

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусская медицинская академия
последипломного образования
кафедра акушерства и гинекологии
ГУ «Республиканский клинический медицинский центр»
Управление делами Президента РБ

**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ
ЖЕЛЕЗ В ПРАКТИКЕ
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА**

Учебно–методическое пособие

Часть I

МИНСК БЕЛМАПО

2014

УДК: 618.19-006.03 (075.9)

ББК 57.15 я 73

Д 43

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 5 от 02.10. 2014 г.

Авторы:

Кириленко В.П. – к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО
(тел. +375 29 7577681)

Русакевич П.С. – д.м.н. наук профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО (тел. +375 29 6677073)

Поддубный А.А. – врач акушер-гинеколог, заведующий маммологическим кабинетом ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управление делами Президента РБ (тел. +375 29 3451461)

Семичковский Л.А. – онкохирург кабинета патологии молочной железы ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управление делами Президента РБ (тел. +375 29 6960110)

Рецензенты:

Косенко И.А. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела онкомамологии с онкогинекологической группой ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

кафедра акушерства и гинекологии БГМУ

Д 43 **Доброкачественные** заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога (Часть I): учеб.-метод. пособие /В.П. Кириленко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2014. – 300 с.

ISBN 978-985-499-832-9

В первой части пособия изложены сведения по общей маммологии и представлены современные классификационные варианты. Освещены вопросы этиологии и патогенеза доброкачественных заболеваний молочной железы с детализацией основных факторов риска развития патологических изменений в органе.

На современном уровне изложена методология и технология выполнения диагностического скрининга. В пособии представлены различные методы лечения от фито- и гомеопатических препаратов до различных видов гормональной коррекции с учетом влияния их на гинекологический статус женщины.

Предназначено для слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки, врачей-стажеров, акушеров-гинекологов всех уровней, онкологов-гинекологов, врачей маммологов, врачей лучевой и УЗ диагностики, студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений.

УДК: 618.19-006.03 (075.9)

ББК 57.15 я 73

ISBN 978-985-499-832-9

© Кириленко В.П., [и др.], 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ	7
ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ОРГАНА РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ 12	
Аntenатальный период и развитие молочных желез.....	13
Период новорожденности и молочные железы.....	13
Подростковый период и молочные железы.....	14
Патология молочной железы подросткового периода.....	17
Репродуктивный возраст, беременность и молочные железы.....	20
Периоды, постменопаузальный периоды и молочные железы.....	22
Перименопауза.....	22
Постменопауза.....	23
АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	27
Кровоснабжение.....	28
Иннервация.....	29
Лимфатическая система.....	29
ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	34
Эстрогены и молочные железы.....	37
Прогестерон и молочные железы.....	40
Пролактин и молочные железы.....	42
Гормоны щитовидной железы и молочные железы.....	42
Надпочечниковые гормоны и молочные железы.....	43
Андрогены.....	43
Инсулин.....	44
ДЕФИНИЦИИ (ОПРЕДЕЛЕНИЯ) ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ)	45
КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	50
Клиническая классификация.....	51
Клинико-морфологическая классификация.....	51
Гистологическая классификация опухолей молочной железы.....	52
ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	57
Частота и определение.....	57
Классификация фиброзно-кистозной мастопатии.....	57
Постсоветское пространство.....	58
Международные классификации.....	58
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	62
ФАКТОРЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ.....	
ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	65
Классификация факторов риска.....	65
Генетический или наследственный фактор.....	66
Нарушения нейроэндокринной системы.....	66
Менструальная дисфункция (клиническая, субклиническая).....	67
Гиперпролактинемия.....	68
Дисфункция щитовидной железы.....	70
Ожирение.....	71
Метаболический синдром.....	71
Сахарный диабет (тип 1).....	72
Сахарный диабет (тип 2).....	72

Репродуктивные факторы	72
Гинекологические заболевания	73
Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ).....	74
Патология миометрия (аденомиоз, миома, хронический эндометрит и др.)	74
Гиперпластические процессы эндометрия и заболевания молочных желез (см. раздел перименопауза и молочная железа)	75
Инфертильность, вспомогательные репродуктивные технологии и молочные железы	75
Патология перименопаузы и менопаузальная (заместительная) гормональная терапия	81
Гормональная контрацепция и риск развития рака молочной железы	86
Длительный психический стресс.....	91
Патология гепатобиллиарной системы.....	92
Сексуальные факторы.....	92
СИМПТОМАТОЛОГИЯ. ПРАВИЛА ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	94
Жалобы и анамнез.....	95
Общеклинические методы исследования	96
Самообследование молочных желез	96
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	99
Общеклиническая диагностика	99
Осмотр молочных желез и визуальные находки	99
Пальпации молочных желез и находки	101
Оценка характера выделений из сосков.....	103
Специальные методы диагностики состояния и поражений молочных желез	107
Маммографическое исследование.....	108
Дуктография	123
Пневмокистография.....	124
Ультрасонография.....	125
Допплеросонография.....	137
Соноэластография.....	137
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	156
Термография	158
Радиотермометрия	159
Электроимпедансная томография на компьютеризированном электроимпедансном маммографе	163
Метод радионуклидной диагностики.....	164
Гистологические методы диагностики	167
Биопсия молочной железы	167
Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия.....	173
Толстоигольная пункция молочной железы.....	174
Трепан-биопсия	175
Стереотаксическая биопсия	177
Эксцизионная биопсия	178
Секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием	179
Опухолевые маркеры.....	181
ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ	185
Общие принципы лечения.....	186
Диетические рекомендации	189
Фармакотерапия	193
Препараты для нормализации функции ЦНС и нейромедиаторная терапия	196
Препараты (включая БАД), нормализующие функцию печени, желчного пузыря и	

кишечника	199
Иммуномодулирующая терапия.....	201
Витаминотерапия и антиоксиданты.....	203
СПКЯ, метаболический синдром и ФКМ.....	212
Противовоспалительное лечение гинекологических заболеваний как профилактика доброкачественных заболеваний молочных желез	212
Системная энзимотерапия.....	213
Нестероидные противовоспалительные препараты и патология молочной железы	213
Мочегонные средства и доброкачественные заболевания молочной железы	215
Гормональная терапия.....	215
Гестагены и прогестагены.....	217
Гестринон («Неместран»).....	232
Эстроген—гестагенные препараты (оральные контрацептивы).....	232
Агонисты дофамина и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез	238
Тиреоидные гормоны и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ.....	240
Антиэстрогены и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ	241
Антигонадотропин рилизинг-гормоны и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ	242
Внутриматочная рилизинг-система «Мирена» и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ	244
Немедикаментозные и нетрадиционные методы лечения фиброзно-кистозной болезни молочной железы.....	245
Фитотерапия	245
Фито— и фармпрепараты с йодом	262
Народные средства.....	264
Гомеопатические препараты.....	264
Иглорефлексотерапия (акупунктура).....	270
Аппаратная физиотерапия.....	271
ЛЕЧЕНИЕ МАСТОПАТИИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ	273
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	275
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	276

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ	аурикулярная точка
БАД	биологически активная добавка
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВНС	вегетативная нервная система
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВРТ	высокотехнологичные репродуктивные технологии
ДЗМЖ	доброкачественные заболевания молочных желез
ДФМ	диффузная форма мастопатии
ДДМЖ	доброкачественная дисплазия молочной железы
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИРТ	иглорефлексотерапия
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
НЛФ	недостаточность лютеиновой фазы
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОК	оральные контрацептивы
17-ОПК	17-оксипрогестерона капронат
ПМС	предменструальный синдром
ПГ	простагландины
ПГР	прогестерон
РМЖ	рак молочной железы
РТМ	радиотермометрия
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ТРГ	тиреотропин-релизинг-гормон гипоталауса
ТА	точка акупунктуры
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ФКБ	фиброзно-кистозная болезнь
ЦНС	центральная нервная система
ЦПА	ципротерона ацетат
ЭЭ	этинилэстрадиол
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭКО-ПЭ	экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбрионов
ANDI	абберации нормального развития и инволюции
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
BRCA 1 - 2	Breast Cancer Associated
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
RSV	Real-time Shear Velocity

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В структуре всех злокачественных новообразований среди женского населения Беларуси (включая гемобластозы) частота злокачественных новообразований молочной железы в 2012 году составила 17,7%, а среди женщин трудоспособного возраста — 24,1%. За 10 лет (2003–2012 гг.) отмечено увеличение первичной заболеваемости с 61,7 до 76,6. Смертность от злокачественных новообразований молочной железы в 2012 году составила 23,7 на 100000 женщин [113]. Основная доля смертей обусловлена *поздней диагностикой*. Главной составляющей проводимых противораковых мероприятий является *максимальное сокращение запущенных случаев рака молочной железы*. Это можно достигнуть только при условии внедрения в практическое здравоохранение высокотехнологичных методов скрининга. Так, благодаря проводимому маммологическому скринингу, *смертность от рака молочной железы удалось снизить на 20%*. Вместе с тем, следует отметить, что основным подтверждением эффективности проводимых медицинских мероприятий в деле раннего выявления рака молочной железы является улучшение отношения показателей смертности к заболеваемости, которое за 10 лет уменьшилось на 11,7% (с 42,6 до 30,9%) [163].

Молочные железы как объект исследования представляют одно из наиболее сложных направлений в медицинской науке. Поскольку происходящие в них физиологические и патологические процессы изучены еще недостаточно полно. Взгляды на лечебно-диагностические, методологические и организационные аспекты зачастую носят противоречивый характер. Эта проблема имеет отношение к акушерско-гинекологической службе, поскольку система оказания медицинской помощи относится к женскому населению. Поэтому *акушерам-гинекологам непосредственно приходится сталкиваться с проявлениями патологии молочных желез, проводить диагностику, профилактику и лечение большинства имеющихся у женщин воспалительных и прочих гиперпластических доброкачественных заболеваний репродуктивной системы*.

В Российской Федерации с 2009 года введен приказ МЗСР РФ № 808 н (в настоящее время это №572) о «Порядке оказания акушерско-гинекологической помощи», который регламентирует наличие маммолога в каждой женской консультации — одна ставка маммолога на каждые 10 ставок врача акушера-гинеколога. Это предполагает то, что *проблемы молочных желез в целом возвращаются в сферу ответственности акушера-гинеколога*. В рамках V Сочинского Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» активно обсуждались проблемы связанные с доброкачественными заболеваниями молочной железы и передачи всех вопросов диагностики, лечения и профилактики рака молочной железы акушерско-гинекологическому звену, с необходимостью четкого отделения вопросов, курирование которых должны проводить другие специалисты (хирурги-маммологи). Насколько готовы акушеры-гинекологи к такой постановке проблемы покажет время и реальные показатели [102].

Служба маммологической помощи Республики Беларусь представлена медицинскими организациями и кадрами, которые занимаются профилактикой, диагностикой заболеваний молочных желез среди женщин, лечением и реабилитацией больных доброкачественными заболеваниями и злокачественными опухолями молочных желез на основании приказа МЗ РБ № 02 от 05 января 1996 г. и включает следующие нормативные документы:

- методические рекомендации Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ): «Своевременное выявление рака молочной железы» (регистрационный № 41 — 9803, от 23.06.1998г.), в последующем усовершенствован и изложен (2005 г.) в методических рекомендациях «Клиническое обследование молочных желез»;
- приказ МЗ РБ от 17 февраля 2003 года №43-А «О совершенствовании оказания маммологической помощи путем интеграции онкологической и акушерско-гинекологической служб»;

- инструкция по применению «Клиническое обследование молочных желез», утверждена Министерством здравоохранения (регистрационный № 148-1105 от 28 апреля 2006 года) [120].

