

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра акушерства и гинекологии
Российской Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

В данной работе представлены современные данные о патогенезе гиперпластических процессов молочных желез, классификация, значение современных методов диагностики (УЗИ, маммография, пункционная биопсия) в обследовании гинекологических больных с патологией молочных желез, изложены принципы их терапии.

Впервые кистозную болезнь молочной железы описал Соопер в 1829 году на основании 12 собственных наблюдений. Он выделял различные формы кистозной болезни - молочные кисты, диспластические кисты, эхинококковые кисты, папиллярные кисты, "полостной мастит". В 1838 году J. Velpeau в описании мастопатии воспользовался термином "хроническая индурация" и добавлял при этом, что развитие ее связано с безбрачием и нарушением менструальной функции. R. Brodi (1840) предложил называть это заболевание "серозно-кистозная опухоль молочной железы". P. Reclus в 1883 году дал подробное клиническое и патоморфологическое описание мастопатии, причем для своего времени оно было настолько полным, что заболевание впоследствии стало носить имя P. Reclus'a. В 1892 году A. Schimmelbusch предложил термин "кистозная аденома". G. Bloodgood делил кисты на три типа: аденоматозные, эктатические и аденокистозные. Последние он связывал с развитием карциномы, относя их к предраковым [39].

Единая общепринятая терминология гиперпластических процессов молочных желез до сих пор отсутствует. В скандинавской и английской литературе большинство форм мастопатии обозначают как фиброаденоз или фиброаденоматоз с наличием кист или без них. В отечественной литературе наиболее часто используются термины: мастопатия, фиброкистозная мастопатия (ФКМ), фиброаденоматоз (ФАД), дисгормональная гиперплазия молочных желез (ДГМЖ)

[7, 11, 39, 41].

Термин "мастопатия" не отличается точностью, отражая в определенной степени как патогенез, так и морфологические изменения. Некоторые исследователи в определение мастопатии предлагают включать доброкачественные заболевания молочных желез диффузного и узлового характера, выражающиеся в патологической пролиферации эпителия и возникающие вследствие дисгормональных нарушений в организме [46].

По определению ВОЗ (Женева, 1984), мастопатия - дисплазия молочной железы, фиброкистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Эти изменения сочетаются в различных вариантах, что может вызвать появление пальпируемого узла.

Существует несколько классификаций ДГМЖ. Для клинической практики наиболее удобной считается классификация, предложенная в методических рекомендациях МЗ РСФСР о "Тактике комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в молочной железе" (1985):

- 1 . Диффузная фиброкистозная мастопатия.
 - 1.1. С преобладанием железистого компонента.
 - 1.2. С преобладанием фиброзного компонента.
 - 1.3. С преобладанием кистозного компонента.
 - 1.4. Смешанная форма.
- 2 . Узловая фиброкистозная

мастопатия.

Чаще приходится иметь дело со смешанной формой мастопатии, при которой выражены в различной степени перечисленные выше морфологические изменения.

Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, ткани молочной железы - мишенями для стероидных гормонов яичников, гормонов гипофиза и опосредованно - гормонов других эндокринных желез организма.

Циклические изменения в репродуктивной системе самым непосредственным образом отражаются на состоянии молочных желез. В конце фолликулярной фазы менструального цикла эстрогены совместно с фолликулостимулирующим гормоном вызывают гиперплазию железистых долек, которая затем усиливается под действием прогестерона. Это проявляется в предменструальном нагрубании молочных желез. Рост железистого эпителия и развитие протоков обусловлены влиянием эстрогенов. Прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек молочных желез. Секреция молока стимулируется пролактином, под влиянием которого увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе.

Исходя из представления о физиологической эволюции ткани молочной железы, где, наряду с эффектом множества гормонов, основная роль все же принадлежит классическим эстрогенам, в развитии мастопатии решающая роль отводится прогестерондефицитным состояниям, нарушению функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения [4, 10, 55, 57]. Это подтверждается способностью эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол протоков, усиливать активность фибробластов и вызывать пролиферацию соединительной ткани молочной железы, а также многочисленными клиническими на-

блюдениями о наличии мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомами матки, эндометриозом, фолликулярными кистами, то есть при патологии, для которой характерна гиперэстрогения. Вместе с тем мастопатия наблюдается также у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией и даже при явных клинических проявлениях гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнь Иценко-Кушинга).

Большое значение в возникновении патологических изменений молочных желез придается содержанию рецепторов к эстрадиолу и прогестерону. Очевидно, как и для других тканей-мишеней половых гормонов, решающую роль играет не абсолютная величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а состояние рецепторов половых гормонов в ткани железы [2, 24]. Считается, что именно активность рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса. В неизменной ткани молочной железы рецепторов столь мало, что их трудно определить. Нарушение гормонального равновесия вызывает патологическую перестройку молочных желез, но у одних женщин эти изменения могут не выходить за рамки физиологических вариантов, а у других, при условии активации рецепторного аппарата желез, способны перейти в патологическую стадию [51].

