

Репродуктивні аспекти в медицині молочної желези

Хорошо известное утверждение, что здоровье современной женщины зависит от нее самой, в наше время встречается не только на обложках гляцевых журналов и в известных интернет-изданиях. Именно об ответственности женщины за свое здоровье говорят врачи практически всех специальностей. Однако не всегда поддержание спортивной формы, правильное питание и плановые медицинские осмотры позволяют избежать риска серьезных заболеваний, непосредственно связанных с особенностями женского организма, в частности его гормональной системы. Речь идет о заболеваниях молочных желез (МЖ) – органов-мишеней, постоянно подвергающихся воздействию множества гормонов на фоне таких физиологических состояний, как менструальный цикл, беременность, лактация и менопауза. Далеко не секрет, что заболевания МЖ при несвоевременной диагностике и отсутствии профилактических и терапевтических мероприятий чреватые серьезными осложнениями, из которых самыми опасными являются злокачественные новообразования.

Борьбе с проблемой заболеваемости МЖ посвящено множество современных научных публикаций, международных и межрегиональных конгрессов, всевозможных экспертных встреч и симпозиумов. Одним из таких мероприятий стала научно-практическая конференция «Репродуктивные аспекты в медицине молочной железы», состоявшаяся в г. Киеве 15 октября 2015 г. под эгидой НАМН Украины, МЗ Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», а также Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. В конференции приняли участие более двухсот специалистов со всех уголков Украины, в том числе из Киева, Львова, Харькова, Черновцов, Запорожья, Днепропетровска, Тернополя и Донецка. Темы представленных докладов, а их было около 20, затрагивали самые разные аспекты патологии МЖ в клинической практике акушера-гинеколога: диагностика и лечение, влияние беременности и лактации на течение доброкачественных дисплазий молочной железы (ДДМЖ), рак молочной железы (РМЖ), профилактика гипогалактии, влияние различных вспомогательных репродуктивных технологий на состояние МЖ, выбор метода контрацепции при ДДМЖ, беременность и множество других интересных тем. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор наиболее интересных, с нашей точки зрения, выступлений.



Работу конференции своим докладом, посвященным такой актуальной проблеме, как фиброзно-кистозные заболевания МЖ у женщин в период беременности и лактации, открыла научный руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Жабченко.

– Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) представляет собой комплекс патологических процессов, который характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях МЖ с формированием различных по соотношению эпителиальных и соединительнотканых компонентов, а также рядом нарушений фиброзного, кистозного и пролиферативного характера (ВОЗ, 1984).

Как правило, развитие ФКМ обусловлено гормональными (соотношением эстроген/прогестерон, гормонами щитовидной и поджелудочной железы, надпочечников, пролактином) и функциональными изменениями (нарушением функции печени и метаболизма жирных кислот, функции и биоприноза кишечника, психоэмоциональными расстройствами).

Согласно архивным данным ГУ «ИПАГ НАМН Украины» за 2001–2006 гг., ФКМ в общей популяции диагностировалась у 12–25% женщин, у 58–80% пациенток с гинекологическими заболеваниями и у 12–18% беременных. При этом у беременных ФКМ способствует развитию целого ряда осложнений как во время самой беременности (спонтанное прерывание беременности, преждевременные роды, анемия, преэклампсия, плацентарная дисфункция, дистресс плода), так и в родах (слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, отслойка плаценты).

Кроме того, не стоит забывать, что ФКМ, как и остальные ДДМЖ, является фактором риска развития РМЖ. При диффузных формах ФКМ риск развития злокачественных новообразований составляет 12–15%, а при кистозно-узловых – увеличивается в 5–6 раз. В мире ежегодно регистрируется >1 млн случаев РМЖ, из них 16 тыс. – в Украине, при этом ежегодно наблюдается рост заболеваемости на 1–2%.