По данным различных авторов с каждым годом рост гиперпластических процессов и рака молочных желез (МЖ) неуклонно возрастает, а симптомы и синдромы которые носят доброкачественный характер, имеют место более чем у половины женского населения. Возникает невольный вопрос. Какие же причины послужили такому бурному росту и проявлению этих заболеваний ? Один из ответов, вероятно, кроется в прогрессирующем росте болезней цивилизации. Нарушение экологических норм и правил, отсутствие сбалансированного здорового питания, психогенные нагрузки, метаболические нарушения проявляющиеся ожирением, гипертонической болезнью, сахарным диабетом и прочими другими заболеваниями [111].

В популяции доброкачественной патологии молочных желез наибольший удельный вес до 70 % составляет мастопатия или фиброзно-кистозная болезнь. На протяжении длительного времени многими исследователями и учеными мастопатия как заболевание воспринималось не однозначно. Одни признавали ее, как некий тип патологической трансформации, приводящей к развитию рака молочной железы. Другие отрицали ее как болезнь, связывая клинические проявления, как симптомокомплекс нормальных физиологических процессов в женском организме [219,236].

Причины и механизм развития фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), ее своевременная диагностика и лечение составляют важнейшую *медико-социальную проблему*. Определенное продвижение в этом направлении есть. Изучены и определены некоторые этиологические факторы, из которых явно следует, что пролиферативные изменения в молочных железах, являются предпосылками развития рака. С увеличением возраста больных происходит нарастание морфологических изменений тканей молочной железы, заключающееся в увеличении частоты тяжелых степеней гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов, узлообразовании и фиброзировании внутридоль-

ковой стромы. Так, например, у женщин в пременопаузе наиболее неблагоприятный в прогностическом плане вариант заболевания (атипическая гиперплазия) встречается в среднем в 5 раз чаще, чем в репродуктивном возрасте [70]. Кроме этого установлено, что женщины, у которых выявляется пролиферативная форма мастопатии, миома матки, гиперплазия эндометрия диагностируется в 2–2,5 раза чаще [5].

При изучении факторов риска развития фиброзно-кистозной болезни установлено, что формирование патологического процесса в молочных железах определяется нарушением их нормального течения, роста и развития.

Несмотря на то, что механизмы развития фиброзно-кистозной болезни в течение многих десятилетий во всех странах являются предметом исследований, то соответственно с этим разрабатывались и различные теории возникновения заболевания. Предлагались различные теории — это и воспалительная, неопластическая, гетеротопии, инволютивная, гормональная, но большинство из них не укладывались в формат четко объясняющих механизм развития болезни. В последнее время, многие отечественные и зарубежные исследователи указывали на большое значение гормональной функции яичников в патогенезе гиперпластических изменений в молочной железе. Влияние гормонов, безусловно, отражает определенную динамику возникновения доброкачественных изменений в молочных железах. Но полное понимание механизмов их взаимодействия *еще далеко от совершенства* и успехи в этой области будут неразрывно связаны с продвижением науки в таких областях как эндокринология, генетика, молекулярная биология и лабораторная диагностика [71,72].

В настоящее время существуют различные высокоинформативные, неинвазивные методы исследования и диагностики фиброзно-кистозной болезни, дополненные биометрическими и функциональными показателями состояния паренхимы молочных желез в разные фазы менструального цикла. В прогностическом плане они могут определять вероятность развития пролиферативных форм мастопатии, но рамки диагностического алгоритма еще далеки до совершенства. Только в комплексе клинико-анамнестических данных, результатов

гормонального исследования, ультразвуковых и доплерометрических показателей *формируется диагноз заболевания* и соответственно основные направления лекарственной терапии. В том числе, — патогенетического применения ряда гормональных препаратов, низкодозированных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, прогестерона и его производных, антиэстрогенов [32, 117].

Проявления мастопатии или фиброзно-кистозной болезни, пусть они носят даже доброкачественный характер, приводит к снижению *качества жизни* и психологической напряженности пациенток, а проведение многочисленных обследований, повторных курсов консервативного лечения, оперативных вмешательств, служат причиной дезадаптации больных, находящихся в социально активном возрасте [151].

В заключение можно констатировать, что:

- проблема патологии молочных желез одинаково актуальна для любого клинициста, сталкивающегося со здоровой женщиной или больной пациенткой на любом этапе оказания ей медицинской помощи: профилактической или лечебной;
- патология молочных желез отличается частотой, постоянным ростом и не имеет тенденции к снижению, постоянно молодеет и при ней не снижается смертность;
- взятое все в совокупности требует совместных усилий не только онкологов (маммологов), акушеров-гинекологов, но и других специалистов в деле более ранней диагностики, адекватного подбора лечения, использования инновационных технологий для улучшения исходов выявленных изменений в молочной железе.

ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ОРГАНА РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Функциональные и анатомические изменения, которые поэтапно претерпевают молочные железы у каждой женщины на протяжении всей жизни представлены в табл. 1.

Таблица 1

Эволюция молочных желез женщины на протяжении жизни [188]

Период жизни женщины	Возраст, лет	Состояние молочных желез
Подростковый	10–15	<ul style="list-style-type: none"> • Уплотнение и нагрубание • Потемнение сосково-ареолярного комплекса • Разрастание жировой ткани и увеличение объема груди • Ассиметричность изменений
Юношеский	15–25	Формируется железистый и протоковый компонент
Половой зрелости	25–40	<ul style="list-style-type: none"> • Полное их формирование • Готовность к гестации и лактации • Возможность возникновения патологических изменений (уплотнения, узлы, кисты)
Инволютивный	40–55	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение объема железистой ткани • Замещение железистой ткани на жировую и соединительную • Визуально косметические дефекты: «отвисание» груди, сморщивание кожи
Угасания	55–80	Полная инволюция молочной железы
Старости	≥80	Имеют вид пустых «кожаных мешочков»

Аntenатальный период и развитие молочных желез

Развитие молочных желез у плода в утробе матери начинается к концу шестой недели беременности. Появляется бугорок или эктодермальный выступ, состоящий из 4—6 слоев клеток. Эти слои постепенно утолщаются в последующие недели, захватывая лежащие под ними мезенхимальные ткани. Одновременно происходит развитие соска и гладкой мышцы околососковой ареолы. На пятнадцатой неделе клетки, захватившие мезенхиму, делятся на 15—20 эпителиальных полос, которые позднее образуют сегменты молочной железы. В это время происходит образование и формирование особых апокриновых желез т.н. желез Монтгомери. К восьмому месяцу завершается образование выводных протоков и дифференцировка альвеолярных структур, что сопровождается увеличением числа кровеносных сосудов, формированием жировой и соединительной тканей [1].

Период новорожденности и молочные железы

На развитие молочных желез у плода, какие-нибудь специальные гормоны не участвуют и не оказывают. В конце беременности во внутриутробное кровообращение включаются половые гормоны плаценты. Поэтому у новорожденных обоих полов на 2—3 день после родов может наблюдаться секреция молока или молозива из грудных желез (так называемый «гормональный криз» новорожденных).

Секреция продолжается около недели и прекращается у мальчиков навсегда, а у девочек до наступления половой зрелости. У ребенка в период секреции усиливается кровенаполнение сосудов и железа набухает, затем она уменьшается и переходит в состояние покоя. Данное явление практическому врачу (неонатолог, акушер-гинеколог, семейный врач) не следует трактовать как патологию. Эти выделения самопроизвольно исчезают в последующие дни или недели, и на них не следует обращать внимание. Ни в коем случае, не предпринимать попытки самостоятельно выдавливать этот секрет и проводить обработку асептическими растворами! Это может нанести только вред. У ребенка мо-

жет развиваться мастит. В литературе описаны случаи хирургического лечения мастита у новорожденных, которые в последующем были определены как ятрогенная мастэктомия (рис. 1).



Рис. 1. Ятрогенная мастэктомия (перенесенная ранее мастэктомия)

Дальнейшее неонатальное развитие молочных желез у детей приостанавливается, и в детстве они представляют собой небольшой околососковый кружок, сохраняя такой вид вплоть до начала полового созревания (табл. 2) [4].

Подростковый период и молочные железы

Рост молочной железы в пубертатном периоде осуществляется за счет эстрогенов. Первой реакцией на повышение их уровня является увеличение размеров молочной железы и пигментация ареолы. В период 14—16 лет у девочек происходит интенсивный, скачкообразный рост и развитие молочных желез. Наряду с увеличением массы органа и бурным ростом железистого дерева формируются дольки. В это время усиливается функциональная активность коры надпочечников и половых желез [76]. Последующие периоды жизни, свя-

занные с ростом и развитием молочных желез (маммогенез), являются гормонально обусловленными.

Таблица 2

Характеристика молочных желез новорожденного

Общая характеристика	
Молочные железы у обоих полов имеют одинаковое строение	
Сама железа представлена в виде округлого образования до 1 см в диаметре	
Область соска вдавлена, покрыта ороговевающим многослойным плоским эпителием.	
В дно соска открываются крупные выводные протоки.	
Формирование соска завершается в течение первых 2-х лет, а на 3-м году происходит увеличение его размеров	
Иногда в грудной железе новорожденного обнаруживаются очаги миелоидного кроветворения	
Гистологическая структура	
Дольки	<ul style="list-style-type: none"> • Насчитывают 20 – 25 долек • Нет секреторных отделов • Представлены жировой тканью
Выводные протоки	<ul style="list-style-type: none"> • Имеют слабо разветвленные главные млечные ходы или протоки • Нет просветов и образованы плотными эпителиальными тяжами • Выстланы двухслойным кубическим или цилиндрическим эпителием • Расположены в тонких соединительнотканых прослойках

С началом созревания гипоталамуса у девочек 10–12 лет начинается выделение гонадотропинов (пролан-А, пролан-В) его передней долей. Секреция гормонов стимулирует созревание фолликулов в яичниках и выделение фолликулярных эстрогенов, которые, в свою очередь, стимулируют развитие молочных протоков. Увеличивается объем и эластичность соединительной ткани вокруг протоков, насыщенность кровеносными сосудами, появляются прослойки жировой ткани. Эти процессы ведут к увеличению околососкового кружка примерно к 12-ти летнему возрасту. Таким образом, развитие молочных желез в

первые 2—3 года пубертатного периода вызывается в основном эстрогенами. Окончательное развитие молочных желез до их подросткового состояния, как и пигментация околососкового кружка, происходит под совместным воздействием эстрогенов и прогестерона.

В течение детского возраста в железе продолжают разветвляться выводные протоки, но очень медленно и в одинаковой степени для обоих полов. С наступлением первых менархе на протоках возникают секреторные отделы, которые у мальчиков в железе не образуются. Ближе к 17-летнему возрасту развитие желез заканчивается, но они претерпевают периодические изменения, связанные с менструальным циклом [77].

Таблица 3

Особенности становления молочных желез у подростков до окончания пубертатного возраста

Возраст, лет	Физиологические и функциональные изменения
< 11	Период относительного покоя, молочные железы почти не развиваются
11–14	Усиленный рост массы молочных желез и железистого дерева без образования долек
14–16	Интенсивный, скачкообразный рост и развитие молочных желез, в котором одновременно и пропорционально происходит и увеличение массы органа, и рост железистого дерева с формированием качественно новых структур - долек
16–21	Отсутствие существенных изменений структуры развивающихся молочных желез
22–25	Период мощного роста и развития железистого дерева при отсутствии увеличения массы органа

В связи с происходящими изменениями П.А. Чумаченко и соавт.(1987) [191] установили физиологические и функциональные изменения молочных желез в организме подростков в зависимости от возраста до начала первой половины репродуктивного периода (табл. 3).