Сведения о роли андрогенов в развитии мастопатии противоречивы. В ряде публикаций отмечено увеличение содержания андростендиола и тестостерона в моче. В то же время имеются сообщения о снижении содержания андрогенов при мастопатии. Андрогены обладают как прямым, так и косвенным воздействием. Вследствие изменений гормональных взаимоотношений в организме женщины андрогены в той или иной степени снижают интенсив-

ность циклических изменений в тканях молочной железы.

В последнее время появляется все больше сообщений, посвященных роли пролактина в развитии мастопатии. Некоторые исследователи отмечали значительное повышение уровня пролактина в плазме крови в течение менструального цикла у женщин с мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами [46, 58], а по другим наблюдениям уровень пролактина остается нормальным [19, 64]. Патогенетическая роль пролактина в развитии мастопатии до конца не уточнена. Возможно, имеет значение способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в ткани железы.

Многочисленные биохимические исследования секреции и экскреции стероидных гормонов яичников, а также других гормонов, ответственных за формирование и функцию молочной железы (гормоны надпочечников, гипофиза, в том числе фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, соматотропный гормон, пролактин и т. д.) не выявили единого и четкого воспроизводимого в различных лабораториях типа или типов гормональных отклонений у больных мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами. Это дает основание прийти к заключению, что на сегодняшний день этиология мастопатии остается невыясненной. Многообразие форм диспластических процессов и доброкачественных опухолей молочной железы, имеющих различный гистологический и морфогенез, свидетельствуют о полиэтиологичности их возникновения [35, 39, 41].

Развитию дисгормональных гиперплазий молочных желез способствуют патологические процессы репродуктивной функции женщины, сексуальные факторы, заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и т. д. [6, 12, 41].

Мастопатия у гинекологических больных выявляется в 36-95%

[5,9,19,45]. У больных с гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, миома матки) частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. Наиболее часто узловые формы обнаруживаются при миоме матки и эндометриозе, а также при их сочетании [42]. Отличительной особенностью при гиперпластических процессах гениталий является высокая частота пролиферативных форм. Более того, наличие аденоза или железистой фиброзной мастопатии обнаруживается обычно при сочетании ее с одной из форм гиперплазии эндо- или миометрия [2,8,31,53].

У больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными заболеваниями яичников имеются выраженные изменения в молочных железах в 69 % случаев. Наиболее часто гиперпластические процессы молочных желез возникают у больных с эндометриальными кистами яичников [1, 31].

Частота и форма дисгормональных заболеваний молочных желез оказались зависимыми от характера оперативных вмешательств на матке и яичниках. Одновременное удаление матки и резекция яичников по поводу кист резко повышает процент дисгормональных заболеваний молочных желез и усугубляет их тяжесть. Удаление матки и одного из яичников с кистами снижает частоту дисгормональных заболеваний молочных желез по сравнению с группой, где яичники не убирались. После удаления фибромиомы матки с придатками у подавляющего большинства женщин через 10-15 лет в молочных железах дисгормональные заболевания не были обнаружены [22].

У 40,6-72 % больных мастопатией наблюдался ановуляторный или неполноценный овуляторный цикл. У пациенток с дисгормональной гиперплазией молочных желез 20 - 39 лет с овуляторным циклом имеется тенденция к сни-

жению эстрогена и эстрадиола и увеличению эстриола. У женщин старше 40 лет отмечается снижение эстрогена и эстрадиола и увеличение процентного содержания эстриола [21,19].

Гиперпластические процессы молочных желез при олигоменорее обнаружены в 64.5%, у больных дисфункциональными маточными кровотечениями - в 57.6% случаев, а при вторичной аменорее - в 43.6% , при этом в эндометрии, как правило, выявляются атрофические изменения. У пациенток с гипоталамической аменореей мастопатия встречается у 50%, с гиперпролактиновой аменореей - у 32.1%, а при склерокистозе яичников - у 25%. Чем старше возраст, тем меньше интервал от начала нарушений менструального цикла до возникновения предраковых изменений в молочных железах. При олигоменорее гиперпластические процессы в молочных железах возникают в 2 раза чаще, чем в эндометрии [28, 40].

Анализ литературы свидетельствует о высокой частоте сочетания патологии молочных желез с патологией гениталий, поэтому своевременное выявление дисгормональных гиперплазий молочных желез у гинекологических больных представляет важную практическую задачу. Согласно современным концепциям больные дисгормональной гиперплазией молочных желез подлежат включению в диспансерную группу наблюдения. Сложность осуществления этой программы обусловлена тем, что в настоящее время нет единой организационной системы, охватывающей весь контингент женщин с данной патологией. Так, часть больных находится под наблюдением онколога, другая - хирурга, третья - гинеколога, четвертая - терапевта [47].

Особое место среди неблагоприятных факторов, влияющих на возникновение и течение мастопатии, принадлежит дисфункции щитовидной железы и печени. У

больных с мастопатией преимущественно выявлено гипотиреоидное состояние, у 25.4 % - холецистит и гепатит, что может указывать на связь между этой патологией и возникновением мастопатии [41].

