

РА. МАНУШАРОВА, д.м.н., профессор, Э.И. ЧЕРКЕЗОВА,
к.м.н., РМАПО; Клиника гинекологии и андрологии, г. Москва

Комплексная терапия

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ

Ключевые слова: мастопатия, беременность, гиперэстрогения, менопауза, маммография, гестагены

Мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, при которой происходят пролиферативные и регрессивные изменения ткани железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. К сожалению, в последнее время отмечается неуклонный рост этой патологии во всем мире. Мастопатия возникает у 30—70% женщин репродуктивного возраста, а при гинекологических заболеваниях — у 70—98%. Женщины с гиперпластическими заболеваниями половых органов составляют основную группу риска патологии молочных желез.

Риск возникновения патологии молочных желез возрастает под влиянием следующих факторов:

- отсутствие беременности и родов;
- поздняя первая беременность;
- искусственное прерывание беременности;
- отсутствие, кратковременность и очень длительный период грудного вскармливания (более 1 года).

Злокачественные заболевания молочных желез в

3—5 раз чаще встречаются на фоне доброкачественных новообразований молочных желез, а в 30% случаев — при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации (Семиглазов В.Ф., 2001). Поэтому, помимо ранней

■ Дисгормональные расстройства в организме женщины играют основную роль в возникновении фиброзно-кистозной мастопатии.

диагностики злокачественных опухолей, большое значение имеет своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний.

Различают следующие формы фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ): непролиферативную и пролиферативную. При этом риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной пролиферации — 31,4% (Чистяков С.С., 2006).

Дисгормональные расстройства в организме женщины играют основную роль в возникновении фиброзно-кистозной мастопатии. Развитие молочных желез, регулярные циклические изменения, происходящие в них в половозрелом возрасте, а

также изменения их функции в период беременности и лактации происходят под влиянием целого комплекса гормонов: гонадотропин — рилизинг гормона (Гн-РГ) гипоталамуса, гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), пролактина, тиреотропного гормона, хорионического гонадотропина, кортикостероидов, андрогенов, инсулина, эстрогенов и прогестерона. В связи с этим любые нарушения баланса гормонов сопровождаются диспластическими изменениями ткани молочных желез. В результате гормонального дисбаланса в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона происходит отек и гипертрофия внутридольковой соединительной ткани, а из-за пролиферации протокового эпителия появляются кисты.

В настоящее время этиология и патогенез ФКМ окончательно не установлены. Важную роль в патогенезе данного заболевания играют относительная или абсолютная гиперэстрогения и прогестерондефицитное состояние. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, а прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Прогестерон способен снижать экспрессию рецепторов эстрогенов и уменьшать локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая стимуляцию пролиферации тканей молочной железы.

Роль относительной гиперэстрогении в этиологии мастопатии отмечена в большинстве клинических и экспериментальных исследований. Избыток эстрогенов при прогестерондефицитных состояниях вызывает пролиферацию тканей молочной железы и нарушение работы рецепторного аппарата. Однако этот патогенетический механизм не всегда подтверждается при исследовании содержания гормонов в плазме крови. Большинство авторов отметили недостаточность прогестерона при мастопатии, а некоторые — нормальный его уровень.

Дисгормональные расстройства могут вызвать следующие причины:

- гинекологические заболевания;
- сексуальные расстройства;
- эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы);
- наследственная предрасположенность; патологические процессы в печени и желчных путях;

- беременность и роды;
- стрессовые ситуации.

Значительную роль в развитии ФКМ играет повышение уровня пролактина крови, сопровождающееся нагрубанием, болезненностью молочных желез, отеком, больше выраженными во 2-й фазе менструального цикла.

ФКМ может развиваться в период менархе или менопаузы. В подростковом периоде и у молодых женщин чаще выявляется диффузный тип мастопатии, для которого характерны незначительные клинические проявления, в том числе умеренная болезненность в верхненаружном квадранте молочной железы. В возрасте 30–40 лет чаще выявляются множественные мелкие кисты с преобладанием железистого компонента, причем обычно с выраженным болевым синдромом. Единичные большие кисты характерны для больных в возрасте 35 лет и старше (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003). У женщин с регулярным 2-фазным менструальным циклом также может развиваться ФКМ (Бурдина Л.М., Наумкина Н.Т., 2000).