Развитие молочных желез у девочек проводится по известной шкале Таннера [260], в которой выделяют пять стадий (табл. 4). Генетически детерминированная последовательность появления вторичных половых признаков характеризуется скачком роста адренархе, и последующим активным развитием молочных желез (телархе). Рост волос на лобке и его оволосение (пубархе) сменяется наступлением менструации (менархе).

Нарушение развития молочных желез и вторичных половых признаков является симптомом поломки полового аппарата подростка. Так, одно или двустороннее увеличение молочной железы до Ма 2 по Таннеру, при отсутствии пигментации ареолы, оволосения на лобке и признаков эстрогенизации (выделение слизи из половых путей) может быть проявлением преждевременного изолированного телархе. Значительное увеличение молочной железы до Ма 3-4 к возрасту 8—9 лет, с ускоренным пубархе и преждевременным менархе могут указывать на истинное преждевременное половое развитие.

Однако следует помнить, что у детей и подростков могут наблюдаться *патологические состояния молочных желез*. Доля больных с отклонениями или заболеваниями молочных желез составляет 5—12% из числа обратившихся за консультативной помощью к детскому и подростковому гинекологу [17].

Патология молочной железы подросткового периода

Ее подразделяют на редко (амастия, листовидная цистосаркома, рак молочной железы) и часто встречающуюся (недоразвитие и асимметрия молочных желез, ювенильная гипертрофия, или макромастия, транзиторная ювенильная гиперплазия или преходящая мастопатия на фоне возрастного дефицита прогестерона). Последняя группа состояний молочных желез у подростков относится, несмотря на высокую частоту, к пограничным изменениям.

Преждевременное развитие (преждевременное телархе) молочной железы. Это появление и увеличение молочной железы происходящее ранее 8-летнего возраста. Телархе (чаще слева) может быть как изолированным, так и в качестве проявления преждевременного полового созревания. В любом случае телархе обусловлено повышением содержания в организ-

ме несвязанной формы эстрадиола или повышенной чувствительностью маммарной ткани к эстрогенам.

Таблица 4

Развитие молочных желез у девочек по Таннеру (1976)

Стадия развития	Условное обозначение	Характеристика молочных желез
I	Ma 1	<ul style="list-style-type: none"> • Ареолы до 2 см, бледно окрашенные • Молочные железы не пальпируются • Соски могут быть приподняты, но не пальпируются
II	Ma 2	<ul style="list-style-type: none"> • Набухание молочной железы вокруг ареолы за счет увеличения железистой ткани • Диаметр ареолы более 2 см
III	Ma 3	<ul style="list-style-type: none"> • Молочная железа вместе с ареолой образуют форму конуса • Сама ареола приобретает более темный цвет
IV	Ma 4	<ul style="list-style-type: none"> • Сосок с подлежащей тканью в виде овала более четко контурируется от самой ткани молочной железы • Ареолы яркого пигментного окрашивания
V	Ma 5	<ul style="list-style-type: none"> • Зрелая молочная железа • Выступает только сосок, контур между железой и ареолой сглажен

При патологическом (органическом) варианте преждевременного полового созревания лечение должно быть хирургическим — удаление патологического источника стероидогенеза.

Транзиторное преждевременное изолированное телархе, случающееся в первые три года жизни, диктует необходимость ведения ребенка совместно с эндокринологом и невропатологом. Лечение нередко сводится к устранению последствий перинатальной энцефалопатии.

При проведении профилактических осмотров было установлено, что у 18-летних девушек стадия Ма 2 выявлялась у 6,9—24,4 %. В случае недоразвития или остановки развития молочных желез у девочек требуется проведение кариотипирования, эндокринологическое обследование и идентификация пола.

Запоздалое развитие молочных желез. Обязано своим происхождением дефициту яичниковых стероидов, возникающему, например, при гипогонадизме, дисгенезии гонад, двухстороннем перекруте придатков с некрозом яичников. Заместительная гормонотерапия позволяет ликвидировать данную патологию [47,85].

Дисгормональные дисплазии. Являются наиболее частой патологией молочных желез в данном возрастном периоде. Частота их, выявляемых пальпаторным и ультразвуковым методом в данном возрасте составляет 39%. При этом диффузные формы (83,8%) преобладают над узловыми (16,2%). Наиболее выраженные изменения чаще определяются в правой молочной железе. У 65,7% детей, страдающих мастопатией, наблюдаются признаки вирилизации. Девочки данной группы в 4 раза чаще, чем в популяции (11,1% и 2,8% в контроле), достигают стадии Ма 4 «зрелая грудь» по классификации Таннера уже к 14-летнему возрасту. В возрасте 15 лет данный параметр составляет 38,1%, в 16—17 лет — доля девочек с дефинитивной железой приближается к 52,2% по сравнению с контрольной группой (31,3%).

Девочки с доброкачественными гиперплазиями молочных желез имеют следующие *особенности менструальной функции*:

- средний возраст наступления менархе — $12,42 \pm 0,11$ лет;
- стабильный менструальный цикл — у 34,3%;
- склонность к постпонирующему менструальному циклу — у 13%;
- гиперполименорея — у 45,7% пациенток;
- гормональный статус:

а) возрастание уровня гонадотропных (ФСГ и ЛГ) гормонов в крови во вторую фазу менструального цикла;

б) увеличение концентрации эстрадиола (в 3 раза), пролактина (в 1,4 раза);

в) снижение содержания прогестерона (в 2 раза), при нормальных показателях функционального состояния щитовидной железы.

На основании вышеизложенного, основные характеристики гиперплазии молочных желез у девочек характеризуются следующим:

1) развитие молочных желез проходит в условиях *относительной гиперэстрогении* и абсолютного *прогестерондефицитного* состояния;

2) в динамике пубертатного периода оно сопровождается возрастанием частоты множественных мелкокистозных изменений в обоих яичниках — с $20 \pm 8,9\%$ (начало) до $82,4 \pm 6,5\%$ (окончания пубертата);

3) необходимостью индивидуального подхода к оценке состояния молочных желез и — дифференцированного выбора методов консервативной терапии [15,43].

Репродуктивный возраст, беременность и молочные железы

У зрелой женщины молочная железа содержит около 15—25 сегментов или долек железистой ткани, окруженных соединительной тканью (рис. 2). Дольки состоят из мелких протоков (дуктулей), которые обозначают, как ацинусы или альвеолы.

Однако истинное их развитие наблюдается только в период беременности и лактации. У женщин, не имевших беременность, молочная железа состоит из долек I типа, которые образованы из 6—11 млечных протоков, а также II типа, содержащих в своем составе более 40 протоков. При беременности они прогрессируют в дольки III типа, состоящие из 80 протоков. Для периода лактации характерны дольки IV типа, которые образованы 120 протоками и регрессируют в дольки III типа после ее завершения. После 40 лет отмечается увеличение содержания долек I типа, а к 60 годам она состоит преимущественно из них. Эпителий протоков данного типа имеет высокий пролиферативный потенциал, а следовательно и более высокую предрасположенность к развитию неоплаستي-

ческих процессов. В дольках III типа чаще развиваются доброкачественные гиперпластические процессы [168].



Рис. 2 Изменение долек молочной железы до и во время беременности

Сосок располагается в середине круглого пигментированного околососкового кружка. Он обычно выступает на несколько миллиметров над поверхностью кожи. Его форма и размер могут значительно различаться у разных женщин, не оказывая никакого влияния на функционирование. Околососковый кружок содержит гладкую мышцу и волокна коллагеновой соединительной ткани, которые расходятся в кольцевом и радиальном направлении. В ареоле содержатся железы, называемые апокринными железами Монтгомери, выделяющими одновременно смазку и запах в период лактации. Пигментированный кружок, и сам сосок снабжены большим количеством нервных рецепторов. Чувствительность комплекса ареола-сосок возрастает во время беременности и достигает максимума сразу же в первые дни после окончания родов. Правильная стимуляция нервных окончаний вызывает эрекцию соска и включает рефлекторные механизмы гипофиза, ведущие к образованию окситоцина и пролактина [178].

Пери—, постменопаузальный периоды и молочные железы

Процессы инволюции молочной железы начинаются после окончания первой беременности и усугубляются по мере снижения гормонального баланса в организме, достигая апогея к периоду перименопаузы [38,2].

Перименопауза характеризуется повышением частоты соматической патологии и имеет следующие клинические особенности репродуктивной функции:

- прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников;
- уменьшение количества овуляторных циклов;
- снижение фертильности;
- снижение уровня эстрадиола в крови;
- эпизодическое повышение базального уровня ФСГ.

Перименопаузу подразделяют на несколько периодов. *Пременопауза* — это период от начала затухания функции яичников до полного прекращения менструаций. Она характеризуется резким снижением способности к зачатию и изменением характера менструаций. *Менопауза* — последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. *Постменопауза* — это время от последней менструации (менопаузы) до почти полного прекращения функции яичников.

Перименопауза

В данный период жизни женщины выявлены следующие генитальные и экстрагенитальные *факторы риска* развития патологии молочных желез.

Среди *генитальных дисгормональных факторов* риска наиболее часто выявляют патологию эндометрия (железисто-фиброзные полипы, рецидивирующие формы гиперплазии), кистозные изменения яичников и эндометриоз.

Среди *экстрагенитальной патологии* доминируют частые вирусные респираторные заболевания верхних дыхательных путей, изменения в щитовидной железе, дискинезия желчных путей, артериальная гипертензия, ожирение 2-3 степени, наличие в анамнезе менее двух родов [31, 65].

С.Г. Силенко (2004) была дана оценка гинекологическому здоровью женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез в пременопаузальном возрасте [154]. При этом было констатировано, что пациентки, страдающие узловыми формами доброкачественных заболеваний молочных желез, в пременопаузе представляют собой *особую категорию больных*. Они отличаются параллельным сочетанием наличия узлового образования в молочной железе с другими гиперпластическими процессами в женских половых органах. Поэтому комплекс диагностических мероприятий у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ) в пременопаузе *должен быть направлен на углубленное изучение функционального состояния органов репродуктивной системы*. Это позволяет выбрать наиболее эффективный способ комплексного лечения данного контингента пациенток. Одновременно были доказаны *преимущества использования натуральных гестагенов по сравнению с фитотерапией в лечении узловых форм доброкачественных заболеваний молочных желез в пременопаузе*. Выявлено, что отдельные эндометриальные белки АМГФ (а₂-микроглобулин фертильности) и ПАМГ (плацентарный а-микроглобулин) могут быть обнаружены и в молочной железе [16]. При этом присутствие первого белка (АМГФ) в молочной железе женщин с удаленной маткой свидетельствует о локальной его продукции в данном органе (МЖ). *АМГФ может рассматриваться в качестве потенциального маркера рака молочной железы*. Определение АМГФ в содержимом кисты с вероятностью 80% может подтвердить диагноз внутрикистозного рака молочной железы. Отсутствие АМГФ в содержимом кист молочных желез свидетельствует в 98,8% случаев о доброкачественном характере образования.

Постменопауза

Характеризуется общими инволюционными процессами в организме, на фоне которых происходят возрастные изменения в репродуктивной системе. Характеристика основных периодов возрастной перестройки молочных желез в динамике представлена в табл. 5.