Прогресс в выявлении заболеваний молочных желез в значительной мере связан с внедрением в практику специальных инструментальных методов обследования: рентгеномаммографии, сономаммографии, биопсии, цитологических методов исследования и т. д. Однако это не означает, что традиционные методы клинической диагностики, к которым относятся анализ анамнестических данных, осмотр молочных желез и их пальпация, потеряли свое значение. Наиболее распространенными методами исследования молочных желез по-прежнему являются осмотр и пальпация. Эти методы имеют два бесценных качества - безопасность и информативность, которая, по данным ряда авторов, колеблется от 60 до 80%. Однако, к сожалению, клинически опухоли молочной железы выявляются с опозданием, при этом диагностические ошибки достигают 40-55% [30,34,36].

Официальной датой первой маммографии считается 1913 год. Точность маммографической диагностики колеблется в пределах 75-95%, ложноположительные результаты составляют 9-17%, а ложноотрицательные - 12-24% [27; 37; 49; 50]. Высокий процент ложноотрицательных результатов связан с тем, что у молодых женщин, особенно в период лактации, на интенсивном плотном фоне железы узлы и опухоли трудноразличимы. На этом основании ряд исследователей считают даже нецелесообразным выполнять маммографию у женщин моложе 30 лет. Большие сложности представляет обнаружение опухолей на фоне мастопатии. В этих условиях опухолевый узел выявляется не более чем в 50% случаев. Средний размер опухоли,

выявляемой при маммографии 0.5-1.0 см В настоящее время считается, что, следует отдавать предпочтение маммографии перед сономаммографией у пожилых женщин, когда предполагаемое образование не пальпируется, при локализации опухоли непосредственно за соском, при развитой премаммарной жировой ткани, выраженных инволютивных изменениях ткани молочной железы. В отношении возрастных критериев для выполнения маммографии единый подход отсутствует. Одни считают, что считают, что маммографическое исследование надо проводить женщинам старше 40 лет, а более молодому контингенту - сономаммографию [54]; другие полагают, что таким разграничительным возрастом является 35 лет [15].

В связи с совершенствованием ультразвуковых аппаратов и большим объемом исследований, выполненных в этой области, эхография начинает занимать ведущую позицию в диагностике заболеваний молочных желез. В настоящее время считается, что предпочтение этому методу диагностики следует отдавать при обследовании пациенток моложе 30-35 лет, локализации очага поражения в труднодоступных или недоступных для маммографии отделах молочной железы (подключичный отросток, субмаммарная складка, ретромаммарное пространство, подмышечный отросток), при дифференциальной диагностике солидных и полостных образований, при выполнении прицельной пункционной биопсии. Информативность метода составляет 87-98% [16,17,54].

Роль пункционной биопсии при гиперпластических процессах молочной железы велика. В 80-85% случаев цитологическое исследование пунктатов дает возможность правильно поставить диагноз [36]. Некоторые авторы считают, что правильный диагноз при цитологическом исследовании можно поставить в 96% случаев, а при дисгормональных гиперпла-

зиях позволяет охарактеризовать степень выраженности пролиферации и атипии эпителия, указать наличие кистозной полости [23].

Цитологическое исследование спонтанных выделений из соска или активная аспирация содержимого выводных протоков обычно позволяет отличить отторгшиеся доброкачественные структуры от злокачественных изменений.

Почему так много внимания уделяется мастопатии? Из-за ее широкого распространения, выраженного болевого синдрома, из-за страха женщин, обнаруживших в молочной железе узловатое уплотнение, которое может являться злокачественным или превратится в рак? Несомненно, вопрос о малигнизации имеет наиболее существенное значение при рассмотрении мастопатии, так как ни высокая частота, ни болевой синдром не угрожают жизни и при соответствующем лечении могут быть устранены.

В структуре злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы (РМЖ) опередил другие локализации и составил 18,3% от всей онкологической заболеваемости [3]. По данным ЮНЕСКО, в настоящее время РМЖ является одной из ведущих причин смертности женщин молодого возраста. По прогнозу экспертов ВОЗ к 2000 году в мире будет ежегодно выявляться до 1 миллиона новых случаев РМЖ [39]. Известно, что РМЖ возникает на фоне диффузных гиперпластических процессов в 2-3 раза чаще, а при локализованных формах мастопатии в 25-30 раз чаще, чем в интактных молочных железах [14].

Без преувеличения можно сказать, что очень старая проблема отношения мастопатии к РМЖ является одной из главных, но в то же время и наиболее спорных причин в профилактике злокачественных заболеваний. Холдин С.А. (1962) подчеркивал, что в подавляющем большинстве на-

блюдений РМЖ развивается постепенно на фоне ряда предшествующих изменений в тканях молочной железы. Все формы дисгормональных гиперплазий автор относит к предопухолевым заболеваниям молочных желез. До сих пор ведутся дебаты о связи между мастопатией и РМЖ. Выражая мнение многих специалистов, Шабад Л.М. писал, что "...каждая доброкачественная опухоль может малигнизироваться, и явиться, таким образом, лишь стадией развития злокачественного новообразования, хотя вероятность малигнизации может быть весьма различной..." [52].