Учитывая такую неблагоприятную статистику, возрастает необходимость выполнения следующих организационных мероприятий по ведению беременных женщин с ФКМ:

- Использование рекомендаций, приведенных в нормативных документах МЗ Украины (приказы № 676 от 31.12.2004 г. и № 417 от 15.07.2011 г.).
 - Проведение санитарно-просветительской работы (повышение информированности населения для раннего выявления, лечения и профилактики РМЖ, обучение методике самостоятельного обследования МЖ).
 - Осуществление прегравидарной подготовки с целью минимизации влияния факторов риска.
 - Постановка на учет в ранние сроки беременности.
 - Ультразвуковая диагностика (УЗД) МЖ на сроках беременности, указанных в действующих нормативных документах МЗ Украины.
 - Консультации у врачей-специалистов (маммолога, гинеколога, гинеколога-эндокринолога, онколога) для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.
 - Определение гормонального профиля, состояния щитовидной железы у беременных с ФКМ.
 - Определение функционального состояния печени, кишечника, половых органов у беременных с ФКМ.
- Лечебно-профилактические мероприятия у беременных с ФКМ должны включать:
- Нормализацию режима питания и рациона (снижение употребления животных жиров, прием витаминов, микроэлементов, пектинов и фолиевой кислоты).

- Нормализация гормонального баланса в зависимости от выявленных изменений (назначение препаратов прогестеронового ряда).

- Нормализация функций печени, кишечника (назначение гепатопротекторов, пробиотиков).

- Патогенетически обоснованная санация хронических очагов инфекции, особенно половых органов (назначение местных антимикробных препаратов, селективных пробиотиков).

- Симптоматическая терапия (нормализация маточно-плацентарного кровообращения, лечение сопутствующих заболеваний и т.д.).

После завершения лактации женщинам с доброкачественными новообразованиями МЖ, в том числе с ФКМ, необходимо продолжить курс медикаментозной поддержки антипролиферативных процессов в МЖ, а также профилактику незапланированной беременности.



Об особом значении репродуктивных факторов риска развития РМЖ рассказала заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.

– Доподлинно известно, что РМЖ является эндокринной патологией, в развитии которой не последнюю роль играют серьезные изменения в гормональной системе женщины, сопровождающие раннее менархе (до 12 лет) и позднюю менопаузу (после 55 лет). Каждые 2 года задержки менархе сопровождаются снижением риска РМЖ на 10%, однако каждый год задержки наступления менопаузы увеличивают риск РМЖ на 3%. Выделяют следующие основные гормональные факторы, так или иначе влияющие на риск возникновения РМЖ:

- **Ожирение**

Пременопауза: ожирение ассоциируется с ановуляцией, увеличением уровня циркулирующих андрогенов и снижением уровня эстрогенов и поэтому со снижением риска возникновения РМЖ в менопаузе.

Постменопауза: ожирение ассоциируется с увеличением периферической ароматизации андростендиона в эстрон и увеличением совокупной экспозиции эстрогенов,

соответственно повышением риска возникновения РМЖ (F. Jerome et al., 2009).

- **Эстрогены**

В пременопаузе риск возникновения РМЖ прямо пропорционален уровню эстрадиола в фолликулиновую фазу, в постменопаузе – концентрации эстрогена сульфата и дегидроэпиандростерона сульфата.

- **Андрогены**

Применение ингибиторов ароматаз у пациенток с РМЖ снижает частоту случаев возникновения рака в контралатеральной доле МЖ (Robert L. Barbieri, 2009).

- **Пролактин**

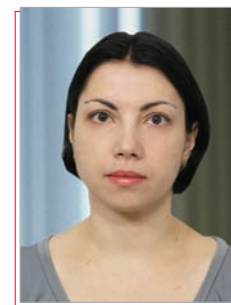
В периоде постменопаузы уровень пролактина прямо пропорционален риску возникновения РМЖ.

- **Инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) и ИПФР-связывающие белки**

ИПФР стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы.

В периоде пременопаузы при сравнении наибольшего и наименьшего квартилей уровня ИПФР-1 относительный риск возникновения РМЖ составляет 4,58. В постменопаузе риск возникновения РМЖ не зависит от уровня ИПФР-1 (Robert L. Barbieri, 2009).

Таким образом, заболевания МЖ, в частности доброкачественные и злокачественные новообразования, являются, прежде всего, дисгормональной патологией, залогом успешной профилактики которой служат здоровый образ жизни женщины и своевременная диагностика. Поскольку семейный врач и гинеколог являются врачами первого контакта (к ним женщины обращаются в первую очередь), основная роль в диагностике ДДМЖ и РМЖ принадлежит именно им. Ключевым звеном в лечении этих заболеваний является коррекция гормонального гомеостаза как гормональными, так и негормональными средствами. При этом успешное лечение ДДМЖ и профилактика РМЖ зависят от эффективного взаимодействия врачей различных специальностей и адекватного информирования населения о факторах риска и методах самообследования.



