

С. С. Чистяков¹, В. Ю. Сельчук^{1,2}, О. П. Гребенникова¹, В. Е. Шикина¹,
П. В. Снигур¹, Т. Ф. Ибрагимов¹

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Кафедра онкологии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, Москва

²НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Статья посвящена комплексному лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы по схеме, разработанной авторами. Рассмотрены причины фиброзно-кистозной болезни, ее патогенез и современные методы диагностики. Проанализированы результаты лечения 102 больных. Предложен алгоритм лечебных мероприятий при разных формах данного заболевания.

Ключевые слова: молочная железа, фиброзно-кистозная болезнь, мастопатия, диагностика, лечение.

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости (20,5%) и смертности (16,5%) у женщин. У 40% больных диагностируют поздние стадии заболевания, 12,6% больных умирают в течение года с момента постановки диагноза. В целом 5-летняя выживаемость больных РМЖ составляет примерно 54%. При РМЖ I стадии 5-летняя выживаемость приближается к 95%, а 10-летняя не превышает 80%. Таким образом, пока мы не можем излечить даже всех больных РМЖ ранних стадий: более 20% из них погибают от отдаленных метастазов [18]. Высокая частота отдаленных метастазов объясняется тем, что уже на самых ранних этапах развития РМЖ, когда опухоль еще не доступна выявлению с помощью современных методов визуализации, начинается ангиогенез и создаются предпосылки для попадания опухолевых клеток в кровотоки и появления микрометастазов [12].

Из вышеизложенного следует, что необходимо уделять внимание не только ранней диагностике РМЖ, но и своевременному выявлению и лечению предопухолевых заболеваний молочной железы. К ним относятся, прежде всего, разные формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), называвшейся ранее дисплазией молочной железы и фиброзно-кистозной мастопатией. По определению ВОЗ (1984), ФКБ представляет собой «широкий спектр пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но необязательно, сосуществуют».

Некоторые авторы считают, что ФКБ не является предраковым заболеванием. Более того, они заявляют,

что «точка зрения, согласно которой эпителиальные пролифераты непосредственно переходят в рак, носит декларативный характер и не имеет достоверного экспериментального и клинического подтверждения». Ссылаясь на Коллегию американских патологов, эти авторы предлагают отказаться от термина «фиброзно-кистозная болезнь» и использовать термины «фиброзно-кистозные изменения» или «фиброзно-кистозное состояние» [13]. Хотелось бы спросить их: «А что такое рак в кисте?» Это ли не клиническое подтверждение правильности отношения к ФКБ как к предраковому заболеванию? Если следовать логике этих авторов, нужно исключить из ряда предраковых заболеваний другие дисгормональные гиперплазии, например гиперплазию эндометрия.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10, 1998) различают непролиферативную и пролиферативную формы ФКБ. Риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной пролиферации — 31,4% [1]. По данным гистологических исследований операционного материала РМЖ сочетается с ФКБ в 46% случаев.

ФКБ является следствием дисгормональных расстройств в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, циклические изменения в них в детородном возрасте, а также изменения в период беременности и лактации происходят под действием целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза, пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропного гормона, андрогенов, кортикостероидов, инсулина и, конечно же, эстрогенов и прогестерона. Любые нарушения баланса этих гормонов сопровождаются диспластическими изменениями ткани молочной железы. По мнению многих авторов, ведущую роль в патогенезе ФКБ играет дисбаланс секреции эстрогенов и прогестерона в сторону дефицита последнего [4; 14].

Из эстрогенов наибольшее значение в регуляции функции молочной железы играет эстрадиол. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2—20 раз выше, чем в сыворотке. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия млечных протоков, усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование акциуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани молочной железы.

Прогестерон, напротив, подавляет пролиферацию и митотическую активность эпителия млечных протоков, обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Концентрация прогестерона в ткани молочной железы в 2—10 раз выше, чем в сыворотке. Гормональный дисбаланс в ткани молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутريدольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к образованию кист [3].

Определенную роль в развитии ФКБ может играть повышение уровня пролактина в сыворотке. Он напрямую стимулирует пролиферацию эпителия молочной железы, поскольку увеличивает экспрессию эстрогеновых рецепторов, повышая тем самым чувствительность эпителия к последнему. Это сопровождается отеком, нагрубанием и болезненностью молочных желез во второй фазе менструального цикла.

