

Гинекологические аспекты заболеваний молочных желёз

Авраменко Н.В. – заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО ЗГМУ, доктор наук, заслуженный врач Украины, главный врач КУ «Областной медицинский центр репродукции человека» ЗОС

У пациенток старше 40 лет различные патологические состояния молочных желёз выявляются в 60% случаев.

При этом наиболее часто наблюдается диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии – 50%. Узловые формы мастопатии диагностируются у 20% пациенток, фибroadеномы – у 18%, рак молочной железы – у 2% женщин.

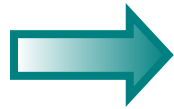
Таким образом, около 75-80% женщин репродуктивного возраста страдают различными заболеваниями молочных желёз, часто объединяемым термином «мастопатия»

Анатомическое строение молочной железы

Морфо-функциональная единица молочной железы, достигшей полного развития

- 1 – дольковая артерия
- 2 – альвеолярные капилляры
- 3 – секреторный эпителий альвеол
- 4 – дольковая вена
- 5 – междольковый молочный ход
- 6 – конечный молочный ход
- 7 – миоэпителиальные клетки

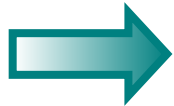
Гормональные воздействия на МЖ в возрастном аспекте



Эволюция

Пубертат

Ранний репродуктивный период

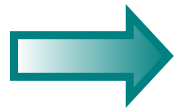


Репродукция

Менструальный цикл (12-50 лет)

Беременность (9 месяцев)

Лактация (6-18 месяцев)



Инволюция

Поздний репродуктивный период

Пери- и постменопауза

Гериятрия

Процентное соотношение тканей молочных желез в разные возрастные периоды жизни женщины

1 – жировая ткань, 2 – соединительная ткань, 3 – железистая ткань

На сегодняшний день не выявлено ни одного специфического фактора риска развития доброкачественных заболеваний молочных желёз (мастопатии), поскольку она является мультифакторным заболеванием, связанным и с гинекологическими предпосылками, так и с влиянием окружающей среды

Не все женщины одинаково подвержены риску заболеваний молочных желёз.

Установлено целый ряд факторов, характеризующих индивидуальную предрасположенность женщины к данной патологии.

Факторы риска не предопределяют развитие заболевания, а существенно увеличивают вероятность его возникновения

Факторы риска заболеваний молочных желез

Возраст старше 35 лет

Наследственный фактор

Гормональный фактор

Гинекологические заболевания

Факторы репродуктивного анамнеза

- отсутствие родов, первые роды после 30 лет
- большое число медицинских и самопроизвольных абортов
- прерванная первая беременность, аборт после 35 лет
- менархе до 12 лет
- менопауза после 55 лет

Лактация как фактор риска

Сопутствующие заболевания печени и щитовидной железы

Маститы и травмы МЖ

Диетические факторы, ожирение

Злоупотребление алкоголем, курение

Психоневрогенный фактор

Рекомендации по скринингу заболеваний МЖ

Вид обследования	Возраст (годы)	Периодичность обследования
Самообследование МЖ	≤ 20	Ежемесячно
Клиническое обследование МЖ врачом общего профиля	20-39	Каждые 3 года
	≥ 40	Ежегодно
УЗ исследование молочной железы	≤ 40	Ежегодно
Маммография	≥ 40	Ежегодно

