

DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-11
УДК 618.173-036.3:618.14:618.19

Сучасний стан проблеми поєднаної патології матки і грудних залоз у жінок перименопаузального віку

О.Ю. Крук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

До найбільш поширених патологічних процесів у гінекологічній практиці у жінок перименопаузального періоду належать поєднана патологія матки і грудних залоз. Незважаючи на тривалу історію вивчення, ця проблема залишається в центрі уваги вітчизняних і закордонних дослідників через високий ризик злоякісного переродження.

Особливої уваги варті питання якісної своєчасної діагностики і розробки тактики ведення хворих із поєднаною патологією в перименопаузі, оскільки саме в цей період життя жінки у клініцистів виникають найбільші труднощі при виборі реального лікувального впливу.

Ключові слова: перименопаузальний період, міома матки, дисгормональні захворювання грудних залоз, мастопатія, естрогени, гестагени, фітотерапія, менопаузальна гормонотерапія.

На сьогодні світова жіноча популяція не тільки невпинно зростає, але й прогресивно старішає [1]. За даними ВООЗ, станом на 2017 рік, 47% жіночого населення всього світу перебувало у віці старше 45 років, а за прогнозами науковців, кількість жінок віком 55 років і старше до 2025 року наблизиться до мільярда [2]. Держкомстат України повідомляє, що на початку 2017 року в країні проживало 6 137 345 жінок віком понад 50 років [3], які, маючи величезний життєвий і професійний досвід та великий творчий потенціал, є оплотом сім'ї і суспільства, зберігають традиції та духовні цінності. Тому підтримка оптимального рівня здоров'я, подовження працездатності і покращення якості життя жінок перименопаузального віку є надзвичайно актуальною та соціально значущою проблемою [4].

Вікові гормональні зміни в організмі жінки – процес фізіологічний, протягом якого домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функцій внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функціонування яєчників [5]. Аналіз сучасної світової демографічної ситуації свідчить, що 90% жінок третину свого життя проводять у менопаузальному періоді [6-9]. Середній вік природної менопаузи в розвинених країнах становить 51,5 років, а в Україні – 48,7 [10]. На жаль, з кожним роком зростає кількість жінок, в яких порушується процес гормональної перебудови, спостерігається патологічний стан – клімактеричний синдром (КС).

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

За літературними даними, існує велика кількість визначень як фізіологічного, так і патологічного перебігу клімактерію. Поняття «клімакс», «клімактеричний період» у минулому широко використовувались і загалом визначали перехідний вік жінки [5].

Сьогодні за результатами 10-річних когортних досліджень клініко-гормональних етапів старіння репродуктивної системи STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) виділяють 4 періоди клімактерію:

- період менопаузального переходу,
- менопауза,
- перименопауза,
- постменопауза [10].

Оскільки менструація є яскравим зовнішнім клінічним відображенням стану репродуктивної функції, а менопауза характеризує її відсутність, вочевидь, зручними у практичному використанні слід вважати терміни «пременопаузальний» (від 45 років до настання менопаузи) і «перименопаузальний» (менопаузальний перехід та 12 міс після останньої самостійної менструації) періоди, а патологічний перебіг перименопаузи – синонімом клімактеричного синдрому.

Якщо фізіологічний перебіг перименопаузального періоду генетично запрограмований і означає припинення репродуктивної функції з віковими змінами в усіх органах і системах жіночого організму, то патологічний його перебіг може бути зумовлений різними причинами, серед яких виділяють: соціально-економічні, побутові, сімейні труднощі; нейропсихічні стресові ситуації; генітальну патологію; екстрагенітальні захворювання; обмінні порушення; поєднання декількох факторів [4, 6, 11].

Важливу роль у розвитку патологічного КС відіграють спадкові, стресові та фактори зовнішнього середовища [5, 6]. На вік настання менопаузи впливають:

- куріння,
- голодування,
- стрес,
- застосування комбінованих оральних контрацептивів і деяких лікарських препаратів.

Так, у тих жінок, що курять, менопауза настає на 1–2 роки раніше, оскільки доведено пригнічувальну дію токсичних речовин тютюнового диму на фолікулярний апарат яєчників [9, 12]. Різке зниження маси тіла або тяжкі стресові ситуації, ендокринні і деякі соматичні захворювання, оперативні втручання та/або травми можуть привести до більш раннього припинення менструацій. З іншого боку, в жінок, що приймали естроген-гестагенні препарати з метою контрацепції, менопауза може статися значно пізніше [8, 9, 11, 13].

При фізіологічному перебігу пременопаузального періоду відбувається поступове зменшення гормональної функції яєчників, яка клінічно характеризується настанням менопаузи. Патологічний перебіг КС відрізняється від фізіологічного тим, що ще в пременопаузі в статевих органах виявляються ознаки гіперестрогенії, які спостерігаються протягом довгого часу [11, 14]. Слизові оболонки піхви і шийки матки тривало зберігають рожевий колір, спостерігається виражена складчастість слизової оболонки зі збереженою секреторною активністю залозистих клітин. Розміри матки не зменшуються, а іноді навіть збільшуються, вона щільна, може бути округлої форми. У частини хворих збільшуються грудні залози. При цьому варіанті зазвичай виникають маткові кровотечі, виявляються міома матки й інші пухлини статевих органів [15, 16].