Выделяют огромное число причин дисгормональных расстройств. Ниже перечислены основные из них [16].

1. Фрустрирующие (стрессовые) ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, положением в обществе, бытовые конфликты, конфликты на работе, психическое перенапряжение и др.), поскольку любой стресс сопровождается функциональными нарушениями нейроэндокринной системы.

2. Репродуктивные факторы (число беременностей, родов, аборт, возраст беременностей и родов, роды крупным плодом, длительность лактации, возраст менархе и менопаузы и др.).

3. Гинекологические заболевания, в первую очередь воспалительные заболевания половых органов.

4. Особенности половой жизни.

5. Эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет и др.).

6. Патология печени и желчных путей.

7. Наследственная предрасположенность.

Клинически выделяют диффузную, диффузно-узловую, фиброзно-кистозную и узловую формы ФКБ. По сути формы заболевания отражают этапы его развития [6; 7].

Диагностика заболеваний молочной железы включает осмотр и пальпацию молочных желез, маммографию, УЗИ и пункцию узловых образований и подозрительных участков с обязательным цитологическим исследованием пунктата. Прежде чем приступить к обследованию женщины детородного возраста, необходимо уточнить, в какой фазе менструального цикла она находится. Целесообразно исследовать молочные железы в первой фазе менструаль-

ного цикла, на 2—3-й день после менструации. При обследовании во второй фазе из-за нагрубания молочных желез велика вероятность диагностических ошибок.

Маммография — это рентгенография молочной железы без введения рентгеноконтрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. В настоящее время это наиболее распространенный метод инструментального исследования молочных желез [10]. Информативность маммографии достаточно велика. Например, при РМЖ она достигает 95%, причем метод позволяет выявлять непальпируемые (диаметром менее 1 см) опухоли. По маммограммам опытный рентгенолог-маммолог может судить о нарушениях гормонального статуса у женщины. Противопоказаниями к использованию данного метода являются молодой возраст пациенток (до 35 лет), беременность и лактация. Кроме того, информативность маммографии снижается при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин [5; 9].

УЗИ молочных желез безвредно, что при необходимости позволяет повторять исследование многократно. УЗИ информативнее маммографии при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также при выявлении кист, в том числе мелких (диаметром 2—3 мм). Без дополнительных вмешательств УЗИ позволяет судить о состоянии выстилки кисты и проводить дифференциальную диагностику между кистами и фиброаденомами [2]. Кроме того, ультразвуковой метод является ведущим при исследовании лимфатических узлов и молочных желез с диффузными изменениями. Однако результаты УЗИ зависят от квалификации врача и технических параметров используемого аппарата и датчиков. При жировой инволюции молочных желез по информативности УЗИ значительно уступает маммографии [5; 11].

При обнаружении узлового образования или подозрительного участка необходима его пункция с последующим цитологическим исследованием полученного материала [7].

Некоторые авторы сетуют на то, что, «несмотря на колоссальные усилия онкологической службы всей страны, направленные на борьбу с мастопатией» в комплексе мероприятий по профилактике РМЖ, их цель не достигнута [8]. Это не удивительно, поскольку нет единого подхода к лечению ФКБ и в подавляющем большинстве публикаций не представлено ни одной схемы комплексного лечения. В них представлены лишь перечни разных средств, применяемых при ФКБ. Учитывая полиэтиологичность и сложность патогенеза дисгормональных расстройств, приводящих к развитию ФКБ, совершенно закономерно, что применение какого-либо одного препарата не эффективно или дает временный эффект.

Поскольку ФКБ возникает вследствие дисгормональных расстройств, основной задачей консервативного лечения является нормализация гормонального статуса больной. Таким образом, прежде чем начинать лечение ФКБ, необходимо по возможности выяснить причины дисгормональных расстройств. Для этого больную консультируют у соответствующих специалистов (гинеколога, эндокринолога и т. д.). Не устранив эти нарушения, трудно рассчитывать на успех лечения ФКБ. При наличии воспалительных заболеваний женских половых органов, печени, желчных путей, гипотиреозе лечение начинают с устранения этой патологии.

