

# Клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с дисплазией грудных желез (предварительные результаты)

С.А. Ласачко<sup>1</sup>, Е.С. Уманская<sup>1</sup>, Т.Л. Скочиляс<sup>2</sup>, П.С. Ласачко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Донецкий региональный центр охраны материнства и детства ДНМУ им. М. Горького

<sup>2</sup>Коммунально-клиническое лечебно-профилактическое учреждение «Донецкий областной противоопухолевый центр»

<sup>3</sup>Донецкий Национальный медицинский университет

В статье представлены результаты анализа клинических и лабораторных особенностей женщин репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями грудных желез. 158 женщин были разделены на две группы: 123 – в основной и 35 – в контрольной. Использовали опрос, клинические, инструментальные и морфологические методы исследования. В структуре дисплазии грудных желез наибольший процент составляет смешанная клинико-морфологическая форма (71,6%), в том числе с наличием кист 48,0%. Пrolиферация без атипии при цитологическом исследовании установлена в 59,3% случаев. В основной группе достоверно чаще имели место некоторые гинекологические заболевания (нарушение менструального цикла, миома матки) и в 5 раз чаще репродуктивные потери в анамнезе женщин.

**Ключевые слова:** грудная железа, дисгормональные заболевания, диагностика, репродуктивное здоровье, морфологическое исследование.

Проблеме дисгормональных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, в частности доброкачественным заболеваниям грудных желез (ГЖ), в последнее время посвящено немало научных публикаций. Распространенность этих заболеваний увеличивается, они диагностируются, по данным разных авторов, у 30–50% женщин репродуктивного возраста, а среди гинекологических пациенток эта цифра возрастает до 80% [4, 5, 15]. Учитывая необходимость лечения бесплодия, нарушений менструального цикла, гиперплазии эндометрия и других гинекологических заболеваний у таких пациенток, задачи, стоящие перед акушером-гинекологом, усложняются. Именно поэтому очень важным является как поиск факторов риска дисгормональных заболеваний грудных желез (ДЗГЖ), основных звеньев патогенеза, так и вопросы профилактики и своевременной коррекции [1, 2, 6].

**Цель исследования:** проведение детального анализа клинических и лабораторных особенностей женщин с ДЗГЖ репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено обследование и анкетирование 123 женщин репродуктивного возраста с дисплазией ГЖ и 35 условно здоровых женщин, у которых не было выявлено патологии ГЖ. Проанализированы данные соматического, акушерско-гинекологического анамнеза. Состояние репродуктивной системы оценивали по результатам клинического, ультразвукового (УЗИ) и лабораторных методов исследования. Обследование ГЖ выполняли согласно алгоритму (Приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004) с использованием клинического, ультразвукового, рентгенологического (с 40 лет), цитологического, иммуноцитохимического (ИЦХ) методов [7–9]. При проведении опроса и анкетирования тщательно

выясняли жалобы, связь их с менструальным циклом. Интенсивность боли в ГЖ при наличии мастодинии уточнялась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов. ВАШ пациентки заполняли самостоятельно. После осмотра и пальпации состояние ГЖ оценивали по шкале Л.Н. Сидоренко (1991), при наличии отделяемого из сосков проводили цитологическое исследование (ЦИ). УЗИ ГЖ выполняли на аппарате Siemens (Германия) линейным датчиком с частотой 10 МГц по стандартной методике.

ИЦХ выполняли методом иммуноферментного анализа (ИФА) по следующей методике: путем центрифугирования получали осадок из содержимого кист ГЖ. Из осадка центрифугата готовили цитологические препараты для ИЦХ-окрашивания на специальных стеклах с адгезивом («Superfrost plus», ДАКО). После фиксации и промывки проводили инкубацию с первичными антителами к рецепторам эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), андрогенов (РА), индексу пролиферативной активности клеток (Ki-67), мутантного гена – супрессора опухолевого роста (p53). При микроскопии стекол и выявлении ER, PR, AR, p53 и Ki-67 учитывали исключительно ядерное окрашивание. Степень выраженности цитологической иммуноферментной реакции при определении рецепторов, Ki-67, p53 классифицировали на группы в соответствии со стандартной методикой [9–11].

