

Сучасний стан проблеми порушень менструальної функції у жінок із дифузною дисплазією грудних залоз

С.Є. Гладенко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Дифузні доброякісні дисплазії грудних залоз – одна із частих патологій, з якими майже щоденно стикаються практикуючі лікарі. Вивчаючи механізми розвитку патологічних гінекологічних станів, дослідники дійшли висновку про існування патогенетичного зв'язку між циклічними змінами в репродуктивній системі і фізіологічними процесами, що відбуваються в грудних залозах. Це дає можливість припустити високу ймовірність виникнення патологічних змін у грудних залозах при різних гінекологічних захворюваннях, які розвиваються в результаті порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Загальне втягування та єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова розвитку доброякісних гіперпластичних і ризику злоякісних процесів.

Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я пацієнток із дисгормональною запальною патологією статевих органів обумовлена неухильним збільшенням частки даної патології за останні роки у структурі гінекологічної захворюваності, омолодженням контингенту хворих, відсутністю єдиного алгоритму реабілітаційних заходів. З одного боку, ефективне лікування, що зменшує симптоматику, гарантує якість життя, з іншого, мастопатія – фактор ризику розвитку в подальшому злоякісної пухлини. Тому своєчасна корекція дисплазії може розглядатись як варіант первинної профілактики раку грудних залоз. Вибір адекватної тактики ведення подібних пацієнтів з існуючого різноманіття лікарських форм – запорука успіху лікування.

Ключові слова: грудні залози, міома матки, дисгормональні захворювання грудних залоз, мастопатія, дифузна дисплазія, фіброзно-кістозна хвороба, гестагени, фітотерапія, трансдермальні гестагени.

Репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя і потомства, а отже і здоров'я та якість життя нації [1]. Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки – важлива медична та державна задача з урахуванням сучасної демографічної ситуації в Україні, вирішення якої визначає можливості відтворення та збереження здорового генофонду [2, 3]. В умовах економічної нестабільності, зниження народжуваності та високого

рівня загальної смертності, проблеми охорони здоров'я набувають особливого значення [4].

Репродуктивна система жінки – найбільш динамічний біологічний об'єкт, який надзвичайно чутливо реагує на несприятливі зовнішні і внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, які набувають за певних умов властивостей патологічного процесу [5]. Спеціальні дослідження свідчать, що 40–60% жінок активного репродуктивного віку страждають на гінекологічні захворювання, проте далеко не всі звертаються до лікаря [6, 7].

Дисгормональні порушення – одна з поширених функціональних патологій репродуктивної системи у жінок різного віку, висока частота яких пов'язується з погіршенням екологічних умов, прискоренням темпу життя сучасного суспільства, посиленням агресивності середовища існування людини, необхідністю пристосування до підвищених інтелектуальних та психологічних навантажень, змінами режиму харчування, праці та відпочинку, хронічним стресом, а також змінами репродуктивної поведінки жінки [8].

Усе це призводить до погіршення роботи механізмів адаптації і зумовлює розвиток дисгормональних процесів у репродуктивній системі, які проявляються порушеннями менструального циклу (МЦ), безпліддям, невиношуванням вагітності, розвитком лейоміоми матки, ендометріозу, хронічним тазовим болем, патологією грудних залоз (ГЗ) тощо [9-11]. Медична гострота проблеми дисгормональної патології визначається широким спектром клінічних проявів та важкістю наслідків захворювань, несвоєчасна діагностика та корекція яких призводять до того, що через первинні функціональні зрушення у репродуктивній системі відбуваються стійкі органічні зміни з подальшою втратою або погіршенням фертильності, тривалою втратою працездатності або навіть інвалідизації жінок репродуктивного віку [12].

У жіночому організмі ГЗ, так само як матка, шийка матки, піхва і труби, є органами-мішенями, на які впливають гонадотропні і стероїдні гормони. Встановлено прямий та/або непрямий вплив таких гормонів як прогестерон, естрадіол, пролактин, лютеїнізуючий (ЛГ), фолікулоstimулюючий (ФСГ), соматотропний (СТГ) гормони, також гормони щитоподібної залози (тироксин, трийодтиронин), кортизол, інсулін, андрогени, мелатонін та ін. [12]. Циклічні процеси, що відбуваються в ГЗ протягом менструального циклу (МЦ), тісно пов'язані з нейроендокринними змінами на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та надниркової системи [13]. Завдяки такому широкому спектру гормональних впливів ГЗ має високу схильність щодо розвитку різних патологічних дисгормональних процесів – мастопатій (синоніми: дисгормональні захворювання грудних залоз – ДЗГЗ, фіброзно-кістозна хвороба – ФКХ), які можуть бути чинником ризику для розвитку раку грудної залози (РГЗ) [14].

РГЗ – найбільш поширений тип раку і найчастіша причина смертності від нього серед жінок у всьому світі [14]. Рівень захворюваності на РГЗ в Україні у 2018 році становив 61,2 випадків на 100 тис. жіночого населення. За даними Національного канцер-реєстру України, щорічний приріст цієї онкопатології перевищує 2%. Так, у 2018 році в Україні зареєстровано 14 653 нових випадків захворювання, а загальна кількість померлих жінок від РГЗ становила 6235 осіб [3]. Разом зі зростанням захворюваності на РГЗ останніми десятиліттями все частіше це захворювання діагностується у жінок молодого віку. Встановлено, що 37% хворих на РГЗ – особи репродуктивного віку [3].