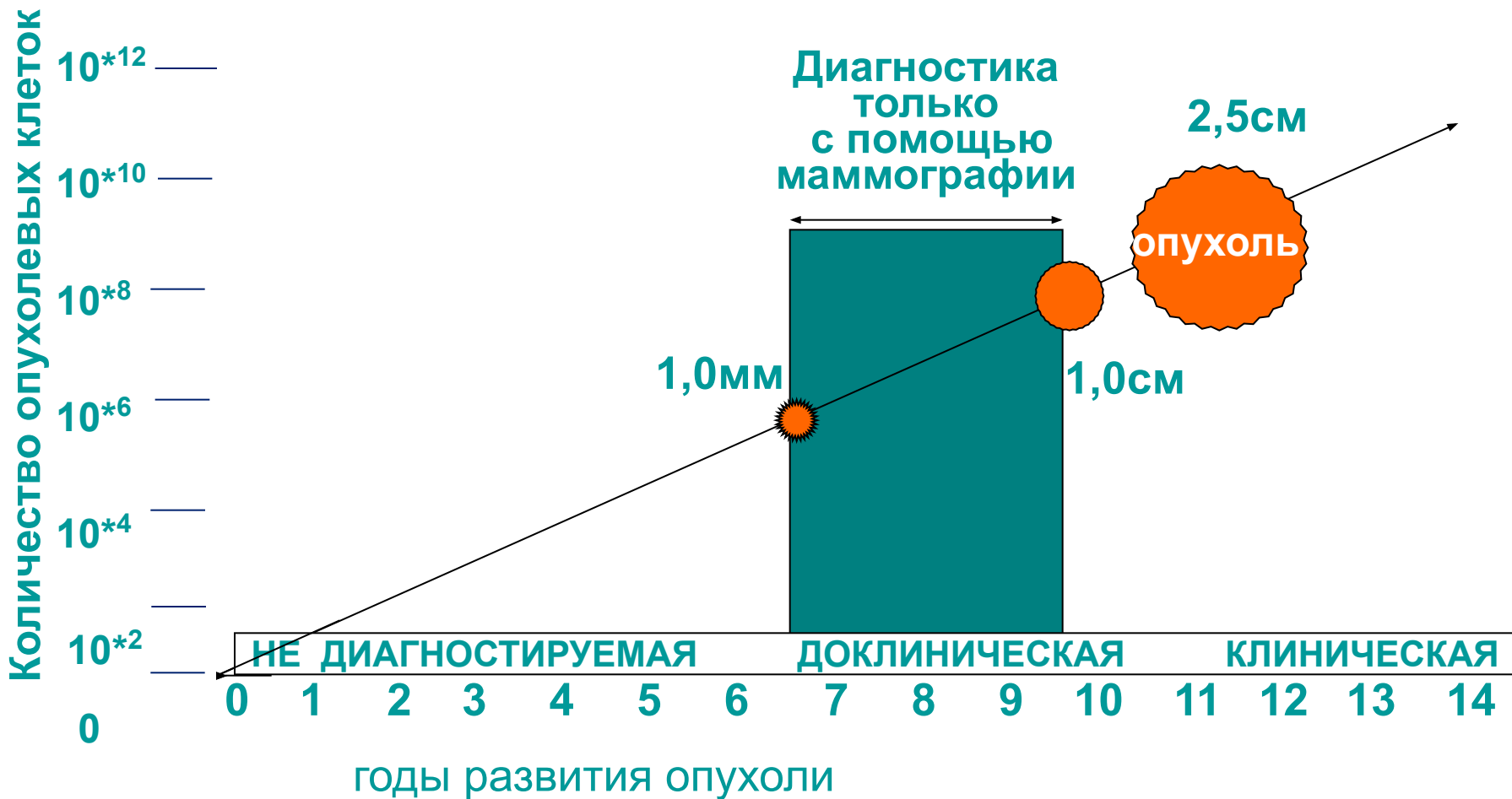
При клиническом исследовании МЖ главным является принцип онконастороженности, при этом особое внимание следует уделять следующим клиническим признакам малигнизации:

- при пальпации определяется опухоль;
- втянутость соска или кожи соска;
- асимметрия соска;
- эрозия соска;
- боль в МЖ;
- аксилярная лимфаденопатия;
- отек верхней конечности;
- отек кожи МЖ («лимонная корка»)
- боль в аксилярной области

Утвержденный протокол обследования МЖ («тройной тест»)

- ✓ Клиническое обследование МЖ (осмотр и пальпация)
- ✓ Маммография (до 40 лет – ультразвук, после 40 – рентген)
- ✓ морфологическая верификация

Динамика развития рака молочной железы



Показания к проведению УЗД молочных желез

- скрининг МЖ до 40 лет;
- обследование беременных и кормящих;
- мониторинг состояния МЖ у женщин, принимающих гормональные препараты (прогестины, КОК, ЗГТ);
- интерпретация маммографических данных относительно определения структуры объемных образований;
- наблюдение размеров объемных образований у молодых женщин в динамике;
- контрольное обследование после пункционной биопсии и хирургических вмешательств на МЖ;
- гнойно-воспалительные процессы.

Преимущества УЗД молочных желез

- не требуется специальной рентгеновской аппаратуры;
- отсутствие рентгеновского облучения, что дает возможность проводить обследование несколько раз в год;
- использование четких критериев визуализации кист и образований, содержащих жидкость

Недостаток УЗД молочных желез:

- недостаточная визуализация доклинических форм РМЖ ;
- исследование проводится по секторам

