

КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Ольга Сергеевна ТОНКИХ¹, Лариса Степановна СОТНИКОВА²,
Ольга Михайловна ГЕРГЕТ³, Елена Викторовна ЭЛЬ-АКАД²,
Юлия Владимировна ОККЕЛЬ², Оксана Степановна ДРАНИЧНИКОВА²

¹ ООО Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем
634049, г. Томск, ул. Рабочая, 21

² ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

У пациенток с различными формами доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) проведен сравнительный анализ уровня пролактина с использованием принципов доказательной медицины при проведении комплексной и сравнительной оценки с данными магнитно-резонансной томографии гипофиза. Установлено, что несмотря на статистически значимое относительно контрольных значений повышение содержания пролактина в сыворотке крови женщин с ДДМЖ с преобладанием железистого, кистозного фиброзного компонента, а также со смешанной формой ДДМЖ, у них отсутствуют убедительные признаки органических патологических изменений гипофиза. Высказывается предположение, что обнаруженная гиперпролактинемия может быть следствием как функциональных нарушений аденогипофиза, так и иметь «внегипофизарное» происхождение.

Ключевые слова: пролактин, гипофиз, доброкачественная диффузная дисплазия молочных желез, доказательная медицина.

Нейроэндокринным нарушениям принадлежит особое место среди причин развития доброкачественной диффузной дисплазии молочной железы (ДДМЖ). Среди всех гормонов, влияющих на состояние и функциональные характеристики молочной железы, ведущие позиции занимает пролактин. По данным литературы, он обладает видовой специфичностью и оказывает многообразное действие на молочную железу [1, 3]. Гормон способен повышать содержание рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы, изменять синтез эстрогенов в яичниках и активировать пролиферативные процессы в молочной железе [1, 3, 5]. Повышенное содержание пролактина в сыворотке крови является маркером центральных гипоталамо-гипофизарных нарушений

и может быть следствием наличия объемного образования в аденогипофизе. В последние годы отдельные исследования показали, что гормон может быть также произведен некоторыми тканями вне мозга, однако крайне мало известно о функциях дополнительного, «внегипофизарного» пролактина и как его производство отрегулировано в этих тканях (в том числе в молочной железе) [6]. В настоящее время «золотым» стандартом лучевой диагностики наличия патологических изменений гипофиза является магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с динамическим контрастным усилением [2].

Цель работы – проведение комплексного обследования женщин с доброкачественной диффузной дисплазией молочных желез на фоне

Тонких О.С. – к.м.н., врач-рентгенолог, e-mail: ostonkih@mail.ru

Сотникова Л.С. – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии, факультет повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов, e-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Гергет О.М. – к.т.н., доцент кафедры прикладной математики

Эль-Акад Е.В. – акушер-гинеколог

Оккель Ю.В. – к.м.н., акушер-гинеколог

Драничникова О.С. – к.м.н., врач-невролог

гиперпролактинемии с оценкой состояния гипофиза с использованием принципов доказательной медицины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины», совместного проекта ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ФГБУ НИИ фармакологии СО РАМН, НИИ психического здоровья ФГБУ СО РАМН и Департамента здравоохранения администрации Томской области, а также гранта Президента РФ № МК-3743.2008.7 обследовано 266 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 223 пациентки с верифицированным согласно МКБ-10 диагнозом: N60 доброкачественная дисплазия молочной железы (включена: фиброзно-кистозная мастопатия). Контрольную группу составили 43 практически здоровые женщины, сопоставимые с пациентками основной группы по возрасту, без соматической и гинекологической патологии в стадии обострения. Наиболее общепринятой в настоящее время является клинико-рентгенологическая классификация Н.И. Рожковой [5], позволяющая выделить диффузные и узловые формы ДДМЖ, которые диагностируются при ультразвуковом сканировании. Полученные данные показателей ультразвукового исследования позволили разделить пациенток с ДДМЖ на три группы: с преобладанием железистого компонента ($n = 93$), с преобладанием кистозного компонента ($n = 69$) и с преобладанием фиброзного компонента ($n = 33$); отдельную подгруппу составили 28 пациенток со смешанной формой ДДМЖ. Анализ клинического материала показал, что средний возраст больных составил $30,4 \pm 0,3$ года. Пациентки с узловыми формами были исключены из данного исследования.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Sonix» (Ultrasonix, США) с использованием линейных датчиков от 10 до 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования.

