

На правах рукописи

СИЛЕНКО СВЕТЛАНА ГЕОРГИЕВНА

**ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ
ЖЕЛЕЗ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Москва
2004**

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук

В.Е. Радзинский
М.Н. Болтовская

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Р.И. Шалина
А.П. Кирющенко

Ведущая организация:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2004 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г.Москва, ул.Фотиевой, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, г.Москва, ул.Миклухо-Маклая, д.6.

Автореферат разослан «___» _____ 2003 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

2006-4
19123

2195044

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

В РФ рак молочной железы (РМЖ) занимает третье место среди основных причин смертности женского населения, оказывая максимальное влияние на сокращение средней продолжительности жизни женщин. В структуре смертности от онкологических заболеваний он занимает лидирующее 1 место (Аксель Е.М., Давыдов М.И., 2002).

Рост случаев РМЖ отчасти объясняется увеличением числа доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ), в том числе, мастопатии (Бурдина Л.М., 1993; Харченко В.П., Рожкова Н. И., 2000). ДЗМЖ не расцениваются как облигатные предраковые состояния, однако на их фоне частота возникновения РМЖ в 3-5 раз выше, чем в популяции (Летягин В.П. с соавт., 1997). При узловых же формах мастопатии с явлениями пролиферации злокачественное поражение молочных желез встречается в 30-40 раз чаще (Семиглазов В.Ф., 1993).

По данным МЗ РФ, средний возраст заболевших РМЖ в 2000 году составил 55-57 лет. Рядом авторов было отмечено, что узловые формы ДЗМЖ встречаются чаще в возрасте 41-50 лет (Кира Е.Ф. с соавт., 2001; Marchant D. J., 2002). Таким образом, правильность выбора тактики лечения больных ДЗМЖ в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте трудно переоценить.

Увеличение заболеваемости молочных желез было поводом для выделения маммологии в отдельную специальность, что на определенном этапе развития медицины явилось значимым шагом вперед. Однако это не привело к ожидаемому повышению эффективности лечения ДЗМЖ, о чем свидетельствует неуклонный рост уровня оперативных вмешательств на молочной железе в РФ. Так, к примеру, по данным Управления здравоохранения города Москвы, количество повторных оперативных вмешательств на молочной железе за период с 1998 по 2000 год выросло в 2.1 раза.

В настоящее время актуальным является не только ранняя диагностика РМЖ, но и выявление фоновых предраковых процессов с использованием молекулярных, биохимических и генетических маркеров. В этом аспекте широко исследуется роль локально продуцируемых факторов с аутокринно-паракринным механизмом действия (EGF, TGF α и β , других). Как показывают современные исследования, они могут являться модуляторами гормональных влияний на клеточном, тканевом уровнях и соответственно участвовать в патогенезе ряда заболеваний молочных желез (Сметник В.П., 2000).

В частности, в этом аспекте все большее внимание привлекают эндометриальные белки альфа1-микроглобулин (ПАМГ / IGFBP1) и альфа2-микроглобулин фертильности (АМГФ / гликоделин). Как показали современные исследования, IGFBP1 и гликоделин участвуют в тонкой

регуляции клеточных взаимодействий (Zhang X., Yee D., 2002). Согласно данным Rutanen E.M. (2000), IGFBP1 посредством аутокринных-паракринных механизмов может модулировать действие не только инсулиноподобных факторов роста, но и стероидных гормонов. В последние годы активно изучается влияние прогестерон- и релаксин-зависимого эндометриального белка, гликоделина, на процессы апоптоза (Mukhopadhyay D. et al., 2001), ангиоогенеза (Song M. et al., 2001), его действие на клетки иммунной системы (Тукосински М. et al., 2001).

Несмотря на то, что приоритет открытия АМГФ (белок-аналог гликоделина) и ПАМГ (белок-аналог IGFBP1) принадлежит российским ученым (Петрунин Д.Д. с соавт., 1976, 1977), в отечественной литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные роли этих белков в патогенезе заболеваний женской репродуктивной системы (Petrunin D. et al., 1993; Посисеева Л.В., Назарова А.О. 1999). Между тем, по данным зарубежных авторов, многие доброкачественные и злокачественные новообразования репродуктивной системы ассоциированы с повышением тканевого и/или сывороточного уровня белков-аналогов АМГФ и ПАМГ (Horowitz I. R. et al., 2001). Ряд исследователей ведут изучение веществ, способных влиять на экспрессию генов, кодирующих эти белки, АМГФ, в частности (Ramachandran S. et al., 2002). Эти поиски, по мнению авторов, весьма перспективны и открывают потенциально новые подходы к терапии как злокачественных, так и, возможно, доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы (Sachev D., Yee D., 2001; Yee D. 2002).

Данные, указывающие на возможность синтеза АМГФ и ПАМГ в ткани молочной железы в норме, при ее заболеваниях в отечественной литературе практически отсутствуют. Единственным сообщением являются данные Петрунина Д. Д. с соавт., не обнаруживших повышения сывороточного уровня АМГФ у больных РМЖ (Petrunin D. et al., 1993), при этом результаты зарубежных исследований в этой области носят не только противоречивый, но и взаимоисключающий характер (Waites G.T., et al., 1992; Kamarainen M. et al., 2001).

Поиск новых подходов к терапии ДЗМЖ в менопаузе, которые помогли бы улучшить состояние репродуктивной системы женщин и понизить число “рецидивов” узловых форм ДЗМЖ, противоречивые сведения о синтезе эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ молочной железой, а также возможность их участия в патогенезе ее заболеваний, обуславливают актуальность настоящей работы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – улучшение состояния здоровья женщин с ДЗМЖ в менопаузе путем рационализации их обследования и лечения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Изучить особенности состояния репродуктивной системы пациенток с ДЗМЖ в пременопаузе.
2. Обосновать перспективные пути профилактики «рецидивов» узловых форм ДЗМЖ в пременопаузе путем выработки алгоритма обследования и лечения данной категории больных.
3. Определить возможность продукции эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ тканью молочной железы.
4. Оценить практическую значимость выявления эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ в ткани молочной железы.
5. Провести сравнительную оценку влияния гормональной терапии натуральными гестагенами и фитотерапии на снижение уровня «рецидивов» узловых форм ДЗМЖ в пременопаузе.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Впервые показано присутствие эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ в содержимом кист молочной железы. Определена возможность экспрессии АМГФ молочной железой. Оценена практическая значимость выявления АМГФ для подтверждения/исключения внутрикистозного РМЖ. Показаны перспективные пути профилактики «рецидивов» узловых форм ДЗМЖ в пременопаузе.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.

Разработан алгоритм ведения больных с ДЗМЖ в пременопаузе, позволяющий снизить количество «рецидивов» узловых форм ДЗМЖ, понизить частоту инвазивных и оперативных вмешательств на молочной железе. Предложен новый метод для подтверждения/исключения внутрикистозного РМЖ, основанный на выявлении АМГФ в содержимом кист молочных желез.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ, ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ И ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА.

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии Российского университета дружбы народов *“Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях”*, номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в практическую лечебную деятельность Медсанчасти №1 АМО «ЗИЛЬ».

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Все научные результаты, представленные в работе, получены им лично. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ.

Основные положения диссертационной работы доложены на научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (НИИ морфологии человека РАМН, 2002); на заседании кафедры акушерства и гинекологии РУДН 21 мая 2003.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. Эндометриальный белок, АМГФ, экспрессируется молочной железой.
2. Выявление АМГФ в кисте позволяет с высокой степенью (80%) вероятности подтвердить диагноз внутрикистозного РМЖ. Отсутствие АМГФ в содержимом кист молочных желез позволяет с высокой степенью (98.8%) вероятности исключить диагноз цистаденокарциномы.
3. Применение разработанных принципов обследования и лечения позволит уменьшить частоту оперативных и инвазивных вмешательств на молочной железе у женщин в пременопаузе.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 121 источник на русском и 140 – на других языках. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 18 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

В соответствии с поставленными целью и задачами была разработана специальная двухэтапная программа исследований. В целом было проведено обследование 327 женщин с различными заболеваниями молочной железы, находившихся на стационарном лечении, амбулаторном обследовании в Медсанчасти №1 АМО «ЗИЛ», под наблюдением в поликлинике АМО «ЗИЛ», в Филиале №1 Городского маммологического диспансера. Динамическое наблюдение за всеми больными на первом и втором этапах осуществлялось в течение 1-2 лет. Определение эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ проводилось на базе Лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ морфологии человека РАМН.