УЗИ молочных желез

Участок
гиперплазии

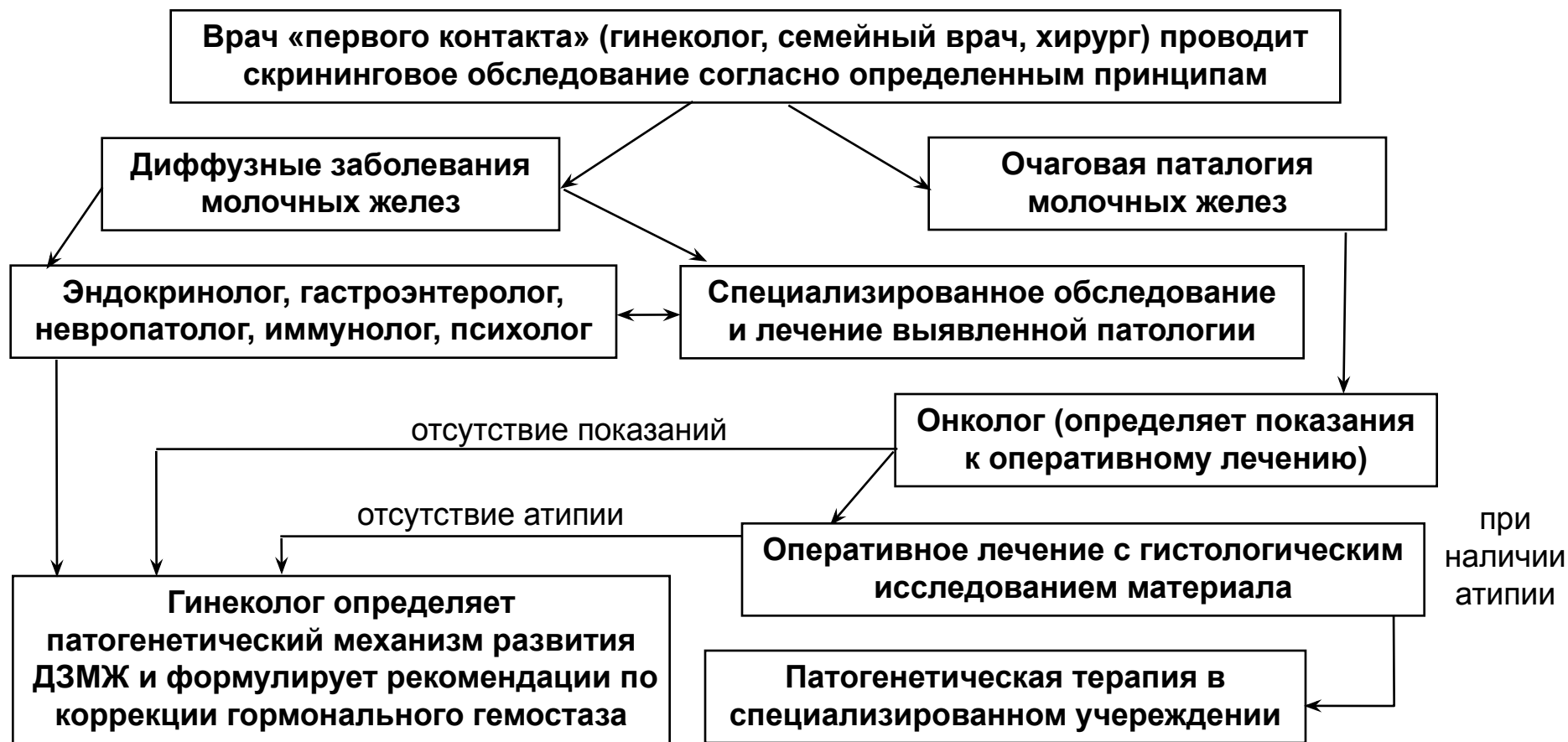


Простая киста МЖ
(больная К, 24 года)

Участок гиперплазии
железистой ткани на фоне
среднесетчатого типа
строения МЖ (больная Б,
23 года)

Диффузная гипоплазия
железистой ткани,
уплотнение стромы
(гиперандрогения, СПЯ,
больная Б., 30 лет)

Алгоритм взаимодействия врачей разных специальностей при обследовании женщин группы риска развития дисгормональных заболеваний молочной железы и определения тактики их лечения

