

Особливості патогенезу дисплазії грудних залоз без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку

О.Ю. Крук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Мета дослідження: вивчення аспектів патогенезу дисплазії грудних залоз (ДГЗ) без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 100 пацієнток перименопаузального віку з діагнозом ДГЗ (основна група). До групи порівняння увійшли 50 жінок. Разом із загальноприйнятими методами були проведені фізикальне і ультразвукове дослідження грудних залоз, доплерографія з кольорним доплерівським картуванням кровотоку в артеріях паренхіми, гормональне дослідження, по показанням – інтраопераційна біопсія, а також морфологічні методи.

Результати. Дослідження рівнів молекулярно-біологічних маркерів засвідчило, що для виявлення проліферативної активності у грудних залозах у хворих на ДГЗ доцільно проводити динамічне кількісне визначення. Підвищені рівні більше ніж на 20% декількох маркерів, наприклад ІЛ-6, sFas, ІЛ-1β, є прямим показанням до проведення біопсії з подальшим цитологічним дослідженням отриманого матеріалу для діагностики проліферативного фенотипу.

Заключення. Головними моментами патогенезу ДГЗ є клініко-анамнестичні дані, а також зміни цитокинового обміну і основних молекулярно-біологічних маркерів. Отримані результати необхідно використовувати під час розроблення комплексу діагностичних і прогностичних заходів.

Ключові слова: дисплазія грудних залоз, патогенез, генітальна патологія, перименопаузальний вік.

Вивчення механізмів розвитку, своєчасна діагностика і лікування дисплазії грудних залоз (ДГЗ) важливі через дві основні обставини: по-перше, у частини пацієнток розвиток захворювання супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, що знижує якість їхнього життя; по-друге, проліферативні форми ДГЗ є чинниками ризику для розвитку раку грудної залози [1–4]. Ця інформація формує психологічну напруженість пацієнток, призводить до проведення багаточисленних обстежень, повторних курсів комплексного консервативного лікування, оперативних втручань. Усі ці обставини слугують причиною дезадаптації хворих, що знаходяться у соціально активному віці [5–7]. У той самий час дані про патогенез ДГЗ є недостатніми і суперечливими, що диктує необхідність вивчення цього дуже важливого наукового питання.

Мета дослідження: вивчення аспектів патогенезу ДГЗ без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 100 пацієнток перименопаузального віку з діагнозом ДГЗ (основна група).

Критерії включення у дослідження:

- перименопаузальний вік;
- наявність клінічних, ультразвукових, морфологічних ознак ДГЗ.

Критерії виключення з дослідження:

- підозра або підтвердження злоякісного процесу у грудній залозі,
- вагітність,
- післяпологовий період,
- лактація,
- використання протягом останніх 6 міс гормональних засобів.

До групи порівняння увійшли 50 жінок. Критеріями включення у неї були: перименопаузальний вік, відсутність клінічних симптомів захворювання грудних залоз, гіперпластичних процесів в інших органах репродуктивної системи.

Обстеження включало разом із загальноприйнятими методами:

- фізикальне та ультразвукове дослідження грудних залоз,
- доплерографію з кольорним доплерівським картуванням (КДК) кровотоку в артеріях паренхіми,
- гормональне дослідження,
- по показанням – інтраопераційну біопсію,
- морфологічні методи.

