

А.Г. Корнацька, д.м.н., професор, О.Д. Дубенко, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Патогенетичні особливості розвитку доброякісної дисгормональної патології молочних залоз у жінок із безпліддям

Продовження. Початок у № 2.

Найпоширенішою патологією МЗ є мастопатія. Це узагальнений термін для визначення доброякісних дисплазій МЗ (ДДМЗ) незлоякісного характеру з різним ступенем проявів проліферативних і регресивних змін структурних елементів тканин. Ці зміни можуть поширюватися на всю залозу або мати локальний прояв. Дуже важливою є необхідність чіткої диференціації фізіологічних і патологічних змін у МЗ. Це пов'язано з тим, що вона практично ніколи не буває в стані морфофункціональної стабільності через високу чутливість до гормональних чинників (як фізіологічних, так і патологічних), а також через вплив на її структури генітальної й екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології, психоемоційного статусу.

Усе вищезазначене передбачає схильність МЗ до розвитку різноманітних патологічних станів. У наш час можна простежити стійку тенденцію до збільшення росту захворюваності на рак МЗ (РМЗ), який з 90-х років минулого століття посів перше місце серед злоякісних новоутворень жіночого організму і друге у структурі смертності.

Теорія про етіопатогенетичний зв'язок між РМЗ і ДДМЗ пояснює необхідність приділення надзвичайної уваги зазначеній патології. На думку багатьох авторів, цей ризик пов'язаний із ступенем проліферативної активності епітелію, і лише атипова проліферація, яка становить від 1,5 до 5% усіх видів дисплазій, збільшує ризик виникнення РМЗ у поєднанні з іншими чинниками. Необхідно зауважити, що найбільш тяжкі форми ДДМЗ з гіперплазією залозистого компонента виникають у жінок з гінекологічними захворюваннями, особливо при ендометріозі, лейоміомі, гіперплазії й поліпах ендометрія, які часто є основними причинами безпліддя.

Вивчення демографічних аспектів епідеміології захворювань МЗ свідчить про те, що репродуктивна поведінка, яка характеризується зменшенням кількості пологів, пізнім дітонародженням, великою кількістю абортів, скороченням періоду грудного вигодовування, багато в чому визначає зростання захворюваності на мастопатію. Поєднання захворювань МЗ у репродуктивному періоді з гіперплазією ендометрія становить 60,5%, хронічним аднекситом – 65,7%, дисфункцією яєчників – 74,2%, генітальним ендометріозом – 85,7%, міомою матки – 86,3% випадків. При синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) ДДМЗ спостерігаються у 25% хворих. У пацієнок з нейроендокринним синдромом ДДМЗ відзначають у 97,8% випадків. При дисфункціональних маткових кровотечах супутнє ураження МЗ спостерігається в 43,6% випадків. Доброякісні пухлини яєчників у 69% жінок поєднуються з вираженими змінами в МЗ. Причому частіше гіперпластичні процеси МЗ поєднуються з ендометріюїдними кістами яєчників.

У міру накопичення результатів клінічних досліджень про взаємозв'язок порушень функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи і щитоподібної залози (ЩЗ) з патологічними змінами в тканині МЗ змінювалися і підходи до питань лікування фіброзно-кістозної мастопатії (ФКМ).

Дослідження, проведені протягом останніх років, свідчать про вплив багатьох чинників на виникнення ДДМЗ. Проте роботи щодо вивчення механізмів безпліддя у хворих з ДДМЗ нечисленні, хоча ця проблема зустрічається дедалі частіше і нерідко виникає і розвивається на тлі нервово-психічних розладів, які загострюють перебіг захворювання у 68% пацієнтів. Заслугове на увагу вивчення взаємозв'язку між показниками психічного й ендокринно-метаболического статусу. Аналіз змін МЗ у хворих з безпліддям потребує цілісного психосоматичного підходу.

У сучасній науці і практиці закріпилося розмежування понять «фізичний» і «емоційний» стрес, проте воно досить умовне, оскільки емоції становлять невід'ємну частину пристосувальних реакцій і пов'язані з комплексом вегетативних, ендокринних та інших компонентів. Стрес – неодмінна складова повсякденного життя людини, але він істотно відрізняється за своєю глибиною, силою, тривалістю і виразністю дії на організм.