У женщин в этот период наблюдается снижение секреции суммарных эстрогенов и основным эстрогеном является эстрон. По данным различных авторов, содержание эстрогена в плазме крови женщин в период постменопаузы снижено в 3—4 раза, а эстриола — в 2 раза больше, чем эстрадиола, концентрация которого снижена в 2,5 раза по сравнению с таковой у женщин репродуктивного возраста. Доказано, что эстрон во время постменопаузы образуется из андростендиона, который большей частью секретируется надпочечниками и в меньшей степени яичниками. Не исключено, что у *пожилых женщин андростендион вырабатывают стромальные и текальные клетки яичника* [153].

Таблица 5

Основные этапы инволютивной перестройки молочных желез

Период	Возраст, лет	Морфологические особенности инволютивных процессов в молочных железах
I	35—40	Начало постепенной потери железистых структур молочной железы
II	40—45	<ul style="list-style-type: none"> • Утолщение цилиндрического эпителия молочных протоков • Преобладание явлений фиброзной перестройки в соединительной ткани
III	45—50	<ul style="list-style-type: none"> • Дилатация и кистозное расширение млечных каналов (часто) • Разрастание фиброзной ткани и формирование замкнутых полостей, напоминающих кисты
IV	≥ 50	<ul style="list-style-type: none"> • Начало облитерации млечных протоков и мелких кровеносных сосудов • Параллельный фиброз (склероз) соединительной ткани и избыточное образование жировой ткани

Гормональные и прочие изменения накладывают свой отпечаток на анатомические особенности строения молочной железы в данном возрастном периоде. Молочная железа рожавших женщин состоит преимущественно из долек III типа и претерпевает инволютивные изменения. По мере увеличения длительно-

сти постменопаузы структура МЖ приближается к аналогичной структуре, как у нерожавших женщин. При этом в ней начинают преобладать дольки II, а затем и I типа.

Известно, что возрастные изменения (инволюция, или обратное развитие) в молочной железе начинаются после 40 лет. Перед менопаузой чувствительность механизмов, ответственных за обеспечение нормального гормонального фона, снижается и в жизни женщины наступает особенно неблагоприятный в отношении онкологических заболеваний период [137].

С прекращением менструальной функции молочные железы почти лишены железистой ткани (дольки и протоки заустевают), замещаются фиброзной и жировой тканью. Такие изменения приводят к потере эластичности молочными железами и — изменению их внешней формы. За счёт накопления жировой ткани в данном возрастном периоде, возможно, их увеличение в размерах, однако в большинстве случаев размеры молочных желёз уменьшаются за счёт потери свойств упругости тканей. Кожа при этом становится дряблой, а соски и ареолы более светлыми.

В условиях дефицита яичниковых гормонов развиваются *компенсаторно-приспособительные механизмы*. Надпочечники начинают продуцировать повышенное количество андрогенов, которые переходят в эстрогены в подкожной жировой клетчатке. Увеличение синтеза пролактина гипофизом часто сопутствует синдрому выключения (снижения) функции яичников. Из-за этого секреция эстрогенов яичниками угнетается еще больше. Кроме того, пролактин усиливает пролиферативные процессы в молочных железах и в матке. В результате этого значительно *возрастает риск* образования миомы матки и мастопатии.

Так, доказано, что частота дисгормональных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) достигает максимума в 45 лет, то есть когда в организме женщины происходят гормональные изменения, связанные с началом инволюции яичников и проявляющиеся, прежде всего, в десинхронизации синтеза половых стероидных гормонов. В этом же периоде выявляется *более 60% случаев рака мо-*

лочной железы. Одновременно именно перименопауза является периодом наиболее выраженных клинических проявлений климактерического синдрома (КС) с нейровегетативными и психопатологическими нарушениями, требующими своевременной адекватной терапии нарушений гормонального гомеостаза [30]. Это создает определенные сложности для клинициста в выборе адекватных форм терапии. С одной стороны требуется ликвидация дефицита эстрогенов с выбором формы, режима и путей введения тех или иных гормональных, или гормон-рецептормодулирующих препаратов, а с другой, требуется строгий учет морфофункционального состояния молочных желез с целью предупреждения развития в них гиперпролиферативных процессов.

Возрастные особенности в организме женщин в целом и — в репродуктивной системе, в частности, накладывают отпечаток на особенности становления, развития и угасания молочных желез

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Молочные железы относятся к типу апокринных желез кожи и являются парными органами. Основание желез большей своей частью находится на большой грудной мышце, захватывая часть передней зубчатой мышцы. Латеральные края ее прилежат своим небольшим участком к боковой поверхности грудной стенки. Медиально основание железы доходит до наружного края грудины. По своей протяженности они занимают площадь от II до VII ребра. По своей консистенции молочные железы у большинства молодых девушек упругие, в виде полушария. В дистальной части железы находится выраженный пигментированный участок, в центре которого, находится сосок. Эту область называют ареолой или сосково-ареолярный комплекс. Ее диаметр может колебаться в пределах от 3—5 см. Под кожей в фасциальном футляре, образованном расщепленными листками поверхностной фасции находится тело молочной железы, которое состоит из трех основных тканей: жировой соединительной и железистой (рис. 3).

Спереди (премаммарный слой) и сзади (ретромаммарный слой) тела молочной железы находится жировая клетчатка. Ближе к ареоле и соску подкожная клетчатка уменьшается, а в самих представленных анатомических образованиях отсутствует.

К соединительнотканым структурам молочной железы относится собственная капсула, которая включает передний и задний листки расщепленной фасции. От нее отходят коллагеновые волокна, формирующие так называемые связки Купера с наличием фибриллярной ткани. В передних отделах связки Купера соединяют тело молочной железы с глубокими слоями дермы, в задних отделах — прикрепляются к фасциальному футляру грудных мышц. В месте прикрепления связок Купера к коже железистая ткань дает небольшие отростки (гребни Дюрета), что пальпаторно воспринимается как зернистость. Большую часть паренхимы молочной железы составляет железистая ткань, которая пред-

ставлена сложными альвеолотрубчатыми железами. Так, из множества мелких долек, формируются более крупные дольки, а они в свою очередь, образуют более крупные доли. Каждая такая долька имеет свой выводной проток. Система протоков, подходя к ареоле, сливается в млечные синусы. Синусы это резервуары для молока, которое вырабатывается у женщин в период лактации. Выстилка железистых структур молочной железы неоднородна: альвеолы выстланы кубическим, протоки на протяжении — цилиндрическим, а в устьях (в соске) — многослойным плоским эпителием [92].

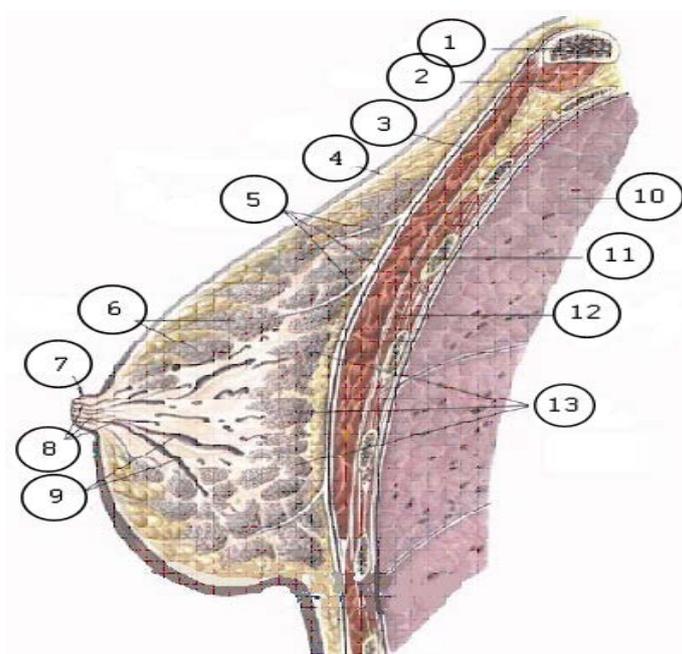


Рис. 3. Строение молочной железы

1 — ключица; 2 — подключичная мышца; 3 — грудная фасция; 4 — жировая клетчатка; 5 — связка поднимающая молочную железу; 6 — железистые дольки молочной железы; 7 — сосок молочной железы; 8 — млечные протоки; 9 — млечные синусы; 10 — правое легкое; 11 — большая грудная мышца; 12 — малая грудная мышца; 13 — тело молочной железы

Кровоснабжение

Происходит за счет следующих сосудов: внутренней грудной артерии, грудной латеральной артерии, грудноакромиальной артерии, верхней грудной ар-

терии — они питают верхние и наружные края молочной железы. Межреберные артерии — кровоснабжают ее глубокие отделы.

Венозные сосуды следуют по путям артериальных и вливаются в подмышечную, подключичную, во внутреннюю грудную и верхнюю полую вены (рис. 4). Это создает благоприятные условия для проникновения раковых эмболов в легкие, а связь между межреберными и позвоночными венами создает условия для проникновения раковых эмболов в кости таза [122].

Иннервация

Осуществляется ветвями нервов шейно-плечевого сплетения, а также из симпатических и межреберных нервов II и VII пары (рис. 4). Наибольшая густота нервных сплетений наблюдается в зоне соска и ареолы и принимают непосредственное участие в процессе выделения молока [97].

Связь молочной железы с позвоночником посредством нервов часто является причиной «псевдомастопатий», поскольку нарушения в позвоночнике создают иллюзию боли в области молочной железы.

Лимфатическая система

Цепочки лимфатических узлов сопровождают артерии, чем и объясняются главные пути лимфооттока от молочной железы: в подмышечную ямку (*a. thoracica lateralis*) и в грудную полость (*aa. intercostales* и далее вдоль *a. thoracica interna*).

Лимфатическая система молочной железы хорошо развита и тесно связана с соседними лимфатическими бассейнами. Капиллярная лимфатическая сеть, расположенная непосредственно в коже и предmamмарной клетчатке, лучше развита в области наружных квадрантов железы, образуя в области околососкового кружка поверхностное ареолярное сплетение лимфатических сосудов.

Внутриорганный лимфатическая система молочной железы представлена поверхностной и глубокой сетями лимфатических капилляров.