Вікові зміни, які набувають патологічного стану певних органів і систем, а також існуючі екстрагенітальні захворювання супроводжуються так само поліморф-

ною симптоматикою. Таким чином, оцінюючи причини КС, можна стверджувати, що це мультифакторне захворювання, в розвитку якого відіграють роль соматичні захворювання, спадкоємні фактори, стан навколишнього середовища, стресові та соціальні фактори [4]. Серед жінок перименопаузального віку КС спостерігається у 20–14% випадків, причому частіше і з важчим перебігом – у мешканок великих міст (30–45%) порівняно з жінками сільської місцевості (20–25%), що, вочевидь, пов'язано з більш високим темпом життя городянок, більшим стресовим навантаженням, а також несприятливими екологічними факторами [7].

Таким чином, у клімактеричний період виникає низка процесів, які, суттєво будучи «фізіологічними», призводять до порушення обмінів і розвитку патології з боку серцево-судинної, дихальної, кісткової, сечовидільної та інших систем організму. Ці процеси проходять на фоні прогресуючого дефіциту естрогену, хоча вони не є єдиною причиною змін, що відбуваються [12].

Різноманітна клінічна симптоматика патологічного клімактерію зумовлена наявністю естрогенчутливих рецепторів у різних органах і тканинах [6]. Встановлено існування двох типів естрогенчутливих рецепторів – альфа і бета. В яєчниках, матці, грудних залозах, кістковій тканині присутні як альфа-, так і бета-естрогенові рецептори. Тільки бета-естрогенові рецептори містяться в корі головного мозку, супраоптичних і паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, легенях, кишечнику, сечовому міхурі, жировій тканині. Тільки альфа-естрогенові рецептори знаходяться в гіпофізі, печінці, нирках. Ці типи естрогенових рецепторів відрізняються за ступенем сприйняття біологічно активних речовин (гормонів). При цьому можлива вибіркова дія тільки на один з типів естрогенових рецепторів із модуляцією ефектів у відповідних органах-мішенях [17].

Згідно із сучасними уявленнями, в жінок у перименопаузальному періоді відбуваються істотні зміни гомеостазу:

- знижується імунний захист,
- підвищується неінфекційна захворюваність,
- підвищується частота аутоімунних хвороб,
- втрачається основа кісткової тканини і розвивається остеопороз,
- починаються дегенеративні зміни в серцево-судинній системі [4, 11, 12].

Усе це зумовлено зміною будови і функції гіпоталамуса. Старіння гіпоталамуса призводить до підвищення його порогу чутливості до естрогенів, внаслідок чого порушуються механізми негативного зворотного зв'язку і збільшується виділення гонадотропінів. Тому в перименопаузальному періоді процес загибелі ооцитів і атрезії премордіальних фолікулів прискорюється. Через порушення механізму позитивного зворотного зв'язку не відбувається овуляторного викиду ЛГ і ФСГ і, як наслідок, порушується процес овуляції. За відсутності жовтого тіла синтез менопаузального прогестерону різко знижується і виникає прогестерондефіцитний стан – одна з причин клімактеричних розладів [6, 17].

На сьогодні у всьому світі відзначається невпинний зріст захворювань жіночої сфери, які умовно можна поділити на дисгормональні, запальні і пухлинні. Серед дисгормональних захворювань у перименопаузальному віці часті поєднані патології. Дані різних досліджень свідчать про те, що внаслідок дефіциту прогестерону відбувається морфофункціональна перебудова і матки, і грудних залоз [4, 12, 15, 18]. Якщо в матці ці процеси супроводжуються гіперплазією ендометрія, то в грудних залозах – набряком і гіпертрофією внутрішньочасточкової сполучної тканини, а надлишкова проліферація епітелію протоки, яка призводить до їх обструкції, при

збереженій секретції в альвеолах призводить до збільшення і розвитку кістозних порожнин [12, 18].

Іншим важливим патогенетичним ланцюгом, що впливає на розвиток доброякісної проліферації міометрія і залозистого епітелію грудних залоз, є зміна концентрації пролактину, який бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємодій, хоча його роль у розвитку доброякісної дифузної проліферації дотепер до кінця не вивчена [19]. З одного боку, збільшення вмісту пролактину в сироватці крові є маркером центральних гіпоталамо-гіпофізарних порушень у системі регуляції репродуктивної функції, але з іншого, його надлишок має прямий стимулюючий ефект на проліферативні процеси в периферичних органах-мішенях. Важливими є дані про те, що клітини міоми матки секретують пролактин [15, 17].

Донині немає єдиної моделі патогенетичної терапії, яка б дозволила надати рекомендації практикуючому лікарю щодо вибору раціональних медикаментозних комплексів, а також адекватності тривалості терапії. Безсумнівно, лікування повинно бути комплексним, довготривалим, враховувати гормональні, метаболічні особливості пацієнток, її вік і супутню патологію [20].