На первом этапе с целью определения возможности продукции АМГФ и ПАМГ тканью молочной железы было проведено скрининговое определение их уровней в пунктах кист молочных желез, полученных при тонкоигольной аспирации. Уровень АМГФ также был определен в жидком содержимом кисты/кист, взятых у 186 пациенток (234 образца), при этом у 5.4% (n=10) женщин была диагностирована цистаденокарцинома молочной железы. ПАМГ определялся в содержимом солитарных кист у 68 пациенток.

Среди больных, направленных на хирургическое лечение, по принципу случайной выборки была отобрана 21 пациентка, которым, помимо стандартного патоморфологического исследования, проводилось определение АМГФ и ПАМГ иммуногистохимическим методом. У 8 женщин был диагностирован протоковый РМЖ, в 1 случае - дольковый РМЖ, в 5 случаях обнаружена узловатая форма ФКБ без явлений пролиферации, в 2 - узловатая форма ФКБ с явлениями пролиферации, у 2 пациенток - внутрипротоковая папиллома, в 3 случаях - фибroadеномы (n=21).

После получения результатов цитологического и/или гистологического исследований, осуществлялся ретроспективный анализ историй болезней. При анализе обращали особое внимание на общий, наследственный, специальный (гинекологический) анамнез, клиническое (маммологическое и гинекологическое) обследование, рентгенографическое (маммография, пневмокистография, дуктография) и ультразвуковое исследования молочных желез. В случае, если полученная информация оказывалась недостаточной, больную приглашали для повторного осмотра и/или дообследования. В целом, на первом этапе было обследовано 205 человек, в возрасте от 33 до 80 лет. У 9.3% женщин в возрасте 43-80 лет был выявлен РМЖ (n=19), у 90.7% - обнаружено ДЗМЖ (n=186).

На втором этапе проводилось исследование, предусматривающее комплексное обследование больных с ДЗМЖ в пременопаузе и контролируемое исследование эффективности гормонального, и негормонального методов лечения ДЗМЖ.

При формировании выборки для второго этапа исследования учитывались следующие критерии включения: пременопаузальный возраст (45-50 лет), наличие ДЗМЖ. Возрастные границы для пременопаузы, 45-50 лет, решено было определить в соответствии с возрастными критериями, изложенными в ряде отечественных и зарубежных научных работ (Сметник В.П., 2001; Прилепская В.Н., 2002; Sievert L. L, Hautaniemi S.I., 2003).

Таким образом, для второго этапа исследования было отобрано 210 женщин. В него вошли все пациентки первого этапа, отвечающие критериям включения (n=88), оставшиеся женщины были отобраны в соответствии с критериями включения по принципу случайной выборки (n=122). В целом, на втором этапе было обследовано 169 (80.4%) женщин с узловатой формой ДЗМЖ и 41 (19.6%) пациентка с диффузной формой ДЗМЖ.

Принимая во внимание подавляющее число женщин в исследовании с узловатыми образованиями молочных желез и учитывая неоднозначный характер клинико-рентгенологической классификации мастопатии, изложенной в методических рекомендациях МЗ РСФСР (1985г.), на который указывают многие авторы (Летягин В.П., 2000), пациенток, принявших участие во втором этапе исследования (n=210), было решено разделить на группы согласно степени выраженности мастопатии, в соответствии с данными бесконтрастного рентгенологического исследования молочных желез - маммографии.

Таким образом, для сравнительной оценки состояния здоровья женщин с ДЗМЖ в менопаузе было сформировано 3 группы. В I группу вошли женщины с выраженной ФКБ (n=28), во II – с мастопатией средней степени выраженности (n=115), в III – с умеренно выраженной ФКБ (n=67). Деление больных в группах на дополнительные подгруппы: узловые формы ДЗМЖ, диффузные формы ДЗМЖ в настоящем исследовании представлялось не целесообразным из-за малого количества пациенток с диффузной ФКБ. На втором этапе больным, наряду с маммологическим исследованием, проводилось углубленное гинекологическое исследование, включавшее в себя осмотр, трансвагинальную ультрасонографию, определение уровней гормонов крови (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, Т3, Т4, Е2, П). С целью определения характера менструального цикла, его фазности, производилось определение концентрации АМГФ в менструальной крови, собранной у пациенток строго на 2 день цикла (n=56). Концентрация АМГФ более 20 мкг/мл соответствовала овуляторному циклу. Содержание АМГФ более 10 мкг/мл и менее 20 мкг/мл свидетельствовало о недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), менее 10 мкг/мл – об ановуляции.

Количественное определение АМГФ и ПАМГ в биологических жидкостях - менструальной крови и содержимом кист молочных желез (в супернатантах) - проводилось иммуноферментным сэндвич-методом с помощью оригинальных моноклональных антител (Болтовская М.Н. и др., 1991, 1997). Локализацию АМГФ и ПАМГ на гистологических срезах проводили методом непрямого иммунопероксидазного окрашивания с использованием очищенных моноклональных антител (МКА) против АМГФ и ПАМГ (иммуногистохимический метод).

Для сравнительной оценки эффективности гормонального и негормонального лечения ДЗМЖ на втором этапе исследования методом случайной выборки из I и II групп (n=210), была сформирована группа исследования 1 (n=60), получавшая гормональное лечение. Женщины с диффузной формой ДЗМЖ (n=37) из II и III групп были исключены из исследования из-за невозможности динамического наблюдения за ними. Оставшиеся пациентки вошли в группу исследования 2 (n=98), получавшую негормональную терапию. В группе исследования 1 лечение по поводу ДЗМЖ и коррекция гинекологических нарушений осуществлялась врачами-гинекологами, прошедшими специализацию по маммологии. В группе исследования 2 лечение назначалось независимыми экспертами: врачом-маммологом (в специализированном учреждении) и врачом-гинекологом (по месту жительства).

Женщины из группы исследования 1 принимали дюфастон по 10 мг 2 раза в день с 16 по 25 дни цикла. Женщинам без матки назначался прожестожель 2.5 мг 1 раз в день местно. Женщины группы исследования 2 принимали сбор трав, куда в равных количествах входили корень валерианы, пустырник, зверобой, ромашка, череда, календула, подорожник. Отвар назначался по 100 мл 2 раза в

день ежедневно. За 10 дней до предполагаемых месячных пациентка принимала по своему выбору какую-либо мочегонную траву: брусничный лист, полевой хвощ, пол-пала. Фитотерапия назначалась циклами: 2 месяца-прием, делался месячный перерыв, потом опять 2 месяца терапии и т.д. Эффективностью терапии оценивалась через 3 – 6 – 12 месяцев.

В процессе лечения была сформирована контрольная группа ($n=19$), куда вошли женщины, не применявшие или нерегулярно принимавшие назначенное негормональное лечение. В контрольную группу также вошли пациентки, принимавшие гормональную терапию не более 1 месяца и отказавшиеся впоследствии от негормонального метода лечения. Таким образом, группа исследования 1 составила 56 пациенток, группа исследования 2 – 98 женщин.

Полученные результаты обследования были закодированы и обработаны на ЭВМ. В качестве основного программного обеспечения использовали пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA ® for Windows компании Stat Soft ® Inc., США. За достоверность принимали разность средних при $p<0.05$ ($T>2$). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – ошибка средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Анализ данных, полученных на первом этапе исследования, подтвердил мнение ряда авторов о том, что кисты молочных желез чаще всего обнаруживаются у пациенток 40-50 лет. (Szamel I. et al., 1994; Лисьева С. Д., 1998; Ханафиев Г.Х., 2001; Певгова Г.Ю. с соавт., 2002; Marchant D. J., 2002).

В настоящем исследовании 78% женщин с кистами молочных желез при доброкачественном течении ФКБ ($n=173$) были либо в пременопаузальном (47.7 ± 0.2 лет), либо в позднем репродуктивном возрасте (42.3 ± 0.2 года). При этом каждая вторая пациентка (50.3%) с кистами молочных желез была в пременопаузе ($p<0.05$).