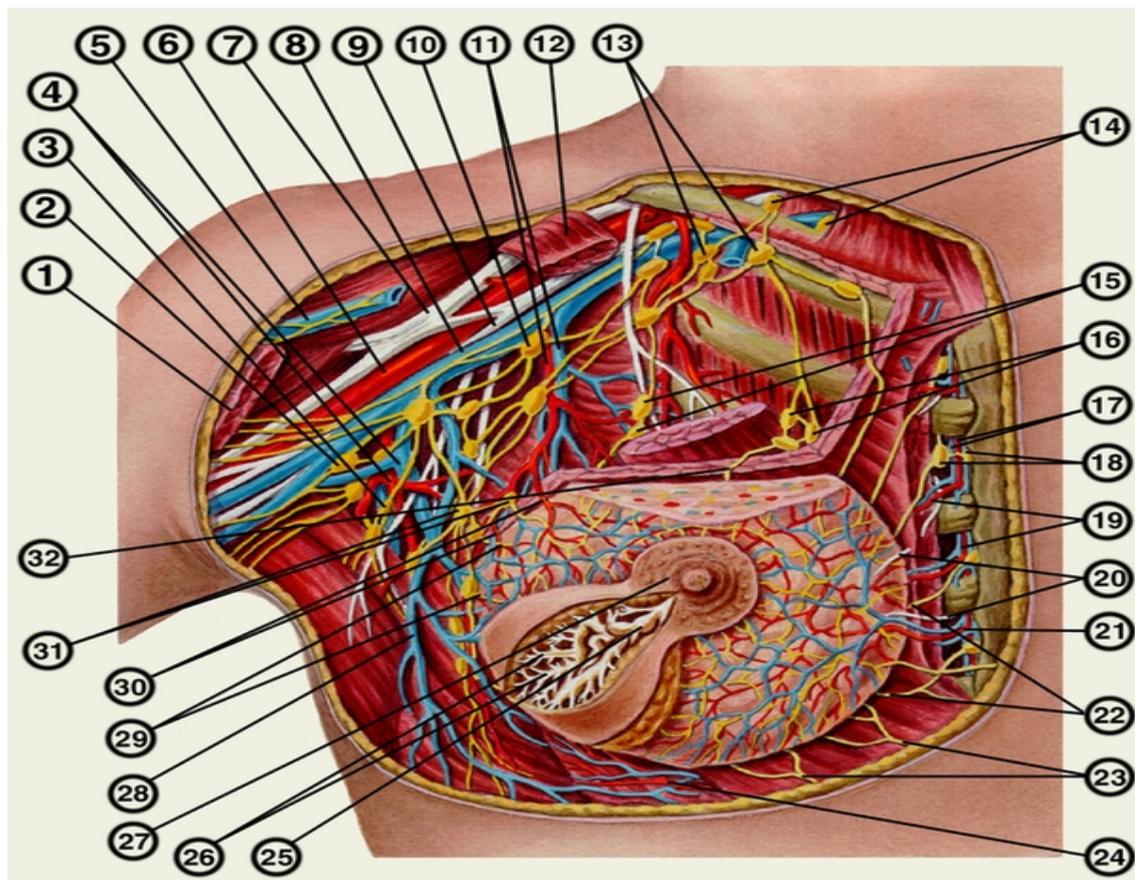


Рис. 4. Сосуды, нервы и лимфатические узлы молочной железы

1 — большая грудная мышца; 2 — латеральные лимфатические узлы; 3 — подлопаточный лимфатический узел; 4 — подлопаточные артерия и вена; 5 — латеральная подкожная вена руки; 6 и 8 — подмышечные артерия и вена; 7 и 9 — латеральный и медиальный пучки плечевого сплетения; 10 — центральные лимфатические узлы; 11 — латеральные грудные артерия и вена; 12 — малая грудная мышца; 13 — верхушечные лимфатические узлы; 14 — надключичные лимфатические узлы; 15 — подгрудные лимфатические узлы; 16 — межгрудные лимфатические узлы; 17 — внутренние грудные артерия и вена; 18 — окологрудинные лимфатические узлы; 19 — прободающие ветви внутренней грудной артерии; 20 — медиальные ветви к молочной железе от межреберных нервов; 21 — ветвь к молочной железе от внутренней грудной артерии; 22 — лимфатические сосуды молочной железы, направляющиеся к окологрудинным лимфатическим узлам; 23 — лимфатические сосуды молочной железы, направляющиеся к предбрюшинной клетчатке; 24 — ветвь к молочной железе от задней межреберной артерии; 25 — млечный синус доли молочной железы; 26 — млечные протоки; 27 — околососковый кружок молочной железы; 28 — грудонадчревная вена; 29 — лимфатические сосуды молочной железы, направляющиеся к грудным лимфатическим узлам; 30 — латеральные ветви к молочной железе от латеральной грудной артерии; 31 — грудные лимфатические узлы; 32 — лимфатический сосуд молочной железы, направляющийся к межгрудным лимфатическим узлам.

Поверхностная сеть лимфатических капилляров связана с кожной лимфатической сетью; глубокая сеть начинается из внутريدольковых и междольковых лимфатических капилляров и анастомозирует с поверхностными кожными лимфатическими сосудами (этим объясняется ранняя инфильтрация кожных сосудов при метастазировании злокачественных опухолей — «кожная дорожка» метастазов).

Глубокая сеть молочной железы образуется из более крупных отводящих лимфатических сосудов, проходящих вдоль наружного края и передней поверхности фасциального влагалища большой грудной мышцы или интрафасциально. Лимфа оттекает от молочной железы по нескольким направлениям.

Главное направление оттока лимфы — лимфатические узлы подмышечной ямки. В них оттекает до $\frac{4}{5}$ всего объема лимфы от молочной железы. Лимфатические узлы подмышечной впадины, общее количество которых, варьирует от 20 до 40, составляют 5 групп — плечевые, подлопаточные, грудные, центральные и верхушечные. От верхненаружного и нижненаружного квадрантов молочной железы лимфа оттекает в грудные, центральные и верхушечные узлы (рис. 5).

Безусловно, наиболее важной в плане диагностики является пальпация подмышечной области, поскольку она содержит три основные подгруппы лимфатических узлов, которые сопровождают одноименную артерию, вену и несколько нервных стволов.

В области большой грудной мышцы у наружного края проходят парамаммарные лимфатические узлы. Они являются «сторожевыми». От них лимфа оттекает из наружных квадрантов молочной железы. На 2—3-м зубце *m. serratus anterior* (уровень III ребра), там, где прикрепляется под углом к грудной стенке передний край большой грудной мышцы (ориентир для поиска узлов) расположены соответственно "узел Зоргиуса" и "узел Бартельса", лимфа от которых впадает в подмышечные лимфатические узлы.

Далее лимфа попадает в центральные узлы, служащие коллектором для всех сосудов, которые несут лимфу в подмышечную ямку, и чаще всего пора-

жаемые при раке молочной железы. Центральные и задние подмышечные узлы, получают отток лимфы не только от наружных квадрантов молочной железы, но и передних и боковых отделов грудной стенки, верхнего отдела передней брюшной стенки, а также от заднего отдела грудной стенки, подлопаточной области.

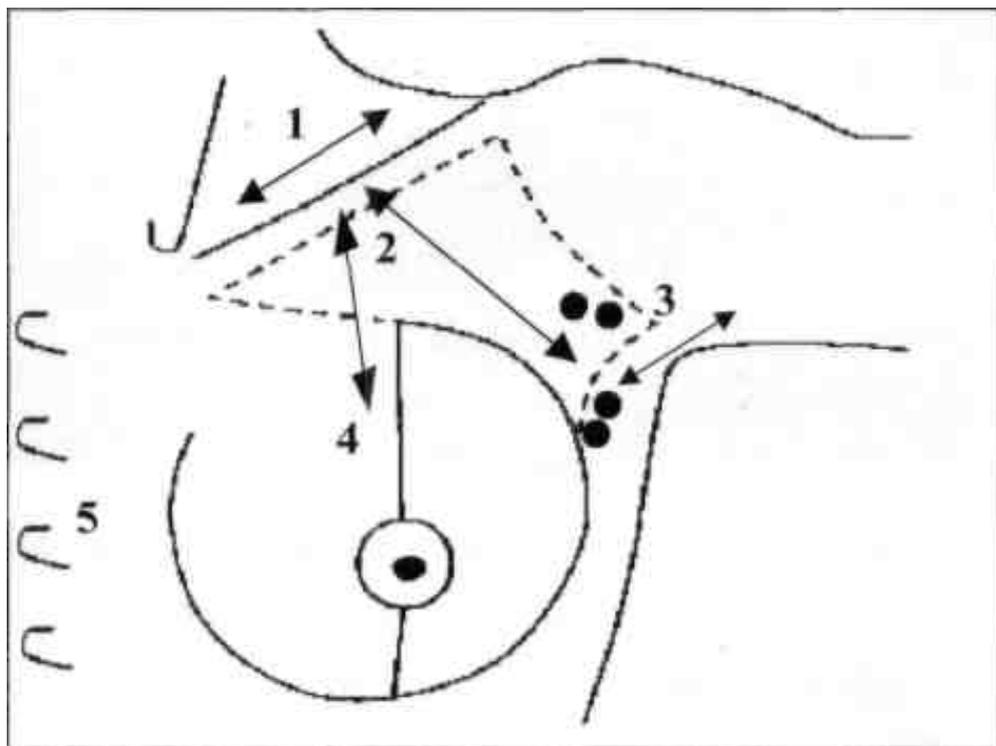


Рис. 5 Регионарные зоны лимфооттока

1 — надключичная зона, 2 — подключичная зона, 3 — аксиллярная зона, 4 — пекторальная зона, 5 — переднегрудная зона и за груди́нный коллектор

Подключичные лимфатические узлы расположены в подключичной области. К ним оттекает лимфа из верхних квадрантов молочных желез и впадает в надключичные лимфатические узлы. Парастернальные лимфатические узлы располагаются по ходу внутренней грудной артерии, а также в виде цепочек с каждой стороны позади внутренних межреберных мышц и кпереди от внутригрудной фасции. Они проходят через большую грудную мышцу и впадают в межпекторальную группу лимфатических узлов, так называемые "узлы Роттера" и соединяются с подмышечными лимфатическими узлами.

От межпекторальных узлов лимфа поступает как от задних отделов, так и от верхних квадрантов молочных желез. По выносящим лимфатическим сосудам их отток осуществляется в подмышечные и подключичные коллекторы [57,215]

Основная функция лимфатической системы — барьер для распространения болезнетворных микробов, инфекции и опухолевых клеток.

Лимфатическая система молочной железы при метастазировании раковых клеток порой является единственным клиническим признаком злокачественного процесса. Поскольку не всегда удастся пальпировать опухоль или визуализировать ее с помощью технических средств. Поэтому нужно всегда проводить пальпацию всех лимфатических коллекторов. По их состоянию можно судить о здоровье молочной железы.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Молочные железы — это органы-мишени, контролируемые структурами головного мозга. В своем развитии и функционировании они зависят от целого комплекса гормонов, входящих в репродуктивную систему женщины (табл. 6). Основными компонентами, участвующими в регуляции деятельности молочных желез, служат:

- рилизинг-факторы гипоталамуса;
- гонадотропные гормоны гипофиза (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий), хорионический гонадотропин, пролактин, тиреотропный гормон);
- надпочечники (кортикостероиды, андрогены);
- щитовидная железа (тироксин, трийодтиронин);
- поджелудочная железа (инсулин);
- яичники (эстрогены, прогестерон, андрогены).

В настоящее время твердо доказано, что *железистая ткань молочных желез является в основном гормонозависимым компонентом* [116].

Биосинтез гонадотропинов осуществляется под действием люлиберина — гормона гипоталамуса. Синтезированные гормоны гипофиза (ЛГ, ФСГ) депонируются в виде гранул в клетке и выделяются под совместным действием гормона гипоталамуса и стероидных гормонов яичника (принцип обратной связи). При любых отклонениях в работе этих систем уровень гонадотропинов изменяется.

Большая роль в развитии молочных желез принадлежит гормонам аденогипофиза. Аденогипофиз (передняя доля гипофиза) синтезирует и секретирует шесть тропных гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактин (лактотропный гормон — ЛТГ), соматотропный гормон (СТГ), адренкортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ).

Передняя доля гипофиза выделяет гормоны, действующие на молочную железу как непосредственно, так и через другие эндокринные железы (рис. 6).

Полное удаление гипофиза приводит к инволюции молочной железы. Помимо пролактина и СТГ в регуляции маммогенеза принимает участие и АКТГ.