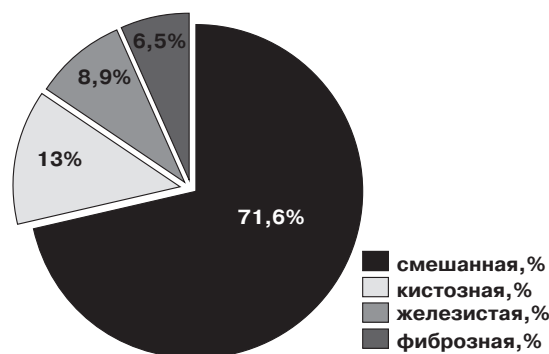
Женщины основной группы принимали многокомпонентный растительный препарат Тазалок™ (фармацевтическая компания ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА») по 30 капель 3 раза в день на протяжении 6 мес. Тазалок™ представляет собой настойку (1:10) смеси лекарственного растительного сырья: корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кудрявой, свежих корней сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обычного, цветков календулы. Согласно данным многочисленных исследований растительный негормональный препарат Тазалок™ оказывает комплексное гормонкорректирующее действие на организм женщины, в том числе и на грудные железы. Фитопрепарат Тазалок™ проявляет селективную антиэстрогенную активность, поскольку флавоноиды, входящие в его состав конкурентоспособно связываются с рецепторами эстрогенов при избытке самых эстрогенов или рецепторов к ним в органах-мишенях, изменяют активность ферментов ароматазной системы, препятствуя конверсии андрогенов в эстрогены. Также Тазалок™ обладает выраженным антипролиферативным влиянием на железистую ткань и стромальные элементы молочных желез, оказывает противовоспалительное и противоотечное и резорбтивное действие. Применение его приводит к ритмической выработке и восстановлению соотношения гонадотропных гормонов, способствует снижению уровня пролактина, повышению уровня прогестерона и нормализации менструального цикла [3, 7]. Обследование пациенток выполняли через 3 и 6 мес те-

рапии. В данной публикации представлены предварительные результаты исследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Средний возраст обследованных женщин составил 33,0±2,5 года в основной и 32,6±0,5 – в контрольной группах (p>0,05). По форме заболевания женщины с ДЗГЖ распределились следующим образом: кистозная форма – 16 (13,0%), железистая – 11 (8,9%); фиброзная – 8 (6,5%), смешанная – 88 (71,6%), в том числе с наличием кист 43 (35%) (рисунок). Таким образом, кисты присутствовали у 59 (48,0%) из всех женщин основной группы.

Анализ репродуктивного анамнеза и состояния репродуктивной системы показал, что у 31 из 123 женщин (25,2%) с ДЗГЖ отмечалось нарушение менструального цикла (НМЦ), в контрольной группе – 2 (5,7%) (p<0,05), хронический аднексит у 30 (24,4%) пациенток, в контрольной группе – 5 (14,3%), миома матки – у 25 (20,3%) и у 2 (5,7%) соответственно (p<0,05); лечение по поводу бесплодия получали 8 (6,5%) пациенток и 1 (2,9%) женщина в контрольной группе. Мы не обнаружили достоверной разницы между группами по количеству родов и аборт: изучение акушерского анамнеза выявило, что роды были в анамнезе у 82 (66,7%) пациенток и 23 (65,7%) женщин контрольной группы (p>0,05). Одни роды были в анамнезе у 55 (44,7%) пациенток с ДЗГЖ и у 17 (48,6%) здоровых женщин, двое и более родов – у 27 (22,0%) и 6 (17,1%) соответственно (p>0,05). Искусственное прерывание беременности имело место в анамнезе у 51 (41,5%) женщины основной и у 10 (28,6%) контрольной группы (p>0,05). Неудачный исход желанной беременности достоверно чаще имел место в анамнезе пациенток основной группы. Самопроизвольный аборт и замершие беременности в анамнезе были у 19 (15,4%) женщин с ДЗГЖ и у 1 (2,9%) – в контроле (p<0,05).



**Распределение женщин с ДЗГЖ по клинко-морфологическим формам заболевания**

Следует отметить, что основной жалобой обратившихся на прием женщин было болезненное нагрубание ГЖ за 3–14 дней до менструации у 93 (75,6%) женщин основной группы. Средний показатель боли по ВАШ составил 4,2±0,1 балла. Среднее количество дней, в течение которых отмечалась болезненность накануне менструации 8,7±0,5. У 36 (29,3%) женщин основной группы при осмотре обнаружены выделения из сосков, характер – серьезные, серозно-молочивные. ЦИ подтвердило отсутствие атипии в клеточном содержимом отделяемого из сосков. Клинически состояние ГЖ по данным пальпации в соответствии со шкалой Л.Н. Сидоренко (1991) оценено у 34 (27,6%) женщин как легкая степень диффузной дисплазии ГЖ (1–2 балла), умеренная степень (3–4 балла) диагностирована у 63 (51,2%) пациенток (6–5 баллов) – выраженная дисплазия с тенденцией к узловой или узловая – у 26 пациенток (21,1%).