В среднем, частота обнаружения внутрикистозного РМЖ составляет 1.2-1.5% от всех случаев РМЖ. (Markopoulos C. et al, 2002; Харченко В.П., Рожкова Н.И., 2000). В настоящем исследовании цистаденокарцинома молочной железы была обнаружена у 10 (5.4%) пациенток ($n=186$). Относительно высокую частоту обнаружения в исследовании внутрикистозного РМЖ мы связываем с тем, что выборка производилась исключительно в специализированных лечебных учреждениях из числа больных с кистами молочных желез.

Исследование показало возможность обнаружения эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ в кистах молочной железы. Представляло особый интерес то, что АМГФ обнаруживался в 8 (80%) случаях внутрикистозного РМЖ.

В целом, при скрининговом исследовании ($n=186$) АМГФ был выявлен всего в 12.4% случаев ($n=23$): в 80% случаях внутрикистозного РМЖ ($n=8$) и у

8.7% пациенток с ФКБ (n=15). При этом, у 26.7% (n=4) больных с ФКБ (n=15) в кисте было выявлено выраженное воспаление.

При внутрикистозном РМЖ АМГФ был обнаружен в концентрации 1 – 100 нг/мл (26.4 ± 13.3 нг/мл). Уровень АМГФ при ФКБ варьировал от 1 нг/мл до 36 нг/мл, его средний уровень составил 8.6 ± 2.3 нг/мл (n=15). Концентрация АМГФ при выраженном воспалении составила 4.0 ± 1.9 нг/мл (n=4). В остальных случаях АМГФ определялся в концентрации 10.3 ± 2.9 нг/мл (n=11). Статистически значимых различий при сравнении средних значений уровней АМГФ при РМЖ, ФКМ, обнаружении кисты с выраженным воспалением обнаружено не было. Отдельно отметим, что в двух случаях АМГФ был выявлен в одной из множественных кист. В одном случае АМГФ в концентрации 5нг/мл обнаруживался в одной из пяти кист. У другой пациентки белок обнаруживался в концентрации 11 нг/мл в одной из двух кист.

Средний возраст женщин с ФКБ, у которых был обнаружен АМГФ в кисте, составил 47.7 ± 0.8 лет (n=15). Все они находились под наблюдением в течение 1.5-2 лет. Анализ общего, наследственного анамнеза, данных динамического наблюдения не позволили выявить у них особых отличий от остальных пациенток с кистами молочных желез в пременопаузе.

Иммуногистохимическим методом АМГФ при узловых формах ДЗМЖ (n=13) был обнаружен лишь в одном случае узловой ФКБ без явлений пролиферации (7.7%). При этом АМГФ при РМЖ (n=9) выявлялся в 100% исследованных нами случаев (рис. 1).

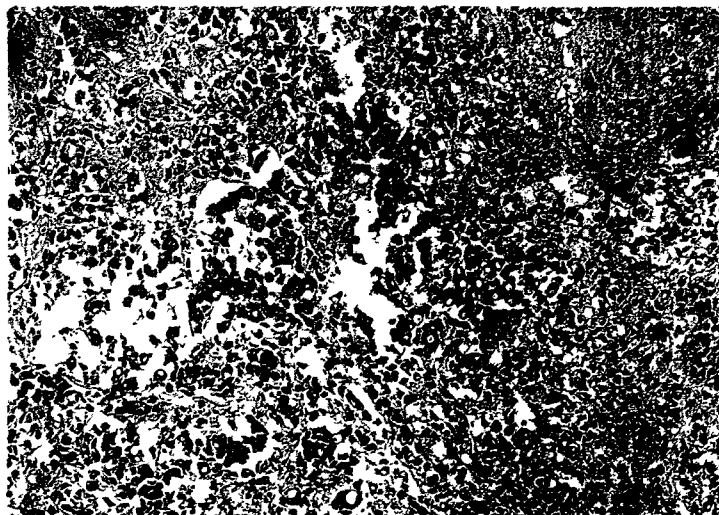


Рисунок 1. Инфильтрирующий протоковый РМЖ. Интенсивная иммуногистохимическая реакция на АМГФ. х200.

Следует особо подчеркнуть, что у 7 женщин, у которых был обнаружен АМГФ в молочной железе, была удалена матка. Этот факт мы можем объяснить лишь локальной продукцией этого белка, то есть экспрессией АМГФ молочной железой (рис. 2). При этом, одна женщина без матки за 5 лет до обнаружения у нее внутрикистозного РМЖ перенесла еще и двустороннюю овариэктомию.

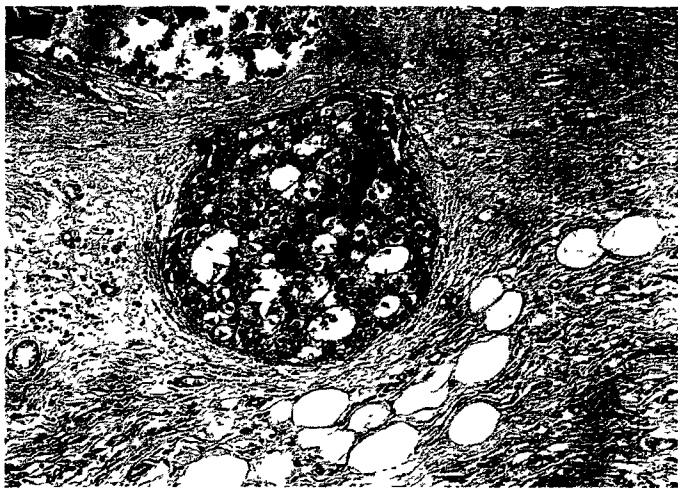


Рисунок 2. Инфильтрирующий протоковый РМЖ с участками внутритротокового рака. Иммуногистохимическая экспрессия АМГФ в опухолевых клетках, $\times 200$.

Предположение о том, что матка и ее придатки не являются единственными источниками гликоделина (АМГФ) высказывалось рядом авторов. Так, Foth D. et al. (2001) показали, что у пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками, уровень гликоделина (АМГФ) в крови через 3 дня после операции резко снижался, однако впоследствии спонтанно повышался, что позволило сделать вывод, что существует еще источник (источники) синтеза АМГФ.

Ряд исследователей пытались определить возможность продукции гликоделина (АМГФ) тканью молочной железы. Так, Waites G. T. et al. (1990) при иммуноморфологическом исследовании с использованием моноклональных антител не обнаружили $\alpha 2\text{PEG}$ (АМГФ) ни в нормальной ткани молочной железы, ни в доброкачественных, ни в злокачественных ее новообразованиях. Несмотря на то, что определение АМГФ в настоящем исследовании производилось аналогичным иммуногистохимическим методом, полученные нами данные скорее подтверждают более поздние наблюдения, сделанные Kamarainen M. et al. (1999), который, используя методы иммуногистохимии, Northern-блоттинга и полимеразной цепной реакции,

продемонстрировал экспрессию гликоделина (АМГФ) в нормальной ткани, лактирующих аденомах и карциномах молочной железы.

Экспрессия гликоделина (АМГФ) молочной железой была обнаружена сравнительно недавно. «Золотым стандартом», безусловно, являются исследования, в которых производилось выявление в ткани молочной железы матричной РНК гликоделина (Kamagainen M., Halttunen M. et al., 1999).

В литературе дискутируется вопрос о возможности использования АМГФ в качестве потенциального онкомаркера. Несмотря на то, что многочисленные исследования подтверждают отсутствие истинных опухолеспецифических антигенов, в последние годы в клинической онкологии все шире используют различные биологические маркеры, такие как онкогены, рецепторы эстрогенов и прогестерона, рецепторы факторов роста (Артамонова Е.В. с соавт., 2002). Целесообразность использования АМГФ в качестве онкомаркера отмечала Стрижова Н. В с соавт. (2000), выявив повышение сывороточной концентрации АМГФ у женщин со злокачественными новообразованиями яичников в постменопаузе, аналогичные наблюдения делались и многими зарубежными авторами (Kamagainen M. et al., 1996; Horwitz I.R. et al., 2001).

В настоящем исследовании, учитывая факт присутствия АМГФ в кистах при подтвержденном клинически, цитологически и гистологически внутрикистозном РМЖ в 8 из 10 случаев, представлялось целесообразным рассмотреть вопрос о целесообразности определения АМГФ для подтверждения (исключения) внутрикистозного РМЖ. Количество ложноположительных результатов составило 15, ложноотрицательных – 2, истинноположительных – 8, истинноотрицательных – 161 (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительная диагностическая ценность определения АМГФ для подтверждения/исключения внутрикистозного РМЖ.