Таблица 6

Молочная железа, как орган-мишень репродуктивной системы женщины [44]

Гормоны репродуктивной системы	Место синтеза	Механизмы влияния на молочную железу
Эстрогены	Яичники (1-я фаза цикла)	Вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани молочной железы
Прогестерон	То же (2-я фаза цикла)	Антагонист эстрогена. Активно влияет на железистую трансформацию альвеол, препятствует пролиферации
Пролактин	Гипофиз	Способствует развитию лактоцитов, секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию
Гормоны щитовидной железы	Щитовидная железа	Участвуют в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы
Инсулин	Поджелудочная железа	Действует на клетки молочной железы опосредованно через другие гормональные влияния
Кортизол	Надпочечники	Способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином

Гонадотропные гормоны — ФСГ и ЛГ не являются специфичными для пола и стимулируют функцию как мужской, так и женской половой железы.

Все гонадотропные гормоны оказывают влияние на рост и развитие фолликулов, а также на функцию желтого тела. Это является необходимым услови-

ем для возникновения беременности. Прولاктин больше считается метаболическим гормоном, чем гонадотропином.

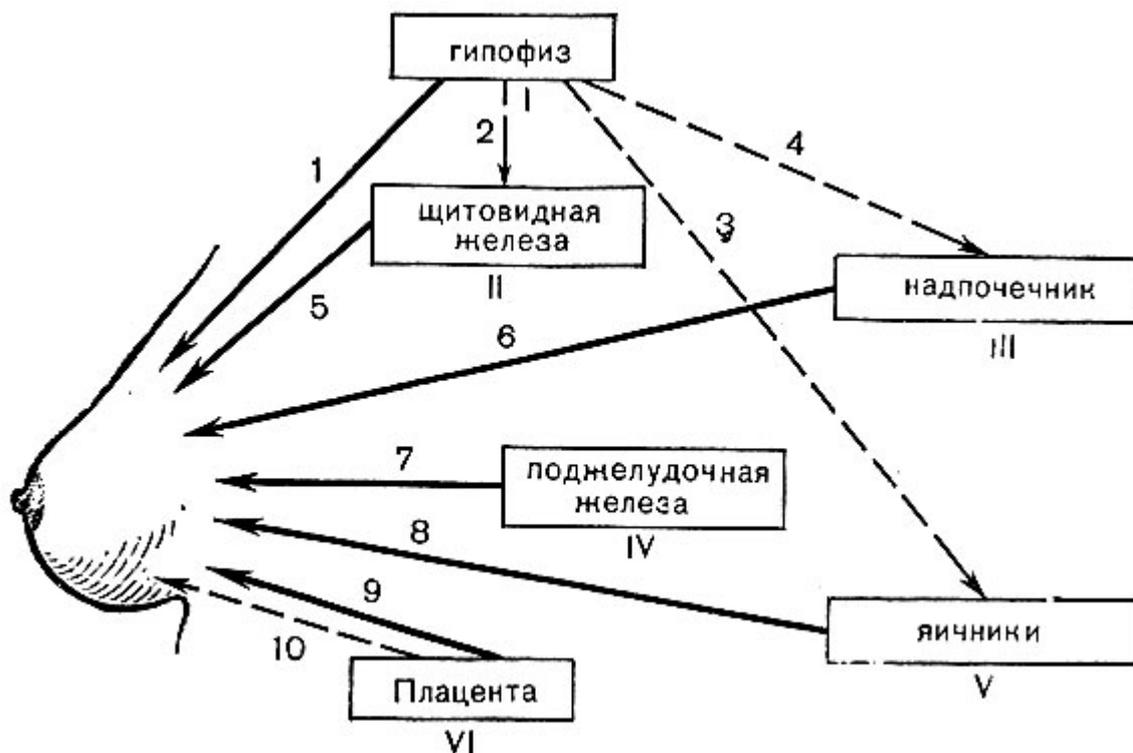


Рис. 6. Гормональная регуляция маммогенеза (схема)

I — гипофиз; II — щитовидная железа; III — надпочечник; IV — поджелудочная железа; V — яичники; VI — плацента. 1 — пролактин и соматотропный гормон; 2 — тиреотропный гормон; 3 — гонадотропный гормон; 4 — адренокортикотропный гормон; 5 — тироксин; 6 — кортикостероиды; 7 — инсулин; 8 — эстрогены и прогестерон; 9 — хориальный гонадотропин; 10 — хориальный соматомаммотропин

Биологические эффекты гонадотропинов достаточно разнообразны. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует рост и созревание фолликула, которые синтезируют и продуцируют эстрогены. Во вторую фазу цикла (под действием ЛГ), после овуляции образуется желтое тело, которое продуцирует прогестерон (II). При увеличении концентрации этих гормонов в сыворотке крови, по механизму обратной связи наступает снижение концентрации гонадотропинов.

В сыворотке крови половые гормоны циркулируют как в связанном с белком состоянии, так и — в свободной форме. Белок является переносчиком

гормона к месту реализации его эффекта и своего рода депо, предохраняющим гормон от преждевременного разрушения. Свободная форма активна и оказывает действие на клетки-мишени различных органов, имеющих к ним рецепторы это — матка, влагалище, шейка матки и молочная железа [45,18,194].

Прямое действие на молочную железу оказывают эстрогены, прогестерон (П), пролактин (ПРЛ).

Эстрогены и молочные железы

Основным субстратом всех половых гормонов, в том числе и эстрогенов, является *холестерин*. Хотя сам холестерин и не обладает гормональной активностью, он является предшественником тестостерона и андростендиона. Эстрогены вырабатываются яичниками, частично надпочечниками, а инактивируются в печени.

Эффекты *эстрогенов* на женский организм следующие:

- стимулирование развития вторичных половых признаков;
- подготовка эндометрия для лютеиновой фазы менструального цикла;
- по принципу обратной связи снижение уровня эстрогенов увеличивает выработку гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), что увеличивает секрецию ЛГ и ФСГ;
- способствуют выходу яйцеклетки;
- стимулируют рост и активность молочных желез при беременности;
- предотвращают потерю кальция костями скелета.

Локальное или местное действие эстрогенов на молочную железу заключается в росте, развитии протоков и соединительной ткани. Механизм их действия следующий:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного с эстрогенным рецептором ядерной ДНК;
- непрямым механизмом за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы аутокринно и паракринно;

- стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, при которой эстрогены нивелируют — эффекты ингибирующих факторов роста [157].

Эстрадиол (E₂). Это наиболее важный эстрогенный гормон, синтезирующийся из тестостерона. Он контролирует большинство морфологических изменений в ткани молочной железы, независимо от возраста, а именно *стимулирует дифференцировку, пролиферацию, развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает его митотическую активность, индуцирует формирование ацинуса*. Гиперэстрогения способствует развитию выводящих протоков молочной железы, увеличению их длины и числа, гипертрофии стромы железы, что может привести к формированию кист. Под влиянием эстрогенов увеличивается накопление ионов натрия в клетках, что приводит к гипертрофии внутридольковой соединительной ткани и ее отеку. В связи с этим возникает выраженный болевой синдром, зачастую требующий приема лекарственных средств.

Эстрон. Является предшественником андростендиона и синтезируется путем реакции ароматизации. Следует отметить, что эстрон является и метаболитом, и предшественником эстрадиола. То есть эстрадиол способен превращаться в эстрон, и, в свою очередь, эстрон также способен превращаться в эстрадиол. Основные функции и влияние эстрона на молочную железу *связаны с развитием эпителиальных клеток протоков, проведению митозов и своевременным осуществлением апоптоза*.

После менопаузы буквально через несколько месяцев выделение эстрадиола практически *прекращается*. В этот период основным эстрогеном становится эстрон, который синтезируется в жировой ткани из андрогенов. Однако, его активность в 3 раза ниже, чем у эстрадиола, в связи с этим и защитное влияние эстрона на организм женщины незначительно. При наличии ожирения у женщин уменьшается продукция в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует повышению уровня активных свободных фракций эстрона и эстрадиола. Все это может приводить к возникновению РМЖ.

Эстриол (Е₃). Это биологически мощный эстроген, повышенная концентрация которого может привести у женщин к возникновению пролиферативных процессов в гормонально-зависимых тканях, в том числе и молочной железе. Эстриол, в отличие от эстрона, не может превращаться в эстрадиол или обратно в эстрон. На практике это означает, что при терапии эстриолом он не способен превратиться в эстрадиол (или другой стероидный гормон) и, соответственно, не вызовет характерные для эстрадиола отрицательные и побочные эффекты. Из этого качества складывается такое преимущество эстриолсодержащих препаратов, как безопасность применения [123,152,165,179].

Возникает резонный вопрос: почему для локальной терапии из всех женских половых гормонов применяется именно эстриол? Безопасность применения эстриола обусловлена его уникальным механизмом действия. Ключевое отличие этого гормона от других эстрогенов заключается в том, что такое взаимодействие с ядерными структурами возможно лишь не более чем на 1-4 ч, после чего комплекс выводится из клетки и распадается.

В современных условиях установлено, что развитие неопластических процессов в молочной железе, как и в других отделах женской репродуктивной системы (например, эндометрий) связано с гиперэстрогенией. В половом тракте женщины каждый месяц происходят колебания митотической клеточной активности. Связаны они напрямую с ритмическими изменениями концентрации половых гормонов. Так, в фазе пролиферации менструального цикла, секретируемый яичниками гормон эстроген вызывает пролиферацию клеток эндометрия, а в молочной железе — пролиферацию эпителиальных клеток протоков. По завершению менструального цикла клетки эндометрия и эпителиальные клетки протоков должны подвергаться апоптозу. Однако в избытке этот гормон активирует эстрогеновые рецепторы, что дает возможность проникать последнему в ядро клетки. В этом союзе формируется гормонорецепторный комплекс стимулирующий экспрессию эстрогензависимых генов, которые повышают чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы. С течением времени циклы клеточного деления увеличивают частоту новых,

спонтанных мутаций. Что в конечном итоге приводит к генетическому апокалипсису. Эстрогензависимая пролиферация трансформированных клеток приводит к формированию опухолей. При наличии в женском организме малигнизированных клеток процесс формирования злокачественной опухоли значительно ускоряется.

Общеизвестно, что функционирование молочных желез тесно связано с менструальной функцией женщины и во многом обусловлено ее особенностями [20,149].

Прогестерон и молочные железы

Вырабатывается яичниками (желтое тело) и частично — надпочечниками. Концентрация прогестерона в плазме крови зависит от объема желтого тела (количество и размер лютеиновых клеток), кровоснабжения (прямо пропорционально возрастанию уровня прогестерона), функциональной способности лютеиновых клеток синтезировать прогестерон (степень экспрессии рецепторов к ЛНП, ЛВП, ЛГ, Гр, IGF-1), адекватного функционирования ферментных систем.

Основная *функция прогестерона* — предотвращение пролиферации эпителия в молочных протоках с подавлением митотической активности эпителиальных клеток, а также уменьшение проницаемости капилляров с предотвращением децидуализации стромы соединительной ткани. Известны следующие *механизмы антипролиферативного действия* прогестерона:

- созревание и дифференцировка эпителия альвеол, которые подвергаются дальнейшему клеточному делению;
- торможение экспрессии ряда генов, необходимых для репликации ДНК;
- down-регуляция эстрогенных рецепторов в эпителии МЖ со снижением их количества (снижение эстрогензависимой пролиферации клеток);
- влияние на метаболизм эстрадиола (активация 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и сульфотрансферазы);

- влияние на синтез эстрадиола через угнетение ароматазы;
- оказывает влияние на синтез факторов роста и их рецепторов;
- инициирует программу дифференцировки эндометрия;
- модуляция апоптоза клеток МЖ посредством p53-супрессора опухоли.

