

С.Н. Занько, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрой акушерства и гинекологии, Н.А. Козловская, Витебский медицинский университет, Беларусь

# Лечение дисгормональных заболеваний грудной железы

Как известно, рак грудной железы (РГЖ) у женщин нескольких десятилетий занимает одно из первых мест в структуре онкологической патологии. Показатели заболеваемости РГЖ за 20 лет увеличились на 50% и продолжают расти. При этом наиболее опасным представляется его омоложение – у женщин до 30 лет этот показатель достигает 28,5 случая на 100 тыс. женского населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно регистрируется около 570 тыс. новых случаев этого заболевания.

У одной из восьми жительниц США обнаруживают РГЖ и одна из 33 умирает от него. В Беларуси на 100 тыс. женского населения приходится 77 случаев (в России 40 случаев на тысячу женского населения) РГЖ. В Москве этот показатель составляет более 80. В Украине, очевидно, наблюдаются сходные тенденции.

Многообразие влияния различных органов и систем на грудную железу (ГЖ) вызывает необходимость объединения всех смежных специалистов в решении вопросов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациенток с заболеваниями ГЖ. И здесь, как не парадоксально, кроется одна из основных трудностей решения этой проблемы.

Хотя чаще всего в запущенности злокачественных заболеваний винят врачей первичного звена, прежде всего акушеров-гинекологов, необходимо сказать, что существуют объективные предпосылки для неудач. Одними из основных причин запущенности злокачественных опухолей являются субъективный подход к оценке состояния ГЖ различными специалистами и субъективная оценка возможностей различных диагностических и терапевтических методов и подходов врачами различного профиля. Это приводит к диагностическим и тактическим ошибкам, к расхождению между диагнозами врачей различных специальностей первичного звена и специализированных служб (онкологи, маммологи).

В связи с этим необходима своевременная диагностика заболеваний ГЖ, являющихся предрасполагающим фактором для развития онкологической патологии. Наиболее частое в этом отношении заболевание – дисгормональная дисплазия ГЖ, или мастопатия.

По определению ВОЗ (Женева, 1984) мастопатия определяется как фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани ГЖ с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Вместе с тем надо отметить, что мастопатия стоит в одном ряду с такими клиническими симптомами, синдромами, состояниями, заболеваниями, которые трудно и не всегда возможно классифицировать как самостоятельные заболевания. Часто они являются одним из возможных проявлений друг друга, но их важно дифференцировать с точки зрения диагноза и выбора терапии.

Выделяют следующие клинические варианты дисгормональных заболеваний грудной железы (ДЗГЖ): предменструальный синдром (ПМС), мастодиния, масталгия, мастопатия. О легковесности нашего отношения к этому диагнозу говорит тот факт, что у нас и наших соседей отсутствует учет и статистика перечисленных заболеваний. По данным отечественных и зарубежных авторов, изучавших эту патологию, у женщин мастопатия встречается в 50-67%, а при сопутствующих эндокринных гинекологических заболеваниях – в 78-95% случаев.

Вероятно, эта высокая частота заболеваемости мастопатией играет с врачами и пациентами такую же злую шутку, как и всем известный «климакс». Диагностический алгоритм доктора и понимание проблемы пациентками оказываются сходными: «у всех бывает», «родись – забудешь», «само пройдет».

Вместе с тем длительно существующая мастопатия является фактором риска РГЖ. Частота развития этой патологии на фоне мастопатии увеличивается в 2-6 раз, а при пролиферативных ее формах – в 20 раз и выше.

Очевидно, что мастопатия даже при незначительных проявлениях требует своевременной и качественной диагностики и лечения.

## Факторы риска развития пролиферативных заболеваний ГЖ

Основные биологические процессы в ГЖ протекают под влиянием различных гормональных факторов путем их непосредственного воздействия друг на друга.

К сожалению, большинство исследований проводятся с позиции изучения каких-либо отдельных факторов, в частности уровня гормонов, психосоматического статуса, анатомо-функционального состояния половых органов, нейроэндокринных нарушений. Однако это

не позволило однозначно раскрыть определенную причину развития патологического процесса в ГЖ.

Нарушения в любом отдельно взятом звене регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в частности изменение эстрогенной насыщенности организма, дефицит прогестерона, увеличение уровня пролактина и другие, вызывают расстройство общего нейроэндокринного гомеостаза.

