Под влиянием эндокринных нарушений изменяется цикличность чередования физиологических процессов в тканях молочной железы, что создает условия для возникновения дисгормональных гиперплазий [1]. В развитии патологических процессов в молочной железе имеют значение не только количественные изменения гормонов в крови, но и нарушение их выработки, а также повышенная чувствительность ткани железы (рецепторов) к гормонам [4, 9]. Многие авторы пытались ответить на вопрос: имеется ли типичный гормональный профиль при мастопатии [5, 10–12]. На основании полученных данных

делается попытка установить роль гормонального гомеостаза в развитии гиперпластических процессов в молочной железе.

Обращают на себя внимание научные исследования, в которых установлено, что у девочек с генетически детерминированной задержкой полового развития при дисгенезии гонад, гипергонадотропном гипогонадизме наблюдается замещение железистой ткани жировой, повышается риск развития мастопатии, аденом и даже рака [13, 14].

В зрелом возрасте женщина постоянно подвергается влиянию половых и гонадотропных гормонов, на которые молочная железа также отвечает циклическими структурными изменениями [4, 15]. В менопаузе особенно выражена ответная реакция молочной железы на гормональную перестройку организма женщины, и чаще в первой фазе преобладает физиологическое нагрубание молочных желез болевым синдромом вследствие гиперэстрогении. В последующем гиперэстрогения сменяется гипоэстрогенией и наступает атрофия железистых структур, исчезают альвеолы, спадают млечные протоки, железистая ткань замещается фиброзной и жировой [1].

Хорошо изучена реакция молочной железы в период беременности. Установлено, что беременность является фактором риска развития дисгормональных заболеваний молочной железы в связи с активацией лактационной функции [15, 16]. Замечено, что неблагоприятно влияет возраст первородящей (ранний или поздний), а также отказ от кормления грудью после родов. Многие авторы придерживаются мнения, что длительное грудное вскармливание является благоприятным фактором и препятствует образованию заболеваний молочной железы [10, 17]. Так, при кормлении детей в течение короткого срока (до 6 мес) дисгормональные процессы развились у 71,9% женщин, при пролонгированной до 1 года лактационной функции — у 23,6%, при более продолжительных сроках — лишь у 12,1% [10, 17]. Неслучайно современными акушерами пропагандируется «бабушкин» метод кормления детей грудью до двух лет (метод пролонгированной лактационной аменории) [17].

Неблагоприятным фактором является отсутствие беременности (бесплодие, бездетность или применение контрацептивов) [13, 18, 19].

Результаты исследований позволяют отнести женщин, страдающих эндокринным бесплодием, к группе высокого риска развития дисгормональных заболеваний молочных желез [20]. У обследуемого контингента ФКМ была обнаружена в 87,0% случаев, в то время как средняя выявляемость мастопатии среди популяции составляет 57,5% [20].

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза и результаты осмотра больных ФКМ показал, что у подавляющего большинства обследованных отмечена та или иная патология гениталий или же высокий паритет [9, 15, 21]. Это тем более важно, что аборт часто становится тем начальным звеном

в цепи различных изменений в половой системе женщины, что приводит к развитию мастопатии. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что риск заболевания ФКМ увеличивается в 3,4 раза у женщин, в анамнезе которых отмечено три и более искусственных абортов, по сравнению с женщинами, не имевшими абортов [2]. В ряде работ изучено и доказано неблагоприятное воздействие на молочную железу патологических состояний женских половых органов, которые влияют на равновесие половых гормонов: хронические, часто рецидивирующие воспалительные заболевания (аднекситы, эндометриты, кольпиты), либо опухоли матки (лейомиома), либо нарушение менструально-овуляторного цикла (хроническая ановуляция, лютеиновая недостаточность, синдром преждевременной лютеинизации фолликула) [5, 8, 16]. Особенно четко прослеживается взаимосвязь нарушений менструальной функции с заболеваниями молочных желез: при дисгормональных заболеваниях и РМЖ выявляется тенденция к пролонгированию времени менструации. Изучение функционального состояния яичников показало, что у 27,6% женщин, страдающих ФКМ, наблюдаются ановуляторные менструальные циклы [16].