При выполнении УЗИ ГЖ визуализировались единичные кисты у 19 (32,2%) обследуемых; множественные кисты

Таблица 1

**Цитологическое исследование аспирата кист ГЖ до лечения (n=59)**

Характеристика типов цитологического содержимого кист	Тип I (аморфная масса, капли жира, клетки крови)	Тип II (обнаружены клетки эпителия выстилки кисты или протоков ГЖ без признаков пролиферации)	Тип III (эпителий выстилки кисты или протоков с признаками пролиферации)
n	8	16	35
%	13,6	27,1	59,3

Таблица 2

**Иммуноцитохимическое исследование клеточного состава кист ГЖ у обследованных женщин с ДЗГЖ (n=34)**

Показатель	Количество (%)	Степень выраженности реакции
РЭ	11 (32,4)	Негативная реакция
	11 (32,4)	Слабоположительная реакция, 1-30%
	9 (26,4)	Умеренноположительная реакция, 31-60%
	3 (8,8)	Выраженноположительная реакция, 61-100%
РП	12 (35,3)	Негативная реакция
	13 (38,2)	Слабоположительная реакция, 1-30%
	7 (20,6)	Умеренноположительная реакция, 31-60%
	2 (5,9)	Выраженноположительная реакция, 61-100%
РА	11 (32,4)	Негативная реакция
	9 (26,4)	Слабоположительная реакция, 1-30%
	7 (20,6)	Умеренноположительная реакция, 31-60%
	7 (20,6)	Выраженноположительная реакция, 61-100%
Ki-67	23 (67,6)	Низкая пролиферативная активность ≤14%
	11 (32,4)	Высокая пролиферативная активность ≥15%
P53	28 (82,4)	Негативная реакция ≤10%
	6 (17,6)	Позитивная реакция ≤11%

(3 и более) имели место у 40 (67,8%) женщин с ДЗГЖ. Пациенткам с наличием кист была произведена тонкоигольная пункционно-аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем УЗИ с последующим цитологическим и ИЦХ исследованием аспириата. Данные представлены в табл. 1 и 2.

Через 3 месяца терапии препаратом Тазалок™ оценивали динамику по состоянию МЖ, наличию болевого компонента, данным УЗИ. Растительные негормональные препараты комплексного действия в практике гинеколога-эндокринолога в последние годы используются все чаще. Терапевтическое воздействие препарата Тазалок™ обусловлено синергичными эффектами селективных фитомолекул™. У молодых женщин подавление функциональной активности яичников гормональными препаратами не всегда желательно. Использование препаратов натурального происхождения, которые регулируют кровоснабжение, трофику, функциональное состояние репродуктивной эндокринной системы у пациенток с ДЗМЖ зачастую более предпочтительно. Предварительные результаты данного исследования подтверждают эти ожидания. Так, через 3 мес терапии средний показатель боли по ВАШ составил  $2,9 \pm 0,1$  балла, среднее количество дней продолжительности боли  $4,6 \pm 0,3$ . Такой симптом как наличие выделений из сосков также присутствовал у меньшего числа пациенток: 29 против 36 до лечения (или 23,6% против 29,3%).

Повторная биопсия через 3 мес. лечения препаратом Тазалок™ понадобилась только 44 (74,6%) пациенткам. Цитологическое исследование: тип I – 6 (13,6%), тип II – 15 (34,1%), тип III – 23 (52,3%). Лечение продлено еще на 3 мес.

По результатам УЗИ ГЖ положительная динамика зафиксирована у 32 женщин (26,0%) основной группы. В том числе, из 59 пациенток с наличием кист таковые отсутствовали у 8 (6,5% от основной группы, 13,6% от  $n=59$ ). Повторная биопсия через 3 месяца лечения препаратом Тазалок™ понадобилась 44 (74,6% из 59) с наличием кист до лечения пациенткам. Цитологическое исследование аспириата также демонстрирует тенден-

цию к уменьшению пролиферативной активности: Тип I-6 (13,6%), Тип II-15 (34,1%)%, Тип III-23 (52,3%).