По данным Дымарского Л.Ю. [14], при узловатых и кистозных дисгормональных процессах без пролиферации риск развития злокачественных опухолей увеличивается примерно в 5-6 раз, а при выраженных продуктивных формах фиброаденоматоза (особенно при цистаденопапиломах и интрадуктальных папилломах) возрастает почти в 30 раз. Существование других непродуктивных форм фиброаденоматоза, например, дольковых, фиброзных форм, дуктэктазий, не сказывается на повышении частоты развития РМЖ.

Дирон W. и Page D. обследовали 10 366 женщин, у которых были выполнены биопсии молочных желез, и проследили за ними в течение 17 лет (средний период). По результатам наблюдений они пришли к заключению, что с непродуктивными формами фиброаденоматоза риск заболеть РМЖ через 15 лет равняется 2% и 4% - с пролиферативным состоянием, но без атипии; при атипии клеток и отягощенной наследственности (РМЖ у кровных родственников) - 8%. Для женщин в периоде постменопаузы с непродуктивными формами фиброаденоматоза характерно снижение риска по сравнению с женщинами из общей популяции. В противоположность этому после менопаузы у женщин с пролиферативными формами фиброа-

деноматоза характеризуется увеличением риска развития РМЖ [61].

Дискутабельным остается вопрос о том, что же является пусковым механизмом в возникновении РМЖ. В этой связи представляет интерес оценка факторов риска его возникновения. При сравнении среднего возраста наступления месячных у больных РМЖ и здоровых женщин эпидемиологами отмечено, что для больных характерно более раннее менархе. Относительный риск заболеть РМЖ для женщин, у которых менструации наступили раньше 13 лет, в 2 раза выше, чем при появлении месячных после 16 лет [38]. Установлено также, что для больных РМЖ характерно более позднее прекращение менструальной функции. Риск возникновения РМЖ при наступлении менопаузы после 55 лет в 2-2.5 раза выше, чем при менопаузе до 45 лет [25]. С другой стороны, показано снижение риска его возникновения у женщин с удаленными по разным причинам яичниками в возрасте до 40 лет на 47% по сравнению с контингентом женщин с естественной менопаузой в 45-54 года.

Риск заболевания мастопатией и РМЖ увеличивается в 3.4 раза у женщин, в анамнезе которых отмечено 3 и более искусственных аборта, по сравнению с женщинами, не имевшими абортов. Риск заболевания мастопатией у женщин после самопроизвольных абортов в 7.2 раза выше, чем у не имевших абортов [18].

Многие авторы подчеркивают значение длительности лактационного периода. Кратковременность лактации (до 5 месяцев) является одним из факторов риска возникновения мастопатии и РМЖ [71]. Риск заболевания РМЖ повышен у женщин с ранним менархе, поздней менопаузой и поздними первыми родами. У первородящих до 19 лет риск в 3.5 раза ниже, чем у женщин старше 35 лет [77]. Считается, что к факторам, "защищающим"

женщину от РМЖ, относятся: ранняя первая беременность, длительное кормление, первый ребенок мужского пола, ранняя кастрация [71].

Еще в начале XVIII столетия Рамазини заметил, что РМЖ встречается чаще среди монахинь. В 1844 году Ригони-Стерн даже определил количественно относительный риск развития этой патологии у монахинь, оказавшийся в 5 раз выше, чем у остальных женщин. Этот фактор риска он приписал безбрачию. В дальнейшем на основе эпидемиологических исследований было установлено, что среди поздно начинающих половую жизнь и нерожавших женщин наблюдается повышенная заболеваемость РМЖ. С другой стороны, показано, что с увеличением числа родов риск его возникновения последовательно уменьшается. По данным Мас Маһон В. (1978) у рожавших ранее 18 лет риск заболеть РМЖ в 3 раза меньше, чем у впервые рожавших после 35 лет. Им отмечено почти 15-кратное увеличение заболеваемости у американок, рожавших после 35 лет, по сравнению с японками, рожавшими ранее 18 лет, что автор связывает с гормональными изменениями при поздней первой беременности.

К факторам, способствующим нарушению нейроэндокринного статуса организма и повышающим риск развития РМЖ, относят такие заболевания женской половой сферы, как хроническое воспаление придатков, матки, кисты яичников, миома матки, эндометриоз.

Теория гормональной зависимости РМЖ, а также многолетнее и все более широкое применение гормональных препаратов в медицинской практике послужили основой для большого числа исследований по изучению влияния приема этих препаратов на риск развития в последующем РМЖ. Существуют два основных, достаточно массовых вида применения половых гормонов: с целью кон-

трацепции у женщин репродуктивного возраста и заместительной гормонотерапии в период климактерия и постменопаузы. Оральные гормональные контрацептивные препараты (ОК) в последние десятилетия стали одним из распространенных видов контрацепции. В развитых странах ими пользуются сотни миллионов женщин. Так, в США в настоящее время ОК принимают 13.2 млн. женщин [60]. По другим данным, около 70% американских женщин в возрасте 24 - 40 лет принимают ОК минимум 1 год [74]. В разных европейских странах ОК принимают от 15% до 56% женщин детородного возраста [70]. В России масштабы применения ОК значительно меньше [29].