Слід акцентувати увагу на тому, що стан ГЗ пов'язаний зі станом усього організму, саме тому загальне здоров'я як у психічному, так і в соматичному аспекті, є запорукою збереження здорової ГЗ до глибокої старості. Зміни як гормональних, так

і метаболічних співвідношень відбуваються задовго до виникнення морфологічного субстрату хвороби – пухлини. Позаяк порушення поділу та диференціації клітин в організмі можуть виникати внаслідок змін гормональних регуляторних механізмів, то перешкоджає формуванню пухлини можуть як імунні, та і неімунні ефективні механізми [12]. Деякі фахівці вважають мастопатію тим клінічним дзеркалом, в якому відображаються всі нейроендокринні та метаболічні негаразди жіночого організму. І саме від ступеня вираженості цих негараздів залежить форма захворювання ГЗ та можливість її прогресування і переходу до злоякісної стадії [15].

Маніфестація дисгормональних порушень переважно відбувається в активному репродуктивному віці, поштовхом до яких можуть бути субклінічні порушення ще в період статевого дозрівання [9, 12]. У структурі гінекологічної патології, за даними різних авторів, у підлітків на першому місці знаходяться порушення МЦ, які становлять майже 60% від усіх дисгормональних розладів і спочатку мають функціональний характер та пов'язані з дисбалансом гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [7, 8, 13]. Несвоєчасна діагностика, як і неадекватна корекція цих функціональних змін в період становлення репродуктивної системи, призводять до переходу в стійку органічну патологію [12].

Найбільш частим наслідком дисгормональних порушень є порушення процесів повноцінної овуляції, що так само лежить в основі ендокринних форм безпліддя і невиношування вагітності незалежно від причин, що викликали первинні злами репродуктивної системи [10]. Ановуляція стає причиною аномальних маткових кровотеч, а в 40% випадків – олігоменореї або аменореї [13]. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) діагностують у кожній другій пацієнтки з безпліддям на тлі регулярних менструацій [10].

Серед причин прогестеронової недостатності слід зазначити порушення на рівні гіпоталамо-гіпофізарної регуляції, гіперпролактинемію, захворювання щитоподібної залози (гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит), гіперандрогенію, первинну недостатність гонад (спадкову або набуту), запальні захворювання жіночих статевих органів, інтенсивні фізичні навантаження в поєднанні з низькокалорійною дієтою, психогенні і неврогенні розлади, дефіцит вітаміну D, ожиріння тощо. Хронічний стрес і супутні йому вторинний імунodefіцит і розлади адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних дисгормональних захворювань у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гормонозалежної пухлинної патології і метаболічних порушень [16, 17].

Вивчаючи механізми розвитку патологічних гінекологічних станів, дослідники наголошують на існуванні їхнього патогенетичного зв'язку. Фізіологічні процеси, що відбуваються в ГЗ, тісно пов'язані з циклічними змінами в репродуктивній системі. Це дає можливість припустити високу ймовірність виникнення патологічних змін у ГЗ при різних гінекологічних захворюваннях, які розвиваються в результаті порушень гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [12, 17, 18]. Загальне втягування та єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова розвитку доброякісних гіперпластичних і ризику розвитку злоякісних процесів [9, 17].

Доброякісні зміни ГЗ належать до найбільш поширених захворювань у жінок різних вікових груп. У 76–97,8% жінок репродуктивного віку з нейроендокринними гінекологічними захворюваннями виявлена патологічна перебудова ГЗ [18, 19]. У жінок, які мають нерегулярний менструальний цикл переважно за типом олігоменореї, ураження ГЗ відзначається в 64,5% випадків; при гінекологічних захворюваннях, які супроводжуються дисфункціональними матковими кровотечами, – у 57,6%;

при вторинній аменореї – у 43,6%, у жінок зі склерокістозним ураженням яєчників – у 25%; у хворих на ендометріоз – у 76,7%, а у хворих з доброякісними пухлинами яєчників – у 69% випадків [20].

На сьогодні у всьому світі фіксують невпинний ріст захворювань жіночої сфери, які умовно можна поділити на дисгормональні, запальні і пухлинні. Серед дисгормональних захворювань часто спостерігають доброякісні поєднані проліферативні процеси. Особливе місце серед них займає дует міоми матки і ГЗ. Дані різних досліджень свідчать про те, що внаслідок дефіциту прогестерону відбувається морфофункціональна перебудова і матки, і ГЗ [19, 21-23]. Якщо в матці ці процеси супроводжуються гіперплазією ендометрія, то в ГЗ – набряком і гіпертрофією внутрішньочасточкової сполучної тканини, а надлишкова проліферація епітелію проток, яка призводить до їхньої обструкції, при збереженій секреції в альвеолах призводить до збільшення і розвитку кістозних порожнин [24, 25].

У жінок репродуктивного віку, які мають міому матки, патологічні зміни в ГЗ виявляють у 82% випадків, через це міому матки можна розглядати як маркер ризику розвитку патології ГЗ, включаючи рак [11]. У жінок з міомою матки патологія ГЗ виявляється у 92% випадків (у тому числі дифузна фіброзно-кістозна мастопатія – у 66%, фіброаденома – у 8%, РГЗ – у 18%) [24, 25].