З метою кількісного оцінювання інтенсивності масталгії використовували візуально-аналогову шкалу, дані пальпації – бальну оцінку. Для оцінювання різних чинників ризику використовували метод логістичної регресії. Концентрації молекул адгезії ендотелію судин 1-го типу (sVCAM-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), розчинного Fas-антигену (sFas), лептину, інсуліноподібних чинників ризику (ІФР-2 і ІФРСБ-3) визначали імуоферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження виявлені особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу хворих з ДГЗ. Порівняно зі здоровими жінками вони в анамнезі в 1,3 разу рідше мали вагітності (67,0% порівняно з 88,0% у здорових жінок; $p < 0,01$); у 1,5 разу рідше – пологи (48,0% проти 74,0%; $p < 0,01$); у 2 рази рідше перша вагітність у них завершилася пологамі (24,0% проти 50,0%; $p < 0,05$). Менша кількість пацієнток з ДГЗ мала одні пологи (35,0% проти 62,0% у групі порівняння; $p < 0,01$). При цьому у пацієнток з ДГЗ частіше фіксували більше 3 штучних абортів (31,0% проти 6,0% у групі порівняння; $p < 0,001$). У пацієнток з проліферативною формою ДГЗ порівняно з непроліферативною у 2 рази рідше спостерігалася частота пологів ($31,6 \pm 9,8$ і $57,4 \pm 6,3$ відповідно; $p < 0,05$), у 5 разів меншою – частота двох і більше пологів ($4,6 \pm 0,4\%$ і $22,3 \pm 3,1\%$ відповідно; $p < 0,05$); у віці 46–50 років – в 1,5 разу рідше перша вагітність завершилася пологамі.

Зі збільшенням віку хворих з ДГЗ виявлено підвищення частоти супутніх гіперпластичних захворювань матки, патогенетично пов'язаних з функцією яєчників і рівнем статевих гормонів, зокрема міоми матки (з 5,8% до 40,3%; $p < 0,001$) і генітального ендометріозу (з 8,7% до 35,6%; $p < 0,01$). У хворих з проліферативною формою ДГЗ порівняно з такими, що мають непроліфера-

тивну форму, лейоміому матки діагностували частіше у 2,5 разу (44,2±3,8% і 18,2±2,1% відповідно; $p<0,01$). Ці дані підтверджують спільність механізмів розвитку цих захворювань.

Для виявлення чинників ризику переходу непроліферативної форми ДГЗ у проліферативну використовували одно- і багатофакторний регресійний аналіз. Далі за допомогою методу логістичної регресії оцінювали, у скільки разів кожен зі значущих чинників ризику здатний збільшити вірогідність розвитку проліферативних змін у грудних залозах хворих на ДГЗ.

Під час однофакторного аналізу проаналізовано 34 чинники, значущими з них виявилися:

- наявність злоякісних новоутворень у сім'ї ($p=0,000001$),
- порушення менструального циклу ($p=0,00002$),
- поєднана гінекологічна патологія – генітальний ендометріоз і міома матки ($p=0,0004$),
- гіпопрогестеронемія ($p=0,0005$),
- гіперестрогенемія ($p=0,0006$),
- міома матки ($p=0,002$),
- ранні менархе ($p=0,0019$),
- стрес ($p=0,0017$),
- пізня перша вагітність ($p=0,0014$),
- паління ($p=0,0011$),
- 3 і більше абортів ($p=0,001$),
- травма грудної залози ($p=0,001$),
- переривання першої вагітності ($p=0,01$),
- відсутність вагітностей ($p=0,01$),
- перші пологи після 30-35 років ($p=0,027$),
- гіпотиреоз ($p=0,03$),
- відсутність післяпологової лактації ($p=0,03$),
- ожиріння ($p=0,04$),
- тривалий перебіг ДГЗ ($p=0,04$).

Під час багатофакторного аналізу проаналізовано 22 чинники, рівень значущості яких під час однофакторного аналізу перевищував 0,05. У результаті багатофакторного аналізу виділено 14 значущих чинників ризику переходу непроліферативної форми ДГЗ у проліферативну. За допомогою методу логістичної регресії визначено, у скільки разів кожен зі значущих чинників ризику здатний збільшити вірогідність розвитку проліферації у грудних залозах хворих на ДГЗ.