Поєднана доброякісна патологія матки, з точки зору морфологічних досліджень, – це збірне поняття, але є зручним для практикуючого лікаря, що стикається з такими захворюваннями, як гіперпластичний процес ендометрія, міома матки, анедоміоз, поліпи ендометрія [21]. Водночас схожість причин і механізмів їхнього розвитку, той факт, що ці стани (гіперплазії) є проявом загального патологічного процесу і розвиваються анатомічно в одному органі, дозволяє виділити їх в загальну групу поєднаної доброякісної патології матки. Насамперед, ця група об'єднує патологічні стани ендометрія: міома матки і гіперпластичний процес ендометрія; міома і аденоміоз; міома матки, гіперплазія ендометрія і аденоміоз. Ендометріоз також належить до поєднаної патології матки, позаяк складається з активного ендометрійподібного епітелію і ділянок ендометріюїдних гетеротопій, оточених гіпертрофованим міометрієм [21].

Міома матки, разом із запальними захворюваннями та ендометріозом, є однією з найчастіших хвороб жіночої статевий системи й у структурі гінекологічної захворюваності становить 18–22% [21, 22]. Питома вага жінок старшого віку з міомою матки в гінекологічних стаціонарах – 41–76%, з яких 60–70% потребують оперативного лікування [23, 24]. Привертає увагу той факт, що частота спадкової обтяженості міомою матки становить 14,4–51,6% (тип успадкування має полігенно мультифакторне походження). Констатовано, що ризик можливого виявлення пухлини у найближчих родичів майже у 2 рази перевищує частоту міом матки в жіночій популяції [25]. Відзначено, що найбільша частота міом матки спостерігалась у жінок перименопаузального віку [4, 10, 12, 17].

Останніми роками в розвинених країнах спостерігається поступове і невпинне зростання (у 2,5 разу) гіперпластичного процесу в ендометрії при міомі матки, поєднання цієї патології досягає 70–87% [23, 24]. Одночасний розвиток міоми і гіперплазії ендометрія спостерігається в 47,6–62,5% жінок у популяції, а поєднання атипової гіперплазії ендометрія з міомою в перименопаузі зростає до 11% [26].

Значною також є частота внутрішнього ендометріозу в перименопаузальному періоді, яка, за даними авторів, дорівнює 11,3% [21, 27, 28]. Великий інтерес приділено поєднанню міоми матки з аденоміозом. Їхній одночасний розвиток спостерігається у 80–85% [29–31]. Серед кількості жінок, прооперованих із приводу міоми матки, поєднання її з аденоміозом виявлено в 46–85% [32], а поєднання внутрішнього

ендометріозу і гіперпластичних процесів ендометрія спостерігалось у 16,2–25% обстежуваних [28]. За результатами скринінгового обстеження (УЗД, гістероскопія), пацієнток у перименопаузі патологія ендо- і міометрія виявлена в 46,9% [31].

Вивчаючи механізми розвитку міоми матки, багато дослідників наголошують на існуванні патогенетичного зв'язку її поєднання із внутрішнім ендометріозом, доброякісними і злоякісними пухлинами матки, яєчників і грудних залоз. Загальне утягування і єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова розвитку доброякісних гіперпластичних і ризику злоякісних процесів [16, 23].

Найбільш поширені з поєднаних патологій – захворювання матки і грудних залоз, особливо у жінок старшого репродуктивного і перименопаузального віку. Так, дисгормональні захворювання грудних залоз (ДЗГЗ) виявляють у 30–70% жінок цієї вікової категорії, а при одночасній наявності гінекологічних хвороб частота ДЗГЗ збільшується до 98% [12, 15, 20, 23].

Ізольованих захворювань грудних залоз взагалі не існує: їх діагностують у 76–80,8% гінекологічних хворих, і навпаки – гінекологічна захворюваність у цього контингенту становить 115%, тобто на кожну жінку зі захворюваннями грудних залоз припадає більше одного гінекологічного діагнозу [15, 17].

До дисгормональних дисплазій грудної залози належать її дифузна та локальна (вузлова) форми. До дифузної форми можна зарахувати всі види так званих мастопатій, а до вузлової – доброякісні пухлини. Розподіл дисгормональних дисплазій на дифузну та вузлову має практичне значення: хворих із дифузними формами лікують консервативно, а з вузовими – оперативно [33, 34].

Розрізняють дві основні форми мастопатії: непроліферативну і проліферативну. При непроліферативній формі основні зміни відбуваються у зв'язувальному апараті і сполучнотканинному каркасі грудної залози. Проліферативний процес характеризується збільшенням маси залозистої тканини, на фоні якої з'являються ділянки аденозу, розширюються і розгалужуються протоки грудної залози [5, 34, 35].

При мастопатії спостерігаються дифузні зміни структури однієї чи обох грудних залоз. Тканини залози набувають тяжистості, зернистості, втрачають гомогенність. Патологоанатомічним змістом мастопатії є проліферація епітеліальної залозистої тканини з утворенням кіст, аденом; розростання сполучної тканини, внаслідок якого формуються фіброми чи ділянки дифузного фіброзу. Іноді проліферація епітеліальної тканини призводить до утворення внутрішньопротокових папілом. Залежно від переважання тих чи інших процесів мастопатії називають аденоматозними, фіброзними, кістозними, кістофіброзними, аденокістозними тощо [15, 17].