Исследования роли пероральных противозачаточных препаратов, содержащих эстрогены и прогестины, показывают, что прием их не увеличивает общий риск РМЖ. Однако в исследовании, завершеном в Великобритании в 1988 году, показано, что при длительном приеме (более 8 лет) контрацептивов риск возникновения РМЖ повышается на 30-40% [66]. В связи с этим проявляется определенный интерес к влиянию контрацептивов среди групп высокого риска РМЖ. К ним относятся женщины, имеющие доброкачественные заболевания молочных желез с выявленной при биопсии атипией клеток, с наличием РМЖ у близких родственников, а также женщины, продолжающие прием контрацептивов во время менопаузы. Эти исследования обнаружили увеличение риска возникновения РМЖ у женщин, принимавших пероральные контрацептивы для отсрочки первой беременности, а также у тех, кто длительно использовал ОК до 25-летнего возраста. Другие исследования не подтвердили этих выводов. По данным Schildkaut J.M. et al. при приеме оральных контрацептивов до 25 лет или до первой доношенной беременности нет риска развития

РМЖ. До 45 лет связи между РМЖ и применением ОК установить не удалось. Однако отмечено повышение риска РМЖ у нерожавших женщин, применявших ОК более 5 лет в период пременопаузы [71].

При изучении связи риска развития РМЖ с приемом ОК в зависимости от возраста начала применения ОК, особенно до первых родов, а также наличия кровных родственников, больных РМЖ или доброкачественными заболеваниями молочных желез, большинство авторов указывают на отсутствие влияния данных факторов на риск РМЖ [66,70]. Однако Olsson H. et al. [69] приводят убедительные данные о существенной зависимости показателей увеличения риска РМЖ от возраста начала приема ОК, что было ими доказано многофакторным анализом. Особенно резкое увеличение риска РМЖ отмечено у женщин, использовавших ОК в возрасте 13-19 лет.

При анализе исследований, где учитывался фактор начала приема ОК до или после первых родов, в большинстве не установлено влияния этого обстоятельства на риск РМЖ [70,74]. В то же время отмечено достоверное увеличение риска РМЖ при начале приема препаратов до первых родов. Повышение риска развития РМЖ у принимавших ОК до первых родов объясняют тем, что, возможно, недостаточно дифференцированные клетки ткани молочных желез у молодых нерожавших женщин более чувствительны к возможному канцерогенному действию половых гормонов [26], а также тем, что у нерожавших женщин ткань молочных желез нечувствительна к прогестерону и подвержена действию только эстрогенного компонента ОК. При этом использование ОК в раннем возрасте постоянно меняет концентрацию рецепторов эстрогенов в ткани молочной железы и содержание пролактина в плазме [68].

Заместительная гормонотера-

пия (ЗГТ), назначаемая женщинам для лечения ряда дисгормональных расстройств в период перименопаузы, является вторым распространенным видом применения половых гормонов, прежде всего эстрогенов. В большинстве работ, где учитывалась продолжительность ЗГТ, отмечено увеличение показателей относительного риска РМЖ с увеличением длительности приема гормональных препаратов. Было установлено значительное повышение относительного риска РМЖ в связи с ЗГТ при наличии в анамнезе доброкачественных заболеваний молочных желез [59,67, 72, 76]. В отдельных работах указывалось, что относительный риск РМЖ может увеличиваться только при парентеральном применении эстрогенов [63] или при наличии ожирения [75]. Однако отмечалось, что комбинация эстрогенов с прогестероном может снижать риск РМЖ [62].

В лечении больных мастопатией ведущее место следует отводить системному подходу. Он должен охватывать все многообразие факторов, способствующих развитию мастопатии, учитывать особенности гормонального статуса и процессов метаболизма. Системный подход базируется на знании личностных особенностей больной и связываем эти особенности с окружающей средой, с психологическим климатом на работе, с индивидуальными нюансами семейных отношений [13,20,32,40,41,43,44, 48].

Исходя из полиэтиологичности мастопатии, непозволительно применение только какого-либо одного лекарственного средства. Только комплексная патогенетическая терапия приводит к длительной стабилизации процесса и клиническому выздоровлению. Клинико-лабораторные исследования и всестороннее изучение анамнеза больных способствуют установлению этиопатогенетической модели заболевания, что существенно для проведения ле-

чения. Патогенетическая терапия фиброаденоматоза должна быть направлена в первую очередь на нормализацию нейроэндокринных нарушений.

Нередко биологическое выздоровление не соответствует клиническому, поэтому важно соблюдать принцип длительности и непрерывности лечения больных мастопатией. Интенсивная терапия в начале и поддерживающие курсы на протяжении не только месяцев, но и лет, являются непременным условием излечения этой патологии. Терапия должна быть направлена на фактор, а чаще - на группу факторов, приведших к возникновению мастопатии. На первом этапе лечение предусматривает восстановление нарушенной нейрогуморальной регуляции, в дальнейшем следует поддерживать регуляцию в организме на физиологическом уровне. При этом немаловажными являются мероприятия, предотвращающие появление новых эндо- и экзогенных факторов, приводящих к патологическим процессам в молочных железах.