Одним из возможных механизмов развития ФКМ является гиперэстрогемия вследствие либо нарушения секреции эстрогенов, либо нарушения их инактивации в печени. В первом случае гиперэстрогемия приводит к функциональным нарушениям в яичниках: персистенции фолликулов (повышенная секреция эстрогенов фолликулами) и их атрезии (волнообразная секреция эстрогенов в условиях недостаточного влияния прогестерона) [10, 16].

По мнению многих авторов, ведущая роль в возникновении мастопатии принадлежит не столько абсолютному увеличению концентрации эстрогенов, сколько относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона во вторую фазу менструального цикла [4, 5, 8].

К возможным патогенетическим механизмам ФКМ относят и гиперпролактинемия. У большинства больных с диффузной ФКМ отмечено повышенное содержание пролактина и чрезмерное увеличение его гипофизарного резерва [1, 22]. Полагают, что пролактин оказывает влияние на ткань молочной железы на уровне своих периферических рецепторов. Именно это явилось основанием к применению дофаминэргического препарата парлодел (бромэргокриптин) в качестве патогенетической терапии [23].

Клиницистами давно отмечена взаимосвязь ФКМ с заболеваниями щитовидной железы: тиреоидитами, аутоиммунными тиреоидитами, зобом Хасимото. З. М. Бережницкая в эксперименте добила значительного снижения частоты возникновения опухолей при воздействии тиреоидином [24]. Отмечено, что при развитии фиброаденоматоза молочной железы на фоне длительно

существующего вегетоневроза различного происхождения, выявлена повышенная тиреоидная активность, о чем свидетельствует повышенное, накопление  $^{131}\text{I}$  щитовидной железой и высокий уровень в сыворотке крови как общего тироксина, так и его свободной биологически активной формы [25]. При тиреотоксикозе изменения в молочной железе протекают с преобладанием атрофических процессов. Наблюдается общая картина преждевременных регрессивных изменений в молочных железах [14, 26].

Установлено, что гормоны коры надпочечников участвуют в регуляции роста и функций молочной железы [27, 28]. При непролиферативных формах ФКМ отмечен высокий уровень 17-кетогенных стероидов, особенно в период предполагаемой овуляции [4]. У больных с пролиферативными формами ФКМ молочной железы происходит монотонное выделение глюкокортикоидов (ГК) на протяжении всего менструального цикла без физиологического подъема их уровня в овуляторную фазу при повышении уровня эстрогенов. Выдвигается версия, что ГК являются факторами антиканцерогенеза при дисгормональной дисплазии молочной железы и РМЖ. Вместе с тем опубликованы работы, свидетельствующие об угнетающем действии кортикостероидов на иммунобиологические и мезенхимальные реакции организма [10, 24]. Применение кортикостероидов в начальный период индуцирования опухоли тормозит процесс роста, это связано с угнетением гормонов, стимулирующих пролиферативные процессы в тканях молочной железы [29]. Введение глюкокортикоидов в поздней стадии стимулирует рост вследствие угнетения функциональной активности соединительной ткани, что имеет значение в развитии защитно-компенсаторных реакций организма. Торможение развития опухолевого процесса в молочной железе, полученное в экспериментах при введении ГК на ранней стадии, связано также с ингибиторным действием гормона не только на функцию надпочечников, но и на яичники [10, 24]. Повышение уровня кортизола у больных ФКМ и РМЖ может быть связано с последствиями стрессорных и метаболических ситуаций в течение жизни женщины [6].

Еще в 1924 г. А. А. Богомолец указывал, что раковые опухоли могут развиваться только в организме, система соединительной ткани которого функционально неполноценна [24, 29]. В литературе появляются сведения о возможном рассмотрении ФКМ как аутоиммунного процесса [24]. При развитии индуцированных опухолей молочной железы соединительная ткань отвечает выраженными изменениями реактивного характера со стороны макрофагальных элементов, тучных клеток, лимфоцитов и гистиоцитов. Эту иммунную реакцию, возникающую не только локально в месте растущей опухоли, но и в отдельных от нее участках можно расценить как защитную, антибластическую.