Встречаются различные формы ФКМ. В методических рекомендациях Минздрава РСФСР (1985) приведена следующая классификация.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия:

- с преобладанием железистого компонента;
- с преобладанием фиброзного компонента;
- смешанная форма;
- узловатая фиброкистозная мастопатия.

Для постановки и дифференциации диагноза проводят осмотр молочных желез, их пальпацию, назначают маммографию, УЗИ, пункцию узловых образований, подозрительных участков и цитологическое исследование пунктата. Исследование молочных желез репродуктивного возраста необходимо проводить в 1-й фазе менструального цикла (2–3 день после окончания менструации), так как во 2-й фазе происходит нагрубание желез, в связи с чем велика вероятность диагностических ошибок (Чистяков С.С. и соавт., 2003). При осмотре молочных желез необходимо оценить внешний вид желез, обращая внимание на все проявления асимметричности (контуров, окраски кожи, положения сосков). Затем осмотр повторяют при поднятых руках пациентки. После осмотра производят пальпацию молочных желез сначала в положении пациентки стоя, а затем лежа на спине. Одновременно пальпируют подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы. При обнаружении каких-либо изменений в молочных железах назначают маммографию и ультразвуковое исследование.

В последнее время все большей популярностью пользуется ультразвуковое исследование молочных желез, которое обладает следующими преимуществами. Во-первых, этот метод безвреден, поэтому при необходимости исследование можно повторять

множественно. Во-вторых, он превосходит маммографию при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также при выявлении кист, в том числе мелких (до 2–3 мм в диаметре). При этом без дополнительных вмешательств можно оценить состояние эпителия выстилки кисты и провести дифференциальную диагностику между кистами и фиброаденомами. Данный метод является ведущим при исследовании лимфатических узлов и молочных желез с диффузными изменениями. Однако при жировой инволюции тканей молочных желез УЗИ по информативности значительно уступает маммографии.

Маммография — рентгенография молочных желез без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. В настоящее время она является наиболее распространенным методом инструментального исследования молочных желез, так как отличается достоверностью. Например, при раке молочной железы она достигает 95%, причем этот метод позволяет диагностировать даже непальпируемые (менее 1 см в диаметре) опухоли. Однако данный метод недостаточно информативен при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин и противопоказан женщинам до 35 лет при беременности и лактации.

Несмотря на то что связь заболеваний молочных желез и гениталий признана всеми, в России пока не разработана концепция комплексного подхода к диагностике и лечению заболеваний молочных желез и органов репродуктивной системы. Частота патологических изменений в молочных железах при миоме матки достигает 90%, а узловатые формы мастопатии чаще встречаются при сочетании миомы матки с аденомиозом, о чем свидетельствует сравнение изменений молочных желез при миоме матки и воспалительных заболеваниях гениталий. Учитывая эти данные и тот факт, что более 50% женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез страдают миомой матки, аденомиозом и гиперплазией эндометрия, женщины с этими заболеваниями относятся к группе высокого риска возникновения болезней молочной железы. В ходе маммологического исследования женщин репродуктивного возраста с различными гинекологическими заболеваниями у каждой третьей больной была выявлена диффузная или смешанная форма ФКМ. Узловая форма мастопатии определялась у пациенток с сочетанием миомы матки, генитального эндометриоза и гиперплазии эндометрия. Доброкачественные заболевания молочных желез при воспалительных заболеваниях половых органов встреча-

■ Роль относительной гиперэстрогении в этиологии мастопатии отмечена в большинстве клинических и экспериментальных исследований.

ются только у каждой четвертой женщины, причем узловые формы у них выявлены не были.

Таким образом, воспалительные заболевания гениталий не являются причиной развития ФКМ, а реализуют свое влияние через возникающие либо сопутствующие гормональные нарушения (Филиппов О.С. и соавт., 2005).

Лечение больных с узловыми формами доброкачественных заболеваний молочных желез необходимо начать с проведения пункции с тонкоигльной аспирацией. Если во время цитологического исследования обнаруживают клетки с дисплазией в узловом образовании или клетки рака, то производят оперативное лечение (секторальную резекцию, мастэктомию) со срочным гистологическим исследованием удаленной ткани.

В зависимости от результатов обследования назначают лечение гинекологической патологии, мастопатии или проводят коррекцию сопутствующих заболеваний.