	Рак в кисте не обнаружен	Рак в кисте обнаружен	Итого
АМГФ не обнаружен	161	2	163
АМГФ обнаружен	15	8	23
Итого	176	10	186

Таким образом:

- Чувствительность метода составила 80%.
- Специфичность – 91%.
- Прогностическая ценность положительного результата - 35%.
- Прогностическая ценность отрицательного результата - 99%.
- Точность - 91%.

Полученные нами данные свидетельствуют о возможности рассматривать АМГФ в качестве потенциального тканевого онкомаркера и маркера

внутрикистозного РМЖ. Определение АМГФ кисте позволило в исследовании с высокой степенью (80%) вероятности заподозрить и впоследствии подтвердить диагноз внутрикистозного РМЖ. Отсутствие АМГФ в содержимом кист молочных желез позволяет с высокой степенью (98.8%) вероятности исключить диагноз цистаденокарциномы. В тех случаях, когда АМГФ в кисте обнаружен, а цитологическое заключение свидетельствует о доброкачественном характере образования, видимо, целесообразно говорить о формировании группы «риска», требующей углубленного обследования и тщательного диспансерного наблюдения, поскольку прогностическая ценность положительного результата достаточно низка (35%). С учетом этого был разработан особый алгоритм обследования больных с кистами молочных желез (рис. 3).

Принимая во внимание малое количество наблюдений, обусловленное редкостью обнаружения цистаденокарциномы молочной железы, требуются, безусловно, дополнительные исследования в этой области. Рекомендовать метод, основанный на определении АМГФ в кистах, в качестве скринингового на этом этапе исследований явно преждевременно. Однако его применение было бы, видимо, целесообразным в спорных случаях, ведь цитологический метод позволяет установить достоверный нозологический диагноз при мастопатии только в 90% случаев, при этом, частота ложноположительных заключений о наличии рака составляет в среднем 1% (Яровая Н. Ю. с соавт., 1999).

Сообщение о выявлении в женском молоке IGF1 и IGFBP1 (ПАМГ) впервые было сделано Suikkari A. M. еще в 1989 г. В 1996 г. Prosser C.G. подтвердил, что IGFBP1 (ПАМГ) в большом количестве присутствует в молозиве и в молоке, способствуя лучшему формированию желудочно-кишечного тракта у новорожденного. Однако до сих пор имеются лишь единичные сведения, говорящие об изменении уровня IGFBP1 при доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочных желез (Lonning P.E. et al., 1995; Krajcik R. A. et al., 2002; Enroni P. J. et al., 2003).

В настоящем исследовании уровень ПАМГ мы определяли в содержимом солитарных кист у 68 пациенток в возрасте 44-76 лет, при этом белок был выявлен лишь в 5.9% случаях (n=4). При внутрикистозном РМЖ, ПАМГ был обнаружен лишь в трех (37.5%) случаях (n=8). При цистаденокарциноме ПАМГ соответствовал уровням 7, 8 и 10 нг/мл (8.3±0.9нг/мл). При ФКБ ПАМГ в концентрации 9 нг/мл был обнаружен лишь у одной пациентки, то есть в 1.7% случаев (n=60). В ткани молочной железы иммуногистохимическим методом ПАМГ ни в РМЖ, ни в узловых формах ДЗМЖ нами обнаружен не был (n=21).

Присутствие ПАМГ в кистах лишь в 5.9% случаев и отрицательный результат иммуногистохимического его выявления свидетельствует, по-видимому, о способности кист к кумуляции этого белка из сыворотки крови. Однако отрицать экспрессию ПАМГ молочной железой на основании нашего исследования не представляется возможным, особенно учитывая данные

Clemmons D. R. et al. (1990) о том, что клеточные линии РМЖ, имеющие рецепторы к эстрогенам, не секретируют IGFBP1 (ПАМГ), в то время, как все рецепторонегативные линии клеток РМЖ в его эксперименте продуцировали IGFBP1 (ПАМГ).

Полученные нами результаты в отношении ПАМГ мы также можем связывать с разным методическим арсеналом. ПАМГ был впервые идентифицирован как новый антиген плаценты Петруниным Д. Д. с соавторами в 1977 году. В 80-е годы белок, выделенный и охарактеризованный несколькими зарубежными группами исследователей, приобрел известность как плацентарный протеин 12, PP12 (Bohn H., Kraus W., 1980) и ассоциированный с беременностью α 1-глобулин, α 1-PEG (Bell S. C. et al., 1985). Последующие иммунохимические исследования показали, что ПАМГ, PP12 и α 1-PEG антигенно неразличимы. В 1986 году было установлено совпадение аминокислотных последовательностей PP12 и IGFBP1 (Koistinen H. et al., 1986). Однако наличие минорных физико-химических различий между PP12 и ПАМГ оставляют открытым вопрос об идентичности ПАМГ и IGFBP1, поэтому более корректно было бы считать их белками-аналогами.

Противоречивость данных о продукции IGFBP1 (ПАМГ) в молочной железе может быть обусловлена особенностями как самого белка, так и свойствами МКА, используемых для его иммунодетекции. Известно, что IGFBP1 (ПАМГ) в разных органах синтезируется в виде различных фосфоизоформ. Так, в печени синтезируется высокофосфорилированный ПАМГ, присутствующий в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин. В эндометрии продуцируется нефосфорилированный или низкофосфорилированный ПАМГ, который присутствует в самой ткани, а во время беременности секретируется преимущественно в амниотическую жидкость и лишь в виде минорного компонента попадает в периферическую кровь (Najak N.R., Giudice L.C., 2003). Используемые в настоящем исследовании МКА были получены против ПАМГ, выделенного из амниотической жидкости, то есть против нефосфорилированной изоформы белка, имеющего эндометриальное происхождение. Весьма возможно, что клетки молочной железы синтезируют другие изоформы ПАМГ (IGFBP1), с которыми моноклональные антитела, "специализированные против эндометриального ПАМГ", не реагируют.

Таким образом, настоящее исследование показало возможность обнаружения эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ в молочной железе. Высокая частота ассоциации РМЖ и выявления АМГФ свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований прогностического и диагностического потенциала АМГФ в области онкологии.

С нашей точки зрения, особого внимания заслуживают два аспекта участия АМГФ в процессах онкогенеза. С одной стороны, АМГФ обладает морфогенетическим потенциалом, поскольку перенос (трансфекция) кДНК гликоделина в гликоделин-негативные клетки РМЖ MCF-7 приводил к

формированию железистых структур, уменьшению уровня пролиферации, потере способности клеток к росту в полутвердой среде и появлению маркеров дифференцированных эпителиальных клеток (Seppala M. et al., 2002). С другой стороны, АМГФ стимулирует ангиогенез, поэтому может играть важную роль в неоваскуляризации и прогрессии опухолей (Song M. et al., 2001).

Анализ данных, полученных на втором этапе исследования, показал, что средний возраст больных в пременопаузе с выраженной мастопатией составил 47.7 ± 0.3 лет, с мастопатией средней степени выраженности - 47.0 ± 0.1 лет. Не вызывало сомнений, что пациентки с умеренно выраженной мастопатией окажутся старше. В настоящем исследовании их возраст составил 48.2 ± 0.2 лет ($p < 0.05$), что, впрочем, больше всего на один год. Количество больных с узловыми и диффузными формами ДЗМЖ в группах достоверно не отличалось, что свидетельствовало об их относительной однородности.