Мастопатия, как правило, сопровождается гиперпластическими или воспалительными заболеваниями женских половых органов, хронической гепатопатией, холециститом, гипотиреозом, т.е. заболеваниями, протекающими длительно, при этом больные с указанной патологией лечатся годами. С учетом значимости этого фактора, лечение должно быть начато с ликвидации сопутствующих заболеваний. Сколько бы времени ни пытались применять только гормонотерапию без ликвидации сопутствующих хронических заболеваний реального и длительного эффекта при патологических процессах в молочных железах ожидать не приходится.

Помимо применяемых схем негормонального лечения мастопатии, включающих витаминотерапию, седативные средства, дренирующие и мочегонные препараты, лечение сопутствующих за-

болеваний (в основном - печени), а также воздействие на центральную нервную систему, в терапии фиброаденоматоза используются различные группы гормональных средств. К ним относятся:

1. Препараты, подавляющие гонадотропную функцию гипофиза и приводящие к ановуляции (даназол, нафарелин, бусерелин, декапептил-депо, золадекс и т.д.);

2. Антиэстрогены (кломифен, тамоксифен, торемифен и т.д.);

3. Прогестины (17-ОПК, норколут, прогестерон, оргометрил, дуфастон и т.д.);

4. Эстрогены в физиологических дозах (фолликулин, эстрадиола дипропионат, этинил-эстрадиол и т.д.);

5. Препараты, снижающие секрецию пролактина (парлодел, бромкриптин, мастодион и т.д.);

6. Андрогены в малых дозах (метилтестостерон, метандростеналон и т.д.);

7. Тиреотропные средства и гормоны щитовидной железы (тиреотин, трийодтиронин, тиротропин, мерказолил, Л-тироксин и т.д.).

Именно в этом порядке, но с убывающей частотой отмечается первичная регрессия ФАД от 60-70% при применении тамоксифена и даназола до 15-20% при использовании парлодела и тиреотидина [39].

Таким образом, дисгормональные гиперплазии молочных желез занимают значительное место в качестве сопутствующей патологии у гинекологических больных. Патогенез мастопатии в определенной степени обусловлен гормональными нарушениями, развивающимися при многих гинекологических заболеваниях. Несмотря на значительное число исследований, посвященных гиперпластическим изменениям в молочных железах, проблема этой патологии у гинекологических больных, а также подходы к их лечению требуют дальнейшей разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Торганова И.Г., Лукин В.А. Состояние фолликулярного аппарата яичников при доброкачественных опухолях матки и придатков // Акушерство и гинекология. - 1986. - №2. - С.8-10.

2. Адамян Л.В., Оразвалиева Д.Р., Бурдина Л.М., Озерова Е.О. Состояние молочных желез и эндометрия у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Акушерство и гинекология. - 1989. - №4. - С.21-24.

3. Аксель Е.М., Летягин В.П. Статистика рака молочной железы в России // Маммология. - 1998. - №1. - С.3-18.

4. Бехтерева Э.П. Антиэстрогенные свойства сигетина // Акушерство и гинекология. - 1977. - №7. - С. 23-25.

5. Бобров М.Я., Лапенкова Н.Б. Выявляемость дисгормональных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. - 1977. - №7. - С.28-30.

6. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - М.: Медицина, 1990. - 543 с.

7. Брускин Я.М. Дисгормональные заболевания молочной железы и их лечение. - М.: Медгиз, 1962. - 242 с.

8. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - М., 1993. - 30 с.

9. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. - 1993. - №1. - С.4-11.

10. Вихляева Е.М., Фанченко Н.Д.,

Запорожан В.П. и др. Состояние эстроген-рецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия // Акушерство и гинекология. - 1982. - №6. - С.11-15.

11. Гистологическая классификация опухолей молочной железы: Пер. с англ. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1984. - 31 с.

12. Двойрин В.В., Медведев А.Б. Эпидемиология рака и предопухолевых заболеваний молочной железы в Кабардино-Балкарской АССР (сравнительные материалы). - Нальчик: "Эльбрус", 1977. - 152 с.

13. Диванова Т.С. Тамоксифен и парлодел в лечении больных с внутренним эндометриозом, сочетающимся с миомой матки, влияние на гормон-рецепторное звено: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1993. - 24 с.

14. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. - М.: Медицина, 1980. - 200 с.

15. Зайцев А.Н., Веснин А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Эхография и маммография при раке молочной железы // Вopr. онкологии. - 1994. - Т.40, №1-2-3. - С.87-90.

16. Зайцев А.Н. Эхография и маммография в диагностике рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1993. - 24 с.

17. Зондерланд Г.М. Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. - 1995. - №1. - С.12-21.

