

УДК 618.19-07:616.379-008.64  
DOI: 10.17816/JOWD67338-43

## СОСТОЯНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

© Е.В. Мусина, И.Ю. Коган, Н.В. Боровик

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,  
Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Мусина Е.В., Коган И.Ю., Боровик Н.В. Состояние молочных желез у женщин с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 3. — С. 38–43. doi: 10.17816/JOWD67338-43

Поступила в редакцию: 17.04.2018

Принята к печати: 15.06.2018

■ **Актуальность.** Патогенез диабетической мастопатии (ДМП) неизвестен. Предполагается, что одним из важных факторов развития данного заболевания может быть гипергликемия.

**Цель исследования** — оценка клинических проявлений и эхографических особенностей структуры молочных желез у женщин с сахарным диабетом 1-го типа.

**Материалы и методы.** Обследовано три группы женщин: 1-я группа — женщины с СД 1-го типа с дебютом заболевания до менархе ( $n = 58$ ), 2-я группа — женщины с СД 1-го типа с дебютом заболевания после менархе ( $n = 56$ ), 3-я группа ( $n = 79$ ) — женщины с фиброзно-кистозной мастопатией без нарушения углеводного обмена. Оценку масталгии проводили при помощи визуально-аналоговой шкалы. Ультразвуковое исследование молочных желез выполняли на 5–7-й день менструального цикла.

**Результаты.** Пациентки всех групп предъявляли жалобы на масталгию. При УЗИ молочных желез было определено, что толщина железистой ткани у больных 1-й группы достоверно меньше по сравнению со 2-й и 3-й группами. Диаметр млечных протоков также достоверно отличался у больных в каждой исследуемой группе. В группе больных с фиброзно-кистозной мастопатией без нарушений углеводного обмена у 41,8 % больных определена средняя экзогенность ткани молочной железы, у 46 больных (58,2 %) — повышенная, а в группах больных сахарным диабетом 90 % больных имеют повышенную экзогенность ткани молочной железы.

**Заключение.** Для ДМП характерен фиброзный эховариант паренхимы органа, который может быть обусловлен нарушением морфофункционального формирования молочных желез у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; диабетическая мастопатия; мастопатия.

## THE CONDITION OF MAMMARY GLANDS IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

© E.V. Musina, I.Yu. Kogan, N.V. Borovic

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Musina EV, Kogan IYu, Borovic NV. The condition of mammary glands in women with diabetes mellitus type 1. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):38-43. doi: 10.17816/JOWD67338-43

Received: 17.04.2018

Accepted: 15.06.2018

■ **Background.** The pathogenesis of diabetic mastopathy is unknown. It is assumed that one of the important factors in the development of this disease may be hyperglycemia.

The **aim** of this study was to evaluate the clinical manifestations and echographic features of the mammary gland structure in women with diabetes mellitus type 1.

**Materials and methods.** The three groups of women were examined: group 1: women with type 1 diabetes, with the onset of the disease before menarche ( $n = 58$ ); group 2: women with type 1 diabetes, with the onset of the disease after menarche ( $n = 56$ ); group 3: women with fibrocystic mastopathy, without diabetes mellitus type 1 ( $n = 79$ ). Mastalgia was evaluated using the visual analogue scale. The ultrasound examination of mammary glands was performed on day 5 to 7 of the menstrual cycle.

**Results.** The patients of all groups complained of mastalgia. Mammary gland ultrasound revealed that the thickness of the glandular tissue in patients of the first group was significantly less than in the second and third group. The diameter

of the milk ducts was also significantly different in patients in each study group. In the group of patients with fibrocystic mastopathy without diabetes mellitus type 1, the tissue echogenicity is average in 41.8% of subjects, with it elevated in 58.2% of individuals. Moreover, in groups of patients with diabetes, 90% of subjects have increased echogenicity of breast tissue.