Всем пациенткам с диффузной формой мастопатии показана консервативная терапия: витамины, прожестожель, диетотерапия. При наличии сопутствующих заболеваний необходимо проводить их лечение. При сочетании диффузной ФКМ с миомой матки, гиперплазией эндометрия, аденомиозом, помимо проводимой терапии (прожестожель, диета, витамины), назначают чистые гестагены (утрожестан). Для лечения мастопатии, ассоциированной с масталгией, применяют различные группы препаратов: анальгетики, бромкриптин, масло ночной примулы, гомеопатические препараты, витамины, йодид калия, оральные контрацептивы, фитопрепараты, даназол, тамоксифен, а также натуральный прогестерон для трансдермального применения. Патогенетически наиболее обоснованным методом лечения является применение препаратов прогестерона.

Дефицит прогестерона приводит к отеку соединительной ткани, болезненному напряжению молочной железы и дистрофическим изменениям внутри реорганизованной соединительной ткани. В связи с этим во всем мире продолжают разрабатывать и внедрять новые препараты, способные нормализовать гормональный фон в тканях молочной железы. Проблема заключается в том, что введение прогестерона перорально или парентерально улучшает течение заболеваний молочной железы, но негативно влияет на эндометрий (может вызвать его атрофию и метроррагию). Решить эту проблему позволяет трансдермальное введение прогестерона, создающее его высокую концентрацию в нужной зоне.

Французская фармацевтическая компания Laboratoires Besins International разработала препарат прожестожель 1%, содержащий микронизированный прогестерон натурального происхождения и выпускаемый в виде геля. Строение молекулы,

молекулярная масса и химический состав прогестерона в прожестожеле 1% идентичны эндогенному, а благодаря тщательно подобранной концентрации он не влияет на уровень прогестерона в плазме и оказывает только местное действие. В связи с этим его целесообразно назначать, если необходимо локализованно воздействовать на ткани молочной железы.

Болезненные проявления начинают уменьшаться с первых дней применения прожестожеля, но для закрепления эффекта необходимо использовать препарат как минимум на протяжении 3 менструальных циклов (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2009). Курс лечения начинают в первую половину менструального цикла. Одну дозу геля наносят на поверхности молочных желез 1 раз в сутки (в том числе и в дни менструаций) до полного всасывания. Трансдермальный путь введения позволяет достичь высокой концентрации прогестерона в тканях молочной железы, благодаря чему исчезает мастодиния, значительно улучшается состояние ткани молочной железы, нивелируются проявления гиперэстрогении. При мастодинии, вызванной приемом гормональных контрацептивов, через некоторое время после окончания лечения боль в груди может возобновиться, поэтому может возникнуть потребность в повторных курсах применения прожестожеля 1% и замене контрацептивов.

В работах большинства авторов, использовавших прожестожель для лечения мастопатии, особенно диффузной, отмечено, что примерно в 75% случаев молочные железы не только становились более мягкими пальпаторно, но и улучшались их маммографические показатели. При ФКМ терапия прожестожелем воздействовала на мастодинию, но, как правило, не наблюдалось значительного уменьшения размеров кист или фиброаденом. Все авторы отмечают полное отсутствие побочных эффектов при применении прожестожеля 1%.

В настоящее время для лечения ФКМ применяют пероральные (таблетированные) гестагены. Чаще назначают утрожестан — натуральный микронизированный прогестерон для перорального и интравагинального применения. Утрожестан не только не оказывает андрогенного и анаболического эффектов, но и обладает регулирующим действием. Препарат также обладает прогестагенным действием и безопасен при длительном применении.

Назначение микронизированного утрожестана особенно показано при сочетании ФКМ с гиперплазией эндометрия, аденомиозом и миомой матки.

К инъекционным препаратам пролонгированного действия относятся медроксипрогестерона ацетат в виде депо-провера (Upjon, США) и норэтиндрон-энантат (Германия). Данные препараты обладают сходным механизмом действия с прогестиновыми компонента-

ми комбинированных оральных противозачаточных средств. Депо-провера вводится внутримышечно с интервалом в 3 месяца. Наиболее частыми осложнениями при применении препарата депо-провера являются продолжительная аменорея и межменструальные кровянистые выделения. Данные наших исследований свидетельствуют, что препарат не только не оказывает отрицательного влияния на нормальную ткань молочных желез и матки, но и обладает лечебным эффектом при гиперпластических процессах (Khomasuridze A.G., Manusharova RA., 1993).