Поэтому существует немало причин возникновения эндокринной патологии, в частности фиброзно-кистозных болезней. По данным Л.Н. Сидоренко (1991), основными из них являются следующие.

- Фрустрирующие (стрессовые) ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, а также своим статусом в обществе, бытовые и конфликтные ситуации на работе, психические стрессы и др.), поскольку любой стресс сопровождается различными функциональными нарушениями нейроэндокринной системы.
- Факторы сексуального характера.
- Факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, аборт, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе, наступления менопаузы и др.).
- Гинекологические заболевания и в первую очередь воспалительные процессы в малом тазу.
- Эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы, метаболический и синдром поликистозных яичников, сахарный диабет и др.).
- Патологические процессы в печени и желчных путях.
- Наследственная (генетическая) предрасположенность.

В настоящее время определен ряд факторов, способствующих возникновению и развитию патологии ГЖ, а именно:

- Раннее наступление менархе и позднее наступление менопаузы (после 55 лет). Это косвенно свидетельствует о роли гиперэстрогении в патогенезе возникновения заболеваний ГЖ и РГЖ, поскольку именно эстрогены являются определяющим фактором, и от их количества зависит начало и продолжительность менструального цикла на протяжении жизни женщины.
- Отсутствие беременностей и родов.

Роды снижают риск развития РГЖ. По сравнению с нерожавшими, у женщины, родившей одного ребенка, риск развития заболеваний ГЖ снижен на 50%. Более того, с увеличением количества беременностей, завершившихся родами, этот риск продолжает снижаться у женщин, родивших трех и более детей (на 65% ниже, чем у нерожавших).

- Первые роды в возрасте старше 35 лет.

– Отсутствие, короткий (до месяца) или продолжительный (больше года) период грудного вскармливания.

- Искусственное прерывание беременности, особенно первой.

## Клиника

Клиническая картина мастопатии представляется достаточно простой. Основным симптомом, с которым, как правило, пациентки обращаются к специалистам, является болезненность одной или обеих ГЖ во второй половине менструального цикла, ближе к началу менструации. Боли могут иметь различный характер и интенсивность. Наряду с болезненностью ГЖ (масталгия) отмечается ощущение нагрубания (мастодиния),

отечности и увеличения объема груди. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, плечо и лопатку. С началом менструаций или в первые дни они исчезают. Однако у некоторых женщин болезненность ГЖ постоянная, независимо от фазы менструального цикла.

У некоторых пациенток не бывает никаких неприятных ощущений в ГЖ, в том числе болевых. Они обращаются к врачу, нащупав в железах какие-либо уплотнения или просто для профилактического осмотра, во время которого мастопатия является случайной находкой.

Нередко при интенсивных болях отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия. Иногда мастопатии могут сопровождаться выделениями различного характера из сосков.

Часто масталгия и мастодиния сочетаются с проявлениями ПМС: головной болью, нередко по типу мигрени, отеками лица и конечностей, увеличением веса, тошнотой или рвотой, вздутием кишечника и нарушением его функции, раздражительностью, депрессией, слабостью.

Авторы многих литературных источников считают ПМС характерным диагностическим признаком мастопатии.

Клиника мастопатии наиболее выражена при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием железистого компонента. Именно эта форма характеризуется наиболее выраженным болевым синдромом и нагрубанием ГЖ, особенно во второй фазе менструального цикла.

Диагноз мастопатии ставят на основании анамнеза, осмотра и пальпации, а также специальных методов исследования (рентгенологических, ультразвуковых, термографических, морфологических и др.).

Простой и обязательный диагностический алгоритм профилактики РГЖ и лечения дисгормональных процессов должен выглядеть следующим образом: клинический осмотр – пальпация – УЗИ (до 40 лет) или маммография (после 40 лет) – морфологическое или лабораторное исследование – выбор тактики лечения и наблюдения.

## Лечение ДЗГЖ

Учитывая большое количество этиологических факторов, обуславливающих дисгормональные диспластические заболевания ГЖ, назначение терапии должно быть индивидуальным и с максимальным учетом причин, приводящих к мастопатии, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся противопоказаний к тому или иному виду терапии.