В результате таких эффектов прогестерон следует рассматривать как антагонист эстроген-индуцированной пролиферации эпителия

Гестагены и синтетические прогестагены в организме «перекрывают» активное действие эстрогенов (*антиэстрогенное влияние*). Способствуют развитию железистой ткани, увеличению числа альвеол, росту долек. Повышают количество собственных рецепторов в ткани железы. Прогестерон в естественных условиях ограничивает местное действие эстрогенов на ткань молочной железы, поскольку именно он регулирует активность содержащихся в эпителии протоков ферментов 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстронасульфат. Под влиянием прогестерона повышается также активность 17-ОН-дегидрогеназы, которая инактивирует эстрадиол.

Дефицит прогестерона в организме *способствует*:

- пролиферативным изменениям в протоках и эпителии МЖ;
- задержке жидкости в соединительнотканых элементах органа;
- отечности стромы;
- усилению кровенаполнения и перерастяжению ткани МЖ;
- формированию *болевого синдрома*.

В результате можно заключить, что *прогестерон способен уменьшать локальный уровень эстрогенов, экспрессию рецепторов эстрогенов и модулировать апоптоз клеток молочной железы*. Вместе с тем, не следует забывать, что в функционировании молочной железы играет определенное соотношение кон-

центрации эстрадиола и прогестерона. Нарушение этого соотношения может приводить первоначально к развитию функциональных сдвигов, в дальнейшем, — и к морфологическим изменениям [61].

Пролактин и молочные железы

Пролактин (ПРЛ) вырабатывается в передней доле гипофиза и находится под непосредственным гипоталамическим контролем за счет множественных нейроэндокринных, аутокринных и паракринных механизмов.

На активность и секрецию ПРЛ оказывают влияние эстрогены. Поскольку связываются на мембранах нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и ингибируют активность тирозин-гидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина. При снижении дофаминергического тонуса происходит увеличение секреции ПРЛ.

Пролактин способствует пролиферации эпителиальных клеток, вызывая их рост. Под влиянием ПРЛ увеличивается количество рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани молочной железы. При взаимном действии пролактина и прогестерона выявляется синергизм воздействия на молочную железу — усиление роста клеток в 3—17 раз.

Большое значение пролактину уделяется в развитии молочной железы во время беременности и лактации. В период лактации ПРЛ активно стимулирует синтез протеинов, липидов и углеводов молока. Такая активность гормона осуществляется за счет физиологического снижения уровня эстрогенов и прогестерона после родов. Повышение концентрации ПРЛ может приводить к возникновению галактореи и ановуляции. Со стороны молочных желез клиническими проявлениями могут быть напряжение, болезненность и увеличение объема [7,128].

Гормоны щитовидной железы и молочные железы

Регулируют жировой, углеводный и белковый обмены, оказывают действие на секрецию пролактина и повышают пролактинсвязывающую способность альвеолярных клеток молочной железы. Многие заболевания эндокрин-

ной системы в целом очень взаимосвязаны. Так, при гипотиреозе гормон тиролиберин стимулирует выработку лактотрофов гипофиза, что в конечном итоге приводит к гиперпролактинемии. На этом фоне пролиферативные процессы в молочных железах только усиливаются. Также при наличии гипотиреоза у женщин, как правило, наблюдается недостаточность второй фазы менструального цикла, что приводит к мастопатии у каждой четвертой женщины. Следует, однако, помнить, что гиперпролактинемия может быть не только патологической, но и физиологической. Наблюдается у женщин при беременности, родах и лактации [83,115, 148].

Надпочечниковые гормоны и молочные железы

Глюкокортикостероиды (ГКС) относятся к стероидным гормонам. Вырабатываются корковым веществом надпочечников и по своему строению они близки к половым гормонам. ГКС индуцируют образование рецепторов пролактина в ткани молочной железы, а в синергизме с пролактином участвуют в стимуляции роста эпителиальных клеток и процессе их дифференцировки [60].

Андрогены

Вырабатываются в надпочечниках и яичниках. Оказывают важную физиологическую роль в организме женщин. Они в ряде случаев (гиперандрогения) могут быть причастны к патологии молочной железы. Однако данные о влиянии андрогенов на пролиферацию эпителия молочных желез и/или на заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) *не полностью доказаны*. Клинико-экспериментальные исследования на приматах показали, что андрогены способны ингибировать пролиферацию указанного эпителия и рост груди в целом. В то же время известно, что обычная терапия эстрогенами подавляет эндогенные андрогены, что повышает эстрогенную стимуляцию молочных желез и, тем самым может, увеличивать риск развития рака молочной железы. Добавление экзогенных андрогенов (тестостерона) в обычную гормональную терапию может также изменить соотношение эстрогена/гестагена и в конечном итоге привести к *увеличению риска РМЖ*. *Окончательных заключений* о роли таких комбинированных гормональных лечебных влияний на молочную железу *нет*.

Инсулин

Синтезируется клетками поджелудочной железы. Вызывает рост молочной железы и играет роль посредника в процессах стимуляции роста клеток, вызванного прогестероном, пролактином и глюкокортикоидами. Инсулин проявляет свое действие только в комплексе, ибо введение в отдельности значительно снижает полученные эффекты, чем при совместном использовании [182].

Резюме:

- 1) регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным воздействием;**
- 2) основную роль в регуляции всех процессов в железе играют эстрогены, прогестерон и пролактин**

ДЕФИНИЦИИ (ОПРЕДЕЛЕНИЯ) ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ)

Для определения всего многообразия имеющейся патологии молочных желез различного характера используется множество самых разнообразных терминов, часто весьма однотипного характера.

Мастодиния (масталгия, болезнь Купера) — боль в молочной железе. Это относительно частое состояние, которое беспокоит около 70% женщин хотя бы раз в жизни. У здоровой женщины в молочных железах могут возникать незначительные болевые ощущения в середине менструального цикла или за несколько дней до наступления менструации (*циклическая мастодиния*).

Галакторея — выделение молока или молозива вне периода кормления грудью. Может иметь самый разнообразный причинный генез.

Доброкачественные опухоли. Слово «опухоли» происходит от латинского термина «tumors». Под ними подразумевают патологические образования, возникающие вследствие нарушения механизмов контроля деления, роста и дифференцировки клеток.

Мастопатия. С латинского языка данный термин дословно переводится как «патология молочной железы» различного характера. С этиопатогенетической точки зрения *мастопатия представляет большую группу различных по морфологическому строению гиперпластических состояний, в основе которых лежат дисгормональные процессы.*

Сам по себе термин «**дисгормональный**» предполагает, что мастопатия возникает на фоне гормональных нарушений. Так общепринято обозначать не-раковое заболевание молочной железы, связанное с наличием болезненных или безболезненных уплотнений в органе.

Мастопатия — обобщающее название доброкачественных изменений молочных желез, общих по этиологии и патогенезу и являющихся дисгормональными пролифератами

Они значительно отличаются между собой по анатомическим признакам, клиническому проявлению и той опасности малигнизации, которая вынуждает рассматривать мастопатию в ранге предракового заболевания, которое под влиянием определенных обстоятельств может (но не обязательно) трансформироваться в рак молочной железы.

Начиная с середины XIX века ни одна другая патология молочных желез не вызывала столько споров, изменений в терминологии и классификации, как мастопатия. Существует *более 30 терминов*, употребляемых при клиническом и морфологическом исследовании молочных желез (*кистозная мастопатия, аденоз, склерозирующий аденоз и др.*), что является результатом определенных сложностей в оценке данной проблемы международными экспертами и организациями службы здравоохранения.

Кистозная болезнь молочной железы. Впервые была описана Соопер (1829). Позднее для описания данного заболевания были предложены и другие термины — «*хроническая индурация*» (J. Velpean, 1838), — «*серозно-кистозная опухоль молочной железы*» (R. Brodi, 1840), — «*кистозная аденома*» (Schimmelbusch, 1892).

Единая общепринятая терминология гиперпластических процессов молочных желез до сих пор отсутствует

В скандинавской и — английской литературе большинство форм мастопатии обозначают как «*фиброаденоматоз*», или «*фиброаденоматоз с наличием кист или без них*». На постсоветском пространстве наиболее часто используются следующие термины «*мастопатия*», «*фиброзно-кистозная мастопатия*», «*фиброаденоматоз*», «*дисгормональная гиперплазия молочной железы*» и «*дисгормональные заболевания молочных желез*» (ДЗМЖ).

Известно, что заболевания молочной железы вне беременности, объединяемые вышеупомянутым общим термином «мастопатия», в клинической маммологии называют также и — «*дисгормональными дисплазиями*». Данный термин, не отличающийся точностью, но он отражает в какой-то степени пато-

генез и отчасти морфологические изменения органа-мишени репродуктивной системы женщины.

Дисплазия молочных желез. Этот термин не получил в отечественной литературе достаточно широкого распространения. Потому что при этом происходит «наложение» более узкого понятия «дисплазия эпителия» на обозначение процессов, в которых заинтересованы как эпителиальный, так и соединительнотканый компоненты молочной железы.

При мастопатии *происходит разрастание соединительной фиброзной ткани с одновременной гиперплазией эпителиальной, железистой ткани.* Именно поэтому ее рассматривают как доброкачественное дисгормональное заболевание молочной железы с характерным изменением структуры, в которой преобладает фиброзный и/или кистозный компонент. В связи с этим мастопатия получила еще и другое название — *«фиброзно-кистозная болезнь» молочной железы.*

«Фиброзно-кистозная болезнь» (ФКБ) МЖ. Этот термин наряду со многими другими синонимами *наиболее часто* используют для описания многочисленных морфологических изменений, в основном кистозного, фиброзного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно сосуществуют. Некоторые из синонимов используются и по настоящее время. Так, известны следующие *полные или частичные синонимы* фиброзно-кистозной мастопатии:

- фиброаденоматоз (не путать с фиброаденомой);
- кистозная мастопатия (полный синоним ФКБ, или ФКМ);
- кистозная мастопатия (это полный синоним, когда более выражен кистозный компонент);
- кистозный фиброаденоматоз (то же, что и ФКБ);
- истерическая опухоль, болезнь Вельяминова, болезнь Реклю, болезнь Шимельбуша (исторические термины);
- болезнь Минца (кровооточащая молочная железа) — чаще применяется при наличии папилломатоза протоков;

- аденоз, дисгормональная гиперплазия, дисплазия.

Фиброзно-кистозная мастопатия (болезнь), хронический кистозный мастит и дисплазия молочной железы относятся к *непролиферативным заболеваниям молочных желез* и не являются полезными клинически, так как они охватывают собой разнородную группу диагнозов.

Фиброзно-кистозная болезнь занимает одно из центральных мест в онкоморфологии как потенциальный источник развития рака молочной железы

Определение термину «мастопатия» (дисгормональная дисплазия молочных желез, фиброзно-кистозная болезнь) было также дано ВОЗ (Женева, 1984).

«Мастопатия» (ВОЗ) — заболевание молочной железы, возникающее вне беременности, характеризующееся широким спектром пролиферативных (гиперплазия, пролиферация долек, протоков) и регрессивных (атрофия, фиброз, образование кист) изменений ткани молочной железы, с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов

Все многообразие изменений в молочных железах в ответ на патологическое воздействие характеризуется неравномерным ростом эпителия и соединительной ткани, подавлением процессов физиологического роста и нарастанием преждевременных инволютивных процессов. *Возможно, что более адекватным является термин «фиброзно-кистозная болезнь» с указанием степени пролиферации и атипии клеток.*

Фиброма — доброкачественное новообразование молочной железы, которое развивается из соединительной ткани. **Фиброаденома МЖ** — наиболее часто обнаруживаемая доброкачественная опухоль, состоящая из соединительной и пролиферирующей эпителиальной ткани, представляющее собой узловое разрастание фиброзной соединительной ткани.