В последнее время широко применяются различные фитотерапевтические сборы, обладающие противовоспалительным, иммуномодулирующим и болеутоляющим эффектами. Сборы назначают во 2 фазу менструального цикла и применяют в течение длительного времени.

Применение препаратов йода является одним из распространенных методов лечения мастопатии. Лечение микродозами йодида калия способствует нормализации лютеиновой функции яичников, нередко сниженной при мастопатии из-за наличия персистирующих фолликулов, фолликулярных кист яичников и ановуляторных циклов. Обычно назначают 25% раствор йодида калия внутрь по 1–2 чайных ложки раз в день, длительно (до 1 года). Если после отмены препарата возникает рецидив заболевания, то лечение повторяют.

В течение многих лет основными средствами для лечения дисгормональной патологии молочных желез с различной степенью успеха применяли препараты йода и сборы трав на фоне комплекса витаминов.

Комплекс лекарственных трав оказывает мочегонное, седативное, иммуномодулирующее действие и может быть рекомендован больным с мастопатией. Однако эффект от фитотерапии относительно непродолжителен.

В последнее время из йодистых препаратов применяют препарат мамоклам (ООО «Мега-Фарм») который выпускается в виде таблеток по 100 мг и содержит йод в органически связанной форме не менее 0,1 мг. Препарат принимают внутрь до еды, разовая доза 1–2 таб. 2–3 раза в день (суточная доза — 3–6 таб.), продолжительность курса лечения 1–3 месяца под кон-

тролем функции щитовидной железы. При необходимости курсы лечения повторяют через 2 недели — 3 месяца.

Для того чтобы оценить эффективность и безопасность препарата мамоклам мы обследовали 23 женщин в возрасте 35–46 лет с диффузной формой мастопатии и выраженными клиническими проявлениями (болевым синдромом, нагрубанием и набуханием молочных желез), особенно в предменструальные дни (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2009). Мамоклам назначали в дозе 3 таб. в сутки (по 1 таб. 3 раза в день до еды в течение 3 месяцев). При необходимости курс лечения повторяли через 2 недели. Препарат не назначали при наличии у больной многоузлового зоба, гиперфункции щитовидной железы, заболеваний почек. В течение 3 месяцев проводили последующие контрольные исследования.

У 17 женщин через 3 месяца после начала лечения исчез болевой синдром и чувство напряжения в молочных железах, а у 4 пациенток снизилась интенсивность болей. Положительная динамика — снижение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет уменьшения участков гиперплазированной ткани у пациенток с преобладанием кистозного компонента и со смешанной формой мастопатии — отмечалась пальпаторно и при контрольном УЗИ, что трактовали как регресс гиперпластических процессов в молочных железах. При повторных исследованиях не было обнаружено мелких кист.

Таким образом, мамоклам эффективен в отношении диффузной фиброзно-кистозной и кистозной формы мастопатии и не обладает побочным действием.

В настоящее время не существует единой точки зрения на методы терапии мастопатии. Остаются неясными вопросы, касающиеся продолжительности терапии, которая обеспечила бы нормализацию гормонально-метаболических показателей и клинической картины. В связи с этим больным мастопатией необходимо проводить комплексное лечение в течение длительного времени, учитывая гормональные, метаболические особенности больного, сопутствующие заболевания и причины развития мастопатии.



ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Волобуева А.И., Синицын В.А. и др. Тактика ведения больных с сочетанными доброкачественными гиперплазиями молочных желез и женских половых органов. // Гинекология. — 2003. — Т.5. — №3. — С.113–115.
- Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Лечение диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. // Медицинский совет. — 2009. — № 2. — С.
- Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкаче-

- ственных заболеваний молочных желез. // Гинекология. — 2002. — т.4. — №4. — С.184–189.
- Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Мастопатия и мастодиния. // Трудный пациент. — 2003. — т.1. — №4. — С. 29–30.
- Физиология и патология молочных желез в практике акушера-гинеколога: Руководство для врачей. / Под ред. Проф. Филиппова О.С. — М.: МИА, 2005. — 45 с.
- Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез — взгляд онколога. В клин лекции: Доброкачественные заболевания молочных желез. — М.: «АдамантЪ». — 2006. — 84 С.