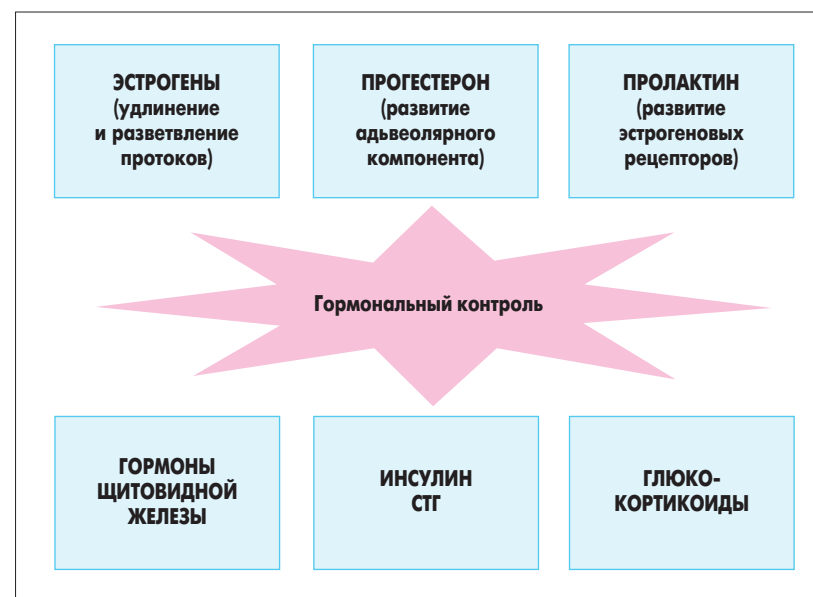


Рис. Гормональная регуляция функции ГЖ

В связи с этим основными условиями для выбора того или иного метода терапии являются:

- оценка гинекологического, эндокринологического и психоэмоционального статуса пациентки, выявление характера нарушения менструального цикла;
- оценка гормонального статуса;
- учет возраста пациентки;
- правильно поставленный диагноз с использованием комплексного инструментального исследования (УЗИ, рентгеномаммографии и радиоволновой маммографии) и определение формы заболевания;
- учет клинических проявлений заболевания, анамнестические данные.

Только комплексный подход позволит избежать возможных ятрогенных осложнений и оказать наиболее ожидаемый положительный лечебный эффект.

Обсуждая эту непростую и запутанную временем, различными подходами, научными школами и специалистами тему, надо определиться в главном: ДЗГЖ — гормональнозависимая патология.

Особенности гормональной регуляции показаны на рисунке.

Понятно, что эндокринная регуляция функции ГЖ многофакторна, но необходимо обратить внимание на то, что все гормоны (эстрогены, пролактин, гормоны щитовидной железы, инсулин, глюкокортикоиды), кроме прогестерона, обладают пролиферативными эффектами. И только прогестерон обеспечивает железистую трансформацию и антипролиферативные процессы.

Таким образом, альтернативы гормональному лечению ДЗГЖ нет и быть не может. Основой этой терапии является прогестерон.

Однако в нашем обществе среди пациентов и врачей довольно часто встречается «гормонофобия». Это не просто вредит современной медицинской практике, так как реально снижает эффективность терапии, но и ведет к росту пролиферативной трансформации, а значит, способствует развитию РГЖ.

Конечно, различные паллиативные мероприятия, такие как диетотерапия (ограничение таких продуктов, как кофе, чай, шоколад, какао, или полный отказ от их употребления и т.д.), исключение из пищевого рациона алкогольных напитков, витаминотерапия, использование минеральных комплексов и многое другое, имеют терапевтическое значение. Но авторы подобных предложений по терапии патологии ГЖ «в один голос» говорят о том, что такие рекомендации направлены на коррекцию гормонального фона. Таким образом, подобные подходы к терапии ДЗГЖ могут рассматриваться как варианты адьювантной терапии.

Обоснованным видом лечения является применение растительных препаратов. Фитотерапия незаменима при «гормонофобии» пациентки или доктора.

Растительные средства действуют мягче химически синтезированных, не обладают побочным влиянием, поэтому в некоторых случаях растительные препараты имеют преимущества перед сильно- и быстродействующими современными лекарственными средствами. Вместе с тем эти препараты не обладают быстрым эффектом и требуют длительного применения и не всегда обладают достаточно выраженным клиническим эффектом. Поэтому они особенно важны в качестве адьювантной терапии, что позволяет снизить дозу препарата гормонального, когда для этого есть причины. Среди фитотерапевтических наиболее широко используются препараты прутняка (*agnus castus*, витекс священный, или аврамово дерево).