Результати логістичної регресії продемонстрували, що обтяжена спадковості щодо злоякісних пухлин підвищує ризик розвитку проліферації у 86 разів, порушення менструальної функції – у 53,5 разу. Слід звернути увагу, що наявність міоми матки підвищує ризик розвитку проліферативних порушень у 14,4 разу, тоді як наявність ізольованого внутрішнього ендометріозу не є значущим чинником ризику. Іншими чинниками, що збільшують вірогідність розвитку проліферативних змін у грудних залозах у пацієнток з ДГЗ, є:

- гіпопрогестеронемія,
- гіперестрогенемія,
- міома матки,
- ранні менархе,
- пізня вагітність,
- паління,
- багаточисельні аборти (>3),
- травма грудної залози,
- стрес.

За результатами дослідження, sVCAM визначали у сироватці крові всіх обстежених жінок. Середні значення маркера у хворих на ДГЗ на початку спостереження були достовірно вище, ніж у групі контролю ($p<0,05$). Аналіз рівня sVCAM у хворих на ДГЗ залежно від наявності гінекологічної патології не виявив достовірних відмінностей між групами. Ураховуючи, що протягом 5 років динамічного спостереження у 12 зі 100 (12%) хворих на ДГЗ виявлений перехід непроліферативної форми захворювання у проліферативну, на наступному етапі було зафіксовано рівні sVCAM у цих хворих на початку

дослідження і за виявлення проліферації у грудних залозах у різні терміни спостереження. Отримані результати зіставили з рівнем sVCAM у хворих з непроліферативною ДГЗ і у здорових жінок. Проведений аналіз не виявив статистично значущих відмінностей вихідного рівня sVCAM у 88 хворих з непроліферативною ДГЗ і у 12 хворих, у яких у процесі спостереження виявлена проліферативна активність.

Привертає увагу наявність тенденції ($p=0,06$) до статистичної достовірності збільшення рівня sVCAM у разі виявлення проліферативної активності. Так, під час діагностики проліферативної ДГЗ паралельно виявлено збільшення концентрації sVCAM ($p<0,05$). Аналіз динаміки sVCAM у хворих з проліферативною формою ДГЗ залежно від виду гінекологічної патології засвідчив, що достовірне збільшення середніх значень рівня маркера спостерігали лише у хворих з лейоміомою матки. У разі виявлення проліферативної активності у грудних залозах концентрація sVCAM у хворих на ДГЗ, поєднаної з лейоміомою матки, зросла ($p<0,05$) у хворих з ДГЗ, поєднаною з лейоміомою матки і внутрішнім ендометріозом ($p<0,01$).

Аналіз кореляційних зв'язків між sVCAM і іншими молекулярними маркерами у хворих з проліферативною ДГЗ виявив наступні тенденції до позитивної залежності: між sVCAM і лептином ($r=0,35$; $p=0,07$), а також між sVCAM та ІЛ-1 β ($r=0,54$, $p=0,06$).

Результати порівняльного імуноферментного аналізу рівнів ІФР-2 та ІФРСБ-3 у сироватці крові хворих на ДГЗ і здорових жінок засвідчили, що ці маркери визначаються у всіх досліджених зразках сироватки крові. При цьому середня концентрація ІФР-2 у здорових жінок достовірно нижче ($p<0,01$) порівняно з хворими на ДГЗ. Виявлена достовірна відмінність ($p<0,01$) у вихідних середніх рівнях ІФР-2 між хворими на ДГЗ.

Вихідний вміст ІФРСБ-3 у сироватці крові хворих на ДГЗ був достовірно нижче ($p<0,01$). У хворих на ДГЗ не відзначено достовірної залежності рівнів ІФР-2 та ІФРСБ-3 від наявності і виду супутньої гінекологічної патології. Вихідні рівні маркерів у 12 пацієнток з проліферативною ДГЗ і 88 жінок, у яких надалі проліферація не виявлена, були аналогічними. Проте при виявленні проліферативного фенотипу середній вміст ІФР-2 достовірно підвищився порівняно з вихідним рівнем ($p<0,05$). У більшості цих жінок ДГЗ поєднувалася з лейоміомою матки.