Таким образом, результатами большинства научных исследований доказана роль гормонального статуса в развитии ФКМ [1, 5, 8, 10, 25, 28]. Поскольку метаболизм гормонов, в частности инактивация эстрогенов, происходит в печени, то несомненно ее заболевания способствуют возникновению ФКМ. Именно в гепатоцитах осуществляется синтез глюкуроновой кислоты, через конъюгацию с которой происходит инактивация большинства стероидов [3, 4]. Исследователями указывается, что у большинства больных с дисплазиями молочных желез отмечено нарушение глюкуронообразующей функции печени [4, 10]. В наблюдениях Л. Н. Сидоренко [4] показана связь между гормональными сдвигами при заболеваниях печени и возникновением мастопатии. Отмечается также связь заболеваний желудочно-кишечного тракта с развитием ФКМ [2]. Поэтому профилактика и терапия заболеваний печени и желчных путей являются важными компонентами комплексного лечения женщин с ФКМ.

Роль наследственных факторов по данным литературы неоднозначна. Некоторые авторы считают, что наследственность не имеет существенного значения [3, 4], другие полагают, что риск заболевания ФКМ в 11,9 раза выше у женщин, среди родственников которых были больные РМЖ [2]. Исследователи едины в мнении о том, что неполноценность ткани молочной железы и ее особая чувствительность к гормональному дисбалансу передаются генетически. Если кровные родственники страдали злокачественными опухолями других локализаций, то риск заболевания мастопатией, по данным авторов, увеличивался в 2,9 раза [2].

Определенное значение имеют воспалительные и травматические изменения молочных желез (маститы, травмы, длительное с давлением) [2, 10].

Ряд исследователей указывает на то, что в развитии опухолевых процессов участвуют множественные локальные изменения генома и опухолеассоциированные системы [29, 30]. Важная роль в возникновении ФКМ принадлежит липидному обмену [30, 31], нарушения которого приводят к избыточной массе тела, атеросклерозу, гипертонической болезни, сосудистым изменениям, другим обменным нарушениям, которые в свою очередь повышают вероятность развития дисгормональных процессов в ткани молочной железы и РМЖ [3, 29, 31].

Авторы изучали связь между ожирением и доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочных желез [1, 4, 31]. На основании клинко-эпидемиологического обследования больных РМЖ В. Ф. Левшин [2] показал, что ожирение может увеличивать риск возникновения мастопатии и РМЖ у женщин в менопаузе и не влияет на риск у менструирующих женщин.

Исследованиями последних лет установлено значение сексуальной дисгармонии в этиологии ФКМ. Длительная сексуальная неудовлетворенность в конечном итоге приводит к застойным

явлениям в высших вегетативных центрах, акцентированному возбуждению в коре головного мозга и развитию невротических реакций [4]. Психогенные расстройства на почве сексуальных факторов отмечаются и у больных, не живущих половой жизнью, — в 10,5% случаев. Способы контрацепции и регулярность половой жизни являются важными факторами в развитии опухоли молочной железы, так как нерегулярность половой жизни, а также смешанный и механический методы предохранения от беременности способствуют относительной гиперэстрогенизации [19]. Не выявлено связи между риском развития ФКМ и РМЖ при применении пероральных контрацептивов [18].

У женщин, рано начавших их применение, отмечен повышенный риск развития РМЖ в период пременопаузы [19, 32].

Таким образом, ФКМ представляет собой сложное заболевание, в генезе которого ведущую роль играют психосоциальные, гормональные и соматические нарушения. Будучи гормонально зависимым органом, молочная железа требует дальнейшего изучения ее функции в различных аспектах. Принимая во внимание роль психосоциальных и биологических факторов в развитии ФКМ, представляется целесообразной их интегральная оценка для проведения патогенетически обоснованной коррекции нарушений.