Вузлові форми дисгормональних дисплазій – це доброякісні пухлини (аденоми, фіброми, фіброаденоми, кісти), які розвиваються або в здоровій, гомогенній, тканині грудної залози, або утворюються на фоні зернистої чи тяжистої дифузної мастопатії. Така пухлина є щільним вузлом, а кіста має еластичну консистенцію. Відмінною ознакою всіх доброякісних пухлин є різка межа з навкружним тканиною, рухливість щодо суміжних тканин. Це виявляється при пальпації, під час ультразвукового дослідження, на рентгенограмі грудної залози (мамографія). Вирішальне значення для вибору методу лікування має диференційна діагностика, під час якої визначають доброякісне чи злоякісне походження пухлинного вузла [33, 35].

Доброякісна мастопатія характеризується порушенням диференціювання епітелію, його атипізмом, порушенням гістоструктури, але без інвазії базальної мембрани і з можливістю зворотного розвитку. Насамперед, її виникнення пов'язане з

порушенням балансу естрогенів. Дослідженнями стану грудних залоз у жінок з явищами гіпер- і гіпоестрогенії доведено значне переважання дифузних і вогнищевих змін при гіперестрогенії. При гіпоестрогенних станах мастопатії, кісти грудних залоз діагностуються у 5% випадків, гіперплазії – в 7,5%, гіпоплазії – в 45% [19, 36].

Багаторічними дослідженнями щодо захворюваності на ДЗГЗ доведено, що дифузні форми становлять 77,9% від загальної кількості жінок із патологією грудних залоз, вузлові – 8%, кісти – 5,6%, фіброаденоми – 3,7%, новоутворення – 4,4% [37]. Діагностика базувалась на огляді, пальпації, мамографії, ультразвуковому обстеженні, пункції вузлових утворень і цитологічному дослідженні пунктата. Завданням акушера-гінеколога є своєчасне виявлення ранніх проявів патології, поглиблене обстеження, взаємодія із суміжними спеціалістами, що зможе забезпечити своєчасне лікування [36].

Аналізуючи фактори ризику розвитку ДЗГЗ у жінок із гінекологічними захворюваннями, було встановлено, що до груп ризику з цією патологією, насамперед, належать жінки, в яких анамнезі: раннє менархе, альгодисменорея, зниження частоти народжуваності, переривання першої вагітності, виконання понад трьох медичних абортів, відсутність післяпологової лактації або довготривале годування дитини грудьми (більше року), наявність екстрагенітальних захворювань – хвороб органів травлення, кровообігу, ендокринної і кістково-м'язової систем, сполучної тканини, органів дихання і сечовидільної системи [38, 39].

При доброякісних гіперпластичних процесах ендো- та міометрія в 74,4% випадків виявляються дисгормональні гіперплазії грудних залоз зі схильністю до розвитку проліферативних форм і вузлових утворень (злоякісних і доброякісних), формування яких відбувається на тлі абсолютної і відносної гіперестрогенії. При цьому 33,2% змін характеризується гіперплазією залозистого компонента за типом аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії, які можна розглядати як типові для цієї генітальної патології [40].

У пацієнок із синдромом полікістозних яєчників на тлі олігоаменореї, стійкої ановуляції, підвищеного індексу ЛГ/ФСГ, низькою або нормальною секрецією естрогенів, низькою секрецією прогестерону в структурі патологічних змін грудних залоз переважають інволютивні (82,1%). У 43% випадків вони поєднуються з помірною мастопатією. Наявність у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників гіперпластичних процесів матки супроводжується формуванням в грудних залозах (53%) аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії [39].

У грудних залозах хворих на гіперандрогенію в 85% випадків діагностуються дисгормональні гіперплазії, які розвиваються з переважанням фіброзного компонента (55%), аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії (30%) [40].

Як вже наголошувалось, у патогенезі розвитку патології грудних залоз особливе місце займає пролактин. Цей гормон не тільки безпосередньо впливає на розвиток проліферативних процесів у грудних залозах, а й збільшує в них кількість рецепторів до естрогенів, підвищує їхню чутливість до найбільш активної фракції естрогенів – естрадіолу, що, так само, може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози [15, 19, 38].

Тиреоїдні гормони щитоподібної залози діють на грудну залозу безпосередньо або через дію на рецептори до інших гормонів, зокрема до пролактину. Вважається, що зниження функції щитовидної залози підвищує ризик розвитку мастопатії більш ніж у 3 рази (30–35% хворих ДЗГЗ відрізняються порушеннями тиреоїдного статусу) [38].

Печінка виступає як регулятор різних процесів, пов'язаних з метаболізмом гормонів: синтезу холестерину, гормонозв'язуючих білків крові, механізму інактивації естрогенів (виведення з жовчу у вигляді ефірів зі сірчаною і глюкуроною кислотою).

тами). У 50–70% жінок із мастопатією виявляються захворювання гепатобіліарної системи і травного тракту [16].

Отже, результати наукових досліджень свідчать про те, що патогенез проліферативних дисплазій в органах репродуктивної системи жінок перименопаузального віку безпосередньо пов'язаний із гормональним дисбалансом: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений рівень пролактину. Наслідком цього є морфофункціональна перебудова залозистого і стромального компонентів як в грудній залозі, так і в матці [23, 36, 40].