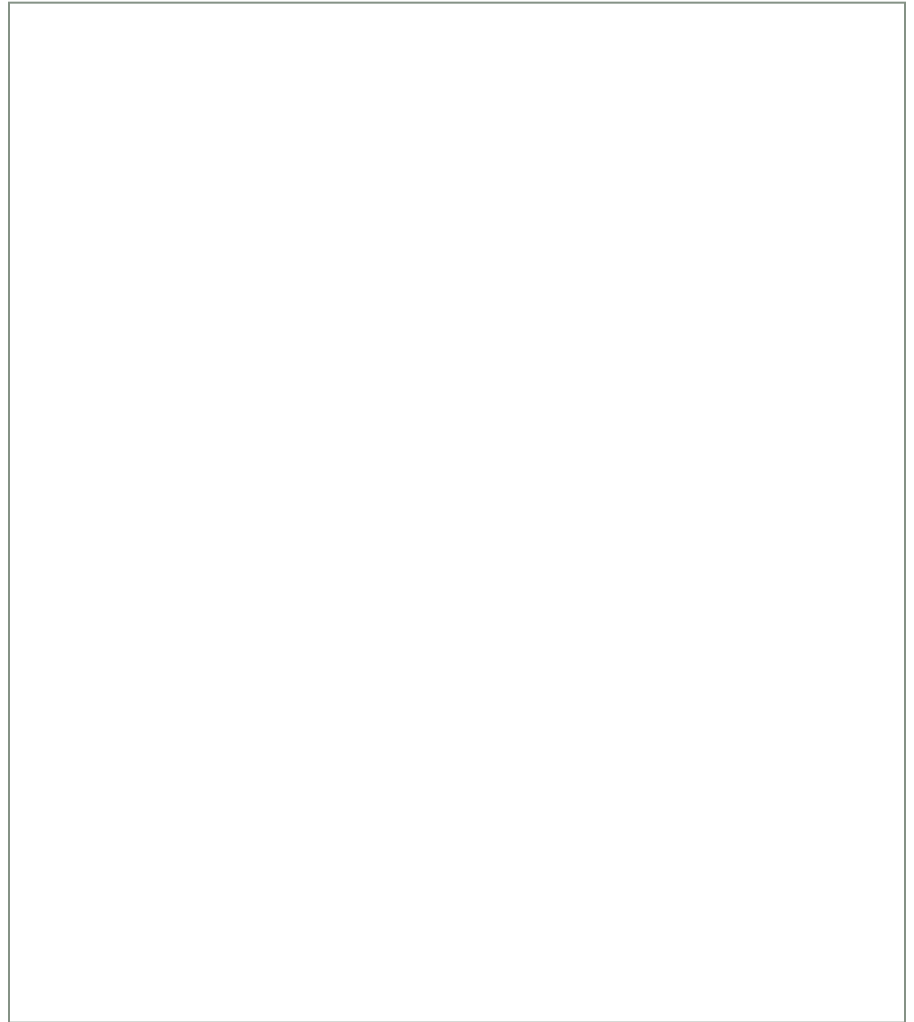


Проблемы пациенток с заболеваниями молочных желёз, которые чаще всего требуют совместного решения гинеколога и онколога

- ✓ беременность
- ✓ лактация
- ✓ контрацепция
- ✓ гормональное лечение гинекологических заболеваний
- ✓ патологическое течение климактерического периода, возможности заместительной гормональной терапии

Молочная железа: эндокринная регуляция

- ФСГ, ЛГ, пролактин
- прогестерон, фолликулин
- андрогены
- АКТГ, гормоны надпочечных желез
- ТТГ
- инсулин



Влияние половых гормонов на молочную железу

«В репродуктивном возрасте женщин эпителий молочной железы подвергается циклической клеточной пролиферации и апоптозу, которые являются вторичными по отношению к циклической функции яичников.»

(Сметник В.П., 2001)

Гормональное влияние на молочную железу

I фаза менструального цикла

Преимущественно - влияние эстрогенов

Пролиферация эпителия протоков и долек

- синтез ДНК
- митотическая активность эпителия
- васкуляризация
- гидратация соединительной ткани
- пролактинстимулирующее действие

Дисбаланс



- гиперплазия эпителия
- отек и гипертрофия внутридольковой соединительной ткани

Гормональное влияние на молочную железу II фаза менструального цикла Преимущественно - влияние прогестерона

Дифференцировка долькового и протокового эпителия

- процессы дифференцировки эпителия
- сохраняется высокая митотическая активность
- апоптоз
- уменьшение количества эстрогеновых рецепторов
- активация ферментов 17β – HSD и сульфотрансферазы
- увеличение объема долек и паренхимы

Дисбаланс



- гиперплазия эпителия
- повышение проницаемости капилляров
- отек

Гормональное влияние на МЖ

ПРОЛАКТИН



Ускорение развития пролиферативных процессов

- Усиление васкуляризации
- Задержка жидкости в междольковой соединительной ткани
- Стимуляция секреторных процессов в протоках и альвеолах
- Увеличение количества рецепторов к Э в ткани МЖ

Мастопатия (дисгормональные дисплазии)

Фиброзно-кистозная болезнь,
характеризующаяся нарушением
соотношения эпителиального и
соединительнотканного компонентов,
широким спектром пролиферативных
и регрессивных изменений ткани
молочной железы

**Попытки разработать универсальную
классификацию заболеваний молочных
жёлёз до настоящего времени остаются
безуспешными**

**Даже в международной классификации
болезней доброкачественных дисплазий
молочных желёз представлены неполно,
отсутствует единый принцип симптоматики
данной патологии**

В последние годы предложена клинико-рентгенологическая классификация, удобная в клинической практике и позволяющая выделить диффузные и узловые формы мастопатий, которые диагностируют на рентгенограммах, при ультразвуковом сканировании и морфологическом исследовании

МАСТОПАТИЯ

фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (ФКМ)

ДИФФУЗНАЯ ФОРМА

- 1) с преобладанием кистозного компонента
- 2) с преобладанием фиброзного компонента
- 3) смешанная форма
- 4) склерозирующий аденоз

УЗЛОВАЯ ФОРМА

Степень выраженности диффузной мастопатии определяется условно, по соотношению соединительно-тканного, железистого компонентов и жировой ткани:

- 1) Нерезко выраженная ФКМ
- 2) ФКМ средней степени выраженности
- 3) Выраженная степень ФКМ

Заболевания молочной железы

(доброкачественные заболевания и функциональные нарушения)

МКБ-10 (выдержки)

D24 Доброкачественное новообразование МЖ (аденома, внутрипротоковая папиллома, фибroadенома, доброкачественные опухоли мягких тканей)

N60 Доброкачественная дисплазия молочной железы (включая фибрознокистозную мастопатию)

N60.0 Солитарная киста молочной железы

N60.1 Диффузная кистозная мастопатия (исключая с эпителиальной пролиферацией, N60.3)

N60.2 Фибroadеноз молочной железы (исключая фибroadеному, Д 24)

N60.3 Фибросклероз молочной железы

N60.4 Эктазия протоков

N60.8 Другие доброкачественные дисплазии молочной железы

N60.9 Доброкачественные дисплазии неуточненные.