#### Список литературы

1. Дисгормональные гиперплазии молочной железы (патогенез и лечение); под общ. ред. Е. М. Самунджан.— К.: Наукова думка, 1979.— 160 с.
2. Левшин В. Ф. Оценка влияния отдельных факторов на риск развития рака молочной железы / В. Ф. Левшин // Вопр. онкологии.— 1988.— Т. 34, № 9.— С. 1055–1058.
3. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология: руководство для врачей / В. М. Дильман.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л.: Медицина, 1983.— С. 203–233.
4. Сидоренко Л. Н. Мастопатия: психосоматические аспекты / Л. Н. Сидоренко.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л.: Медицина, 1991.— 264 с.
5. Бубликов И. Д. Гормональный статус у больных мастопатией / И. Д. Бубликов, Е. П. Куликов, Б. М. Варенов // Вопр. онкологии.— 2000.— Т. 46, № 2.— С. 172–174.
6. Пшеничкова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) / М. Г. Пшеничкова // Патолог. физиология и эксперим. терапия.— 2000.— № 3.— С. 20–26.
7. Баграмян Э. Р. Гормоны и маммогенез / Э. Р. Баграмян, Л. М. Бурдина, А. И. Волобуев // Акушерство и гинекология.— 1990.— № 12.— С. 3–6.
8. Горюшина О. Г. Современные взгляды на мастопатию / О. Г. Горюшина // Вестн. новых мед. технологий.— 2002.— № 4.— С. 20–22.
9. Сметник В. П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович.— 3-е изд., стереотип.— М: МИА, 2002.— 591 с.
10. Самунджан Е. М. Особенности гормональных нарушений у больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы / Е. М. Самунджан // Гормоны и рак молочной железы.— Алма-Ата, 1981.— С. 57–63.
11. Gonadotropin level abnormalities in women with cyclic mastalgia / R. Ecochard, H. Marret, M. Rabilloud [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2001.— Vol. 94, № 1.— P. 92–96.
12. Mastopathy and breast cancer: is there a typical hormone profile? / W. Volker, K. P. Leipert, H. Gehrlings [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd.— 1986.— Vol. 46, № 5.— P. 284–289.
13. Гуркин Ю. А. Современный взгляд на лечение девочек и девушек, страдающих патологией молочных желез / Ю. А. Гуркин // Журн. акушерства и жен. болезней.— 2000.— Т. 49, № 3.— С. 55–58.
14. Преждевременное развитие молочных желез у девочек на фоне гипопункции щитовидной железы / О. А. Предтеченская, Т. М. Варпламова, Е. А. Богданова [и др.] // Маммология.— 1998.— № 3.— С. 8–12.
15. Пономарева О. В. Доброкачественные болезни молочной железы / О. В. Пономарева // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов.— 2001.— № 3–4.— С. 46–48.
16. Мануилова И. А. Дисгормональные заболевания молочных желез при нарушениях менструального цикла / И. А. Мануилова, А. С. Алиходжаева, Р. А. Фролова // Сов. медицина.— 1978.— № 6.— С. 64–68.
17. Мельниченко Г. А. Особенности клинической симптоматики и лечения различных форм гиперпролактинемии / Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова // Актуальные проблемы соврем. эндокринологии: матер. 4-го Всерос. конгр. эндокринологов; Санкт-Петербург, 1–5 июня 2001.— СПб., 2001.— С. 455.
18. Габуния М. С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике / М. С. Габуния // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2001.— Т. 1, № 4.— С. 55–58.
19. Состояние молочных желез при заместительной гормональной терапии / М. С. Габуния, Т. А. Лобова, Л. Г. Егорова, Э. Н. Чепелевская // Акушерство и гинекология.— 2001.— № 2.— С. 50–53.
20. Серов В. Н. Состояние молочных желез при эндокринных формах бесплодия, сочетающегося с гиперпролактинемией / В. Н. Серов, О. Ю. Ермолаев, А. Т. Терещин // Маммология.— 1998.— № 3.— С. 3–7.
21. Сочетание гинекологических заболеваний с патологическими изменениями молочных желез / М. И. Пиддубный, О. Г. Жученко, Т. В. Багаева, Л. Х. Хасханова // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2001.— Т. 1, № 2.— С. 47–49.
22. Струков Е. Л. Пролактин: тканевые и системные регуляторные эффекты / Е. Л. Струков // Актуальные проблемы соврем. эндокринологии: материалы 4-го