**Conclusion.** Diabetic mastopathy is characterized by a fibrotic echo version of the organ parenchyma, which can be caused by a violation of the mammary gland formation and function in patients with diabetes mellitus type 1.

■ **Keywords:** diabetes mellitus type 1; diabetic mastopathy; mastopathy.

Диабетическая мастопатия (ДМП) впервые была описана Soler и Khardori в 1984 г. [1], частота ее в структуре доброкачественных заболеваний молочных желез < 1 %, а среди больных сахарным диабетом, по разным оценкам, находится в пределах от 0,6 до 13 % [2]. Считается, что развитие заболевания наиболее вероятно у больных с дебютом сахарного диабета в ювенильном возрасте или с его длительностью более 5 лет, а также с периодами длительной декомпенсации [3–5].

Патогенез ДМП неизвестен. Предполагается, что одним из важных факторов развития данного заболевания может быть гипергликемия [6–8], при которой наблюдается усиленный процесс гликозилирования белков, конечные продукты которого, в свою очередь, активируют аутоиммунный ответ, проявляющийся лимфоцитарной инфильтрацией и фиброзом ткани молочных желез [9]. Действительно, особенностью морфологической структуры молочных желез при ДМП является формирование очагов поражения, состоящих из плотных, фиброзных элементов и периваскулярных, перидуктальных или перилобулярных лимфоцитарных инфильтратов, представленных в том числе В-лимфоцитами. Кроме этого, в междольковой строме часто выявляются эпителиоидные фибробласты [3, 10]. Полученные сведения позволили даже считать, что ДМП представляет собой проявление системного аутоиммунного процесса [11]. Есть сведения о том, что экзогенный инсулин также способен вызывать иммунную реакцию, ассоциированную с формированием ДМП [12, 13].

Недавние исследования показали, что ДМП может развиваться также у больных с сахарным диабетом 2-го типа [14, 15], для которого характерны инсулинорезистентность [16] и гиперинсулинемия [16–18]. Известно, что инсулин усиливает синтез ДНК и митотическую активность клеток молочных желез, вызывает не только активацию ДНК-полимеразы и синтез ДНК в S-фазе митотического цикла, но и ускорение перехода клеток из G1-фазы в S-фазу [16–18]. Кроме этого, у больных сахарным

диабетом 2-го типа возможно выявление механизма усиления локального синтеза эстрогенов в жировой ткани молочных желез, обусловленного активацией фермента ароматазы [16].

Клинические признаки ДМП неспецифичны. Больные с ДМП могут предъявлять жалобы на масталгию, при физикальном обследовании определяются неоднородность, уплотнение ткани молочных желез с двух сторон.

Целью настоящего исследования стала оценка клинических проявлений и эхографических особенностей структуры молочных желез у женщин с сахарным диабетом 1-го типа.

## Материалы и методы

Критериями включения в исследование были: возраст 20–40 лет включительно, клинические (масталгия) и/или ультразвуковые (толщина и эхогенность паренхимы, диаметр протоков, наличие и диаметр кист) признаки фиброзно-кистозной мастопатии. В соответствии с критериями включения было обследовано три группы женщин:

1-я группа ( $n = 58$ ) — женщины с СД 1-го типа с дебютом заболевания до менархе, средний возраст —  $27,2 \pm 0,7$  года. Возраст начала заболевания в среднем —  $7,9 \pm 0,5$  года;

2-я группа ( $n = 56$ ) — женщины с СД 1-го типа с дебютом заболевания после менархе, средний возраст —  $29,5 \pm 0,6$  года. Возраст начала заболевания в среднем —  $20,9 \pm 0,7$  года;

3-я группа ( $n = 79$ ) — женщины с фиброзно-кистозной мастопатией без нарушения углеводного обмена, средний возраст —  $31,6 \pm 1,3$  года.