N64 Другие заболевания МЖ

N64.3 Галакторея, не связанная с родами

N64.4 Мастодиния

N64.8 Другие уточненные болезни молочной железы: галактоцеле; субинволюция МЖ
постлактационная

F45.4 Мастодиния психогенная

Мастодиния (масталгия)



Мастопатия (ФКБ МЖ)

Боль и
функциональные
изменения в МЖ



Субъективный синдром
40-50% женщин



Циклические
изменения



Нециклические
изменения

Дисгормональная гиперплазия МЖ

- Гистологические изменения
- Фиброзная реакция соединительной ткани
- Кистообразование
- Пролиферация эпителия
- Относительная регрессия альвеол и долек

Объективные изменения

30-60% женщин

Циклическая мастодиния (масталгия)

Этиология

**Замедление метаболизма
и выведения Э и П**
(нарушение функции
печени)

**Гипер-
пролактинемия**
(в т.ч. скрытая)

Варианты устранения

Нормализация функции печени:

- 1) гепатопротекторы
- 2) желчегонные средства

(при отсутствии противопоказаний)

Лечение гиперпролактинемии

бромкриптин, достинекс,
мастодинон

Циклическая мастодиния (масталгия)

Этиология

Проявление ПМС
(отечность тканей)

На фоне применения эстроген-гестагенных комбинаций
(Задержка жидкости и индивидуальная чувствительность к прогестину)

Варианты устранения

Лечение ПМС:

- 1) «выключение» цикличности функции яичников
- 2) противоотечная терапия

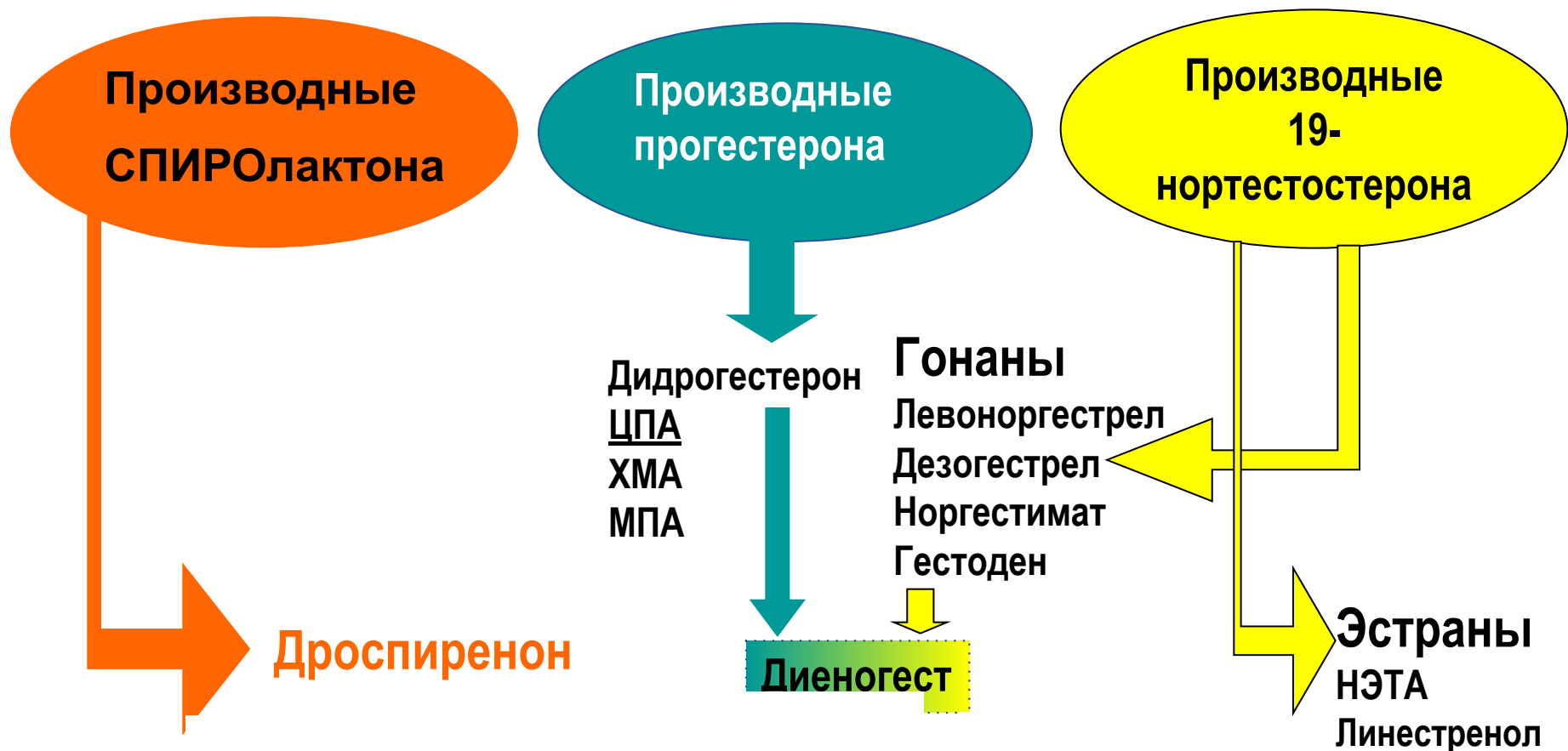
Предпочтение препаратов, содержащих:

- 1) минимум Э-влияния (ЭЭ, Э₂, П):
- 2) прогестин, обладающий антими-

нералокортикоидным влиянием/

антипролиферативным действием/
лишенный А и Э парциальных эффектов

Синтетические прогестины в гинекологии



Влияние эстрогенов на водный баланс

Повышение уровня вазопрессина (антидиуретического гормона):

- вазоконстрикция
- усиление реабсорбции натрия и воды из почек и задержка жидкости

Активизация Ренин-Ангиотензин-Альдостероновой системы

- стимуляция выработки ангиотензиногена в печени
- повышение уровня альдостерона
- усиление реабсорбции натрия и воды из почек и задержка жидкости

Заболевания репродуктивной системы, увеличивающие риск заболеваний МЖ

- Нарушение баланса Э и П → развитие относительной или абсолютной гиперэстрогении → пролиферация Э-зависимых тканей
- Формирование эстрогензависимых заболеваний репродуктивной системы
- Наличие гиперпластических процессов внутренних половых органов (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия и их сочетание) → группа наиболее высокого риска ФКМ – 68-92%
- При гиперпластических процессах гениталий наблюдается высокая частота пролиферативных форм заболеваний МЖ

Дисгормональные состояния и МЖ

- **Гиперандрогения** (СПКЯ) сопровождается ФКМ в 32-85% в связи с ановуляцией и недостаточностью второй фазы МЦ
- **Гиперпролактинемия** способствует активному росту эпителиальных клеток МЖ, повышает чувствительность и количество рецепторов к эстрогенам
- **Гиперпродукция гормонов надпочечников** (кортизол, ДКС, альдостерон) индуцирует рост эпителиальных клеток и протоков МЖ, количество рецепторов к ПРЛ
- **Гипотиреоз** (часто одновременно с гиперпролактинемией) повышается риск ФКМ более чем в 3 раза

Основной принцип применения гормональных препаратов

- ✓ гормональная терапия или контрацепция противопоказаны при наличии узлового процесса в молочной железе или подозрении на него, а также пациенткам, лечившимся по поводу РМЖ
- ✓ при диффузных дисгормональных заболеваниях МЖ гормональная терапия или контрацепция не только не противопоказаны, но **являются патогенетически обоснованными и необходимыми**

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК С ДИФFUЗНЫМИ ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

1. Сбор анамнеза, анкетирование
2. Обследование молочных желез
3. Общеклиническое, гинекологическое обследование
4. УЗИ щитовидной железы
5. Гормональное обследование
6. Консультации смежных специалистов по показаниям

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПЛАН ЛЕЧЕБНЫХ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

1. Лечение сопутствующих гинекологических заболеваний
2. Коррекция гормональных нарушений
3. Профилактика непланируемой беременности
4. Профилактика нарушений лактации
5. Одновременное использование дието-, фито-, витаминотерапии
6. Одновременное наблюдение и лечение (по показаниям) у смежных специалистов - эндокринолога, гастроэнтеролога, невропатолога

Группы препаратов, применяемые для лечения доброкачественной дисплазии молочных желез

- Прогестины
- Дофаминэргические средства
- Комбинированные ЭГ контрацептивы
- Антиэстрогены
- Агонисты и антагонисты Гн-РГ
- Седативные
- Фитотерапия
- Витамины

Патогенетическая терапия

ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ
МАСТАЛГИИ И МАСТОПАТИИ ПРОЖЕСТОЖЕЛЕМ®

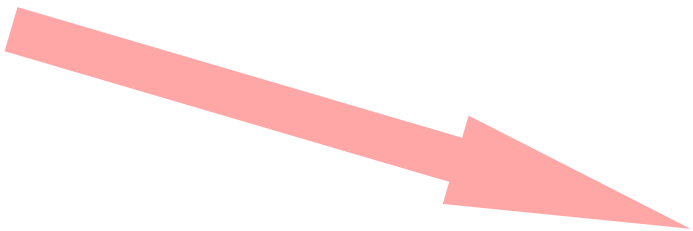
Оказывает эффект непосредственно на орган-мишень (МЖ)

МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ В
ОРГАНЕ-МИШЕНИ

БЫСТРОЕ КУПИРОВАНИЕ МАСТАЛГИИ ИИ

ОТСУТСТВИЕ
СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ₂

НЕ ВЛИЯЕТ НА
МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ²



ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ® существенно
снижает интенсивность болевого
синдрома уже на **2-3 день терапии**¹

**ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НА ФОНЕ БЕЗОПАСНОСТИ
ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ**

1. Gamkel R.D. Use of progesterone therapy, Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, 156; 1304-1315

2. J. De Boever et al. Endocrinology of cyclic breast disease by A. Angeli. Raven Press, New-York, 1983, 321-337

Оральные контрацептивы (ОК) и риск развития РМЖ (исследование 1986-1990г.г.)

Семейный анамнез РМЖ:

Отсутствие достоверного увеличения частоты случаев РМЖ при использовании ОК.