Психоемоційний стрес як цілісна реакція організму – це церебровісцеральний синдром, що формується в результаті сумарних, тривалих, негативних емоційних станів. При цьому емоційна реакція втрачає свій адаптивний характер і викликає порушення в роботі систем організму, зміни нейроендокринних параметрів, а з часом може призвести до появи психосоматичної патології. Реалізація цього механізму відбувається через кору, підкіркові ядра, особливо таламічне ядро. Найбільш вираженим є зв'язок лімбічної системи й гіпоталамуса, через які при появі емоцій підключаються вегетативна нервова система й гормональні механізми. Під час психоемоційного стресу низхідний гіпоталамічний вплив не обмежується лише одним відділом вегетативної нервової системи. У прояві емоцій підключаються гормони стресу, що призводить до активації внутрішніх органів і їх метаболізму. Для реалізації психоемоційного стресу велике значення має початковий рівень готовності. Так, наприклад, за невисокої інтенсивності подразника у людей з початковим високим рівнем тривожності може різко підвищуватись активність симпатоадреналової й гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що може стати причиною розвитку психосоматичної патології – неврозів, дистоній. Треба зазначити, що психоемоційний стрес призводить до більш глибоких порівняно з фізичним функціональних порушень.

Сьогодні найчастішим патогенетичним чинником порушення центральних механізмів регуляції і, як наслідок,

фазового десинхронізму гормональної секреції в репродуктивній системі більшість авторів називають тривалі негативні емоції, психічне напруження і стрес. Крім цього, хронічний стрес і супутній вторинний імунodefіцит, розлад адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних нейроендокринних синдромів у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гормонозалежних пухлиноподібних утворень і метаболічних порушень. Стрес, особливо викликаний марними зусиллями, призводить до фрустрації і залишає після себе незворотні «хімічні рубці». Не можна не погодитися з думкою низки авторів з приводу того, що гіперпластичні процеси в репродуктивній системі можуть носити синхронний характер і є результатом єдиних пускових патогенетичних механізмів. У зв'язку з цим пропонують розглядати гіперпластичні захворювання як генералізований процес у всіх органах репродуктивної системи, у тому числі і в МЗ.

В останні роки встановлено, що важливим моментом в імплантації бластоцисти є рецептивність ендометрія, оскільки імплантацію можна розглядати як успішну взаємодію двох окремих процесів – розвитку ембріона й дозрівання ендометрія, кожен з яких зазнає гормонального впливу яєчників. Усі основні процеси росту й дозрівання як епітеліоцитів МЗ, так і ендометрія регулюються представниками стероїдних гормонів: естрадіолом і прогестероном. Одна з головних функцій цих гормонів – регуляція розвитку і функціонування жіночих статевих органів загалом та МЗ і матки зокрема.

Регуляція гормонального впливу на них забезпечується діяльністю специфічних генів і опосередковується їхніми відповідними рецепторами. Рецептори естрогенів і прогестерону входять до великої родини нуклеарних рецепторів, які активуються через зв'язок із специфічним гормоном. Тільки епітеліоцити МЗ й ендометрій, які підготовлені циклічним стероїдним впливом, здатні до прийняття бластоцисти і її гуморальних сигналів, а функціональні структури МЗ – до лактопродукуючої перебудови. Більше того, вирішальну роль в імплантації й лактоутворенні відіграє не стільки абсолютний вміст стероїдних гормонів, які діють на тканини-мішені органів репродуктивної системи, скільки кількість функціонально повноцінних рецепторів у гормонозалежних тканинах до відповідних їм стероїдних гормонів.

Циклічний характер проліферативних змін тканини МЗ, на думку деяких авторів, може сприяти накопиченню генетичних помилок, що в поєднанні з різноманітними екзогенними й ендогенними чинниками також призводить до виникнення захворювань.

Вирішальна роль у розвитку мастопатії належить прогестерондефіцитним станам. Можливо, основною причиною захворювання є абсолютна або відносна гіперестрогенія. За даними літератури, ановуляція, яка призводить до



А.Г. Корнацька

відносною гіперестрогенією через дефіцит прогестерону, спостерігається у 27,6% клінічних спостережень. З'являється все більше даних про роль гіперпролактинемії в розвитку мастопатії. Про це свідчить значне збільшення вмісту пролактину у плазмі крові протягом МЦ у жінок репродуктивного віку з мастопатією. Згідно з іншими дослідженнями концентрація пролактину залишається в нормі. Вірогідно, таке розходження результатів спостережень пов'язане, з одного боку, з характером порушень у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, а з іншого – з термінами визначення пролактину в сироватці крові.

Відомо, що хронічна гіперпролактинемія впливає на циклічне виділення гонадотропінів, зменшує частоту й амплітуду піків секреції ЛГ, інгібує дію гонадотропінів на статеві залози, що призводить до формування синдрому гіпогонадізму. При цьому галакторея є частим, але не обов'язковим симптомом. Як уже зазначалося, прогестерон здатний підвищувати концентрацію рецепторів естрадіолу в тканині МЗ, а також стимулювати проліферативні процеси в периферійних органах репродуктивної системи, що реалізується шляхом посилення синтезу естрогена в яєчниках.