18. Зубцовский В.Н., Соловьев В.А., Пуглеева и др. Результаты профилактического обследования женщин на выявление заболеваний молочных желез // Вестн. хирургии. - 1977. - №1. - С.53-56.

19. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 20 с.

20. Кириллов В.С., Щербakov В.М., Курдяев М.М., Рукина С.В. Дифференциальные подходы к лечению диффузной мастопатии // Маммология. - 1994. - №1-2. - С.4-8.

21. Кожназарова Ю.С. Функциональное и анатомическое состояние полового аппарата при дисгормональных гиперплазиях молочной железы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1973. - 24 с.
22. Корепанов Ю.Н. Дисгормональные заболевания молочных желез и фолликулярные кисты яичников : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1964. - 16 с.
23. Корякина Р.Ф. Цитологическая диагностика опухолевых и предопухолевых процессов молочной железы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1967. - 16 с.
24. Левченко Р.Г., Бескровная Н.И., Савченко О.Н., Арутюнян Н.А. Рецепция эстрадиола у женщин с различными клиническими формами лютеиновой недостаточности // Акушерство и гинекология. - 1989. - №4. - С. 18-21.
25. Левшин В.Ф. Оценка влияния отдельных факторов на риск развития рака молочной железы // Вопр. онкологии. - 1988. - Т.34, №9. - С. 1055-1058.
26. Левшин В.Ф. Прием препаратов половых гормонов и риск развития рака молочной железы // Вопр. онкологии. - 1992. - Т.38, №8. - С.899-909.
27. Линденбратен Л.Д. Ранняя диагностика рака молочной железы при массовых обследованиях женского населения. - М.: Медицина, 1975. - 105 с.
28. Мануилова И.А. Алиходжаева А.С., Фролова Р.А. Дисгормональные заболевания молочных желез при нарушениях менструального цикла // Сов. медицина. - 1978. - №6. - С.64-68.
29. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. - 2-е изд. испр и доп. - М.: Междунар. ассоц. "Семья и здоровье": Фирма "Малая медведица", 1993. - 195 с.
30. Петерсон Б.Е. Онкология. - М.: Медицина, 1980. - 447 с.
31. Наговицина Л.И. Дисгормональные изменения молочных желез у больных внутренним эндометриозом // Генитальный эндометриоз / Сб. науч. тр. / Под ред. Шинкаревой Л.Ф. - Горький : С.п., 1980. - С.38-43.
32. Оразвалиева Д.Р. Состояние молочных желез у больных доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1987. - 21 с.
33. Ошмянская А.И. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональных дисплазиях молочных желез // Маммология. - 1993. - №2. - С.22-28.
34. Ратнер Ю.А. Опухоли молочной железы / Метод. пособие по онкологии для врачей. - Казань: С.п. - 1964. - 48 с.
35. Самойлова Т.А. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. - 1986. - №2. - С.3-6.
36. Семиглазов В.Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы. - Ташкент: Медицина Уз ССР, 1989. - 183 с.
37. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г. Первой маммографии 75 лет // Вопр. онкологии. - 1989. - Т.35, №2. - С.233-237.
38. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Харикова Р.С. и др. Факторы риска рака молочной железы (проспективное контрольное исследование) // Вопросы онкологии. - 1992. - Т.38, №1. - С.34-42.
39. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 240 с.
40. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Самойлова Т.Е. Мастопатия у больных аменореей // Акушерство и гинекология. - 1986. - №11. - С.13-15.
41. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. - 2-е изд. испр. и доп. - Л.: Медицина. - 1991. - 264 с.
42. Сидорова И.С., Пиддубный М.И., Макаров И.О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. - 1995. - №2. - С.46-48.
43. Системная Энзимотерапия, Phlogenzim, Wobenzim, Mulsal. - Под ред. Мазурова В.И., Лиля А.М., Стернина Ю.И. - СПб., 1995. - 160 с.
44. Соколова З.П. Гормональные соотношения при миоме матки, внутреннем эндометриозе и диффузной мастопатии у больных с сохраненным двухфазным менструальным циклом // Акушерство и гинекология. - 1982. - №6. - С.15-19.
45. Стрижова Н.В., Ованесян Д.Р. Состояние молочных желез у больных миомой матки по данным тепловизионного метода исследования // Акушерство и гинекология. - 1984. - №12. - С.46-49.
46. Стуруа Н.Т. Эндокринные аспекты фиброзно-кистозной мастопатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1983 - 20 с.
47. Терентьев И.Г. и др. Радиометрия как нетрадиционный метод динамического контроля за пациентками с дисгормональными гиперплазиями молочных желез // Маммология. - 1998. - №1. - С.19-21.
48. Филатов А.А. Гормональные нарушения при мастопатии и их коррекция // Сов. медицина. - 1978. - №6. - С.107-110.
49. Фролов И.М., Павлова Е.А. Клинико-рентгенологическая диагностика первично множественного рака молочных желез // Вестн. рентгенологии и радиологии. - 1990. - №5-6. - С.85.
50. Харченко В.П. и др. Возможности лучевой диагностики поражения аксиллярных маммографических узлов при раке молочной железы // Маммология. - 1995. - №3. - С.6-12.
51. Хасханова Л.Х., Пиддубный М.И., Гуриев Т.Д. Мастопатия и гинекологические заболевания // Акушерство и гинекология. - 1998. - №1. - С.57-61.
52. Шабат Л.М. О совещании

экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по морфологическому определению предрака // *Вопр. онкологии*. - 1973. - Т. 19, №4. - С. 117-118.