Так, при заболеваниях печени гиперэстрогения обусловлена нарушениями метаболизма эстрогенов. В комплекс лечебных мероприятий при ФКБ у этих больных обязательно включают гепатопротекторы. Одним из лучших среди них является Хофитол. Это препарат растительного происхождения, получаемый из листьев артишока. Он обладает антиоксидантным действием, защищает печеночные клетки, стабилизирует мембраны гепатоцитов, стимулирует антиоксидантную функцию печени, улучшает углеводный и жировой обмен, уменьшает застой желчи и воспаление в желчном пузыре и, что немаловажно для больных ФКБ, уменьшает раздражительность и повышает настроение (это действие проявляется через неделю приема препарата). Препарат очень эффективен при хронических персистирующих гепатитах разной этиологии, а также при хроническом холецистите и дискинезии желчных путей. Единственным противопоказанием для назначения Хофитола является нарушение проходимости желчных путей.

Уже на протяжении нескольких лет мы используем комплексную терапию ФКБ (табл. 1, 2). В данной статье представлены результаты лечения 102 больных репродуктивного возраста с разными формами ФКБ (табл. 3).

Поскольку значительную роль в возникновении дисгормональных нарушений, а следовательно, и ФКБ играют социально-бытовые факторы, представленная схема предусматривает повышение адаптационных возможностей больной. Поскольку мы не можем изменить социально-бытовые условия жизни женщины, мы должны попытаться изменить ее отношение к фрустрирующим ситуациям, в которых она постоянно оказывается. В связи с этим консервативное лечение ФКБ включает в себя длительный прием седативных средств [16]. Для нормализации баланса тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС одновременно назначают адаптогены (элеутерококк, родиолу розовую и др.), которые одновременно являются психостимуляторами. Обязателен прием витаминов группы В, А, С, Е, РР и Р, т. к. они улучшают функцию печени, где происходит метаболизм эстрогенов, обладают адаптогенными свойствами, а также благоприятно воздействуют на ткань молочной железы. Витамин А оказывает антиэстрогенное действие, уменьшает пролиферацию эпителия и стромы. Витамин Е потенцирует действие прогестерона. Витамин В₆ снижает уровень пролактина. Витамины Р и С улучшают микроциркуляцию и уменьшают локальный отек молочной железы.

В схему лечения ФКБ включены микродозы препаратов йода, поскольку он нормализует биосинтез эстрогенов и прогестерона. Однако, в связи с тем что йод подавляет функцию щитовидной железы, у больных с гипофункцией последней он противопоказан. Йод противопоказан также при заболеваниях печени и желчных путей.

Многие больные ФКБ жалуются на болезненное нагрубание молочных желез во второй половине менструального цикла (так называемый синдром предменструального напряжения молочных желез). Оно обусловлено дефицитом прогестерона или избытком пролактина в ткани молочной железы, который приводит к отеку соединительной ткани. В этих случаях за 7—10 дней до менструации назначают мочегонные средства: листья

брусники, мочегонный чай, фуросемид, 10 мг, в сочетании с препаратами калия или триампур в низких дозах.

Поскольку причиной ФКБ в основном является дефицит прогестерона в ткани молочной железы, возникает вопрос о гормональном лечении этого заболевания. Системная гормонотерапия требует осторожности, ее должен проводить высококвалифицированный специалист, имеющий возможность осуществлять лабораторный контроль лечения. В противном случае велика вероятность осложнений (меноррагия, образование миоматозных узлов в матке и др.) [17]. В настоящее время при ФКБ и синдроме предменструального напряжения молочных желез отлично зарекомендовал себя препарат для наружного применения Прожестожель 1% [19]. Он содержит изготавливаемый из растительного сырья микронизированный прогестерон и выпускается в виде 1% геля. Прогестерон в Прожестожеле 1% идентичен эндогенному. Несомненным преимуществом препарата является то, что он применяется наружно. Основная масса прогестерона при этом остается в ткани молочной железы (в кровоток поступает не более 10% препарата). Уровень прогестерона в сыворотке не меняется, побочных реакций, наблюдаемых при системном введении прогестерона, нет.

Прожестожель 1% очень эффективен при мастодинии. Он улучшает состояние ткани молочной железы при ФКБ. На каждую молочную железу рекомендуют наносить по 2,5 г геля. Препарат применяют непрерывно или во второй половине менструального цикла на протяжении 3—4 мес. Некоторые авторы рассматривают Прожестожель 1% как симптоматическое средство при мастодинии [9]. С нашей точки зрения, этот препарат следует считать средством для местной заместительной гормонотерапии.