Порушення функції печінки як органа, який впливає на ферментативну інактивацію і кон'югацію стероїдних гормонів, викликають появу мастопатії і позначаються на її перебігу. Встановлено, що надлишок статевих гормонів негативно діє на функцію печінки. З іншого боку, захворювання печінки, жовчного міхура і жовчовивідних протоків унаслідок порушення обміну стероїдів сприяють виникненню хронічної гіперестрогенії – гепатит і холецистит виявляють у 25,4% жінок з ФКМ.

Важлива роль у патогенезі ФКМ належить простагландинам, надлишок яких призводить до порушення мікроциркуляції у тканині МЗ. Складна гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдно-яєчникова взаємодія впливає на низку циклічних процесів у жіночому організмі. Її порушення призводить до виникнення захворювань, морфологічним субстратом яких є проліферація епітелію вивідних протоків і залозистих структур МЗ.

Що стосується діагностики і профілактики гіперпроліферативних процесів у МЗ, то сьогодні однотайно визнано необхідність щорічного обстеження стану МЗ у жінок після 30 років, особливо у пацієнок з дисфункцією яєчників, гормонозалежними захворюваннями яєчників, матки і патологією ШЗ. Більшість авторів підкреслюють значення комплексного підходу, який включає клінічний, цитологічний, рентгенологічний, ультразвуковий методи обстеження.

Найдоступнішим, простим і безпечним є клінічний метод. Він включає аналіз анамнестичних даних, огляд і пальпацію МЗ. Недолік цього методу очевидний: часто клінічні пухлини виявляють із запізненням, частота діагностичних помилок може становити 40-50%. У 80-90-х роках минулого століття було розроблено скринінгові програми, у яких провідну роль відводили рентгенологічній маммографії. Цей вид обстеження дає змогу розпізнати патологічні зміни в МЗ в 95-97% спостережень, у тому числі РМЗ. Проте, незважаючи на досить високу ефективність зазначеного методу, для РМЗ існують деякі обмеження. Більш точними методами рентгенологічного дослідження, які не отримали широкого розповсюдження у зв'язку з дорожнечою і високим дозовим навантаженням, є комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ). Чутливість неконтрастної МРТ у діагностиці об'ємних і вузлових утворень МЗ становить 100%. Під час порівняння результатів МРТ з даними цитологічного й гістологічного досліджень встановлено специфічність МРТ у виявленні злоякісних утворень не більше 58%. Застосування МРТ з контрастним посиленням має високу діагностичну цінність, оскільки дає змогу ідентифікувати приховані об'ємні утворення на ранніх стадіях розвитку. У загальному алгоритмі обстежень МЗ дівчаток, вагітних, жінок репродуктивного віку з розвиненою залозистою тканиною МРТ є методом вибору – радіологічно безпечним з високою чутливістю, точністю і специфічністю.

Одним з прийнятних та інформативних методів дослідження МЗ у наш час є ультразвуковий, який дає змогу виявити основні форми доброякісних захворювань МЗ. Крім того, ультразвукова маммографія – мабуть, найбезпечніший із сучасних методів обстеження вагітних, жінок, які годують груддю, дітей і підлітків, молодих жінок віком до 35 років. Його недоліки – неможливість виявлення мікрокальцинатів, які є однією з перших ознак злоякісного переродження, а також низька інформативність при надмірному розвитку жирової тканини.

Цитологічний метод дослідження для діагностики злоякісних пухлин інформативний у 93-95% випадків. Чутливість цього методу становить 97-98,7%, специфічність від 76 до 80%.

У спеціальній літературі є дані про доцільність визначення онкомаркера карциноми МЗ (СА) 15-3. Раковий антиген (СА 15-3) – третій маркер, отриманий завдяки використанню гібридних технологій. СА 15-3 є муцином глікопротеїну сироватки, високо чутливий до карциноми МЗ. Верхня межа норми у здорових невагітних жінок – 28 ОД/мл (у третьому триместрі вагітності спостерігається помірне зростання до концентрації 50 ОД/мл). СА 15-3 специфічний (95%) відносно доброякісних захворювань МЗ. Цей маркер має чутливість 20-30% при первинній

діагностиці, близько 30% – при діагностиці рецидивів і 60-90% – за наявності віддалених метастазів. Визначення СА 15-3 в основному використовують для моніторингу перебігу захворювання й підвищення ефективності терапії, яку проводять при карциномі МЗ.