Слід зазначити, що вирішальна роль у розвитку захворювань ГЗ сьогодні належить прогестерон-дефіцитним станам, за яких надлишок естрогенів спричиняє проліферацію тканин ГЗ і порушення рецепторного апарату [17, 20].

Клінічна практика підтверджує той факт, що більшість хворих із гінекологічними, а особливо з дисгормональними розладами, страждають на ті чи інші захворювання ГЗ. При цьому до найбільшої групи ризику важкої патології ГЗ входять жінки з гіперпластичними процесами статевих органів [26].

Ізольованих захворювань ГЗ взагалі не існує: їх діагностують у 76–80,8% гінекологічних хворих, і навпаки – гінекологічна захворюваність цього контингенту становить 115%, тобто на кожну жінку із захворюваннями ГЗ припадає більше одного гінекологічного діагнозу [27].

Іншим важливим патогенетичним ланцюгом, що впливає на розвиток доброякісної проліферації міометрія і залозистого епітелію ГЗ, є зміна концентрації пролактину, який бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємодій, хоча його роль у розвитку доброякісної дифузної проліферації дотепер до кінця не вивчена [28]. З одного боку, ріст вмісту пролактину в сироватці крові є маркером центральних гіпоталамо-гіпофізарних порушень у системі регуляції репродуктивної функції, але з іншого, його надлишок має прямий стимулюючий ефект на проліферативні процеси в периферичних органах-мішенях. До сьогодні немає єдиної моделі патогенетичної терапії, яка б дозволила надати рекомендації практикуючому лікарю щодо вибору раціональних медикаментозних комплексів, а також адекватності тривалості терапії. Безсумнівно, лікування повинно бути комплексним, довготривалим, враховувати гормональні, метаболічні особливості пацієнтки, її вік і супутню патологію [29].

Аналізуючи фактори ризику розвитку ДЗГЗ у жінок із гінекологічними захворюваннями, було встановлено, що до груп ризику з цієї патологією насамперед належать жінки, в яких анамнезі:

- раннє менархе,
- альгодисменорея,
- зниження частоти народжуваності,
- переривання першої вагітності,

- виконання понад трьох медичних абортів,
- відсутність післяпологової лактації або довготривале годування дитини грудьми (більше року),
- наявність екстрагенітальних захворювань – хвороб органів травлення, кровообігу, ендокринної і кістково-м'язової систем, сполучної тканини, органів дихання і сечовидільної системи [12, 17, 18, 30].

До дисгормональних дисплазій ГЗ належать її дифузна та локальна (вузлова) форми. До дифузної форми можна зарахувати всі види так званих мастопатій, а до вузлової – доброякісні пухлини. Розподіл дисгормональних дисплазій на дифузну та вузлову має практичне значення: хворих із дифузними формами лікують консервативно, а з вузовими – оперативно [28].

Розрізняють дві основні форми мастопатії: непроліферативну і проліферативну. При непроліферативній формі основні зміни відбуваються у зв'язувальному апараті і сполучнотканинному каркасі ГЗ. Проліферативний процес характеризується збільшенням маси залозистої тканини, на фоні якої з'являються ділянки аденозу, розширюються і розгалужуються протоки ГЗ [28].

При мастопатії спостерігаються дифузні зміни структури однієї чи обох ГЗ. Тканини залози набувають тяжистості, зернистості, втрачають гомогенність. Патологоанатомічним змістом мастопатії є проліферація епітеліальної залозистої тканини з утворенням кіст, аденом; розростання сполучної тканини, внаслідок якого формуються фіброми чи ділянки дифузного фіброзу. Іноді проліферація епітеліальної тканини призводить до утворення внутрішньопроводових папілом. Залежно від переважання тих чи інших процесів мастопатії називають аденоматозними, фіброзними, кістозними, кісто-фіброзними, аденокістозними тощо [12, 28].

Вузлові форми дисгормональних дисплазій – це доброякісні пухлини (аденоми, фіброми, фіброаденоми, кісти), які розвиваються або в здоровій, гомогенній, тканині ГЗ, або утворюються на фоні зернистої чи тяжистої дифузної мастопатії. Така пухлина є щільним вузлом, а кіста має еластичну консистенцію. Відмінною ознакою всіх доброякісних пухлин є різка межа з навкружною тканиною, рухливість щодо суміжних тканин. Це виявляється при пальпації, під час ультразвукового дослідження, на рентгенограмі ГЗ (мамографія). Вирішальне значення для вибору методу лікування має диференційна діагностика, під час якої визначають доброякісне чи злоякісне походження пухлинного вузла [31].

Доброякісна мастопатія характеризується порушенням диференціювання епітелію, його атіпізмом, порушенням гістоструктури, але без інвазії базальної мембрани і з можливістю зворотного розвитку. Насамперед, її виникнення пов'язане з порушенням балансу естрогенів. Дослідженнями стану ГЗ у жінок з явищами гіпер- і гіпоестрогенії доведено значне переважання дифузних і вогнищевих змін при гіперестрогенії. При гіпоестрогенних станах мастопатії, кісти ГЗ діагностуються у 5% випадків, гіперплазії – в 7,5%, гіпоплазії – в 45% [17, 19].