Число случаев РМЖ у женщин 60 лет, использовавших и не использовавших КОК – **абсолютно одинакова.**

Заключение:

«Использование КОК не увеличивает риск развития РМЖ вне зависимости от времени начала и продолжительности их использования»

КОК и риск рака молочной железы (РМЖ)

- Применение КОК не ассоциируется с повышением риска РМЖ
- Ни длительное применение (более 15 лет), ни раннее начало применения КОК (в возрасте младше 15 лет) не ассоциируется с повышением риска РМЖ
- Применение КОК женщинами с отягощенным семейным анамнезом не ассоциируется с повышением риска РМЖ
- Применение КОК женщинами в периоде пременопаузы не ассоциируется с повышением риска РМЖ

КОК и молочная железа

- Риск доброкачественных заболеваний МЖ при приеме КОК снижается на 40% (значит, и риск РМЖ снижается)

(J.Drive, 1993)

- Плацебоконтролируемое исследование показало, что риск РМЖ среди женщин репродуктивного возраста, принимающих КОК, практически не отличается от такового в популяции

*(J. Schlesselmann,
1990)*

Применение пероральных контрацептивов не менее чем в течение двух последних лет **снижает риск развития доброкачественных опухолей молочной железы** на 3 на 1000 ежегодно. Возможно, имеет место остаточное защитное действие после того, как женщины перестают принимать таблетки.

(Доклад научной группы ВОЗ «Стероидная контрацепция и риск развития новообразований», 1980)

Гормональная терапия у женщин с дисгормональными заболеваниями молочной железы **снижает относительный риск заболевания раком МЖ**, за исключением случаев с изначальной клеточной атипией

(Кира Е.Ф. и др., 2004)

КОК и относительный риск рака молочной железы

- Для женщин, принимающих КОК в настоящее время, относительный риск РМЖ=1,0; для принимавших ранее=0,9
- У женщин с семейным риском РМЖ прием КОК не влиял на риск заболевания
- Носители мутаций BRCA 1 или BRCA 2: в группе пользователей КОК нет повышенного риска РМЖ
- Через 10 и более лет после прекращения приема КОК частота РМЖ идентична в группах бывших пользователей и тех, кто никогда не пользовался ОК
- Тенденция связи более длительного использования КОК с более низким риском
- Риск диагностированных доброкачественных заболеваний МЖ ниже у пользователей КОК

Влияние КОК на молочную железу

- прием КОК уменьшает частоту гиперпластических процессов в МЖ на 40-60%. Защитный эффект определяется через 2 года приема КОК и увеличивается с длительностью приема
- косвенное действие: снижение частоты НМЦ, обусловленных ановуляцией и неполноценностью желтого тела, что приводит к относительной гиперэстрогении
- КОК на 40-60% снижают частоту фолликулярных кист яичников
- уменьшение частоты и выраженности воспалительных заболеваний внутренних половых органов

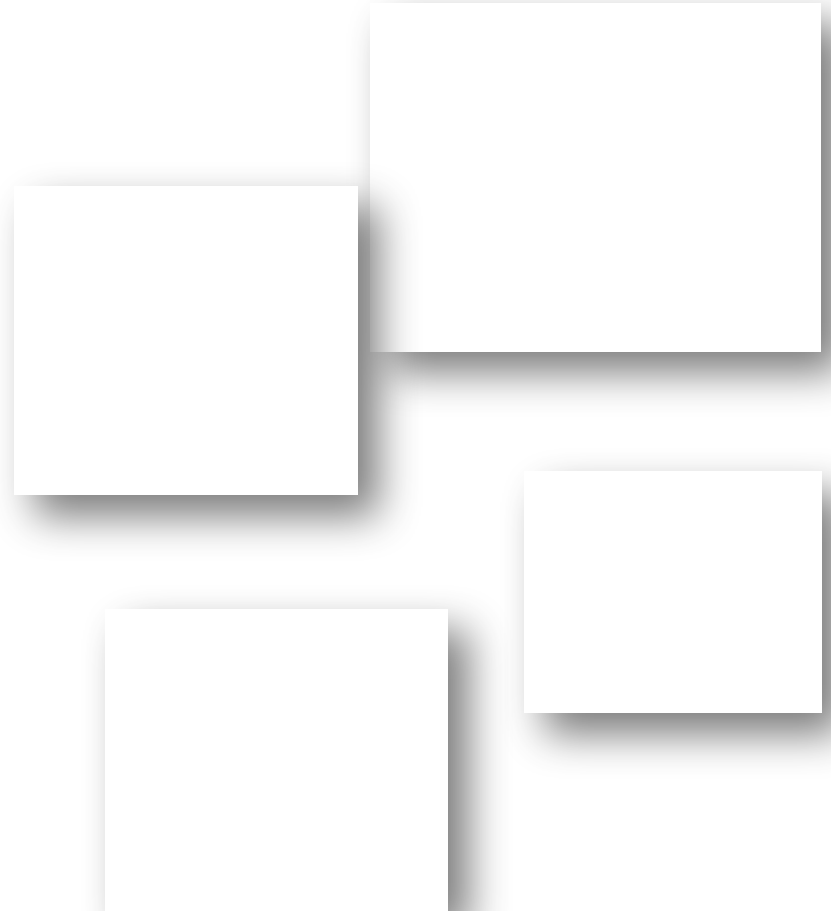
**Применение низкодозированных КОК (20-35 мкг ЭЭ)
при диффузной форме доброкачественной
дисплазии молочных желез**