У щоденній гінекологічній практиці поєднана патологія матки і грудних залоз спостерігається доволі часто. Багатьма сучасними дослідженнями виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок патології грудних залоз із такими гінекологічними захворюваннями, як міома матки (85%), аденоміоз (67%), гіперплазія ендометрія (82%) [33, 39, 41]. Результати деяких досліджень свідчать про значне збільшення частоти цієї патології саме в жінок перименопаузального періоду [42].

Складність ведення таких хворих зумовлена наявністю багаточисленних скарг, особливостями діагностики і необхідністю застосування інвазивних процедур для розпізнання аденоміозу, підслизової міоми матки і патології ендометрія, особливо на ранніх етапах їх розвитку, схильністю до одночасного виникнення вказаних патологічних станів ендометрія, а також ступенем вираження супутніх екстрагенітальних захворювань, які не дозволяють у достатньому об'ємі використовувати більшість гормональних і антигормональних препаратів [17, 18, 23].

Пацієнтки перименопаузального віку потребують комплексного обстеження лікарями низки спеціальностей. У деяких жінок багато захворювань виявляються вперше тільки в клімактеричному періоді і, сполучаючись із клімактеричним синдромом, сприяють більш важкому, тривалому, а іноді й атиповому перебігу захворювання. Гінекологічне обстеження включає: гінекологічний огляд, цитологічне дослідження на атипові клітини, кольпоскопію, дослідження виділень із піхви [10]. Хворі мають потребу в спеціальному обстеженні для уточнення гормональної активності яєчників, визначення рівня естрогенних впливів і виявлення зв'язку між появою патологічних симптомів і клімактеричних змін менструальної функції [10, 15].

Єдність патогенезу процесів в органах-мішенях (матка і грудні залози), зумовлює пошук терапевтичних методів, які впливають на механізми, що запускають розвиток патологічного процесу. Тому лікування і профілактика поєднаної патології матки і грудних залоз повинні бути комплексними, включати немедикаментозну, медикаментозну негормональну і гормональну терапію [17]. Крім того, зважаючи на особливості патогенезу і клінічної симптоматики, підхід до лікування пацієнток повинний бути індивідуальним, після визначення клінічної форми, тяжкості перебігу і тривалості захворювання з урахуванням віку хворої, фази клімактеричного періоду та наявності екстрагенітальних захворювань [10, 17].

При консервативному лікуванні поєднаних патологій статевих органів і грудних залоз у жінок перименопаузального віку, що ґрунтується на розумінні етіопатогенезу захворювання, в основі якого – гормональний дисбаланс, слід визначити стан гормонально активних та гормонально залежних органів. По-перше, треба дослідити статеві органи. Якщо виявлено патологію яєчників чи матки, то лікувальну програму спрямовують на корекцію генітального апарату. Лікування дисгормональних захворювань грудних залоз проводять з урахуванням співвідношення між естрогенами та прогестинами, адже при збільшенні кількості естрогенів переважають проліферативні процеси в епітеліальній залозистій тканині, які зумовлюють розвиток

аденом і кіст, а домінування прогестинів стимулює розростання сполучної тканини, призводить до розвитку фіброзу.

Відомо про залежність між функціональною активністю щитоподібної залози й естрогенотворювальною функцією яєчників, яка пригнічується при гіпертиреозі. Гормони щитоподібної залози зменшують також активність кори надниркових залоз [16]. Тому виявлення патології щитоподібної залози також визначає програму лікування. Об'єктом лікування хворих на фіброзну мастопатію на фоні гіпертиреозу має бути щитоподібна залоза. Важливого значення також набуває функціональний стан печінки, який у багатьох пацієнтів є порушеним [6, 11, 18].

На думку низки авторів, для попередження розвитку потенційних ускладнень клімактерія і в якості основи для проведення коригувального лікування, жінкам перименопаузального віку рекомендується раціональний гігієнічний режим, регулювання дієтичного режиму, включення в харчовий раціон овочів, фруктів і вітамінних препаратів для поповнення природного дефіциту вітамінів, показані бальнеологічні та фізичні методи [36, 40, 41].

Важливе значення має психопрофілактична підготовка кожної жінки до перехідного періоду, з обліком медичних і соціально-психологічних аспектів. Це може сприяти полегшеному перебігу патологічної симптоматики або навіть попередити їхній розвиток. Пацієнтка повинна бути адекватно поінформована про ті вікові зміни, що відбуваються в організмі при згасанні репродуктивної функції, а також можливостях попередження різних патологічних станів, що супроводжують ці процеси [10, 42].

За літературними даними, заснованими на клінічних дослідженнях, доведено ефективність застосування рослинних і гомеопатичних препаратів у терапії мастопатії, що особливо важливо при лікуванні хворих із міомою матки [15, 17]. У різних варіантах клінічного перебігу деяких нозологій ефективність фіто- і гомеопатичних препаратів може досягати 40–87% [15, 36].

Висока біологічна активність рослинних лікувальних засобів, що застосовуються для корекції розладів репродуктивної функції, відома давно, однак вивчення механізмів їх впливу на організм людини до кінця не завершено. Серед найбільш вивчених лікарських засобів у терапії поєднаних патологій жіночої сфери часто використовують *Vitex agnus castus* (вітекс священний), який має допамінергічну дію і знижує патологічний рівень пролактину. Консервативна терапія протягом 3 міс призводить до зниження гіперехогенності залозистого компонента (зменшення набряку тканин), скорочення кількості розширених проток, зменшення нерівності їх контурів і кишеньковоподібних розширень в них, а також кількості мілких кіст. Такі ефекти спостерігалися у 81,9% пацієнток при фітотерапії та у 76,1% при гормональній терапії [15, 17, 38].