Лечение продлено еще на 3 месяца.

## ВЫВОДЫ

В данном исследовании в структуре ДЗГЖ в соответствии с клинико-морфологическими особенностями наибольший удельный вес представлен смешанной формой (71,6%), наличие кист отмечено в 48,0%. У 51,2% степень выраженности ДЗГЖ по данным клинического обследования классифицирована как умеренная.

У пациенток с ДЗГЖ ряд гинекологических заболеваний (НМЦ, миома матки) встречаются достоверно чаще в сравнении с контрольной группой.

Анализ распространенности репродуктивных потерь (самопроизвольный аборт, замершая беременность) продемонстрировал статистически достоверно большую их частоту (в 5 раз) среди пациенток с ДЗГЖ (15,4%) по сравнению с контрольной группой (2,9%).

При лечении растительным препаратом Тазалок™ комплексного действия отмечается положительная динамика болевого синдрома. Через 3 мес терапии средний балл по шкале ВАШ составил  $2,9 \pm 0,1$ , (до лечения  $4,2 \pm 0,1$ ). Среднее количество дней продолжительности боли снизилось с  $8,7 \pm 0,5$  до  $4,6 \pm 0,3$ .

Большой интерес представляет изучение пролиферативной активности эпителия, полученного при биопсии кист. Чрезвычайно информативным также является проведение ИЦХ-исследования. При наличии кист признаки пролиферативной активности эпителия без атипии обнаружены в 59,3% случаев. Через 3 мес терапии отмечена тенденция к уменьшению этого показателя (52,3%). Дальнейшее изучение клинического состояния ГЖ, пролиферативной активности эпителия и выполнение ИЦХ-исследований являются целесообразными.

## Клініко-лабораторні особливості пацієнток репродуктивного віку з дисплазією грудних залоз (попередні результати)

**С.А. Ласачко, О.С. Уманська, Т.Л. Скочиляс, П.С. Ласачко**

У статті наведені результати аналізу клінічних і лабораторних особливостей жінок репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями грудних залоз. 158 жінок були розподілені на дві групи: 123 – в основній та 35 – в контрольній. Використовували опитування, клінічні, інструментальні та морфологічні методи дослідження. У структурі дисплазії грудних залоз найбільший відсоток становить змішана клініко-морфологічна форма (71,6%), у тому числі з наявністю кист 48,0%. Проліферація без атиpii при цитологічному дослідженні встановлена у 59,3% випадків. В основній групі достовірно частіше мали місце деякі гінекологічні захворювання (порушення менструального циклу, міома матки) та в 5 разів частіше репродуктивні втрати в анамнезі жінок.

**Ключові слова:** грудна залоза, дисгормональні захворювання, діагностика, репродуктивне здоров'я, морфологічні дослідження.

## Some features of the history and clinical and morphological parameters of patients of reproductive age with breast dysplasia

**S.A. Lasachko, E.S. Umanskaya, T.L. Scochilyas, P.S. Lasachko**

The article presents results of analysis of clinical and laboratory characteristics of women of reproductive age with dysgymonastical breast diseases. 158 women were divided into two groups: 123 in the main group and 35 in the control. We used a questionnaire, clinical, instrumental and morphological methods. The structure of dysplasia breast greatest weight presented a mixed clinical and morphological forms (71,6%), including the presence of cysts 48,0%. Proliferation without atypia by cytological studies found in 59,3% of cases. In the main group was significantly more likely to have been some gynecological diseases (irregular menstruation, uterine fibroids) and reproductive losses in the history of women 5 times more often.

**Key words:** breast, dysgymonastical diseases, diagnosis, reproductive health, morphological studies.

## Сведения об авторах

**Ласачко Светлана Анатольевна** – Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, 83054, г. Донецк, пр. Панфилова, 3; тел.: (050) 588-83-99. E-mail: lasachko@gmail.com

**Уманская Елена Станиславовна** – Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, 83054, г. Донецк, пр. Панфилова, 3; тел.: (095) 011-39-96. E-mail: es.umanskaya@mail.ru

**Скочиляс Татьяна Леонидовна** – Коммунально-клиническое лечебно-профилактическое учреждение «Донецкий областной противоопухолевый центр», 83092, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а

**Ласачко Павел Сергеевич** – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16