Спроби оцінити функціональні зміни в МЗ було зроблено із застосуванням радіотермометрії і доплеросонографії, що дало змогу отримати зображення досліджуваного об'єкта в реальному масштабі часу й кольорове зображення кровообігу в регіонарній судинній сітці. При цьому можна одночасно отримати інформацію як про анатомічні, так і функціональні порушення в МЗ за якісними (кольорове доплерівське картування) і кількісними (імпульсно-хвильова доплерометрія) показниками кровообігу.

У середині минулого століття під час обстеження МЗ широко застосовували метод термографії – абсолютно нешкідливий, простий і доступний. Проте термографія не дає змоги деталізувати структуру залози, а при невеликих глибиних вузлах ефективність методу зводиться до нуля. Більш перспективним є метод високочастотної радіотермометрії, оскільки він дозволяє визначити зміну глибинної температури тканин і органів, є інтегральним показником рівня біоенергетичних процесів і може слугувати відносним показником їх морфофункціонального стану.

Знання складних механізмів структурно-функціонального розвитку МЗ і методів діагностики його порушень надзвичайно важливе для визначення терапевтичних підходів, оскільки до теперішнього часу не існує єдиних схем лікування мастопатії.

Терапія ФКМ традиційно має включати засоби, які нормалізують нейропсихічний статус і покращують функцію паренхіматозних органів, адаптогени, вітаміни, ферменти, неспецифічні протизапальні засоби, препарати йоду. Поширеними в останні роки стали різні гомеопатичні засоби, фітотерапія.

Безумовно, призначення перерахованих препаратів обґрунтоване і спрямоване на різні ланки процесу формування патологічних змін у тканині МЗ. Однак, урахувавши гормональну залежність тканин МЗ, патогенетичною терапією ФКМ є гормональна корекція порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Найбільш вивченими з цього погляду є комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Історія їх використання бере свій початок з 1960 року, коли було доведено, що застосування естроген-гестагенних препаратів пригнічує овуляцію у 100% жінок. Пізніше виявили лікувальні властивості КОК при гіперпластичних процесах МЗ. Правильно підібрана оральна контрацепція забезпечує постійне пригнічення стероїдогенезу, овуляції, синтезу оваріальних андрогенів. Впливу КОК на стан МЗ присвячено багато досліджень. Під час тривалого застосування низькодозованих КОК частота ФКМ знижується на 40%, що пов'язано із забезпеченням функціонального спокою основних структур МЗ. Існують діаметрально протилежні погляди щодо впливу КОК на розвиток карциноми МЗ. Згідно з даними III Європейської конференції, присвяченої раку грудей (Барселона, березень 2002 року), не виявлено зв'язку між оральними контрацептивами і РМЗ залежно від віку, расової приналежності, індексу маси тіла, а також тривалості, початку приймання КОК, терміну приймання до першої завершеної вагітності. Є дані про підвищений онкологічний ризик

у жінок віком понад 45 років, які продовжують приймати КОК.

Через неоднозначність ставлення до гормональної терапії під час вибору препарату слід урахувувати вік жінок, прояви симптомів хвороби, супутні захворювання, метаболічні порушення, особливості гормонального дисбалансу.

Сучасні оральні контрацептиви – це низькодозовані препарати з концентрацією етінілестрадіолу не більше 35 мкг. Встановлено, що гестагени третього покоління – гестоден і дезогестрел – знижують проліферативну активність пухлинних клітин МЗ, отже, вони домінують. Варто зазначити, що трифазні КОК не показані жінкам з мастопатією, оскільки не мають очевидного терапевтичного ефекту.

Незважаючи на позитивні результати застосування КОК і гестагенів, ці препарати можуть мати побічні ефекти у вигляді набряку, пірогенних реакцій, парастезій, психоемоційних порушень. Як відомо, їх використання протипоказане при значних порушеннях функцій печінки, тромбофлебитах, важких серцево-судинних захворюваннях. Як відомо, прогестерон і його аналоги не лише підтримують циклічну проліферацію основних структур МЗ, а й сприяють диференціації й апоптозу клітин гормонально залежних тканин. Результати клінічних досліджень останніх років свідчать, що застосування синтетичних прогестинів для лікування гінекологічних захворювань у жінок з ФКМ позитивно впливає на стан МЗ. У жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) унаслідок використання прямих індукторів овуляції в поєднанні з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів з метою підвищення ефективності лікування безпліддя стан МЗ покращується.