53. Шинкарева Л.Ф., Наговицына А.И., Шулакова Р.Т. Состояние молочных желез у больных генитальным эндометриозом после лечения инфенкундином // *Казан. мед. журнал*. - 1979. - Т. 60, №4. - С. 36-37.

54. Шипуло М.Т., Островская И.М., Лисаченко И.В. Лучевые методы в диагностике узловых образований молочных желез // *Вестн. рентгенологии и радиологии*. - 1992. - №1. - С. 58.

55. Широкова Т.А. Особенности функции яичников у больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез различного ядерного пола : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1970. - 15 с.

56. Холдин С.А. Предопухолевые заболевания молочной железы. - Злокачественные опухоли. - Л., 1962. - Т. 3. - Ч. I. - С. 54-67.

57. Ayers J.W.T., Gedwan G.P. The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia // *Fertil. Steril*. - 1983. - Vol. 40, №5/6. - P. 779-784.

58. Botiga J. et. al. Influencia de la prolactina en las displasia quísticas de mama en pacientes postmenopausicas // *Rev. Esp. Obstet. Ginecol*. - 1984. - Vol. 43, №291. - P. 436-440.

59. Brinton L. Oral contraceptives and breast cancer // *Int. J. Epidemiol*. - 1982. - Vol. 11, №4. - P. 316-322.

60. Carol E. FDA sceptical about link between breast cancer and the pill // *Nature*. - 1989. - Vol. 337, №6203. - P. 108.

61. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease // *New Engl. J. Med*. - 1985. - Vol. 312, №3. - P. 146-151.

62. Gambrell R.D., Hormone in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer // *Obstet. and Gynecol*. - 1983. - Vol. 62, №4. - P. 435-443.

63. Hilka B. S. et al. Breast cancer

end estrogen replacement therapy // *Amer. J. Obstet and Gynecol*. - 1982. - Vol. 143, №6. - P. 638-644.

64. Kubista E., Muller G., Spona J. Die konservative therapie der Mastopathie // *Zbl. Gynecol*. - 1983. - Vol. 105, №18. - S. 1153-1162

65. Mac Mahon B., Cole P., Brown J. Etiology of human breast cancer: a review // *J. Nat. Cancer Inst. (Wash)*. - 1973. - Vol. 50. - P. 21-42.

66. Miller A. A. Etiology and risk factors in breast cancer / *Current respectives in breast cancer*. - S.I. : New Dehli, 1988. - P. 91-96.

67. Mills P.K. et al. Prospective study of exogenous use and breast cancer in Seventhday Adventists // *Cancer (Philad.)*. - 1989. - Vol. 64, №3. - P. 591-597.

68. Obsson H. Permanent alterations induced in plasma prolactin and estrogen receptor concentration in benign and malignant tissue of women who started oral contraceptive use at an early age // *Anticancer Res*. - 1987. - Vol. 7. - P. 853-856.

69. Olsson H., Moller T.R., Ranstam J. Early oral contraceptive use and breast cancer among premenopausal women: final report a study in southern Sweden // *J. Nat. Cancer. Inst*. - 1989. - Vol. 81, №13. - P. 1000-1004.

70. Paul C. Oral contraceptive and risk of breast cancer // *Int. J. Cancer*. - 1990. - Vol. 46, №12. - P. 366-373.

71. Robin C., Jungers J. Epidemiologie des affections mammaires // *Rev. med. Bruxelles*. - 1982. - Vol. 3, №9. - P. 629-636

72. Ross R. K. et al. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer // *JAMA*. - 1980. - Vol. 243, №16. - P. 1635-1639

73. Schildkaut J.M., Hullka B.S., Wilkinson W.E. Oral contraceptives and breast cancer: A case-control study with hospital and community control // *Obstet. Gynecol*. - 1990. - Vol. 76, №3. - P. 395-407.

74. Schlesselman J. J. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives // *Contraception*. - 1989. - Vol. 40, №1. - P. 2-38.

75. Sherman B., Wallace R., Bean J. Estrogen and breast cancer. Interaction with body mass // *Cancer (Philad.)*. - 1983. - Vol. 51, №8. - P. 1527-1531.

76. Thomas D. B., Persing J. P., Hutchinson W. B. Exogenous estrogens and other risk factors for breast cancer in women with benign breast disease // *J. Nat. Cancer Inst*. - 1982. - Vol. 69, №5. - P. 1017-1025.

77. Wang Qing-Sheng, Yu Mini C., Henderson B.E. Risk factors for breast cancer in Tianjin, People's Republic of China // *Nat. Cancer Inst. Monogr*. - 1985. - Vol. 69. - P. 39-42.