Багаторічними дослідженнями щодо захворюваності на ДЗМЗ доведено, що дифузні форми становлять 77,9% від загальної кількості жінок із патологією ГЗ, вузлові – 8%, кісти – 5,6%, фіброаденоми – 3,7%, новоутворення – 4,4% [32]. Діагностика базувалась на огляді, пальпації, маммографії, ультразвуковому обстеженні, пункції вузлових утворень і цитологічному дослідженні пунктата. Завданням акушера-гінеколога є своєчасне виявлення ранніх проявів патології, поглиблене обстеження, взаємодія із суміжними спеціалістами, що зможе забезпечити своєчасне лікування.

При доброякісних гіперпластичних процесах ендометрія в 74,4% випадків виявляються дисгормональні гіперплазії ГЗ зі схильністю до розвитку проліферативних форм і вузлових утворень (злаякісних і доброякісних), формування яких відбувається на тлі абсолютної і відносної гіперестрогенії. При цьому 33,2% змін характеризується гіперплазією залозистого компонента за типом аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії, які можна розглядати як типові для цієї генітальної патології [32].

У хворих на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) на тлі олігоаменореї, стійкої ановуляції, підвищеного індексу ЛГ/ФСГ, низькою або нормальною секрецією естрогенів, низькою секрецією прогестерону у структурі патологічних змін ГЗ переважають інволютивні (82,1%). У 43% випадків вони поєднуються з помірною мастопатією. Наявність у пацієнок з СПКЯ гіперпластичних процесів матки супроводжується формуванням у ГЗ (53%) аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії [7, 11, 28].

У ГЗ хворих на гіперандрогенію у 85% випадків діагностуються дисгормональні гіперплазії, які розвиваються з переважанням фіброзного компонента (55%), аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії (30%) [32].

Як вже наголошувалось, у патогенезі розвитку патології ГЗ особливе місце належить пролактину. Цей гормон не тільки безпосередньо впливає на розвиток проліферативних процесів у ГЗ, а й збільшує в них кількість рецепторів до естрогенів, підвищує їх чутливість до найбільш активної фракції естрогенів – естрадіолу, що, так само, може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози [17].

Тиреоїдні гормони щитоподібної залози діють на ГЗ безпосередньо або через дію на рецептори до інших гормонів, зокрема до пролактину. Вважається, що зниження функції щитоподібної залози підвищує ризик розвитку мастопатії більш ніж у 3 рази (30–35% хворих ДЗГЗ відрізняються порушеннями тиреоїдного статусу) [33].

Печінка виступає як регулятор різних процесів, пов'язаних з метаболізмом гормонів: синтезу холестерину, гормонозв'язуючих білків крові, механізму інактивації естрогенів (виведення з жовчу у вигляді ефірів із сірчаною і глюкуроною кислотою). У 50–70% жінок з мастопатією виявляються захворювання гепатобіліарної системи, травного тракту [13, 15, 18].

Отже, результати наукових досліджень свідчать, що патогенез проліферативних дисплазій в органах репродуктивної системи жінок безпосередньо пов'язаний із гормональним дисбалансом: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений рівень пролактину. Наслідком цього є морфофункціональна перебудова залозистого і стромального компонентів як в ГЗ, так і в матці.

У щоденній гінекологічній практиці поєднана патологія матки і ГЗ спостерігається досить часто. Багатьма сучасними дослідженнями виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок патології ГЗ із міомою матки (85%), аденоміозом (67%), гіперплазією ендометрія (82%) [34, 35].

Складність ведення таких хворих зумовлена наявністю багаточисленних скарг, особливостями діагностики і необхідністю застосування інвазивних процедур для розпізнання аденоміозу, підслизової міоми матки і патології ендометрія, особливо на ранніх етапах їх розвитку, схильністю до одночасного виникнення вказаних патологічних станів ендометрія і міометрія, а також ступенем вираження супутніх екстрагенітальних захворювань, які не дозволяють у достатньому об'ємі використовувати більшість гормональних і антигормональних препаратів.

Первинному клінічному огляду повинен передувати ретельний збір анамнезу пацієнтки. З'ясовується спадкова схильність до дисгормональної патології та РГЗ. Уточнюються скарги: хворобливість, нагрубання, набряк ГЗ, час їх появи, зв'язок з

менструальним циклом або його порушеннями. Визначається наявність виділень із сосків, уточнюється час і причина їх появи, консистенція, колір, кількість. Гінекологічне обстеження включає: гінекологічний огляд, цитологічне дослідження на атипові клітини, кольпоскопію, дослідження виділень із піхви [36]. Хворі мають потребу в спеціальному обстеженні для уточнення гормональної активності яєчників, визначення рівня естрогенних впливів і виявлення зв'язку між появою патологічних симптомів і змін менструальної функції [36].

При об'єктивному обстеженні відзначається симетрія ГЗ, наявність пухлиноподібних утворень, асиметричного втягнення сосків, присутність рубцевих змін, шкірних втягнення, папілом, родимих плям на шкірі ГЗ. Ступінь розвитку ГЗ визначається за шкалою Tanner [12]. Мануальне дослідження включає в себе спочатку поверхневу, а потім глибоку пальпацію ГЗ. Визначається консистенція ГЗ, її симетричність, наявність ущільнень і їхній характер. Особливу увагу слід приділяти наявності вузлових утворень: розмір, щільність, однорідність, кількість, рухливість, зв'язок з підлеглими тканинами, шкірою. Перевіряється можливість зміщення шкіри та освіти шкірної складки над зоною вузла, визначається симптом «лимонної кірки» і фіксація шкіри навіть на обмеженій ділянці, відзначаються будь-які шкірні зміни в зоні освіти та регіональних відділах. Обов'язковою є обстеження аксілярної зон з метою виявлення збільшених лімфатичних вузлів. Жінкам у віці 20–40 років рекомендується один раз на два роки проходити огляд і мануальне лікарське обстеження, а в разі потреби лікар може призначити додаткові методи дослідження [36].