1) НЕ ПРОТИВОПОКАЗАНО

**2) ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ
ОБОСНОВАННО**

КОК первого выбора при ФКМ

- Монофазная комбинация
- Низкая доза ЭЭ (20-35 мкг)
- Прогестин, предпочтительно - с антиальдостероновым влиянием
- Комбинация, сбалансированная по активности эстрогенного и прогестагенного компонентов
- КОК с натуральным эстрогеном (Э2В –эстрадиол валерат)



Фолат - концепт: ДЖАЗ Плюс и Ярина Плюс:

Компанией Байер ХелсКэр Фармасьютикалс разработаны два КОК (комбинированный оральная контрацептив) с добавлением активной формы фолиевой кислоты:

ДЖАЗ Плюс, в состав которого входит:

- 24 таблетки содержащие ЭЭ 20 мкг/дроспиренон 3 мг/ левомефолат кальция (метафолин®) 451 мкг
- 4 таблетки содержащие 451 мкг левомефолата кальция

ЯРИНА® Плюс, в состав которого входит:

- 21 таблетка - ЭЭ 30 мкг/дроспиренон 3 мг/ левомефолат кальция (метафолин®) 451 мкг
- 7 таблеток содержащих 451 мкг левомефолата кальция

метафолин = левомефолат кальция



Джаз Плюс – единственный комбинированный

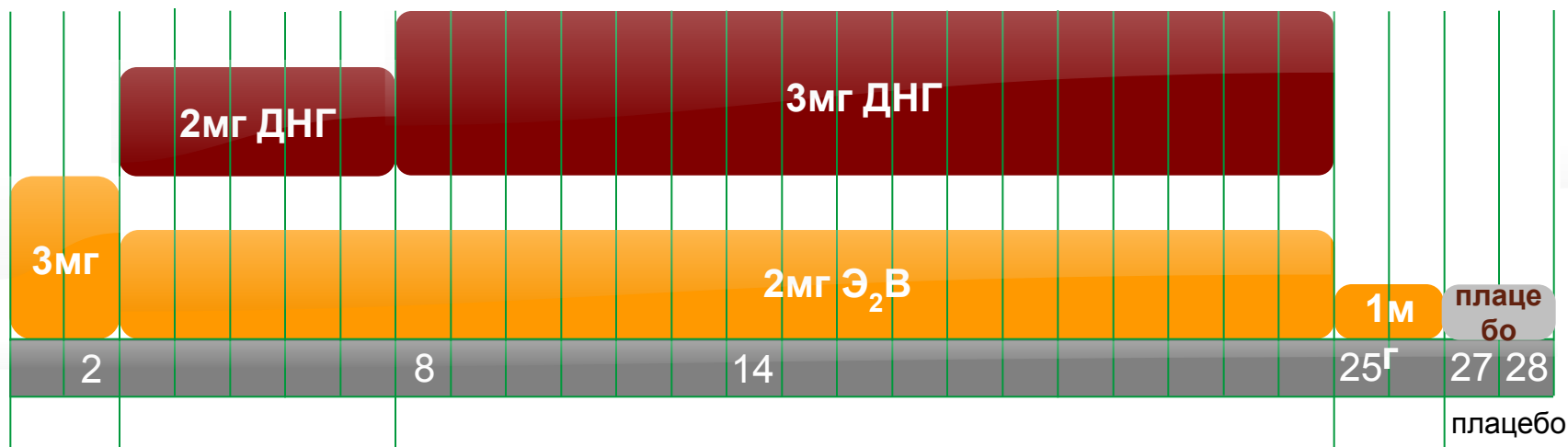
оральный контрацептив с активной формой
фолиевой кислоты, обладающий тремя
дополнительными показаниями*:

- ✓ Лечение угревой сыпи (кроме тяжелой формы)
- ✓ Лечение симптомов предменструального
дисфорического расстройства (ПМДР),
- ✓ Обеспечение фолатного статуса у женщин избравших гормональную
контрацепцию

Может быть оптимальным решением для женщин с
репродуктивными планами в будущем!

Клайра – режим динамических дозировок

- **26 активных таблеток в упаковке**
 - 22 таблетки содержащих Э₂В(эстрадиол валерат)/ДНГ(диеногест) (с 3-24 день)
 - 4 таблетки содержащих только Э₂В (1-2 дни и 25-26 дни)
- **2 таблетки плацебо (27-28 дни)**



Режим динамических дозировок

Постепенное уменьшение уровня эстрогена

Постепенное увеличение
уровня прогестина

Выводы

(I)

- На МЖ оказывают влияние половые и многие другие гормоны
- Риск заболеваний МЖ многофакторный
- Чрезвычайно важную роль играет скрининг и своевременная диагностика заболеваний МЖ
- Наибольший удельный вес составляют диффузные дисгормональные заболевания молочной железы
- Диагностика и лечение патологии МЖ должны проводиться при взаимодействии и взаимопонимании врачей разных специальностей

Выводы (II)

- КОК не противопоказаны при диффузной мастопатии
- Применение Э-П комбинаций позволяет снизить риск развития доброкачественных заболеваний МЖ
- Применение Э-П комбинаций положительно влияет на течение диффузной дисплазии МЖ, а в ряде случаев приводит к выздоровлению

Благодарю за внимание!