При анализе экстрагенитальной заболеваемости пациенток принципиально новых данных, входящих в противоречие с большинством отечественных и зарубежных исследований, выявлено не было. У женщин с ДЗМЖ в пременопаузе чаще всего наблюдались заболевания органов сердечно-сосудистой системы: практически у каждой второй с выраженной мастопатией и ФКБ средней степени выраженности, в 57% и 63% случаев соответственно. Отсутствие сердечно-сосудистой патологии отмечала лишь каждая пятая женщина с умеренной ФКБ. Таким образом, патология органов кровообращения чаще встречалась у женщин с умеренной мастопатией: 78% ($p < 0.05$), что можно объяснить статистически значимой разницей в возрасте этих пациенток в сравнении с двумя другими группами. Полученные результаты отражают общие тенденции, характерные для РФ в целом, ведь основной причиной смертности женского населения, согласно данным МЗ, являются именно болезни системы кровообращения. Влияние метаболических процессов в печени на ДЗМЖ обсуждалось во многих работах (Сидоренко Л.Н., 1991). Патология гепато-билиарной системы в нашем исследовании встречалась в 24-27% случаев, что было сравнимо со среднестатистическими цифрами: 20-35% (для женщин после 40 лет). Согласно литературным данным, у 9-64 % больных с различными формами мастопатии выявляется та или иная патология щитовидной железы (Сидоренко Л.Н., 1991; Кузьмин И.А., 1991; Martinez L. et al, 1995). Как известно, на течение ФКБ влияют как гипертиреоз, так и гипотиреоз, однако большинство исследователей все же склонны считать, что самые тяжелые варианты течения ФКБ наблюдаются именно при гипотиреозе, так как при этом увеличивается секреция пролактина (Сидоренко Л.Н., 1986; Горюшина О. Г., 1999). В нашем исследовании патология щитовидной железы встречалась практически у каждой пятой женщины во всех группах (20%), при этом 14.3% женщин с выраженной мастопатией и 6.9% с мастопатией средней степени выраженности получали заместительную терапию тиреоидными гормонами по поводу гипофункции щитовидной железы. В целом анализ экстрагенитальной заболеваемости

свидетельствует о том, что развитие ДЗМЖ следует рассматривать в большей степени в контексте нейро-эндокринных расстройств, нежели в аспекте снижения индекса общесоматического здоровья.

При характеристике менструальной функции было отмечено, что возраст менархе у пациенток с выраженной мастопатией (12.3 ± 0.3 года) был достоверно меньше ($p < 0.05$). У больных с мастопатией средней степени выраженности он составил 12.8 ± 0.2 года, в группе женщин с умеренно выраженной мастопатией - 12.7 ± 0.2 года. У большинства женщин трех групп регулярный менструальный цикл установился сразу. Таким образом, наше исследование подтвердило мнение, высказываемое многими авторами о том, что раннее начало менструаций может являться фактором риска развития ДЗМЖ (Прилепская В. Н., Швецова О. Б., 2000).

Среди нарушений цикла у женщин с ДЗМЖ в пременопаузе доминировала олигоменорея, которая встречалась у каждой третьей женщины с мастопатией средней степени выраженности (37.1%), практически у каждой второй женщины (63.3%) с умеренной мастопатией ($p < 0.001$). Регулярный менструальный цикл наблюдался у 86% женщин с выраженной мастопатией, в то время как у пациенток с мастопатией средней степени выраженности и умеренной мастопатией регулярный цикл отмечали только 63% и 37% женщин ($p < 0.05$). Менометроррагии отмечались у каждой 7 пациентки с выраженной мастопатией (14.3%) и только в каждом 17 случае (6.0%) у больных с мастопатией средней степени выраженности.

В литературе дискутируется вопрос о влиянии родов и абортов на риск развития ДЗМЖ. Отмечено, что искусственное прерывание беременности значительно повышает риск развития патологии молочных желез (Бурдина Л.М., 1993). В настоящем исследовании число родов на одну женщину было практически одинаковым во всех возрастных группах. Большинство женщин имели неоднократные медицинские аборты. Во всех группах число медицинских абортов превышало число родов, однако достоверных различий между группами обнаружено не было. Изучение особенностей послеродового периода не выявило каких-либо различий в его течении у женщин всех групп. Отсутствие каких-либо осложнений отмечали более двух третей всех больных, однако нарушение лактации было практически у каждой второй пациентки во всех группах. Наше исследование отчасти подтвердило данные многих авторов о том, что нарушение лактации в послеродовом периоде является одним из факторов риска развития ДЗМЖ (Мезин В. Я., 1997).

В исследовании обращала на себя внимание высокая гинекологическая заболеваемость, суммарно превышающая 100% во всех группах. Однако при этом частота таких болезней как миома матки, эндометриоз, ДМК, гиперпластические процессы эндометрия, функциональные кисты яичников, истинные опухоли яичников, хронические воспалительные заболевания женской половой системы в группах достоверно не отличалась. Следует

отметить, что многие исследователи указывали на общие этиопатогенетические механизмы, лежащие в основе развития ДЗМЖ и миомы матки. По данным ряда авторов, патологические изменения в молочных железах у больных миомой матки выявляются до 82% случаев (Пиддубный М.И., 1994; Ильин А.Б., 1998). В настоящем исследовании миома матки встречалась у 46.4% женщин с выраженной мастопатией, у 46.9% пациенток с мастопатией средней степени выраженности, в 31.3% случаев при умеренно выраженной мастопатии, что значительно превышало данные по заболеваемости миомой матки в популяции в целом: 11-12%. При этом, заболеваемость миомой матки в объединенной группе больных с выраженной мастопатией и мастопатией средней степени выраженности была достоверно выше, чем у женщин с умеренной мастопатией ($p < 0.05$). Настоящее исследование подтвердило наблюдение, сделанное Пиддубным М. И. (1994), о том, что миому матки можно рассматривать как маркер риска развития патологии молочных желез.

В ряде работ отмечается относительно высокая частота повторных оперативных вмешательств на молочной железе у больных мастопатией. По разным литературным данным, она составляет 5 - 12% (Радзинский В.Е. с соавт., 2001). В настоящем исследовании секторальную резекцию молочной железы перенесли 14.3% женщин с выраженной мастопатией. В двух других группах пациенток, перенесших то или иное оперативное вмешательство на молочной железе, было несколько меньше: 9.6% в группе с мастопатией средней степени выраженности и 8.9% в группе с умеренной мастопатией. При этом 7.1% женщин с выраженной мастопатией перенесли в анамнезе по 2 секторальные резекции. В целом, уровень повторных оперативных вмешательств у больных с выраженной мастопатией был несколько выше по сравнению с другими группами (3.4% и 2.9%), хотя достоверных отличий в уровне оперативных вмешательств на молочной железе нами обнаружено не было.

При анализе уровней гипофизарных, тиреоидных и стероидных гормонов в крови у обследованных женщин были выявлены изменения, характерные для женщин в менопаузе в целом. Полученные нами данные не отличались от литературных. В целом исследование подтвердило мнение Серова В.Н. с соавт. (1999) о том, что определяющим в патогенезе ДЗМЖ является нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов, а возникший при этом гормональный дисбаланс выражается в абсолютной или относительной гиперэстрогении и недостатке прогестерона. Настоящее исследование подтвердило данные литературы о том, что решающая роль в развитии ДЗМЖ в менопаузе принадлежит прогестерондефицитным состояниям (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2000). Средняя концентрация АМГФ в менструальных выделениях больных с выраженной мастопатией составила 16.9 ± 1.9 мкг/мл, что соответствовало НЛФ. Уровень АМГФ у больных мастопатией средней степени выраженности соответствовал 14.9 ± 2.2 мкг/мл - НЛФ. У женщин с умеренно выраженной мастопатией - 10.3 ± 0.9 мкг/мл - ановуляция. Таким

образом, при анализе фазности менструального цикла было отмечено, что в объединенной группе женщин с выраженной мастопатией и средней степени выраженности чаще наблюдалась НЛФ: уровень АМГФ составил 15.5 ± 1.7 мкг/мл, при этом у женщин с умеренной мастопатией чаще наблюдался ановуляторный цикл ($p < 0.05$). Интересным было то, что у 30% женщин с выраженной мастопатией АМГФ был обнаружен на уровне более 20 мкг/мл, что соответствовало овуляции. Отчасти наше исследование подтвердило данные Бурдиной Л.М. (1993) о том, что самые тяжелые формы мастопатии наблюдаются при двухфазном цикле.

Увеличение риска развития мастопатии у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы отмечали многие авторы, указывая на необходимость адекватной коррекции такого состояния с целью снижения риска развития ДЗМЖ и РМЖ (Ильин А.Б., Бескровный С.В., 2000; Савельева И.С., 2000). В настоящем исследовании именно женщины с выраженной мастопатией и мастопатией средней степени выраженности нуждались в коррекции гормонального статуса гестагенами. Проведенное обследование пациенток с умеренно выраженной мастопатией свидетельствовало о значимом снижении у них продукции эстрадиола, соответственно в этой группе можно было ожидать снижения выраженности мастопатии, то есть прогрессирование инволютивных процессов в молочной железе и без применения какого-либо лечения.