Более подробно, в соответствии с существующей в Украине нормативной базой, современные подходы к диагностике и лечению заболеваний МЖ рассмотрела заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлианна Александровна Дубоссарская.

– В своей клинической практике современному врачу следует придерживаться рекомендаций, изложенных в государственных нормативных документах. Поэтому далее хотелось бы рассмотреть основные протоколы МЗ Украины по вопросам диагностики и лечения заболеваний МЖ.

Общая нормативная база:

- Приказ № 728 от 27.08.2010 г. – о диспансеризации населения.

- Приказ № 417 от 15.07.2011 г. – об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине (нормативы по молочной железе).

Задачи врача акушера-гинеколога регламентируются следующими нормативными документами:

- Приказ № 676 от 31.12.2004 г.:

– профилактика патологии МЖ путем предоставления акушерско-гинекологической помощи в соответствии с утвержденными нормативами;

Таблица 1. Скрининг патологии МЖ

Вид обследования	Возраст пациентки	Частота
Самообследование МЖ	После 20 лет	Ежемесячно
Клиническое обследование МЖ врачом (приказ № 728-1 раз в 3 года)	Все возрастные категории	Ежегодно
Цитологическое исследование мазков-отпечатков	Все возрастные категории	При наличии выделений из сосков
УЗД МЖ	До 40 лет	Ежегодно
Маммография (приказ № 728-1 раз в 2 года)	После 40 лет	Ежегодно

Таблица 2. Влияние ЗГТ на риск смертности женщин (Hsia et al., 2006)

Кумулятивный риск смерти женщин в возрасте 50–94 лет	Эффекты гормональной терапии
31% – от сердечно-сосудистых заболеваний	уменьшает риск на 20–50%
2,8% – от рака МЖ	Монотерапия препаратами эстрогена не повышает риск (ОР – 0,77; 95% ДИ 0,59–1,01), в отличие от комбинированной терапии препаратами конъюгированного лошадиного эстрогена с медроксипрогестероном (CEE+MPA; ОР – 1,24; 95% ДИ 0,86–1,39)
2,8% – от переломов шейки бедра	уменьшает риск на 40%

- пропаганда грудного вскармлювання;
- своєчасне виявлення ранніх проявів патології МЖ;
- направлення пацієнтки на ретельне обстеження з урахуванням факторів ризику розвитку РМЖ.

• Приказ № 369 от 30.06.2015 г. — женщины с предраковыми заболеваниями (мастопатия, мастодиния) должны получать профилактику и проходить лечение у гинеколога.

Скрининг патологии МЖ:

• Приказ № 676 от 31.12.2004 г. — проведение скрининговых обследований для выявления патологий МЖ (табл. 1).

• Приказ № 396 от 30.06.2015 г. — проведение маммографического скрининга при подозрении на РМЖ:

— до 35 лет не назначать женщинам маммографию (при отсутствии показаний), возможно проведение УЗИ;

— при наличии семейного анамнеза РМЖ — маммографию рекомендуется проводить 1 раз в 1-2 года (проведение регулярного само- и врачебного обследования МЖ), начиная с 35 лет;

— в возрасте 35-40 лет всем женщинам однократно проводится первичная маммография для определения структуры тканей МЖ;

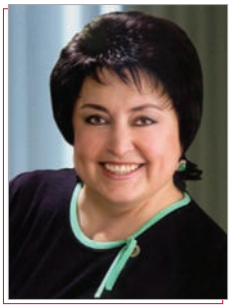
— в возрасте 40-49 лет предлагается проводить маммографию по показаниям;

— в возрасте 50-69 лет маммографию проводят 1 раз в 2 года, учитывая результаты предыдущих обследований, клинического самообследования МЖ.

Согласно Приказу № 676 от 31.12.2004 г., пациенткам с гормональными нарушениями репродуктивной системы с целью профилактики развития опухолей МЖ рекомендуются следующие медикаментозные средства:

- антистрессовые препараты;
- препараты, имеющие гормональное и гормоноподобное действие, назначаются индивидуально в соответствии с нарушениями гормонального профиля (тиреотропные гормоны, пролактин, прогестерон и т.д.), обнаруженными в ходе обследования;
- препараты йода назначаются при диффузном эутиреоидном зобе;
- гепатопротекторы;
- витамины, антиоксиданты.