Сьогодні на особливу увагу заслуговують комплексні гомеопатичні препарати, що діють на естрогенні рецептори, мають естроген-рецептормодульну і, навіть, онкопротекторну дію (клімактоплан, клімадінон, ременс та ін.) [36, 42]. Доцільність комплексного підходу до ведення контингенту з поєднаною патологією матки і грудних залоз підтверджена частотою рецидивів вузлових форм ДЗГЗ: за відсутності консервативного лікування їх число майже у два рази перевищувало цей показник у пацієнток, які отримували комплексне лікування.

Медикаментозна негормональна терапія включає засоби як не діючі, так і діючі на естрогенні рецептори [16]. До медикаментозних засобів, що не діють на естрогенні рецептори, належать модулятори функції центральної і вегетативної нервових систем (психолептики, психоаналептики, центральні симпатолітики, холінолітики, антигістамінні препарати, вітаміни групи В тощо); засоби, що підвищують неспе-

цифрну резистентність організму (вітаміни, мікроелементи, ензимні препарати, адаптогени з антиоксидантним ефектом). Для відновлення метаболічних процесів в організмі рекомендовано також застосовувати препарати, що поліпшують функцію печінки, справляють жовчогінну дію [11, 16, 42].

Отже, адекватно підібране комплексне консервативне лікування дозволяє покращити якість життя 43,4% пацієнток із поєднаними захворюваннями грудних залоз і статевих органів, зменшити прогресування і рецидив ДЗГЗ у хворих на міому матки з 36,7 до 15,9% [17]. Таке лікування сприяє усуненню гормонального дисбалансу, звуженню проток у грудних залозі, зниженню активності проліферативних процесів, зменшенню утворення сполучнотканинного компонента в ній і повільнення росту міоми матки.

Гормональне лікування рекомендується проводити тільки за відсутності повного ефекту від комплексної негормональної терапії [10]. Метою менопаузальної гормонотерапії (МГТ) є компенсація гормональних змін, що відбуваються в організмі жінки в цьому віці. Індивідуальний вибір методу гормонального впливу ґрунтується на сукупності симптомів клімактеричного синдрому до моменту початку лікувального впливу [10].

Залежно від клінічних проявів клімактеричного синдрому і наявності поєднаної патології можуть бути використані: естрогени, гестагени, комбіновані естроген-гестагенні препарати, сполучення естрогенів з андрогенами, сполучення естрогенів з антиандрогенами [10, 12].

Препарати естрогенів випускають у різних лікарських формах, найчастіше для перорального, трансдермального або інтравагінального застосування. Жінкам зі збереженою маткою естрогени призначають за схемою комбінованої, або «врівноважувальної» терапії, коли естроген використовують у комбінації з прогестагеном. Даний метод застосовують з метою запобігання розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Комбіновану терапію можна проводити циклами, впродовж яких окремі компоненти схеми приймають у певні дні місяця або безперервно, коли обидва гормони приймаються щоденно [12, 20, 42].

Синтетичним аналогом природного прогестерону, який добре зарекомендував себе при лікуванні клімактеричних розладів, є дидрогестерон, який не лише впливає на концентрацію тригліцеридів, але й знижує рівень загального холестерину у середньому на 7% за рік, ліпопротеїнів низької щільності – на 15% і підвищує вміст ліпопротеїнів високої щільності на 12% за рік [12], тобто має виражений кардіопротекторний ефект. Використання дидрогестерону у складі комбінованих естроген-гестагенних препаратів, за результатами порівняльного аналізу з медичною базою даних UK General Practice Research Database, впродовж від декількох місяців до декількох років не підвищувало ризик серцево-судинних захворювань порівняно з відсутністю МГТ [12].

Жінки після міомектомії можуть приймати естроген без прогестагену (схема без врівноваження ефектів). Дози залежать від конкретного складу препарату, але в сучасних рекомендаціях пропонують застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом максимального короткого часу, необхідного для зменшення вираженості симптомів і підтримання якості життя у багатьох жінок [42].

На практиці використовуються два класи прогестагенів: прогестерон і його похідні, а також синтетичні прогестагени (прогестини) – похідні 19-нортестостерону. При виборі гормональних препаратів для лікування поєднаної патології у жінок перименопаузального віку важливо враховувати можливість появи небажаних побічних впливів. Слід пам'ятати, що, крім очікуваної дії на ендометрій, прогестагени можуть різнитися за своїми можливими несприятливими ефектами на метаболізм або

асоційованим ризиком раку грудної залози за умов поєднання з терапією естрогенами впродовж тривалого часу.

Абсолютними протипоказаннями до застосування естрогенів є важкі захворювання печінки, ензимопатії, тромбоемболічні захворювання, порушення мозкового кровообігу, вказівки в анамнезі на рак матки, грудних залоз і рак екстрагенітальної локалізації [10, 40, 42].