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табл. 1. У большинства обследованных больных менструальный цикл был регулярным. В 1-й и 2-й группах частота родов составила 38 %, что в 1,5 раза меньше, чем в 3-й группе (56,7 %). Частота лактации в 3-й группе была 100 %, в 1-й и 2-й группах лактация подавлялась в 27,3 и 23,8 % случаев соответственно.

Оценку масталгии проводили при помощи визуально-аналоговой шкалы, представляющей собой линию длиной 10 см. При  $\geq 7$  см мастал-

Таблица 1 / Table 1

**Особенности акушерского анамнеза у больных обследуемых групп**  
**Features of obstetric anamnesis**

Показатель		1-я группа n = 58 (дебют сахарного диабета до менархе)	2-я группа n = 56 (дебют сахарного диабета после менархе)	3-я группа n = 79 (мастопатия)
Менструальный цикл	регулярный	70,7	89,3	72
	нерегулярный	29,3	10,7	28
Беременности в анамнезе, %		55,3	57,1	68,9
Частота родов, %		37,9	37,5	56,7
Частота лактации, %		72,7	76,2	100
Частота подавления лактации, %		27,3	23,8	0

Таблица 2 / Table 2

**Характеристика масталгии**  
**Characteristics of mastalgia**

Показатель	1-я группа n = 58 (дебют сахарного диабета до менархе)	2-я группа n = 56 (дебют сахарного диабета после менархе)	3-я группа n = 79 (мастопатия)	p
Возраст начала масталгии, годы	19,0 ± 0,6	19,4 ± 0,9	19,5 ± 0,8	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$
Частота масталгии, %	100	100	100	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$
Длительность масталгии в течение менструального цикла, дни	5,5 ± 2,4	7,1 ± 0,3	7,5 ± 0,4	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Циклическая боль, %	70,7	100	100	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Периодическая боль, %	29,3	0	0	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$

гию считали тяжелой, при 4–6 см — средней и при 1–3 см — легкой степени выраженности. Ультразвуковое исследование молочных желез выполняли на 5–7-й день менструального цикла. С целью количественного анализа изображения паренхимы органа оценивали следующие показатели: а) толщину паренхимы (фиброгландулярной зоны); б) диаметр млечных протоков; в) эхогенность; г) наличие и диаметр кист.

## Результаты

Пациентки всех групп предъявляли жалобы на масталгию, характеристика, которой представлена в табл. 2. Выявлено, что больные

были сопоставимы по возрасту начала болевого синдрома. При оценке длительности болевого синдрома обнаружено достоверное различие между больными 1-й группы и больными 2-й и 3-й групп. Также у больных 1-й группы в 29,3 % боль была периодическая и не связана с менструальным циклом, у всех остальных — боль была циклическая.

При УЗИ молочных желез было определено, что толщина железистой ткани у больных 1-й группы достоверно меньше ( $12,9 \pm 0,71$  мм) по сравнению с больными 2-й ( $17,2 \pm 0,76$  мм) и 3-й ( $17,6 \pm 0,04$  мм) групп.

Диаметр млечных протоков также достоверно отличался у больных в каждой исследу-

Таблица 3 / Table 3

**Ультразвуковые особенности ткани молочных желез**  
**Ultrasound features of breast tissue**

Показатель		1-я группа n = 58 (дебют сахарного диабета до менархе)	2-я группа n = 56 (дебют сахарного диабета после менархе)	3-я группа n = 79 (мастопатия)	p
Толщина слоя железистой ткани, мм		12,9 ± 0,71	17,2 ± 0,76	17,6 ± 0,04	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Диаметр млечных протоков, мм		1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,9 ± 0,1	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Очаговые образования (кисты до 10 мм), %		0	0	36,7	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
Эхогенность, %	повышенная	93,1	92,9	58,2	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$
	средняя	6,9	7,1	41,8	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$

емой группе (табл. 3). У больных третьей группы в 36,7 % выявлены кисты молочных желез диаметром до 10 мм, очаговых образований у женщин с сахарным диабетом обнаружено не было.