Таким образом, нормативная база МЗ Украины содержит достаточное количество рекомендаций по ведению, диагностике и лечению пациенток с различными ДДМЖ и РМЖ, которыми должен руководствоваться в своей клинической практике каждый врач.



О выборе метода контрацепции при дисгормональных заболеваниях МЖ участником конференции рассказала **заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук.**

— К сожалению, в наше время патология МЖ все чаще возникает на фоне заболеваний половых органов (миомы матки, гиперплазии эндометрия, аденомиоза или их сочетания, а также воспалительных заболеваний гениталий). Данная тенденция объясняется единой гормональной регуляцией женских половых органов и МЖ как части репродуктивной системы. Исходя из этого, существует необходимость в разработке и использовании рациональных врачебных тактик при сочетанных заболеваниях МЖ и половых органов (рис.).

Следует отметить, что практическое применение вышеизложенной тактики требует строгого выполнения и индивидуального подхода.

Для проведения медикаментозной терапии заболеваний МЖ наиболее рационально применять:

- гормональные препараты (гестагены, андрогены, комбинированные оральные контрацептивы — КОК);
- средства, влияющие на усиление/угнетение синтеза гормонов (антиэстрогены, ингибиторы синтеза пролактина, агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов);
- фитопрепараты (фитоэстрогены, фитодиуретики и прочие препараты в лекарственных формах и в виде фитосборов);
- средства, контролирующие обмен веществ (микроэлементы, препараты йода, витамины, диуретики, продукты пчеловодства, ферменты);
- прочие лекарственные вещества (нестероидные противовоспалительные препараты, седативные средства и иммуномодуляторы).

Механизм действия КОК заключается в быстром снижении секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что приводит к снижению синтеза эстрогенов. Назначение КОК патогенетически обосновано при мастопатии различной степени тяжести в связи с тем, что причиной ее развития является гормональный дисбаланс и рецепторные нарушения. По данным ВОЗ, назначение КОК женщинам с ДДМЖ относится к первой категории рекомендаций — «Использование метода допускается при

РАЦИОНАЛЬНАЯ ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ



Рис. Схематическое изображение тактики ведения пациенток с сочетанными патологиями МЖ и половых органов.

любых обстоятельствах». Использование КОК женщинами репродуктивного возраста, в семейном анамнезе которых отмечается РМЖ, не приводило к повышенному риску развития рака в сравнении с женщинами с аналогичным анамнезом, не принимающими КОК. При наличии мутации типа BRCA1 использование КОК может незначительно повышать риск развития РМЖ («Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции», 3-е издание, ВОЗ, 2004). Применение КОК в качестве гормональной контрацепции противопоказано только при наличии узлового процесса в МЖ, при котором требуется оперативное вмешательство, или подозрении на него, а также пациенткам, уже получавшим лечение по поводу РМЖ.

Поэтому особенно важно применять комплексный и индивидуальный подход к лечению заболеваний МЖ. Результативность выбранной тактики лечения зависит от понимания того факта, что в патогенезе доброкачественных заболеваний МЖ имеет значение не абсолютное содержание отдельных гормонов, а определенные изменения их соотношений и состояние рецепторного аппарата. При этом в этиологии дисгормональных заболеваний МЖ основная роль принадлежит состоянию гипоталамо-гипофизарной системы (дофаминэргическая регуляция).



Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова посвятила свое выступление патологии молочных желез у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ). Мастопатию без преувеличения можно назвать «расплатой за эмасипацию». Рост заболеваемости напрямую связан со снижением рождаемости, поздними родами, абортми. Одними из наиболее частых неблагоприятных факторов риска развития заболеваний МЖ являются воспалительные заболевания органов малого таза, в результате чего нарушается выработка половых гормонов. При этом гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатий в 3,8 раза. Наиболее важным является тот факт, что искусственное прерывание беременности повышает риск развития патологии МЖ более чем в 7 раз, поскольку досрочное прерывание физиологических пролиферативных процессов в МЖ приводит к неравномерным регрессивным изменениям.