Длительность лечения по указанной схеме составляет 4 мес. Лечение проводят 2 раза в год в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года). Перерывы между курсами лечения составляют 2 мес. В перерывах пациентки должны проходить обследование. Поскольку УЗИ в определенной степени субъективно, динамическое наблюдение каждой больной должен проводить один и тот же врач на одном и том же аппарате.

После лечения у всех 29 больных с диффузной формой ФКБ исчез синдром предменструального напряжения и отмечена нормализация структуры молочных желез. У всех 17 пациенток с мелкими кистами (диаметром менее 20 мм) они исчезли, причем у 9 из них это произошло после первого курса лечения. Несмотря на это, лечение было продолжено.

Лечение больных с узловой формой ФКБ зависело от результатов цитологического исследования пунктата из участков уплотнения. Пяти больным с непролиферативной узловой формой ФКБ проведено консервативное лечение. У всех достигнут положительный эффект: исчезли локализованные уплотнения в молочных железах, причем у 2 больных это произошло после первого курса лечения. При пролиферативных узловых формах (22 пациентки) наряду с консервативной терапией по описанной схеме всем больным выполнена секторальная резекция молочной железы с обязательным срочным гистологическим исследованием.

При кистах диаметром более 20 мм проводили их пункцию и эвакуацию содержимого, которое направляли на

цитологическое исследование. Поскольку современные ультразвуковые сканеры позволяют достоверно оценить состояние выстилки кисты, пневмоцистографию боль-

ным не проводили. В отсутствие признаков пролиферации эпителия выстилки (21 больная) проводили консервативную терапию. У 20 больных кисты не рецидивирова-

Таблица 1

Консервативное лечение диффузных форм ФКБ^{а,б,в}

Недели	Витаминный порошок (100 порошков)	Левит (100 капсул)	Успокоительный чай	Экстракт элеутерококка	Настойка перегородок грецкого ореха (микродозы йода) ^в	Прожестожель 1%	
						Детородный возраст	Постменопауза
1-я	По 1 порошку 3 раза в день после еды	—	0,5 стакана 2 раза в день в течение всего курса лечения	Доза подбирается индивидуально, в среднем 25 капель. Препарат принимать 2 раза в сутки (утром и днем)	—	Во второй половине менструального цикла наносить по 2,5 г геля на каждую молочную железу 2 раза в день	Наносить по 2,5 г геля на каждую молочную железу 1—2 раза в день в течение всего курса лечения
2-я		—			—		
3-я	По 1 порошку 2 раза в день после еды	—			—		
4-я		—			—		
5-я	По 1 порошку 1 раз в день после еды	—			—		
6-я		—			—		
7-я		—			Принимать по 1 кофейной ложке 2 раза в день после еды (запивать молоком)		
8-я		—					
9-я		—					
10-я	—	По 1 капсуле 2 раза в день после еды. Препарат не принимают во время менструации		—	Доза подбирается индивидуально, в среднем 25 капель. Препарат принимать 2 раза в сутки (утром и днем)		
11-я	—			—			
12-я	—			—			
13-я	—			—			
14-я	—			—			
15-я	—			—			
16-я	—			—			
17-я	—			—			

^а Длительность курса лечения 4 мес. Лечение проводят 2 раза в год в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года). В перерывах между курсами пациентки должны проходить обследование. Пациентки с узловыми формами ФКБ должны лечиться у онколога.

^б При заболеваниях печени в схему лечения необходимо включить Хофитол.

^в Препараты йода противопоказаны при гипопункции щитовидной железы и заболеваниях печени.

Таблица 2

Рецепты препаратов для комплексного лечения ФКБ

Витаминный порошок	Успокоительный чай	Настойка перегородок грецкого ореха
Ac. Ascorbinici 0,3 Thiamini Riboflavini Piridoxyni aa 0,005 Ac. Nicotinici aa 0,02 Rutini (или Ascorutini N. 100) M. f. pulv. D. t. d. N. 100.	Черешда (3 части) Пустырник (1 часть) Тысячелистник (1 часть) Все смешать, 2 столовые ложки смеси залить кипятком (0,5 л), настаивать 45 мин	Перегородки грецкого ореха (40 г) залить 70% этиловым спиртом (300 г). Настаивать в течение 2 нед в холодильнике

Таблица 3
Тактика лечения ФКБ^a

Формы ФКБ	Число больных (n = 102)	Операция (n = 30)	Эвакуация содержимого кист, консервативная терапия (n = 21)	Консервативная терапия (n = 51)
Непролиферативная узловая	5 (4,9)	—	—	5 (9,8)
Прролиферативная узловая	22 (21,6)	22 (73,3)	—	—
Крупные кисты (диаметром более 20 мм)	29 (28,4)	8 (26,7)	21 (100)	—
Диффузная с мелкими кистами (диаметром менее 20 мм)	17 (16,7)	—	—	17 (33,3)
Диффузная	29 (28,4)	—	—	29 (56,9)

^a В скобках указаны %.