В группе больных с фиброзно-кистозной мастопатией без нарушений углеводного обмена у 41,8 % больных определена средняя эхогенность ткани молочной железы, у 46 больных (58,2 %) — повышенная эхогенность. А в группах больных сахарным диабетом повышенную эхогенность ткани молочной железы имеют 90 % больных.

### Обсуждение

В настоящем исследовании были определены ультразвуковые характеристики паренхимы молочных желез у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа. В частности, было выявлено, что для ДМП характерен фиброзный эховариант паренхимы органа. Полученные данные могут быть обусловлены нарушением морфофункционального формирования молочных желез у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа. Известно, что формирование молочных желез представляет собой сложный процесс, начинающийся еще до рождения. Причем основные его фазы протекают постнатально. Они четко синхронизированы с периодами становления овуляторной и гормональной функций яични-

ков и реализацией репродуктивной функции женщины. Наиболее выраженный качественный скачок развития органа происходит во время пубертатного периода, а также при беременности и лактации. До периода полового созревания ткань железы находится в состоянии относительного покоя, при этом ее структуру в большей степени составляют опорная строма и жировая ткань. С восьмилетнего возраста отмечаются постепенный рост массы молочных желез, прогрессирующее развитие железистого и соединительнотканного компонентов. Анализ величин морфометрических показателей развития молочных желез у женщин различного возраста (масса, площадь фронтального сечения, содержание фиброзной ткани, количество железистых протоков, а также количество, плотность, величина и особенности строения долек) позволил П.А. Чумаченко и др. (1987) [19] выделить несколько периодов в развитии органа: первый — до 11 лет — период относительного покоя; второй — с 11 до 14 лет — начало усиленного роста массы молочных желез и железистого дерева без образования долек; третий — с 14 до 16 лет — время одновременного пропорционального развития железистого дерева, увеличения массы железы и формирования долек, являющихся новыми качественными структурами органа. Железистый компонент молочной железы начинает интенсивно форми-

роваться с 15-летнего возраста, достигая максимального развития к 22–25 годам [20].

Согласно нашим данным в первой группе больных с манифестацией сахарного диабета в возрасте  $7,9 \pm 0,5$  года к 15 годам длительность его негативного влияния на ткань молочной железы составляет около 7 лет, и тем самым формируется более тонкий железистый слой в отличие от больных с началом сахарного диабета 1-го типа после менархе (средней возраст дебюта заболевания —  $29,5 \pm 0,6$  года) и пациенток без нарушения углеводного обмена, когда ткань молочных желез не находилась под негативным влиянием гипергликемии во время начальных этапов своего морфофункционального развития. Однако у больных из 1-й и 2-й групп сформировался фиброзный эховариант паренхимы вне зависимости от возраста начала сахарного диабета 1-го типа.

Вероятно, что формирование фиброзного эховарианта диабетической мастопатии основано на нарушении становления овуляторного менструального цикла, которое проявляется ановуляцией, нарушением регионарного кровообращения, процесса формирования железистой ткани, долек и внутридольковой соединительной ткани, преимущественно представленной плотными соединительнотканскими структурами, которые образуются в условиях длительной декомпенсации сахарного диабета 1-го типа.