- Всерос. конгр. эндокринологов; Санкт-Петербург, 1–5 июня 2001.— СПб., 2001.— С. 465.
23. *Бурдина Л. М.* Мастодинон Н и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез / Л. М. Бурдина, И. И. Бурдина // Маммология.— 1998.— № 4.— С. 28–34.
  24. *Бережницкая З. М.* Влияние гормонов коры надпочечников на развитие индуцированного рака молочной железы и **эндокринные органы, участвующие в его генезе**: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.14 «Онкология» / З. М. Бережницкая; Ин-т проблем онкологии АН УССР им. Р. Е. Кавецкого.— К., 1975.— 23 с.
  25. *Корицкая Л. Н.* Особенности тиреоидной активности у больных дисгормональными гиперплазиями молочной железы: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.14 «Онкология» / Л. Н. Корицкая; Ин-т проблем онкологии АН УССР им. Р. Е. Кавецкого.— К., 1980.— 23 с.
  26. *Бухман А. И.* Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения / А. И. Бухман // Маммология.— 1995.— № 4.— С. 17–21.
  27. *Асеев А. В.* Суточное выделение 17-кетостероидов с мочой у **больных раком молочной железы и диффузными мастопатиями (предварительное сообщение)** / А. В. Асеев, Н. В. Каплунова, В. Г. Гончарова // Маммология.— 1995.— № 4.— С. 48–50.
  28. *Макарчук Н. М.* Особенности метаболизма стероидных гормонов коры надпочечников у больных фиброаденоматозом молочной железы: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.14 «Онкология» / **Н. М. Макарчук; Ин-т проблем онкологии АН УССР им. Р. Е. Кавецкого.**— К., 1974.— 22 с.
  29. *Берштейн Л. М.* Гормональный канцерогенез / Л. М. Берштейн.— СПб.: Наука, 2000.— 199 с.
  30. *Mady E. A.* Association between estradiol, estrogen receptors, total lipids, triglycerides, and cholesterol in patients with benign and malignant breast tumors / E. A. Mady // J. Steroid Biochem. Mol. Biol.— 2000.— Vol. 75, № 4–5.— P. 323–328.
  31. *Климов А. Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: рук-во для врачей / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчеева.— СПб., 1999.— 512 с.
  32. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy / M. C. Yenen, M. Dede, U. Goctolga [et al. J // Climacteric.— 2003.— Vol. 6, № 2.— P. 146–150.

## ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЇ МАСТОПАТІЇ

Л. В. СИНЯВИНА

На основі даних літератури показано, що фіброзно-кістозна мастопатія є складним захворюванням, у генезі якого провідну роль відіграють психосоціальні, гормональні та соматичні порушення. Корекція виявлених порушень дає змогу проводити патогенетично обґрунтовану терапію хворих із фіброзно-кістозною мастопатією.

*Ключові слова:* фіброзно-кістозна мастопатія, патогенез, психосоціальні, гормональні та соматичні порушення.

## BASIC ASPECTS OF PATHOGENESIS FIBROCYSTIC MASTOPATHY

L. V. SINYAVINA

Based on the literature data it is shown that fibrocystic breast disease is a **complex disease, psychosocial, hormonal and somatic disorders** playing the leading role in its genesis. Correction of the revealed disorders can promote pathogenetically substantiated therapy of patients with fibrocystic mastopathy.

*Key words:* fibrocystic mastopathy, pathogenesis, psychosocial, hormonal and somatic disorders.

Поступила 11.02.2013