Гормональные средства служат базовой терапией при лечении ДЗГЖ, особенно мастодии и масталгии. Они должны назначаться при условии неэффективности других методов лечения (гомеопатического, фитотерапевтического, физиотерапевтического и др.) и как препараты выбора, особенно при сопутствующих эндокринных и гинекологических заболеваниях, провоцирующих развитие диспластических процессов в ГЖ.

Патогенетически обосновано применение гестагенов препаратов. Они применяются для лечения мастопатии в сочетании с генитальным эндометриозом, недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, гиперпластическими процессами эндометрия. Предпочтение в этих случаях, безусловно, отдается производным натурального прогестерона, актуальность которого определяется не источником сырья, а идентичностью структуры по отношению к естественному человеческому прогестерону.

Наиболее часто в настоящее время применяется микронизированный прогестерон по 100-200 мг в сутки в течение 2 фазы цикла, а при необходимости — непрерывно.

Поступая в кровь, гестагены оказывают свое биологическое действие, связываясь с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогенам, минералокортикоидам. В результате подавляется секреция гонадотропинов,

что приводит к уменьшению выработки эстрогенов яичниками и снижению активности 17 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназы, которая преобразует неактивный эстроген в активный. Прогестерон и его производные не только поддерживают циклическую пролиферацию основных структур ГЖ, но и способствуют дифференциации и апоптозу клеток гормонально зависимых тканей.

При диффузной мастопатии, сопровождающейся масталгией (мастодинией), характеризующейся болезненностью, набуханием молочных желез различной степени интенсивности, что часто приводит к появлению чувства страха, депрессии, хорошие результаты дает использование препарата прогестерон для трансдермального применения.

Учитывая большую роль гиперпролактинемии в патогенезе мастопатии, целесообразно назначение полусинтетических алкалоидов спорыньи, обладающих свойствами гипоталамического и гипофизарного агониста дофамина. Показаниями к проведению данной терапии являются также кистозные формы мастопатии, не поддающиеся лечению другими препаратами, повышенный уровень пролактина в сыворотке крови.

Критериями эффективности терапии ДЗГЖ являются: уменьшение выраженности масталгии, синдрома предменструального напряжения ГЖ, уменьшение плотности и тяжести ГЖ при пальпации, положительная динамика при инструментальном обследовании, снижение экзогенности железистого компонента ткани ГЖ, тенденция к уменьшению диаметра протоков, количества и диаметра мелких кист или их исчезновение, тенденция к снижению оптической плотности ткани, отсутствие тенденции к локализации процесса.

Пациентки с мастопатией независимо от ее вида относятся к группе риска онкологической заболеваемости, поэтому нуждаются в систематических профилактических осмотрах и лабораторно-инструментальных обследованиях на протяжении всей жизни.

После хирургических вмешательств по поводу любого доброкачественного заболевания ГЖ пациентки наблюдаются у хирурга-онколога не реже одного раза в год.

Осмотр и пальпаторные исследования у больных мастопатией следует проводить 1 раз в шесть месяцев, УЗИ у женщин до 35 лет — 1 раз в полгода, пациентки старше 35 лет нуждаются в ежегодной рентгеномаммографии.

#### Заключение

Суммируя вышесказанное, можно сформулировать показания и определить место растительных и гормональных препаратов в терапевтических подходах при ДЗГЖ.

Фитопрепараты рационально применять в следующих клинических ситуациях:

- отказ пациентки от приема гормональных препаратов;
- наличие противопоказаний для применения гормональных препаратов;
- в терапии мастопатий, ПМС при ведущем в клинических проявлениях психоэмоциональном компоненте;
- стартовая, пробная или терапия у подростков с неустановившейся менструальной функцией или у женщин в начале угасания менструальной функции при наличии сохраненного уровня собственных гормонов;
- как вид адьювантной терапии в сочетании с гормонами, которая в подобных ситуациях (выше перечисленных) позволяет уменьшить дозу гормонального препарата.

Гормональные препараты являются базовой терапией при лечении ДЗГЖ:

- их использование особенно эффективно при мастодии и масталгии;
- они должны назначаться не только при условии неэффективности других методов лечения (гомеопатического, физиотерапевтического и др.), а как препараты выбора, особенно при сопутствующих эндокринных и гормональнозависимых гинекологических заболеваниях, связанных с прогестероновой недостаточностью;
- препаратом выбора является натуральный микронизированный прогестерон, идентичный эндогенному прогестерону, который вырабатывается в организме. Возможны различные пути введения препарата;
- при трансдермальном применении микронизированного прогестерона не наблюдается системных эффектов, что расширяет возможности использования препарата при сочетании с миомой матки.