Следует особо подчеркнуть неоднородность терапии в группе исследования 1 и 2, что позволяет выводить коэффициент корреляции с очень большой долей условности и в большей степени полагаться на методы описательной статистики. Группы были достаточно неоднородны по составу: в группу исследования 1 вошли пациентки только с выраженной мастопатией и средней степени выраженности. Тем не менее, мы все же позволили себе обозначить настоящее исследование как контролируемое исследование эффективности гормонального и негормонального методов лечения, оговаривая определенную некорректность данного названия.

После трехмесячного курса лечения уменьшение болевого синдрома отмечали подавляющее число пациенток, получавших лечение: 89.2% женщин, получавших гормональную терапию, и 75.5% пациенток, получавших негормональное лечение. Уменьшение болевого синдрома наблюдалось у 68.4% женщин, не получавших какого-либо лечения. Количество «рецидивов» узловых образований через 3 месяца терапии было достоверно ниже в группе пациенток, лечившихся гестагенами, по сравнению с группой, получавшей фитотерапию: 7.1% и 20.4% соответственно ($p < 0.05$). Образование новых кист было отмечено у также у 26.3% женщин контрольной группы (табл. 2).

Через 6 месяцев терапии снижение выраженности клинической симптоматики отмечали 94.6% женщин, получавших гормональную терапию и 81.6% пациенток, принимавших фитотерапию ($p < 0.05$). Было отмечено, что негормональное лечение было достаточно эффективным для снижения болевого синдрома, так как только 57.9% женщин из контрольной группы

отмечали снижение масталгии ($p < 0.05$). «Рецидивирование» узловых образований было отмечено у 8.9% женщин, получавших гестагены ($p < 0.05$), у 34.6% пациенток, находившихся на фитотерапии, и у 36.8% женщин контрольной группы.

За 12 месяцев терапии «рецидив» узлового образования наблюдался у каждой пятой женщины (19.6%), принимавшей гормональную терапию. Отметим, что у пациенток, получавших фитолечение, и у женщин контрольной группы «рецидив» узлового образования наблюдался достоверно чаще, практически у каждой второй больной: в 52.0% и 52.6% случаев соответственно ($p < 0.05$).

Таблица 2.

Влияние гормонального и негормонального лечения на количество «рецидивов» узловых образований.

Группы	n		3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Группа исследования 1	Абс.	56	4	5	11
	%	100	7.1	8.9	19.6
Группа исследования 2	Абс.	98	20	34	51
	%	100	20.4	34.6	52
Контрольная	Абс.	19	5	7	10
	%	100	26.3	36.8	52.6

Маммографическое исследование через 12 месяцев терапии было произведено всем женщинам, получавшим натуральные гестагены. Снижение степени выраженности мастопатии было отмечено у 61% женщин. В 29.5% остальных случаев какой-либо динамики в состоянии молочной железы выявлено не было, в 3.5% случаев были выявлены солитарные кисты молочных желез. Отдельно отметим, что у всех 6 пациенток с узловой ФКБ без явлений пролиферации из этой группы отмечалась положительная динамика в состоянии молочных желез, как при клиническом обследовании, так и при маммографии. Во всех случаях уменьшилась плотность образования, его размеры. При повторной пункции пролиферативных процессов в узловом образовании обнаружено не было.

Маммографическое исследование было проведено 66.3% пациенток, принимавшим фитолечение. Снижение степени выраженности мастопатии было отмечено у 15.4% больных, в 21.5% случаев на маммограммах были обнаружены узловые образования. В 63.0% случаев никакой динамики в состоянии молочных желез выявлено не было. В контрольной группе маммографическое исследование было проведено у 52.6% больных, какой-либо динамики в состоянии молочных желез выявлено не было.

За год наблюдения количество «рецидивов» узловых образований молочных желез в группе женщин, принимавших гормональные препараты, было в 2.5 раза ниже, чем в группе женщин, получавших негормональную терапию ($p < 0.05$). Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в количестве «рецидивов» узловых образований между группой, получавшей негормональную терапию, и пациентками, не получавшими какого-либо лечения.

Группы отличались по количеству оперативных вмешательств. За год наблюдения секторальная резекция молочной железы по поводу рецидивирующей кисты молочной железы была произведена четырем женщинам (4.1%), получавшим фитотерапию. При морфологическом исследовании узловое образование с признаками пролиферации было выявлено лишь в одном случае. Среди пациенток, получавших гестагены, показаний для оперативного лечения не было выявлено ни в одном случае.

Таким образом, в группе женщин, находившихся на гормональной терапии, наблюдались наилучшие результаты лечения. Быстро купировался болевой синдром, отмечался регресс проявлений заболевания, подтвержденный данными физикального и инструментальных обследований. Негормональная терапия была достаточно эффективна в купировании симптоматики мастопатии, однако степень ее положительного влияния на объективные параметры состояния молочной железы была достоверно меньше, чем в группе, получавшей гормональную терапию.

В исследовании сравнивалась не только эффективность гормонального и негормонального лечения, но и два разных подхода к ведению пациенток с ДЗМЖ в пременопаузе. Несмотря на то, что молочная железа является органом репродуктивной системы, в России не регламентировано обследование и наблюдение женщин с ДЗМЖ гинекологом. Начиная с 30-х годов XX века, диагностикой и терапией заболеваний молочной железы занимались, главным образом, хирурги, рентгенологи и онкологи. С одной стороны, этот подход абсолютно понятен и оправдан, с учетом роста заболеваемости РМЖ. Однако врачами названных специальностей зачастую недооценивается весь спектр гормональных нарушений и гинекологических заболеваний, которые, как показали многолетние исследования, проведенные в том числе на базе кафедры акушерства и гинекологии РУДН, встречаются у женщин с ДЗМЖ в 81-88% случаев (Радзинский В.Е. с соавт., 1998; Иванова Т.Н., 1999; Хасханова Л.Х. с соавт., 2003). Таким образом, назначенная онкологом терапия по поводу ДЗМЖ оказывается подчас неадекватной, что в конечном итоге ведет к прогрессированию болезни, увеличению количества инвазивных и оперативных вмешательств на молочной железе, а формирующаяся после операции рубцовая ткань уже сама по себе является одним из факторов риска развития РМЖ.

О необходимости гинекологического обследования больных мастопатией указывалось во множестве работ (Бурдина Л.М., 1993; Кира Е.Ф., 1999; Серов В.Н., 2000). Некоторые авторы при этом считают необходимым, чтобы

лечение больных с ДЗМЖ находилось преимущественно в компетенции гинекологов (Ильин А.Б., Бескровный С.В., 2000; Кира Е.Ф. с соавт., 2001). Другие, наоборот, утверждают необходимость лечения этих пациенток исключительно онкологом (Чистяков С.С. с соавт., 2001).

Полученные данные позволили нам предложить следующий алгоритм обследования и лечения женщин с ДЗМЖ в пременопаузе (рис.4). Наша принципиальная позиция при его формировании сводилась к следующему:

- Учитывая особую онкологическую настороженность, обусловленную перименопаузальным возрастом, определение тактики лечения (оперативное или консервативное) должно находиться в компетенции врача-маммолога или онколога.
- Лечение же больных с ДЗМЖ в пременопаузе должно находиться в компетенции врача-гинеколога, который осуществит индивидуальный подбор терапии с учетом спектра гормональных нарушений и связанных с ними заболеваний органов репродуктивной системы.
- В идеале должно быть слияние гинекологической и маммологической служб, что имеет место в странах Западной Европы (Кира Е.Ф., 1999; Радзинский В.Е. с соавт., 2000; Харченко В.П., 2002).