Серед інструментальних методів дослідження поширені ультразвуковий (УЗД МЗ) і рентгенологічний (мамографія). Згідно з наказом МОЗ України від 30.06.2015 №396, жінкам до 35-ти років не призначати маммографію (якщо для цього немає підстав), можна використовувати УЗ-дослідження; за наявності сімейного анамнезу РГЗ маммографію рекомендують проводити, починаючи з 35-річного віку, 1 раз на 1–2 роки (регулярно обстежуючи груди самостійно та у кабінеті лікаря); у віковому діапазоні 35–40 років усім жінкам одноразово проводиться первинна маммографія, для визначення структури тканини МГ; у віці 40–49-ти років пропонується проводити маммографію залежно від показань; у віці 50–69-ти років маммографію проводять 1 раз на 2 роки, враховуючи результати попередніх обстежень, самообстежень та клінічних обстежень МГ [36]. До призначення терапії ФКХ чи гінекологічної патології, особливо гормональними препаратами, стан ГЗ повинен бути уточнений.

Єдність патогенезу процесів в органах-мішенях (матка і ГЗ) зумовлює пошук терапевтичних методів, які впливають на механізми, що запускають розвиток патологічного процесу. Тому лікування і профілактика поєднаних дисгормональних порушень повинні бути комплексними, включати немедикаментозну, медикаментозну негормональну і гормональну терапію [21, 29]. Крім того, зважаючи на особливості патогенезу і клінічної симптоматики, підхід до лікування таких пацієнток повинний бути індивідуальним після визначення клінічної форми, тяжкості перебігу і тривалості захворювання з урахуванням віку хворої, фази менструального циклу та наявності екстрагенітальних захворювань.

При консервативному лікуванні поєднаних патологій статевих органів і ГЗ, що ґрунтується на розумінні етіопатогенезу захворювання, в основі якого – гормональний дисбаланс, слід визначити стан гормонально активних та гормонально залежних органів. По-перше, необхідно провести обстеження статевих органів. Якщо виявлено патологію яєчників чи матки, то лікувальну програму спрямовують на корекцію генітального апарату. Лікування дисгормональних захворювань ГЗ проводять з урахуванням співвідношення між естрогенами та прогестинами, адже при збіль-

шенні кількості естрогенів переважають проліферативні процеси в епітеліальній залозистій тканині, які зумовлюють розвиток аденом і кіст, а домінування прогестинів стимулює розростання сполучної тканини, призводить до розвитку фіброзу.

Відомо про залежність між функціональною активністю щитоподібної залози й естрогенотворювальною функцією яєчників, яка пригнічується при гіпертиреозі. Гормони щитоподібної залози зменшують також активність кори надниркових залоз. Тому виявлення патології щитоподібної залози також визначає програму лікування. Об'єктом лікування хворих на фіброзну мастопатію на фоні гіпертиреозу має бути щитоподібна залоза. Важливого значення також набуває функціональний стан печінки, який у багатьох пацієнтів є порушеним.

На думку низки авторів, для попередження розвитку потенційних ускладнень при дисгормональних порушеннях і в якості основи для проведення коригувального лікування, жінкам рекомендується раціональний гігієнічний режим, регулювання дієтичного режиму, включення в харчовий раціон овочів, фруктів і вітамінних препаратів для поповнення природного дефіциту вітамінів, показані бальнеологічні та фізичні методи [28, 37].

За літературними даними, заснованими на клінічних дослідженнях, доведено ефективність застосування рослинних і гомеопатичних препаратів у терапії мастопатії, що особливо важливо при лікуванні хворих із міомою матки [23]. У різних варіантах клінічного перебігу деяких нозологій ефективність фіто- і гомеопатичних препаратів може досягати 40–87% [34].

Висока біологічна активність рослинних лікувальних засобів, що застосовуються для корекції розладів репродуктивної функції, відома давно, однак вивчення механізмів їхнього впливу на організм людини до кінця не завершено. Серед найбільш вивчених лікарських засобів у терапії поєднаних патологій жіночої сфери часто використовують *Vitex agnus castus* (вітекс священний), який має допамінергічну дію і знижує патологічний рівень пролактину. Консервативна терапія протягом 3 міс призводить до зниження гіперехогенності залозистого компоненту (зменшення набряку тканин), скорочення кількості розширених проток, зменшення нерівності їх контурів і кишеньково-подібних розширень в них, а також кількості мілких кіст. Такі ефекти спостерігались у 81,9% пацієнток при фітотерапії та у 76,1% при гормональній терапії [38, 39].

Медикаментозна негормональна терапія включає як засоби, які не діють, так і ті, які діють на естрогенні рецептори. До медикаментозних засобів, не діючих на естрогенні рецептори, належать:

- модулятори функції центральної і вегетативної нервових систем (психолептики, психоаналептики, центральні симпатолітики, холінолітики, антигістамінні препарати, вітаміни групи В та ін.);
- засоби, що підвищують неспецифічну резистентність організму (вітаміни, мікроелементи, ензимні препарати, адаптогени з антиоксидантним ефектом).