ли. У 1 больной после первого курса лечения киста наполнилась на половину первоначального объема. Поскольку признаков пролиферации эпителия выстилки не было, проведена повторная пункция и продолжена консервативная терапия. Рецидивов после этого лечения не было. Восемью больным, у которых отмечена пролиферация эпителия выстилки кисты, проведена секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием, затем начата консервативная терапия.

Таким образом, адаптированное лечение в сочетании с местным применением Прожестожеля 1% можно рассматривать как метод патогенетической терапии ФКБ, а адекватное патогенетическое лечение ФКБ является одним из звеньев профилактики РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байлюк Е. Н., Ницури Д. А., Жильцова Е. К. Значение паранеопластических синдромов, ассоциированных с минимальным раком молочной железы, при сочетанных гиперплазиях органов репродуктивной системы // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 97.
2. Заболотская Н. В., Заболотский В. С. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез // Sono Ace International (русская версия). — 2000. — Т. 6. — С. 86—91.
3. Ильин А. Б., Бескровный С. В., Малахова Е. В. Эндокринотерапия в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 73—77.
4. Кира Е. Ф., Ильин А. Б., Скрябин О. Н. Диагностика и лечение заболеваний молочных желез в гинекологической практике // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 69—72.
5. Корженкова Г. П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. — М.: Фирма «Стром», 2004. — 123 с.

6. Летагин В. П. Мастопатия // Рус. мед. журн. — 2000. — №11. — С. 468—472.

7. Летагин В. П. Первичные опухоли молочной железы. — М.: Миклош, 2000. — 332 с.

8. Лечение дисгормональных заболеваний молочных желез прогестероном, введенным трансдермально. Корпоративная информация представительства ФИК «Медикаль» на Украине // Вісн. Асоц. Акуш. и гин. на України. — 2000. — №4. — С. 54—58.

9. Ли Л. А. Мнение онколога о доброкачественных заболеваниях молочных желез // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 78—79.

10. Линденбратен Д. Д., Бурдина Л. М., Пинхосевич Е. Б. Маммография (атлас). — М.: Видар, 1977. — 123 с.

11. Макаренко Н. П., Корженкова Г. П. Фиброзно-кистозная болезнь // Совр. онкол. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 5—8.

12. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Практ. онкол. — 2002. — Т. 3, №1. — С. 6—15.

13. Нейштадт Э. Л. Что такое фиброаденоматоз? // Матер. I Междунар. онкол. конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», г. Санкт-Петербург, 2004 г. — С. 80—81.

14. Огнерубов Н. А. Мастопатия. — Воронеж, 2001. — 133 с.

15. Прилепская В. Н., Швецова О. Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии // Гинекология. — 2000. — Т. 2, №6. — С. 201—204.

16. Сигоренко Л. Н. Мастопатия: психосоматические аспекты. — Л.: Медицина, 1991. — 262 с.

17. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, №18. — С. 768—771.

18. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — Москва, 2001. — 192 с.

19. Швецова О. Б. Возможности применения препарата Прожестожель у больных с мастопатией // Гинекология. — 2000. — Т. 2, №5. — С. 148—150.

Поступила 05.09.2004

*S. S. Chistyakov¹, V. Yu. Selchuk^{1,2}, O. P. Grebennikova¹, V. E. Shikina¹,
P. V. Snigur¹, T. F. Ibragimov¹*

**MULTIMODALITY APPROACH TO THE TREATMENT OF FIBROCYSTIC
DISEASE OF THE BREAST**

*¹Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State
University of Medicine and Dentistry, Moscow*

²Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow

The paper considers multimodality treatment for fibrocystic disease of the breast by schedule developed by the authors. Causes, pathogenesis and modern diagnostic techniques are discussed. Treatment outcomes are analyzed in 102 patients. A treatment algorithm is proposed to be used in various types of the disease.

Key words: breast, fibrocystic disease, mastopathy, diagnosis, treatment.