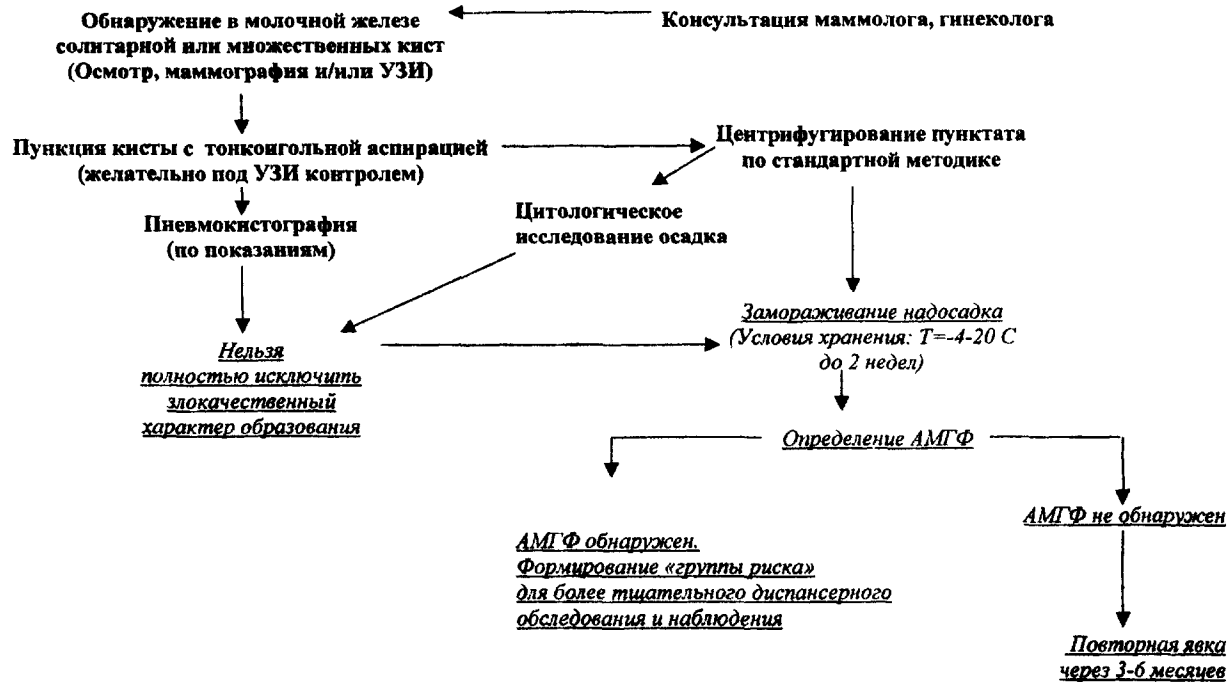


Рисунок 3. Алгоритм обследования женщин с кистами молочных желез.

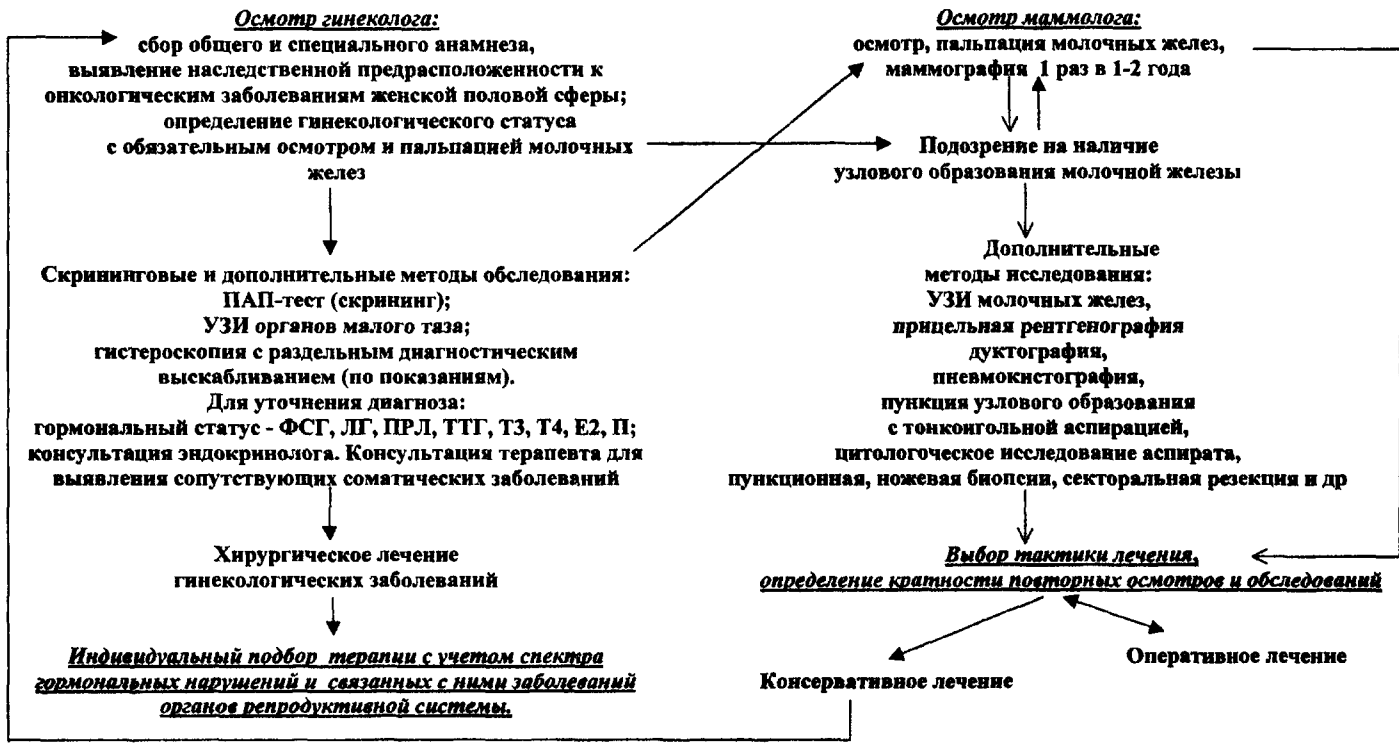


Рисунок 4. Алгоритм обследования и лечения женщины с ДЗМЖ в менопаузе.

ВЫВОДЫ.

1. Пациентки, страдающие узловыми формами доброкачественных заболеваний молочных желез в пременопаузе, представляют собой особую категорию больных, отличительной особенностью которых является параллельное сочетание наличия узлового образования в молочной железе с гиперпластическими процессами женских половых органов.
2. Комплекс диагностических мероприятий у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез в пременопаузе, направленный на углубленное изучение функционального состояния органов репродуктивной системы, позволяет выбрать наиболее эффективный способ комплексного лечения данного контингента больных.
3. Эффективность терапии узловых форм доброкачественных заболеваний молочных желез в пременопаузе натуральными гестагенами значительно выше в сравнении с фитотерапией.
4. Эндометриальные белки АМГФ и ПАМГ могут быть обнаружены в молочной железе. Присутствие АМГФ в молочной железе женщин с удаленной маткой свидетельствует о локальной продукции этого белка.
5. АМГФ может рассматриваться в качестве потенциального маркера рака молочной железы. Определение АМГФ в содержимом кисты с вероятностью 80% может подтвердить диагноз внутрикистозного рака молочной железы. Отсутствие АМГФ в содержимом кист молочных желез свидетельствует в 98.8% случаев о доброкачественном характере образования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Применение разработанного алгоритма обследования и лечения позволяет улучшить исходы ДЗМЖ у женщин в пременопаузе, существенно понизить уровень «рецидивов» узловых образований, соответственно частоту инвазивных и оперативных вмешательств на молочной железе, способствуя повышению качества жизни женщин указанной возрастной группы.