Для відновлення метаболічних процесів в організмі рекомендовано також застосовувати препарати, що поліпшують функцію печінки, мають жовчогінну дію.

Нерідко у гінекологів виникають складності при вирішенні питань гормональної терапії гіперпластичних процесів ендометрія, ендометріозу, міоми матки і порушень репродуктивної функції у пацієнток з доброякісними захворюваннями ГЗ, а також при виборі методу контрацепції [40]. Сьогодні гормональне лікування рекомендується проводити тільки за відсутності повного ефекту від комплексної негормональної терапії, з урахуванням факторів ризику розвитку раку, анамнезу, результатів клінічного обстеження, УЗД, мамографії [36]. Разом з оцінкою структурних змін необхідно враховувати

наявність метаболічних та ендокринних змін в організмі. Залежно від клінічних проявів захворювання і наявності супутньої патології можуть бути використані: гестагени, агоністи гонадотропінів, пероральні контрацептиви і антиестрогени [20, 28].

Механізм дії гестагенів пов'язаний із пригніченням гіпофізарно-яєчникових зв'язків і зменшенням стимулюючого проліферацію впливу естрогенів на тканини ГЗ. Найчастіше в терапії мастопатій застосовують натуральні або синтетичні гестагени. Останні поділяють на похідні прогестерону або тестостерону (похідні левоноргестрелу або норстероїдів). Шляхи введення і режим використання зазвичай обирають з урахуванням співвідношення ризик/користь у конкретному клінічному випадку. Препарати системної дії особливо показані при поєднанні мастопатії з аденоміозом, гіперплазією ендометрія і міомою матки. Класичні лікарські форми – це норетистерон, дидрогестерон, мікронізований прогестерон перорального або інтравагінального застосування, які мають доведений профіль ефективності і безпеки. Жінкам репродуктивного віку для корекції порушень менструальної функції гестагени призначають за схемою комбінованої, або «врівноважувальної» терапії, коли прогестаген використовують у комбінації з естрогеном. Даний метод застосовують з метою запобігання розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Комбіновану терапію можна проводити циклами, впродовж яких окремі компоненти схеми приймають у певні дні місяця.

При виборі гормональних препаратів для лікування порушень менструальної функції в поєднанні з ДЗГЗ слід враховувати можливість появи небажаних побічних впливів. Абсолютними протипоказаннями до застосування гормонотерапії є важкі захворювання печінки, ензимопатії, тромбоемболічні захворювання, порушення мозкового кровообігу, вказівки в анамнезі на рак матки, РГЗ і рак екстрагенітальної локалізації [12, 17, 27].

Вітчизняними і закордонними дослідженнями було доведено значні переваги і високу ефективність трансдермального введення гестагенів при лікуванні порушень репродуктивної функції і ГЗ [41, 42]. Для цього застосовують препарат-гель, що містить натуральний прогестерон. Засіб наноситься на поверхню грудей, що дозволяє підвищити концентрацію прогестерону в тканинах ГЗ (у 10 разів вище, ніж у крові) і усунути дисбаланс між естрогенами і прогестероном. Спосіб введення дозволяє досягти бажаного ефекту на МЗ без небажаних системних впливів. Це можна пояснити фармакодинамікою препарату: більша частина прогестерону через шкіру потрапляє до системного кровообігу безпосередньо, деяка кількість затримується в підшкірно-жировій клітковині і вивільняється в системний кровоток поступово. Оптимістичним є той факт, що при зовнішньому застосуванні препарат не піддається дії «першого проходження», що забезпечує більш високу його концентрацію в плазмі крові порівняно з пероральними формами [42].

Отже, лікувальний ефект досягається безпосередньо в органі-мішені, і препарат може призначатися в комбінації з різними видами медикаментозної терапії. Цей факт має вирішальне значення для молодих пацієнок (віком 15–30 років), адже за не-ефективності базової терапії вибір лікування повинен бути максимально обережним.

Адекватно підібране комплексне консервативне лікування дозволяє покращити якість життя 43,4% пацієнок із поєднаними захворюваннями ГЗ і статевих органів, зменшити прогресування і рецидив ДЗГЗ у хворих на міому матки з 36,7 до 15,9% [43]. Таке лікування сприяє усуненню гормонального дисбалансу, звуженню проток у ГЗ, зниженню активності проліферативних процесів, зменшенню утворення сполучнотканинного компонента в ній, вповільнення росту міоми матки і відновлення менструальної функції.

Найбільш важливим при призначенні терапії хворим на мастопатії є індивідуальний підхід з максимальним урахуванням причин захворювання. Вважають, що одночасне лікування гінекологічної патології і ФКХ дає позитивні результати у переважній більшості хворих, особливо з ендокринними порушеннями МЦ. Вибір методу терапії залежить від чітко поставленого діагнозу, що враховує клінічні прояви ФКХ, дані анамнезу і результати ендокринного, неврологічного та гінекологічного обстежень. Тільки такий комплексний підхід дозволить провести раціональне лікування, що виключає можливість небажаних ускладнень.

Для лікарів акушерів-гінекологів є важливим обов'язкове обстеження ГЗ перед призначенням терапії гінекологічних захворювань, уточнення можливих причин патології ГЗ і вибір найбільш раціонального методу терапії. За відсутності запальної гінекологічної патології у жінок з дифузними формами ФКХ, насамперед при циклічному характері масталгії і в поєднанні з порушеннями МЦ, можливе застосування рослинних препаратів, зокрема тих, що містять *Vitex agnus castus* як першого етапу терапії даної патології [39].