Інгібітор апоптозу розчинний Fas-антиген початково виявляли не у всіх жінок, проте у сироватці крові хворих на ДГЗ його виявляли частіше (67,5%), ніж у здорових жінок (36%). При цьому середні значення маркера були достовірно вище ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою.

Статистично значущої залежності вихідного рівня sFas від наявності і виду гінекологічної патології у хворих на ДГЗ не відзначено. Проведений аналіз не виявив статистично значущих відмінностей вихідного рівня sFas у 88 хворих на ДГЗ і 12 хворих, у яких у процесі 5-річного спостереження виявлений розвиток проліферативної активності.

Проте під час діагностики проліферативного фенотипу було відзначено достовірне підвищення середньої концентрації sFas ($p<0,05$). Найбільш значне підвищення середнього рівня даного маркера на етапі проліферації також відзначено у хворих з лейоміомою матки.

Аналіз кореляційних зв'язків між sFas та іншими дослідженими молекулярними маркерами виявив тенденцію до негативної кореляційної залежності ($r=-0,41$) між sFas та ІФР-2 і пряму кореляцію між sFas та ІЛ-1 β ($r=0,52$).

Порівняльне імуноферментне дослідження ІЛ-6 у сироватці крові 100 хворих на ДГЗ і 50 здорових жінок виявило значні коливання рівня ІЛ-6 у хворих на ДГЗ. У той самий час у здорових жінок значення цитокіну знаходилися у вузьких межах. Вихідні рівні ІЛ-6 у хворих на ДГЗ не залежали

від наявності у них гінекологічної патології і були достовірно вище за контроль. Не відзначено статистично значущих відмінностей вихідного рівня ІЛ-6 у 88 хворих на ДГЗ і 12 хворих, у яких протягом 5-річного спостереження виявлена проліферативна активність.

Зафіксовано тенденцію до підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ДМЗ під час діагностики проліферативної активності у грудних залозах. Проведений аналіз індивідуальної динаміки маркера засвідчив, що за час спостереження його рівень збільшувався у 58,0% жінок з проліферативним фенотипом, в основному у хворих з лейоміомою матки.

Слід зазначити, що в жодній практично здоровій жінки цитокін ІЛ-1β не був виявлений.

Аналіз кореляційних зв'язків між цитокинами й іншими молекулярними маркерами виявив кореляційну залежність між ІЛ-1β та ІЛ-6 ($r=0,51$), ІЛ-1β та sFas ($r=0,52$), ІЛ-1β та sVCAM ($r=0,54$).

Дослідження рівнів лептину у різні терміни спостереження зафіксувало, що його середній рівень статистично не розрізнявся у хворих на ДГЗ і практично здорових жінок перименопаузального віку і не залежав від наявності супутньої гінекологічної патології. На етапі виявлення проліферації у

тканині грудних залоз показники гормону достовірно не відрізнялися від вихідних значень.

Дослідження рівнів молекулярно-біологічних маркерів sVCAM-1, sFas, ІФР-2 і ІФРСБ-3, ІЛ-6, ІЛ-1β і лептину продемонструвало, що для виявлення проліферативної активності у грудних залозах у хворих на ДГЗ доцільно проводити динамічне кількісне визначення таких маркерів, як sVCAM-1, sFas, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІФР-2 і ІФРСБ-3. Оскільки підвищення вихідного рівня ІЛ-1β на 26%, sFas – на 21%, ІЛ-6 – на 21%, sVCAM-1 – на 25% і більше свідчить про можливу проліферативну активність у грудних залозах, то одночасне підвищення рівнів декількох маркерів, наприклад ІЛ-6, sFas, ІЛ-1β, є прямим показанням до проведення біопсії з подальшим цитологічним дослідженням отриманого матеріалу для діагностики проліферативного фенотипу.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження свідчать, що головними моментами патогенезу ДГЗ є клініко-анамнестичні дані, а також зміни цитокинового обміну і основних молекулярно-біологічних маркерів. Ці дані необхідно використовувати під час розроблення комплексу діагностичних і прогностичних заходів.