Вітчизняними і закордонними дослідженнями було доведено значні переваги і високу ефективність трансдермального введення естрогенів при лікуванні поєднаної патології матки і молочних залоз у перименопаузальному періоді [43, 44, 45]. При трансдермальному застосуванні, відповідно до результатів отриманих гормонogram, спостерігається повільне зростання естрогенів у крові жінок [45]. Це можна пояснити фармакодинамікою препарату: більша частина естрадіолу через шкіру потрапляє до системного кровообігу безпосередньо, деяка кількість затримується в підшкірно-жировій клітковині і вивільняється в системний кровоток поступово. Така властивість трансдермальних препаратів дозволяє без різких коливань коректувати рівень естрогенів. Оптимістичним є той факт, що при зовнішньому застосуванні естрадіол не піддається дії «першого проходження», що забезпечує більш високу його концентрацію в плазмі крові порівняно з пероральними формами [44].

Аналізуючи біохімічні показники, насамперед коагулограми, до та під час лікування, можна зробити висновок, що трансдермальний шлях введення естрадіолу має менший вплив на гемостаз, тобто шлях надходження гормону через шкіру безпечніший, ніж оральний. При трансдермальному використанні естрогенів тривалістю 12 міс, за результатами УЗД, не було виявлено впливу на збільшення діаметру ендометрія та змін в ехографічній картині грудних залоз [45].

Незважаючи на успіхи в розробці терапевтичних програм для лікування поєднаної патології матки і грудних залоз у жінок у перименопаузі, існує ще багато питань щодо застосування МГТ, шляхів введення гормонів, термінів їх використання та ін. Це вимагає проведення коректних наукових досліджень щодо розробки алгоритму діагностики і об'єктивної корекції гормональних і дисбіотичних процесів в організмі з об'єктивною оцінкою як тяжкості клімактеричних розладів, так і лікувальних рекомендацій з урахуванням оцінки співвідношення «ризик-користь» для покращення якості життя жінок цього віку.

Современное состояние проблемы сочетанной патологии матки и грудных желез у женщин перименопаузального возраста

О.Ю. Крук

К числу наиболее распространенных патологических процессов в гинекологической практике у женщин перименопаузального периода относятся сочетанная патология матки и грудных желез. Несмотря на длительную историю изучения, эта проблема продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей из-за высокого риска злокачественного перерождения.

Особого внимания заслуживают вопросы своевременной качественной диагностики и разработки тактики ведения больных с сочетанной патологией в перименопаузе, поскольку именно в этот период жизни женщины у клиницистов возникают наибольшие трудности при выборе реального лечебного воздействия.

Ключевые слова: перименопаузальный период, миома матки, дисгормональные заболевания грудных желез, мастопатия, эстрогены, гестагены, фитотерапия, менопаузальная гормонотерапия.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Modern state of problem of the combined pathology of uterus and mammary glands at women of perimenopause age

O.Yu. Kruk

Among the most common pathological processes in gynecological practice in women of the perimenopausal period are the combined pathology of the uterus and mammary glands. Despite the long history of the study, this problem continues to be the focus of attention of domestic and foreign researchers because of the high risk of malignant degeneration.

Particular attention deserves attention to timely quality diagnostics and the development of tactics for the management of patients with combined pathology in perimenopause, since it is during this period of life that women clinicians have the greatest difficulty in choosing the real therapeutic effect.

Key words: *perimenopausal period, uterine myoma, dyshormonal breast diseases, mastopathy, estrogens, progestogens, phytotherapy, menopausal hormone therapy.*

Відомості про автора

Крук Ольга Юріївна – Кафедра онкології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, майдан Воли, 1.

Сведения об авторе

Крук Ольга Юрьевна – Кафедра онкологии Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1.

Information about the author

Kruk Olga Yu. – Department of Oncology, Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, 46001, Ternopil, Maidan Voli 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hammad AE. Women and health security. *Wld Hlth Statist. Quart.* 2016;49(2):74-7.
2. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development; 2017. 88 p.
3. Distribution of the permanent population of Ukraine by gender and age (as of January 1, 2017). Statistical Collection. State Statistics Service of Ukraine. Kiev: Publisher August Trade, 2017. 345 p.
4. Tatarchuk TF, Efimenko OA, Islamova AO. Menopause: a new look at the old problem. *Reproductive endocrinology.* 2013;1(9):7-12.
5. Radzinsky BE [editor]. Reproductive health: Textbook. allowance. Moscow: RUDN, 2011. 727 p.
6. Wolff M. von, Petra Stuthe. Gynecological endocrinology and reproductive medicine / transl. from german under total ed. prof. EH Andreeva. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 512 p.
7. Lole di Francesc Menopause State of the art. 2011. 540 p.
8. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013;16:316-37.
9. Gold EB, Crawford SL, Avis NE et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178:70-83.
10. Tobi de Villers, Tatarchuk TF. National consensus management of patients in the Climacteria. *Woman's health.* 2016;4(110):17-27.
11. Saveliyeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Manukhin IB, Radzinsky BE [editors]. Gynecology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1008 p.
12. Kirilyuk ML. Menopause: modern ideas about the safety and effectiveness of treatment. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2014;2(47):63-75.
13. Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception.* 2017;76(6):418-24.
14. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MFR et al. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(3):746-54.