У веденні пацієнток із ДЗГЗ важливою є узгоджена взаємодія різних спеціалістів. Саме гінеколог разом з онкологом визначають патогенез захворювання у конкретної пацієнтки і розробляють тактику спостереження та лікування. Згідно із сучасними принципами ведення жінок з доброякісними гіперплазіями ГЗ, недостатнім вважається тільки спостереження з періодичним проведенням УЗД та маммографії. Обов'язковим є призначення курсів комплексної патогенетичної терапії для стабілізації гормонального та імунного гомеостазу, нормалізації функції травного тракту, стану центральної і вегетативної нервової системи.

Профілактичними заходами щодо появи ДЗГЗ є достатній рівень фізичної активності, переважання в раціоні продуктів із вмістом поліненасичених жирних кислот, морепродуктів, відмова від алкоголю і паління, обмеження кофеїну, шоколаду тощо.

Слід підкреслити, що консервативному лікуванню підлягають лише дифузні форми ФКХ. Усі вузлові форми мастопатій спостерігаються у мамологів, адже за доброякісним новоутворенням може ховатись рак, адекватне лікування якого є вкрай складною проблемою, доступною для вирішення тільки спеціалістам. Якщо рак виявлено на ранній стадії, то у 90% випадків він піддається успішному лікуванню [43]. Саме тому потрібна якісна та професійна робота з населенням як лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів-онкологів, а також пацієнтських організацій. Широке впровадження профілактики дозволяє в багатьох випадках уникнути недуги та знизити захворюваність і смертність від раку.

Современное состояние проблемы нарушений менструальной функции у женщин с диффузной дисплазией грудных желез **С.Е. Гладенко**

Диффузные доброкачественные дисплазии грудных желез – одна из частых патологий, с которыми почти ежедневно сталкиваются практикующие врачи. Изучая механизмы развития патологических гинекологических состояний, исследователи пришли к выводу о существовании патогенетической связи между циклическими изменениями в репродуктивной системе и физиологическими процессами, происходящими в грудных железах. Это дает возможность предположить высокую вероятность возникновения патологических изменений в грудных железах при различных гинекологических заболеваниях, развивающихся в результате нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Общее втягивание

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

и единство реакции органов репродуктивной системы на гормональный дисбаланс – главная предпосылка развития доброкачественных гиперпластических и риска злокачественных процессов.

Актуальность изучения репродуктивного здоровья пациенток с дисгормональной невоспалительной патологией половых органов обусловлена неуклонным увеличением доли данной патологии за последние годы в структуре гинекологической заболеваемости, омоложением контингента больных, отсутствием единого алгоритма реабилитационных мероприятий. С одной стороны, эффективное лечение, уменьшает симптоматику, гарантирует качество жизни, с другой, мастопатия – фактор риска развития в дальнейшем злокачественной опухоли. Поэтому своевременная коррекция дисплазии может рассматриваться как вариант первичной профилактики рака грудных желез. Выбор адекватной тактики ведения подобных пациентов из существующего многообразия лекарственных форм – залог успеха лечения.

Ключевые слова: грудные железы, миома матки, дисгормональные заболевания грудных желез, мастопатия, диффузная дисплазия, фиброзно-кистозная болезнь, гестагены, фитотерапия, трансдермальные гестагены.

Current state of problem of disturbances of menstrual function at women with diffuse dysplasia of mammary glands **S.E. Gladenko**

Diffuse benign dysplasia of the mammary glands is one of the frequent pathologies that practitioners almost daily encounter. Studying the mechanisms of development of pathological gynecological conditions, the researchers concluded that there is a pathogenetic connection between cyclic changes in the reproductive system and the physiological processes occurring in the mammary glands. This makes it possible to assume a high probability of occurrence of pathological changes in the mammary glands in various gynecological diseases, developing as a result of disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. The general inhibition and unity of the reaction of the reproductive organs to hormonal imbalance is the main prerequisite for the development of benign hyperplastic and the risk of malignant processes.

The relevance of studying the reproductive health of patients with dyshormonal non-inflammatory pathology of the genital organs is due to the steady increase in the proportion of this pathology in recent years in the structure of gynecological morbidity, the rejuvenation of the patient population, and the lack of a single algorithm for rehabilitation measures. On the one hand, effective treatment reduces symptoms, guarantees quality of life, on the other hand, mastopathy is a risk factor for the development of a malignant tumor in the future. Therefore, timely correction of dysplasia can be considered as a variant of primary prevention of breast cancer. The choice of an adequate tactic to manage such patients from the existing variety of dosage forms is the key to the success of treatment.

Keywords: mammary glands, uterine myoma, dyshormonal breast diseases, mastopathy, diffuse dysplasia, fibro-cystic disease, progestogens, phytotherapy, transdermal progestogens.