Наиболее устоявшейся на сегодняшний день является точка зрения о возникновении ХЭ в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма. Распространенность ХЭ от общего числа биопсий эндометрия колеблется от 2 до 45%. Максимальная частота ХЭ приходится на возраст 26-35 лет — наиболее важный период в реализации репродуктивной функции. У пациенток с бесплодием ХЭ встречается в 12-68% случаев, при неудачном экстракорпоральном оплодотворении и переносе эмбрионов — в 60% и более. Однако наивысшие

показатели распространенности ХЭ (>70%) отмечены у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Часто причинные факторы (несвоевременное и/или недостаточно эффективное лечение острого эндометрита, диагностические выскабливания, самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель гестации, преждевременные роды, а также инфекции, передаваемые половым путем) находятся в сложной взаимосвязи, формируя общий неблагоприятный фон. Сложность оценки совокупности причинных факторов диктует необходимость регулярного проведения комплексных обследований (УЗИ, маммография) практически у каждой женщины. Изменение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в эндометрии при простой типичной гиперплазии эндометрия и/или ХЭ обосновывает необходимость назначения рецептор-корректирующей терапии.

Проведение базового курса терапии ХЭ при наличии репродуктивных планов у пациентки следует начинать с клинической диагностики (УЗД органов малого таза и МЖ, исследование функции щитовидной железы). Длительность терапии должна составлять 4-6 мес, на протяжении которых рекомендуется назначение препаратов стрептокиназы со стрептодорназой и микронизированного прогестерона:

- I курс — 1 фаза менструального цикла (МЦ):

Проведение антибиотикотерапии в течение 10 дней, назначение препаратов стрептокиназы со стрептодорназой (начиная с 3 суппозитория в день, с уменьшением на 1 суппозиторий каждые 3 дня).

- II, IV курс — 2 фаза МЦ (с 14-го дня МЦ):

Назначение препаратов микронизированного прогестерона (по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней), препаратов стрептокиназы со стрептодорназой (2 суппозитория в день в течение 14 дней).

- III, V курс — 3 фаза МЦ (с 14-го дня МЦ):

Назначение препаратов микронизированного прогестерона (по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

Следует отметить, что распространенными ошибками ведения пациенток с сочетанной патологией репродуктивных органов (ХЭ, мастопатии) являются игнорирование многофакторности нарушений, возрастных аспектов, а также недостаточная длительность и бессистемность терапии.

В завершение хотелось бы процитировать Н.Л. Kottmeier (1979): «Прогресс в понимании этиологии и ранних этапов канцерогенеза неминуемо изменит концепцию профилактики и ранней диагностики злокачественных опухолей... Это лишь вопрос времени...».



О страхах и заблуждениях в отношении заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а также о риске развития РМЖ рассказала **старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко:**

— Согласно данным Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society, 2010) и Международной ассоциации по менопаузе (International Menopause Society, 2012), назначение ЗГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте моложе 60 лет как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированного режима терапии, снижает общую смертность примерно на 30-52%.

Однако стоит разобраться, что же мы знаем о ЗГТ. Для начала вспомним основные ошибочные утверждения:

— «ЗГТ является основной причиной рака, особенно РМЖ».

— «РМЖ — главный убийца женщин».

Так ли это? — подробное опровержение данных утверждений, основанное на результатах проспективного рандомизированного исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's health initiative) приведено в таблице 2.

Кроме того, в исследовании L. Rejnmark и соавт. (2012) было отмечено снижение риска общей смертности от сердечной недостаточности или инфаркта миокарда на 52% у женщин в ранней менопаузе, получавших гормональную терапию на протяжении более 10 лет. Кроме того, у данной категории женщин не наблюдалось повышения риска возникновения РМЖ, венозной тромбоэмболии и инсульта, этот эффект сохранялся в течение 16 лет наблюдения.

Таким образом, актуальность и востребованность ЗГТ неоспоримы, а риски увеличения частоты РМЖ невелики. Безопасному использованию всех видов ЗГТ способствуют индивидуальный подбор гормональных препаратов и ежегодный маммографический скрининг.

От редакции: учитывая актуальность данной проблемы и большое практическое значение сделанных в рамках этой конференции докладов, мы приняли решение ознакомить с ними как можно большее количество украинских врачей. Поэтому в следующем тематическом номере будут опубликованы подробные обзоры ряда выступлений.

Подготовил **Антон Вовчек**