Сочетанное использование фитопрепаратов и гормональных средств особенно важно, когда в силу различных причин нельзя достичь должного эффекта в случае вынужденного снижения дозы одного из препаратов. В этих ситуациях за счет взаимного усиления можно получить выраженный эффект и уменьшить дозу гормона.

Список литературы находится в редакции.

#### • Дайджест

##### Застосування робототехніки при гістеректомії

Частота використання хірургічного робота для виконання гістеректомії з приводу доброякісних захворювань у США значно зросла з моменту впровадження цієї методики у клінічну практику і нині становить майже 10% усіх гістеректомій у країні (JAMA, 2013).

«У лікарнях по всій території США, де застосовували робота під час проведення гістеректомії, ця процедура швидко отримала визнання. Протягом трьох років на частку таких операцій припадало понад 20% гістеректомій», — повідомив доктор Jason з Колумбійського університету.

«Хоча ефективність робототехнічної гістеректомії вища, ніж лапароскопічної, яка має аналогічний профіль періопераційних ускладнень, ця процедура значно дорожча порівняно з будь-якими іншими підходами, які використовують під час гістеректомії. Наше дослідження показує, що застосування робота забезпечує короткострокові переваги і супроводжується значно більшими витратами», — зауважують автори.

Wright et al. проаналізували дані щодо поширення робототехнічної гістеректомії, спираючись на інформацію національної бази даних, яка стежить за використанням ресурсів та якістю надання медичних послуг. Проведено аналіз 264 758 гістеректомій, які були виконано з приводу доброякісних захворювань матки у 441 медичній установі в період з 2007 по 2010 р.

Під час аналізу встановлено: 123 288 гістеректомій здійснено абдомінальним доступом, 54 912 — вагінальним, 75 761 — лапароскопічним та 10 797 — за допомогою робота.

Частота вагінальної гістеректомії знизилася з 21,7% у 2007 р. до 19,8% у 2010 р. Крім того, частота абдомінальної гістеректомії скоротилася з 53,6 до 40,1% відповідно.

На противагу цьому частота лапароскопічної гістеректомії збільшилася за цей період з 24,3% від усіх процедур у першому кварталі 2007 р. до 30,5% у першому кварталі 2010 р.

Частота гістеректомій з використанням робота зросла найбільше — з 0,5 до 9,5%, (JAMA, 2013).

Під час порівняння частоти ускладнень унаслідок лапароскопічної та робототехнічної гістеректомії було з'ясовано, що відсоток загальної складності був майже однаковим в обох випадках — 5,3 і 5,5% відповідно. Також були схожими показники інтраопераційних ускладнень (2,4 проти 2,5%), хірургічних післяопераційних ускладнень (2,0 проти 1,7%), медичних ускладнень (1,2 проти 1,6%). Переливання крові знадобилося в 1,8% випадку проти 1,4%, частота повторних операцій в обох групах становила 0,1%, нестандартні виписки зі стаціонару — 0,3 проти 0,2%, а госпітальна летальність дорівнювала 0% в обох групах.

Середня вартість лапароскопічної гістеректомії — 6679 проти 8868 доларів у разі виконання гістеректомії за допомогою робота.

На думку інших дослідників, якщо робототехнічну гістеректомію замінити на звичайну операцію, витрати у сфері охорони здоров'я збільшаться більш ніж на 2,5 млрд доларів.

Наприклад, Joel, Weissman та Zinner говорять про різкий контраст у витратах між гістеректомією, здійсненою за допомогою робота, й усіма іншими підходами, які перевищують 2000 доларів, або майже третину від загальної вартості, без будь-яких значних переваг у досягненні клінічних результатів. Автори вважають, що більш ефективним є залучення ресурсів для підготовки хірургів, спрямованої на оволодіння ними технікою виконання лапароскопічних втручань.

Загалом Wright et al. дійшли таких висновків: «Причин для швидкого впровадження роботизованої хірургії в гінекологію поки що немає, але є деякі фактори, які можуть цьому сприяти — роботизована хірургія може бути простішою в опануванні, ніж лапароскопія, оскільки цей метод аналогічний традиційній відкритій хірургії. Крім того, роботизована хірургія дозволить хірургам виконувати втручання у технічно складніших випадках на відміну від інших методик».

<http://www.obgynnews.com>

Підготував **Анатолій Якименко**