Определение АМГФ в кисте позволяет с высокой степенью вероятности (80%) подтвердить диагноз внутрикистозного рака молочной железы или выявить группу «риска», требующую углубленного обследования и тщательного диспансерного наблюдения. Отсутствие АМГФ в содержимом кист молочных желез позволяет с высокой степенью вероятности (98.8%) исключить диагноз цистаденокарциномы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Лечение диффузных форм доброкачественных заболеваний молочных желез. // Материалы I Всероссийской конференции «Развитие научных исследований на медицинских факультетах университетов России».- Москва, 2001 – С. 95-96 (Соавт.: Радзинский В.Е., Зубкин В.И., Канаев Д.М., Иванова Т.Н., Семятов С.Д.)
2. Профилактика рецидива доброкачественных заболеваний молочных желез после оперативного лечения. // Материалы научно-практической конференции акушеров-гинекологов Московского региона. - Москва, ГВКБ им. Н.Н. Бурденко, 2001 – С.45-49. (Соавт.: Радзинский В.Е., Зубкин В.И., Канаев Д.М., Иванова Т.Н., Семятов С.Д.)
3. Лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста. // Материалы второй научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке».- Москва, 2001 – С.153. (Соавт.: Радзинский В.Е., Зубкин В.И., Семятов С.Д., Канаев Д.М., Иванова Т.Н.)
4. Применение этоксисклерола для склерозирования кист молочных желез. // Актуальные проблемы современной науки.- Москва, 2002.- №2.- С.251-252. (Соавт.: Золичев Г.Е., Хасханова Л.Х., Погодина Е.П., Касимов А.О., Плаксина Н.Д., Мозжухина Н.В.)
5. Профилактика рецидива узловых форм доброкачественных заболеваний молочных желез после оперативного лечения. // Аспирант и соискатель.- Москва, 2002.- №2.-С.122-123. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Ордиянц И.М., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г.)
6. Отдаленные результаты секторальной резекции молочной железы у больных с различными гинекологическими заболеваниями // Актуальные проблемы современной науки.- Москва, 2002.- №3.- С.289-291. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Ордиянц И.М., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г., Золичев Г.Е., Тотчиев Г.Ф.)
7. Репродуктивное здоровье женщин после оперативного лечения трубной беременности // Актуальные проблемы современной науки. - Москва, 2002.- №3.- С.293-295. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Ордиянц И.М., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г., Бани-Одех Е.Ю., Тотчиев Г.Ф.)
8. Репродуктивное здоровье женщин с нераковыми заболеваниями молочных желез // Материалы II научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь». – Москва, 21 июня 2002.- С.82-85. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Ордиянц И.М., Золичев Г.Е., Питдубный М.И., Трубкина Е.В., Каранашева А.Х.)
9. Отдаленные результаты восстановления репродуктивного здоровья женщин после консервативной миомэктомии. // Вестник Российского Университета дружбы народов. - Москва, 2002. - №1. - С.125-128. (Соавт.: Питдубный М.И., Хасханова Л.Х., Духин О.А., Тотчиев Г.Ф., Каранашева А.Х.)

10. Применение бусерелина в лечении сочетанной патологии органов репродуктивной системы. // Вестник Российского Университета дружбы народов. - Москва, 2002. - №1.- С. 225-227. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Питдубный М.И., Ордянец И.М., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г., Золичев Г.Е.)
11. Малоинвазивные технологии в хирургическом лечении фиброзно-кистозной мастопатии. // Вестник Российского Университета дружбы народов. - Москва, 2002. - №1.- С. 182-183. (Зубкин В.И., Ордянец И.М., Оже С.И., Золичев Г.Е., Хасханова Л.Х.)
12. Опыт лечения нераковых заболеваний молочных желез мастодиномом. // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. - Москва, ВПКГ им. Бурденко, 29 марта 2002. – С. 63-64. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Золичев Г.Е., Ордянец И.М., Плаксина Н.Д., Телешова Л.А., Питдубный М.И)
13. Определение гликоделина у больных фиброзно-кистозной мастопатией // Материалы научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Сборник научных трудов), Москва, 2003 – С. 9-11. (Соавт.: Болтовская М.Н., Маршицкая М.И., Назимова С.В., Касаткина Л.И., Хасханова Л.Х.)
14. Консервативное лечение кист молочной железы путем использования новых склерозирующих препаратов. // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь». – Москва, 29 апреля 2003. – С.29-32. (Соавт.: Хасханова Л.Х., Плаксина Н.Д., Погасов А.Г., Тотчиев Г.Ф.)
15. Значение определения АМГФ и ПАМГ при неосложненном и осложненном течении фиброзно-кистозной болезни. // Материалы научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь». – Москва, 29 апреля 2003. – С. 46-50. (Соавт.: Болтовская М.Н., Маршицкая М.И., Назимова С.В., Хасханова Л.Х.)

«Гинекологическое здоровье женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез в перименопаузе».

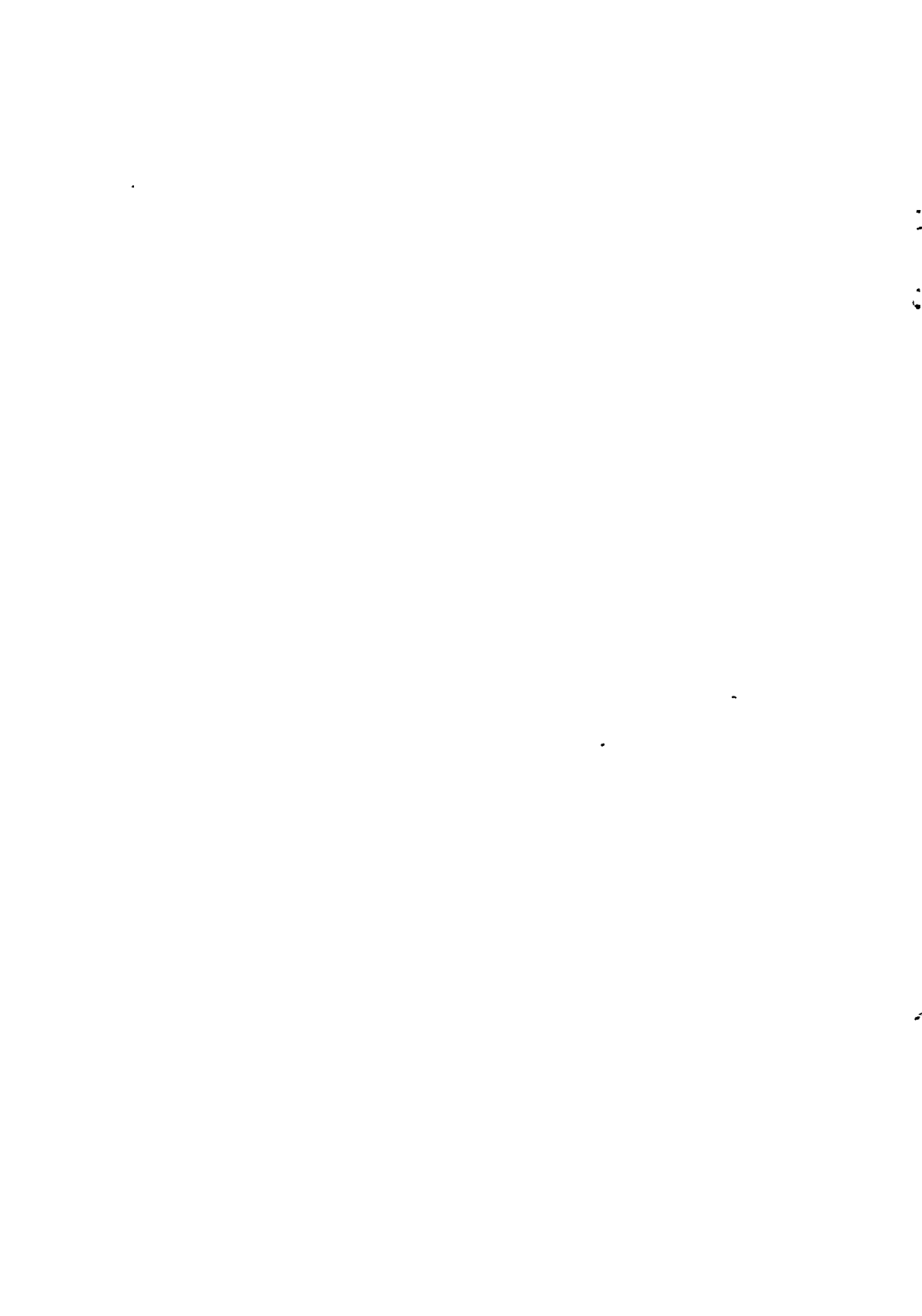
СИЛЕНКО СВЕТЛАНА ГЕОРГИЕВНА (РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ)

Работа посвящена изучению особенностей состояния репродуктивной системы женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез в перименопаузе, изучению возможности продукции эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ тканью молочной железы. В работе оценена практическая значимость определения эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ в кистах молочных желез с целью прогнозирования течения ФКБ. Обсуждаются перспективные пути профилактики рецидивов узловых форм ДЗМЖ в перименопаузе.

**“Reproductive health in premenopausal women
with benign breast disorders”.**

SVETLANA SILENKO (RUSSIAN FEDERATION)

The research shows perspective ways of lowering breast cyst's relapses in premenopausal women. It also shows the possibility of AMGF (glycodelin), IGFBP1 determination in the breast cyst fluid, expression of AMGF by mammalian gland and possibility to use AMGF as a potential marker of breast cystadenocarcinoma.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100



Подписано в печать 16.12. 2003 г.
Зак. 155. Тир. 60 экз. Объем 1,5 п.л.
Участок оперативной печати ИЭ РАН

11/18

РНБ Русский фонд

2006-4
19123

2006-4
19123