МРТ исследование проводилось на аппарате Siemens Magnetom (Siemens, Германия), 1 Тл, толщина срезов 1–2 мм. Контрастное усиление проводилось препаратом «Магневист» (Bayer Schering Pharma AG, Германия), болюсно.

Всем пациенткам основной и контрольной групп в раннюю фолликулиновую фазу определяли базальный уровень циркулирующего в сыворотке крови пролактина иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Elecsys

(США) с использованием стандартного набора фирмы Hoffman La Rosh (Франция).

В данной работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и верхнего (Q_1) и нижнего квартилей (Q_3), результаты представлены как $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные признаки оценивались путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскела–Уоллиса) и методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна–Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла. Разницу значений принимали статистически значимой при $p < 0,05$.

Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет от 0,3–0,7 при 95 % доверительном интервале.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных о концентрации пролактина у здоровых женщин контрольной группы нашего исследования выявлено, что данный показатель соответствовал норме и составлял $649 [539; 759]$ мЕд/л. При проведении корреляционного анализа не установлено статистически значимого влияния уровня пролактина на толщину фиброгландулярного слоя у практически здоровых женщин контрольной группы ($r = 0,36; p = 0,25$).

У всех пациенток с ДДМЖ зафиксировано статистически значимое повышение уровня гормона в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$): у женщин с железистой формой ДДМЖ он составил $719 [540; 950]$ мЕд/л, при кистозной форме – $753 [450; 980]$ мЕд/л, при фиброзной – $725 [320; 950]$ мЕд/л и у пациенток со смешанной формой – $730 [540; 840]$ мЕд/л. Межгрупповых различий у больных с ДДМЖ не обнаружено ($p > 0,05$). Однако необходимо отметить, что наибольшие абсолютные значения концентрации пролактина в сыворотке крови выявлены у пациенток с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента. При этом установлена выраженная положительная корреляционная взаимосвязь между повышением содержания пролактина и толщиной фиброгландулярного слоя молочных желез ($12,4 [8,1; 14,5]$ мм) у женщин с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента ($p = 0,018; r = 0,72$). При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой зависимости между уровнем пролактина и толщиной фиброгландулярного слоя у

пациенток с железистой (20,0 [812,2:27,2] мм; $r = 0,012$; $p = 0,12$), фиброзной (13,9 [8,3:19,5] мм, $r = 0,08$; $p = 0,93$) и смешанной (15,1 [9,5:20,7] мм; $r = 0,01$; $p = 0,60$) формами ДДМЖ.

Полученные данные продиктовали необходимость проведения у пациенток с высоким содержанием пролактина в сыворотке крови (более 800 мЕд/л в первую фазу менструального цикла) МРТ гипофиза с динамическим контрастным усилением с целью выявления возможных структурных морфологических изменений аденогипофиза. Исследование было проведено 32 женщинам, большую часть которых (37,5 %, $n = 12$) составили пациентки с кистозной формой ДДМЖ, 28,2 % ($n = 9$) – женщины с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента, 21,8 % ($n = 7$) – обследованные со смешанной формой ДДМЖ; 12,5 % ($n = 4$) – больные ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента.