Особенности патогенеза дисплазии грудных желез без и на фоне генитальной патологии у женщин перименопаузального возраста О.Ю. Крук

Цель исследования: изучение аспектов патогенеза дисплазии грудных желез (ДГЖ) без и на фоне генитальной патологии у женщин перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Было проведено обследование 100 пациенток перименопаузального возраста с диагнозом ДГЖ (основная группа). В группу сравнения вошли 50 женщин. Наряду с общепринятыми методами были приведены физикальное и ультразвуковое исследования грудных желез, доплерография с цветовым доплеровским картированием кровотока в артериях паренхимы, гормональное исследование, по показаниям – интраоперационная биопсия, а также морфологические методы.

Результаты. Исследование уровней молекулярно-биологических маркеров показало, что для выявления пролиферативной активности в грудных железах у больных с ДГЖ целесообразно проводить динамическое количественное определение. Повышенные уровни более чем на 20% нескольких маркеров, например ІЛ-6, sFas, ІЛ-1β, являются прямым показанием для проведения биопсии с последующим цитологическим исследованием полученного материала для диагностики пролиферативного фенотипа.

Заключение. Главными моментами патогенеза дисплазии грудных желез являются клиничко-анамнестические данные, а также изменения цитокинового обмена и основных молекулярно-биологических маркеров. Полученные результаты необходимо использовать при разработке комплекса диагностических и прогностических мероприятий.

Ключевые слова: дисплазия грудных желез, патогенез, генитальная патология, перименопаузальный возраст.

Features of pathogenesis of dysplasia of mammary glands without and against genital pathology at women of perimenopause age O.Yu. Kruk

The objective: studying of aspects of pathogenesis of dysplasia of mammary glands without and a background of genital pathology at women of perimenopause age.

Materials and methods. Examination of 100 patients of perimenopause age about the diagnosis of dysplasia of mammary glands was conducted. The group of comparison was made by 50 women. Along with the standard methods, physical and ultrasonic researches of mammary glands, dopplerografiya with color Doppler mapping of a blood flow in parenchyma arteries, hormonal research, on displays – an intraoperative biopsy and morphological techniques.

Results. Research of levels of molecular and biological markers showed that for detection of proliferative activity in mammary glands at patients with dysplasia of mammary glands it is expedient to carry out dynamic quantitative definition and when rising more than for 20% of several markers, for example ІL-6, sFas, ІL-1β, is the direct indication for carrying out biopsy with the subsequent cytologic research of the received material for diagnostics of proliferative phenotype.

Conclusion. highlights of pathogenesis of dysplasia of mammary glands are clinical-anamnestic data, and also changes of a zytokines exchange and the main molecular and biological markers. The received results need to be used when developing complex of diagnostic and prognostic actions.

Key words: dysplasia of mammary glands, pathogenesis, genital pathology, perimenopause age.

Сведения об авторе

Крук Ольга Юрьевна – Кафедра онкологии Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (0352) 52-44-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тобі де Вільєрс, Татарчук ТФ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Здоров'я жінчини. 2016;4(110):17-27.
2. Радзинский ВЕ [редактор]. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: StatusPraesens, 2017. – 345 с.
3. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 2013;7:51-7.
4. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look

at a busy crossing. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013;34(1):1-11.

5. Сенчук ЯА, Покровенко ОБ. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндометрия. Охрана материнства и детства. 2015;1(21):64-7.
6. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ.

Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом. Здоровье женщины. 2017;3(119):32-5.

7. Прудніков ПМ. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування. Здоров'я жінчини. 2017;7(123):132-34.

Статья поступила в редакцию 20.05.2019