Ураховуючи роль гіперпролактинемії в патогенезі мастопатії, особливо такої, що супроводжується галактореєю, логічним є призначення напівсинтетичного алкалоїду споришу бромокриптину, який має властивості гіпоталамічного й гіпофізарного агоніста дофаміну. Показання до проведення такої терапії – кістозні форми мастопатії, які не піддаються лікуванню іншими препаратами.

Доведено сприятливий вплив антагоністів гонадотропінів і агоністів рилізінг-гормонів на всі форми гіперпластичних процесів у МЗ. Їх призначення особливо показано у разі поєднання ФКМ з міомою матки або ендометріозом. Під час їх використання знижується активність проліферативних процесів як залозистого, так і фіброзного компонентів на тлі інволюції цих структур.

Таким чином, дані літератури демонструють залежність стану МЗ від функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи як у різні періоди життя жінки, так і при різноманітних патологічних станах. Разом з тим недостатньо висвітлені особливості стану МЗ у жінок з різними формами безпліддя, яке є одним з чинників ризику розвитку РМЗ. Незважаючи на визнану роль гормонів в етіології виникнення патологічних змін у МЗ, препарати, які використовують для лікування безпліддя, вивчені недостатньо. Питання впливу таких препаратів, а саме індукторів овуляції, має дуже важливе значення, оскільки багато жінок з безпліддям мають показання до приймання цих препаратів і високий ризик виникнення захворювань МЗ.

Лікування безпліддя супроводжується використанням препаратів, які стимулюють функцію яєчників, при цьому спостерігається значне підвищення рівня ендогенних гормонів, насамперед естрогена, вплив яких на стан МЗ висвітлено недостатньо. Застосування індукторів овуляції є дуже результативним у питанні досягнення вагітності. Проте результати їх впливу на МЗ досить суперечливі. У більшості досліджень не виявлено взаємозв'язку з ризиком розвитку захворювань МЗ, не визначено ступінь ризику лікування безпліддя. Деякі автори виокремлюють групу ризику жінок з безпліддям і вказують на високий ризик розвитку раку грудей, асоційованого з пізнім віком перших пологів, їх відсутністю і спадковими чинниками. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу екзогенних гормонів на тканину МЗ, питання гормональної терапії у жінок з безпліддям залишаються предметом постійної дискусії.

Ступінь ризику РМЗ у жінок з безпліддям залежить від причини останнього, дії медикаментозних засобів, які використовують для його лікування, а також від змін гормонального статусу, що відбуваються при цьому. СПКЯ і РМЗ поряд із загальними, біологічними й біохімічними ознаками характеризуються зниженням фертильності, ожирінням центрального генезу, цукровим діабетом, підвищеною концентрацією у крові тестостерону й дегідроепіандростерону-сульфату, зміною концентрації інсуліноподібного фактора росту-1 і білка, який його зв'язує. Це слугує передумовою підвищеного ризику РМЗ при безплідді і СПКЯ, хоча ступінь ризику в окремих підгрупах таких пацієнок значно відрізняється. Більшість епідеміологічних досліджень не виявили достовірного зв'язку між застосуванням стимуляторів розвитку й активності фолікулів з метою екстрокорпорального запліднення й захворюваністю на рак, хоча стимуляція овуляції й супутнє підвищення концентрації естрогена в крові, особливо тривале, в окремих випадках можуть слугувати слабкими стимуляторами канцерогенезу. Зв'язок між введенням прогестинів і ризиком виникнення раку до кінця не з'ясований. Кломіфен посилює продукцію ендогенного естрогена через посилення секреції ЛГ і ФСГ, проте в матці, піхві і, можливо, МЗ діє як антиестроген. Схожу дію має тамоксифен, який ще сильніше інгібує проліферацію клітин у МЗ. Введення хоріонічного гонадотропіну молодим жінкам, які не народжували, особливо протягом тривалого періоду, знижує ризик захворювання на рак такою самою мірою, як вагітність, що закінчується нормальними пологамі, а агоністи й антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів пригнічують ріст ракових епітеліальних клітин МЗ.

Отже, проведений аналіз вказує на єдиний генез при гіперпластичних процесах в органах-мішенях і жіночих статевих органах, а також доводить, що безпліддя – один з чинників ризику розвитку дисгормональних захворювань МЗ.

Тісний взаємозв'язок патологічних змін в органах репродуктивної системи з патологією МЗ диктує необхідність розробки єдиної динамічної системи лікувально-діагностичних заходів цих станів. Вивчення зазначеної проблеми становить безсумнівний інтерес не тільки для наукового загалу, а й для практичної багатогалузевої медицини.