15. Radzinsky BE [editor]. Breast medicine and gynecological diseases. Ed. 2nd, pererabot. and add. Moscow: StatusPraesens, 2017. 345 p.
16. Zaporozhan VM [interd. editor] et al. Obstetrics and gynecology: in 4 t.: national textbook. Kiev: VSV Medicine, 2013. 1032 p.
17. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Maslennikova MN, Pavlova EA, Kardanova W. Possibilities of treatment of a combination of uterine fibroids and benign dysplasias of the breast. *Reproductive endocrinology*. 2017;4(36):86-9.
18. Podzolkova NM, Fadeev IE, Poletova TN, Sumyatina LV. Diseases of the breast in gynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 80 p.
19. Filippov OS. Benign breast diseases. Moscow: MEDPress-Inform. 2008. 112 p.
20. Clinical recommendations of the Russian Society of oncomammologists for the prevention of breast cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign diseases of the breast. *Tumors of the female reproductive system*. 2016;3(12):43-52.
21. Sagindykova RR. Pathogenetic rationale for the surgical method of treatment of endometrial hyperplasia in women of perimenopausal age [dissertation]. Moscow, 2015. 114 p.
22. Adamyan LV [editor]. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation: clinical guidelines for the management of patients (project). Moscow, 2015. 100 p.
23. Tatarchuk TF, Kalugina LV. On the issue of prevention and treatment of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women. *Woman's health*. 2013;7:51-7.
24. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2013;34(1):1-11.
25. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013;78(1):7-15.
26. Senchuk YA, Pokrovenko OB. Modern approaches to the choice of treatment for endo- and myometrial hyperplastic diseases. *Protection of motherhood and childhood*. 2015;1(21):64-7.
27. Kaminsky VV, Prokopovich EV. New aspects in the treatment of uterine leiomyoma associated with endometriosis. *Woman's health*. 2017;3(119):32-5.
28. Czernobilsky B. Endometriosis. *Obstetrical and Gynecological Pathology*. H. Fox (ed.) New York: Churchill Living stone. 2015. P. 763-77.
29. Prudnikov PM. Understanding of adenomyopia and hyperplastic processes of the uterus: tactics of diagnostics and treatment is satisfactory. *Woman's health*. 2017;7(123):132-34.
30. Polishchuk TP. The combination of uterine fibroids and adenomyosis: the tactics of surgical treatment. *Collection of research papers of employees NMAPO by PL Shupika*. 2017;28(1):173-8.
31. Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(4):113-7.
32. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:68-78.
33. Yao JP, Hao YZ, Chang Q, Geng CY, Chen Y, Zhao WP, Song Y, Zhou X. Value of Ultrasonographic Features for Assessing Malignant Potential of Complex Cystic Breast Lesions *J Ultrasound Med*. 2017;36(4):699-704.
34. Carauleanu A, Socolov R, Rugina V, Gabia O, Carauleanu DM, Lupascu IA, Socolov D. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120(2):321-7.
35. Minina OY. Modern endoscopic technologies in the diagnosis and treatment of combined uterine pathology in older women. *Collection of research papers of employees NMAPO by PL Shupika*. 2017;28(2):74-9.
36. Cherenkov VG, Petrov AB, Tiberovsky SA, Strozhenkov MM. From the pathogenesis of breast tumors and gynecological diseases to the practical solution of the problem. *Russian Cancer Journal*. 2014;5:47-51.
37. Parashuk YS, Grishchenko MG, Parashuk VY, Safonov RA. *Operative gynecology: textbook allowance*. Kharkiv: KhNMU, 2017. 132 p.
38. Radzinsky VE, Ordiants IM, Maslennikova MN, Pavlova EA. The breast and gynecological diseases: from the commonality of pathogenetic views to practical solutions. Opportunities for the recovery of women with a combination of uterine fibroids and benign dysplasia of the breast. Moscow: Editorial of StatusPraesens, 2012. 16 c.
39. Sturdee DW, Pines A. Update IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for medlife health. *Climacteric*. 2011;14:302-20.
40. Gromova AM, Lyakhovska TY, Dobrovolska LM, Gromova OL, Baklanova OL. Early diagnosis and proficiency

- of benign dysplasia of the breast in the practice of an obstetrician-gynecologist. *World of medicine and biology*. 2012;3:76-80.
41. Zhabchenko IA. Fibrocystic breast disease: independent disease or reflection of diseases of the female body? [internet] A word about health. 2018; 15 (June) is available <http://ozdorovie.com.ua/fibrozno-kistozna-hvoroba-molochnih-zaloz-samostiynе-zahvoryuvannya-chi-viddzerkalennya-negarazdiv-zhinochogo-organizmu/>
42. Maslennikova MN. Efficiency of complex treatment of patients with benign mammary dysplasias and uterine myoma [dissertation author's abstract]. Moscow, 2010. 96 p.
43. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedox ifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric*. 2013;16:618-28.
44. Simon JA. What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead? *Menopause*. 2014;21:769-83.
45. Gerasimova TV. Positive effects of transdermal menopausal hormone therapy. Abstracts to the Plenary Meeting of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine and the Scientific-Practical Conference with International Participation «Reproductive Health in Ukraine: Trends, Achievements, Challenges and Priorities» (for the 90th anniversary of academician Grishchenko VI), September 20-21, 2018, Kiev. Ministry of Health of Ukraine. 2018. P. 13-14.