## Литература

1. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet*. 1984 Jan 28;1(8370):193-5.
2. Khan F, Naab T, Cooke-Sampson E. Diabetic Mastopathy, a Rare Fibroinflammatory Breast Disease. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(suppl. 1):264. doi: 10.1093/ajcp/aqw159.035.
3. Розен В.Б. Основы эндокринологии. — М.: Изд-во МГУ, 1994. — 384 с. [Rozen VB. Osnovy jendokrinologii. Moscow: Izd-vo MGU, 1994. P. 384. (In Russ.)]
4. Moschetta M, Telegrafo M, Triggiani V, et al. Diabetic mastopathy: a diagnostic challenge in breast sonography. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(2):113-7. doi: 10.1002/jcu.22246.
5. Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1992;23(7):780-6.
6. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — № 1. — С. 5–33. [Kopnin BP. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry (Moscow)*. 2000;65(1):2-27. (In Russ.)]
7. Bayer U, Horn LC, Schulz HG. Bilateral, tumorlike diabetic mastopathy-progression and regression of the disease during 5-year follow up. *Eur J Radiol*. 1998;26(3):248-53.
8. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2307-17. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0234.
9. Jiralspong S, Gonzalez-Angulo AM, Hung MC. Expanding the arsenal: metformin for the treatment of triple-negative breast cancer? *Cell Cycle*. 2009;8(17):2681. doi: 10.4161/cc.8.17.9647.
10. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):42-51. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.42
11. Schwartz IS, Strauchen JA. Lymphocytic mastopathy. An autoimmune disease of the breast? *Am J Clin Pathol*. 1990;93(6):725-30.
12. Chan CL, Ho RS, Shek TW, Kwong A. Diabetic mastopathy. *Breast J*. 2013;19(5):533-8. doi: 10.1111/tbj.12158.
13. Seidman JD, Schnaper LA, Phillips LE. Mastopathy in insulin-requiring diabetes mellitus. *Hum Pathol*. 1994;25(8):819-24.
14. Dorokhova O, Fineberg S, Koenigsberg T, Wang Y. Diabetic mastopathy, a clinicopathological correlation of 34 cases. *Pathol Int*. 2012;62(10):660-664. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02853.
15. Pereira MA, de Magalhães AV, da Motta LD, et al. Fibrous mastopathy: clinical, imaging, and histopathologic findings of 31 cases. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(2):326-35. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01146.x.
16. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Порошина Т.Е., и др. Прогенотоксический сдвиг в маммарном жире (адипогенотоксикоз): связь с клиническими и биологическими особенностями рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54. — № 3. — С. 294–302. [Berstein LM, Kovalevskij AYU, Poroshina TE, et al. Progenotoxic shift in mammary adipose tissue (adipogenotoxicosis): association with clinical and biological characteristics of breast cancer. *Problems in Oncology*. 2008;54(3):294-302. (In Russ.)]
17. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1737-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
18. Коваленко И.Г., Берштейн Л.М., Семиглазов В.Ф., и др. Рецепторный статус опухолей у курящих и страдающих сахарным диабетом больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. — 2005. — № 2. — С. 187–191. [Kovalenko IG, Bershtejn LM, Semiglazov VF, et al. Receptornyj status opuholej u kurjashhih i stradajushhih sahar-nym diabetom bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. *Problems in Oncology*. 2005;(2):187-191. (In Russ.)]
19. Чумаченко П.А., Хмельницкий О.К., Шлыков И.П. Молочная железа и эндокринный гомеостаз. — Воро-



- неж, 1987. — 128 с. [Chumachenko PA, Hmel'nickij OK, Shlykov IP. Molochnaja zheleza i jendokrinnyj gomeostaz. Voronezh; 1987. (In Russ.)]
20. Гуркин Ю.А. Современный взгляд на лечение девочек и девушек, страдающих патологией молочных желез // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — № 3. — С. 55–58. [Gurkin JuA. Sovremennyj vzgljad na lechenie devochek i devushek, stradajushhih patologiej molochnyh zhelez. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2000;(3):55-8. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Екатерина Валентиновна Мусина — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, начальник учебно-методического отдела. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** umo\_otta@mail.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, ВрИО директора. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** ncotta@mail.ru.

Наталья Викторовна Боровик — канд. мед. наук, врач-эндокринолог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

Ekaterina V. Musina — MD, PhD, Director of the Curriculum and Instruction Department. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** umo\_otta@mail.ru.

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Interim Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ncotta@mail.ru

Natalia V. Borovik — MD, PhD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.