Відомості про автора

Гладенко Світлана Євгенівна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Information about the author

Gladenko Svitlana E. – Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9

Сведения об авторе

Гладенко Светлана Евгеньевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии НУОЗ Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія, за ред. ЮД Бойчука. 2017. Харків: Вид. Рожко СГ: 488.
2. Дудник СВ, Кошеля ІІ. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 2016; 4 (40):67-77.
3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України 2017 рік. 2018. МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. Київ: МВЦ Медінформ: 458.
4. Веропотвелян ПН. Репродуктивне здоров'я жінки – одна из важнейших проблем государства. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2017. 3:34-46.
5. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. 2018. Львів: Простір-М: 224.
6. Hammad AE. Women and health security. Wld Hlth Statist. Quart. 2016; 49(2):74-7.
7. Вольфф М. фон, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина, пер.с нем.под ред. ЕН Андреевой. 2017. М.: МЕДпресс-информ: 512.
8. Радзинский ВЕ. Репродуктивное здоровье: 2011. Учеб. пособие. М.: РУДН: 727.
9. Запорожан ВМ та ін. Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник. 2013. К.: ВСВ Медицина: 1032.
10. Корнацька АГ, Татарчук ТФ, Дубенко ОД. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ. 2017: 271.
11. Бабаева НА, Ашрафян ЛА, Антонова ІБ, Алешикова ОІ, Івашина СВ. Роль гормональних порушень в канцерогенезі опухолей женской репродуктивной системы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 1:76-82.
12. Рожкова НІ, Боженко ВК, Каприн АД. Маммология: национальное руководство. 2016. М.: ГЭОТАР-Медиа: 496.
13. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Манухин ІБ, Радзинский ВЕ. Гинекология: национальное руководство. 2017. М.: ГЭОТАР-Медиа: 1008.
14. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development. 2017: 88.
15. Жабченко ІА. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: самостійне захворювання чи віддзеркалення негараздів жіночого організму? Слово о здоровье 2018. URL: <http://ozdorovie.com.ua/fibrozno-kistozna-hvoroba-molochnih-zaloz-samostiynе-zahvoryuvannya-chi-viddzerkalennya-negarazdiv-zhinochogo-organizmu/>
16. Гилязутдинов ІА. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. 2016. М.: МЕДпресс-информ: 416.
17. Радзинский ВЕ. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. 2017. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: StatusPraesens: 345.
18. Подзолкова НМ, Фадеев ІЕ, Полётова ТН, Сумятина ЛВ. Заболевания молочных желез в гинекологии. 2016. М.: ГЭОТАР-Медиа: 80.
19. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 2013; 7: 51-7.
20. Резнченко Г, Резнченко НЮ, Потебня ВЮ. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. Здоров'я жінки. 2016; 3(109): 93-102.
21. Шурпяк СА. Оценка эффективности дифференцированной терапии сочетанной дисгормональной патологии репродуктивных органов у женщин фертильного возраста с коморбидными состояниями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018; 8(4): 534-544.
22. Адамян ЛВ. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных (проект). 2015:100.
23. Доброхотова ЮЭ, Ибрагимова ДМ, Сапрыкина ЛВ. Миома матки. 2018. М.: ГЭОТАР-Медиа: 96.
24. Yao JP, Hao YZ, Chang Q, Geng CY, Chen Y, Zhao WP, Song Y, Zhou X. Value of Ultrasonographic Features for Assessing Malignant Potential of Complex Cystic Breast Lesions J Ultrasound Med. 2017; 36(4): 699-704.
25. Carauleanu A, Socolov R, Rugina V, Gabia O, Carauleanu DM, Lupascu IA, Socolov D. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016; 120(2): 321-7.
26. Zafrafas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. Front. Surg. 2018. 1: 14.
27. Радзинский ВЕ, Ордынец ІМ, Масленникова МН, Павлова ЕА, Карданова ВВ. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 4(36): 86-9.

28. Филиппов ОС. Доброкачественные заболевания молочных желез. 2008. М.: МЕДПресс-информ: 112.
29. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 3(12): 43-52.
30. Манухин ИБ, Тумилович ЛГ, Геворкян МА, Манухина ЕИ. Гинекологическая эндокринология: клин. лекции. 2017. М.: ГЭОТАР-Медиа: 296.
31. Черенков ВГ, Петров АВ, Тверезовский СА, Строженков ММ. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. Российский онкологический журнал. 2014; 5: 47-51.
32. Шурпяк СО. Оцінка коморбідності в менеджменті пацієнток з дисгормональною доброякісною поєднаною проліферативною патологією репродуктивних органів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 1 (36): 67-72.
33. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Малачинська МІ. Доброякісні поєднані дисгормональні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози. Розробка комплексних лікувально-реабілітаційних заходів. З турботою про жінку. 2016; 3(69): 56-60.
34. Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins. 2017. 919.
35. Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin C, Redlich C. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. 3rd edition. Saunders. 2016. 1670.
36. Наказ МОЗ України від 30.06.2015 №396 Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак молочної залози».
37. Радзинский ВЕ, Ордянец ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. 2012. М.: Редакция журнала StatusPraesens: 16.
38. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизованных экстрактов Vitex Agnus-castus. Трудный пациент. 2015; 1-2(13): 19-28.
39. Высоцкая ИВ, Летягин ВП. Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе Vitex agnus-castus. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13(1): 14-19.
40. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. Contraception. 2017; 76 (6): 418-24.
41. Андреева ЕН, Рожкова НИ. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования. Акушерство и гинекология. 2016;12: 1-6.
42. Беспалов ВГ, Негусторов ЮФ. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13(2): 33-41.
43. Кравченко ДН, Пароконная АА, Нечушкин МИ, Никитина ЕА, Хакуринова НД. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адекватной гормонотерапии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14(3): 55-63.