По результатам МРТ исследования лишь у одной пациентки с железистой формой ДДМЖ была выявлена микроаденома аденогипофиза (3,1 %). При этом необходимо отметить, что уровень пролактина в первую фазу цикла у нее составлял 1447 мЕд/л. У остальных женщин форма и структура гипофиза, а также характер контрастного усиления, графики выведения контрастного вещества соответствовали нормальным значениям. Средние размеры гипофиза в группе обследованных составили: сагиттальный – $11,2 \pm 1,9$ мм, вертикальный – $5,4 \pm 2,1$ мм, фронтальный – $10,4 \pm 1,3$ мм; расстояние от верхнего контура гипофиза до хиазмы – $5,1 \pm 2,8$ мм, межвисочное расстояние – $34 \pm 1,6$ мм, что соответствует нормальным значениям в популяции.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что выявленная нами в ходе обследования женщин с ДДМЖ гиперпролактинемия может как быть следствием функциональных нарушений в процессе синтеза пролактина аденогипофизом, так и иметь «внегипофизарное» происхождение. Этот факт согласуется с рядом новейших исследований в области генетики рака молочной железы [6], подтвердивших на молекулярно-генетическом уровне способность клеток самой молочной железы к синтезу пролактина, опосредованному геном *PI3K-Akt*, который в дальнейшем оказывает прямое влияние на развитие рака молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование принципов доказательной медицины при проведении комплексного обследования на фоне гиперпролактинемии позволило нам получить данные об отсутствии убедительных признаков органических патологических изменений гипофиза в группе женщин с различными формами доброкачественной диффузной дисплазии молочной железы. При этом необходимо отметить наличие у этих пациенток гиперпролактинемии в сравнении с группой контроля. Результаты исследования позволяют высказать предположение о том, что гиперпролактинемия, выявленная у женщин с доброкачественной диффузной дисплазией молочных желез, может быть как следствием функциональных нарушений аденогипофиза, так и иметь «внегипофизарное» происхождение. Этот факт, в свою очередь, требует более подробного, комплексного подхода к диагностике данного состояния и дальнейшего изучения с целью назначения своевременной патогенетической терапии и проведения профилактических мероприятий, направленных на предупреждение возможного формирования рака молочной железы у данной группы пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2012. (1). 12–16.
2. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
3. Молочные железы и гинекологические болезни / Ред. В.Е. Радзинский. М.: Медиабюро Статус презенс, 2010.
4. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Ред. А.С. Павлов. М.: Медицина, 1993. 222 с.
5. Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная мастопатия // Гинекология. 2005. 7. (3). 141–144.
6. Chen C.-C., Stairs D.B., Boxer R.B. et al. Auto-crine prolactin induced by the Pten-Akt pathway is required for lactation initiation and provides a direct link between the Akt and Stat5 pathways // Genes Dev. 2012. 26. (19). 2154–2168.

COMPLEX INVESTIGATION OF WOMEN WITH BENIGN MAMMARY DYSPLASIA AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERPROLACTINEMIA

**Olga Sergeevna TONKIKH¹, Larisa Stepanovna SOTNIKOVA²,
Olga Mikhailovna GERGET³, Elena Viktorovna EL AKAD²,
Yulia Vladimirovna OKKEL², Oksana Stepanovna DRANICHNIKOVA²**

¹ *LLC Diagnostic and Treatment Center of the International Institute of Biological Systems
634049, Tomsk, Rabochaya str., 21*

² *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moscovski Trakt, 2*

³ *National Research Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin str., 30*

The comparative analysis of prolactin levels in patients with various forms of diffuse benign mammary dysplasia (DBMD) has been carried out using the principles of evidence-based medicine at the complex and comparative assessment with the magnetic resonance imaging data of pituitary gland. It has been revealed that in spite of statistically significant increase in prolactin level in serum of women with DBMD as well as with mixed form of DBMD in comparison with control value with predominance of adenous, fibrocystic component there were absence of persuasive signs of pituitary gland organic pathological changes. It has been proposed that the revealed hyperprolactinemia can be caused by both adenohipophysitis functional disorders and be beyond pituitary origin.

Key words: prolactin, pituitary gland, diffuse benign mammary dysplasia, evidence-based medicine.

Tonkikh O.S. – candidate of medical sciences, radiologist, e-mail: ostonkih@mail.ru

Sotnikova L.S. – doctor of medical sciences, professor of the chair for obstetrics and gynecology of the faculty for training and re-training of specialists, e-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

Gerget O.M. – candidate of technical sciences, associate professor of the chair for applied mathematics

El Akad E.V. – obstetrician-gynecologist

Okkel Yu.V. – candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist

Dranichnikova O.S. – candidate of medical sciences, neurologist