Несколько односторонне характеризует процесс термин «фиброаденоматоз». Выделяют несколько ее вариантов. «*Листовидная фиброаденома*» — гигантская фиброаденома, состоящая из большего числа клеточных компонентов, чем обычная фиброаденома.

«*Кистозный фиброаденоматоз*» имеет 29 синонимов [51].

Липома — доброкачественная опухоль МЖ, исходящая из жировой ткани.

Мастит — острое воспаление молочных желез.

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) молочной железы является:

- 1) сборным термином для обозначения имеющейся доброкачественной патологии органа;**
- 2) в своей сущности она является даже не патологией, а «абберацией нормального развития и инволюции»;**
- 3) фактором риска рака органа, но только при наличии сопутствующей атипической гиперплазии эпителия железистой ткани**

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Всю патологию молочной железы подразделяют на несколько групп поражений.

1-я группа — врожденные пороки развития (амастия, ателия, полимастия, полителия, гипопластия, гипермастия, мастоптоз).

2-я — повреждения (ушиб, ожог, ранения, трещины сосков).

3-я — воспалительные заболевания (острые и хронические маститы, туберкулез, сифилис, актиномикоз).

4-я — дисгормональные поражения (мастопатии, фиброаденома).

5-я — опухоли — доброкачественные (аденомы, папилломы, липомы) и злокачественные (рак, саркома).

При создании классификационных схем патологии молочных желез *клиницисты и исследователи испытывают определенные трудности.*

Во-первых, это связано с тем, что молочные железы являются частью репродуктивной системы женщины, а ткани молочной железы — мишенями для гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно — гормонов других эндокринных желез организма.

Во-вторых, отличительной особенностью молочной железы является сложность четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений, а также различных типов доброкачественной диффузной патологии. Причиной тому служит тот факт, что нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью и зависит от возраста, состояния репродуктивной системы и периодики овариально-менструального цикла.

В-третьих, в основу разных классификаций на постсоветском пространстве и в зарубежной медицинской практике положены разные принципы, что не может отразиться на их количестве и качестве.

Демонстрацией этого положения является международная классификация болезней, в которой доброкачественные дисплазии молочных желез представ-

лены относительно неполно, без единого принципа систематизации этой патологии. Подобная классификация не случайна и является объективным отражением трудностей в оценке данной проблемы.

Клиническая классификация

Для клинической практики наиболее удобна классификация поражений молочной железы с подразделением их на *диффузные* (распространенные) и *узловые* (локальные) формы изменений, диагностируемых на рентгенограммах, при ультразвуковом сканировании и при морфологическом исследовании. Вместе с тем, *мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и гистологическую картину, что весьма затрудняет не только диагностику, но и терминологическое обозначение, особенно диффузных процессов.*

Если по поводу классификаций *узловых образований* значительных разногласий у специалистов не возникает, *то в отношении диффузных форм имеются определенные сложности*, не позволяющие ввести довольно широкий спектр изменений в жесткие классификационные рамки. На сегодняшний день существует большое число классификаций дисгормональных дисплазий, каждая из которых более или менее полно отражает прогрессивные и регрессивные изменения.

Условно выделяя *две категории доброкачественных невоспалительных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ)*, все авторы единодушно согласны с общепринятым мнением, что этот принцип разделения не является абсолютным. Так как очаговые поражения могут возникать и на фоне диффузной патологии молочных желез.

Клинико-морфологическая классификация

С учетом представленных сведений все нозологические формы заболеваний молочной железы общепринято подразделять на две больших группы: *доброкачественные и злокачественные.*

1. Доброкачественные заболевания молочных желез (мастопатия)

Относятся к наиболее распространенным поражениям и включают в себя различные по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам процессы. Применительно к молочной железе все доброкачественные эпителиальные ее поражения могут быть классифицированы *гистологически* (по типу клеток) и подразделены на *три категории* [215]:

- 1) без пролиферации (разрастания тканей);
- 2) пролиферативные изменения без атипии;
- 3) атипичная гиперплазия.

Патология молочной железы без пролиферации, как правило, не связана с повышенным риском развития онкологии молочной железы. Сюда относят кисты молочной железы, папиллярные апокринные изменения, доброкачественные кальцификаты, гиперплазию без атипии. В настоящее время уточнена ее значимость в генезе возможной малигнизации. С тех пор, как учение о предраковых заболеваниях и состояниях в онкологии получило всеобщее признание, и рассеялись сомнения, что указанные поражения молочной железы (мастопатия, или дисгормональная гиперплазия), в любой ее форме (узловая, диффузная) и особенно – с атипичской пролиферацией эпителия, могут в определенном проценте случаев являться предшественниками рака молочной железы. В клинической практике до сих пор широко бытует тенденция относить острые и хронические воспалительные процессы, патологическую секрецию, нарушение развития желез и другие процессы к ФКБ.

2. Злокачественные заболевания (различные формы рака молочной железы). Будут представлены в соответствующем разделе.

Гистологическая классификация опухолей молочной железы

Для клинициста-маммолога и патоморфолога наиболее ценна и общепризнана новая версия гистологической классификации опухолей молочных желез (Лион, 2003) [103]. Общеизвестно, что гистологическая структура опухоли занимает одно из центральных мест среди морфологических факторов прогноза, определяющих течение заболевания и выбор лечебной тактики. Необходимость

стандартизации лечебных мероприятий, а также учета и сравнения результатов лечения, вызвала практическую необходимость разработки морфологических классификаций опухолей молочной железы.

Существуют *многочисленные гистологические классификации* опухолей молочной железы. На постсоветском пространстве общепринятой является гистологическая классификация опухолей молочной железы, разработанная Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Первое издание этой классификации вышло в свет в 1969 г., второе —, исправленное и дополненное — в 1984 г. и третье — классификация, подвергнутая серьезной переработке — в 2003 году [37, 40, 52].

В основе выделенных форм рака молочной железы и предраковых процессов лежат теперь не только особенности гистологического строения, но и генетические изменения в опухолевых клетках, их иммуногистохимические характеристики, некоторые особенности биологического поведения опухолей. Эта классификация отличается *новым построением рубрик и группировкой всего многообразия нозологических форм* доброкачественных, пограничных и злокачественных форм опухолей молочной железы.

Эпителиальные опухоли

1. Инфильтрирующий протоковый рак, без других уточнений (БДУ).

- Рак смешанного типа
- Плеоморфный рак
- Рак с гигантскими клетками типа остеокластов
- Рак со структурами хорионкарциномы
- Рак с участками меланомы

2. Инфильтрирующий дольковый рак

3. Тубулярный рак

4. Инфильтрирующий криброзный рак

5. Медулярный рак

6. Муцинозный рак и другие опухоли, богатые муцином:

- Слизистый рак
- Цистаденокарцинома и цилиндроклеточная
- Муцинозная карцинома.
- Перстневидноклеточный рак

7. Нейроэндокринные опухоли:

- Солидный нейроэндокринный рак
- Атипический карциноид
- Мелкоклеточный/овсяноклеточный рак
- Крупноклеточный нейроэндокринный рак

8. Инфильтрирующий папиллярный рак

9. Инфильтрирующий микропапиллярный рак

10. Апокриновый рак

11. Метапластические раки:

- Чисто эпителиальные метапластические раки
- Плоскоклеточный рак
- Аденокарцинома с веретенчатой метаплазией
- Железисто-плоскоклеточный рак
- Мукоэпидермоидный рак
- Смешанный эпителиальный/мезенхимальный метапластический рак

12. Липидноклеточный рак

13. Секретирующий рак

14. Онкоцитарный рак

15. Аденоидно-кистозный рак

16. Ацинозноклеточный рак

17. Гликогенсодержащий светлоклеточный рак

18. Себоцейный рак

19. Воспалительный рак

20. Дольковая неоплазия:

- Дольковый рак in situ

21. Внутрипротоковые пролиферации (неоплазии):

- Простая протоковая гиперплазия
- "Вялая" эпителиальная атипия
- Атипическая протоковая гиперплазия
- Протоковый рак in situ

22. Микроинвазивный рак

23. Внутрипротоковые папиллярные неоплазии:

- Центральная папиллома
- Периферическая папиллома
- Внутрипротоковый папиллярный рак
- Внутрикистозный папиллярный рак

24. Доброкачественные эпителиальные пролиферативные нарушения:

- Аденоз, включая варианты: склерозирующий аденоз, протоковый аденоз, микрогландулярный аденоз, аденомиоэпителиальный аденоз
- Радиальный рубец/комплекс склеротических изменений
- Аденомы: тубулярная аденома, лактирующая аденома, апокринная аденома, плеоморфная аденома, протоковая аденома

Миоэпителиальные нарушения:

- Миоэпителиоз
- Аденомиоэпителиальный аденоз
- Аденомиоэпителиома
- Злокачественная миоэпителиома

Мезенхимальные опухоли

- Гемангиома
- Ангиоматоз
- Гемангиоперицитомы
- Псевдоангиоматозная стромальная гиперплазия

Миофибробластома

- Воспалительная миофибробластная опухоль

Липома

- Ангиолипома

Зернистоклеточная опухоль (опухоль Абрикосова)

Нейрофиброма

- Шваннома

Саркомы:

- Ангиосаркома
- Липосаркома
- Рабдомиосаркома
- Остеогенная саркома
- Лейомиома
- Лейомиосаркома

Фиброэпителиальные опухоли

- Фиброаденома

Филоидная опухоль:

- Доброкачественная
- Пограничная
- Злокачественная

Перидуктальная стромальная саркома низкой степени злокачественности

Гамартомы молочной железы.

Опухоли соска:

- Аденома соска
- Сирингоаденоматоидная аденома
- Болезнь Педжета соска

Злокачественные лимфомы молочной железы:

- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Лимфома Беркитта
- Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-типа)
- Фолликулярная лимфома

Метастатические опухоли

Опухоли мужской грудной железы

В современных условиях унифицированная классификация заболеваний молочных желез окончательно не разработана

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Это наиболее яркий представитель доброкачественных изменений молочной железы у женщин.

Частота и определение

Основные дефиниции, касающиеся данной патологии, были представлены выше. Напомним, что мастопатия — *это обобщающее название доброкачественных изменений молочных желез, которые отличаются между собой по анатомическим признакам, клиническому проявлению и морфологии*. Эта группа включает более 50 видов доброкачественных опухолей молочной железы, схожих по многим признакам. Мастопатия является одной из наиболее распространенных патологий молочной железы доброкачественного характера, которые характеризуются нарушением гистологической структуры тканей молочной железы.

Заболевание возникает у женщин любого возраста, но в основном — в диапазоне 30—50 лет и причиной тому считается нарушение гормонального фона. По данным разных авторов, данная патология выявляется у 20—30% женщин, в том числе у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет, а среди гинекологических больных — у 50—60% пациенток. В возрасте старше 40 лет различные патологические состояния молочных желез диагностируются в 60% случаев. При этом наиболее часто выявляется диффузная форма фиброно-кистозной мастопатии, которая составляет приблизительно 50% в женской популяции [64].

Классификация фиброно-кистозной мастопатии

На постсоветском пространстве и в зарубежной маммологии существует достаточно большое количество различных классификаций заболевания. Однако *они не все в должной мере отражают ту клиническую ситуацию, с которой сталкивается практикующий врач различного профиля (семейный врач, акушер-гинеколог, онколог, эндокринолог, терапевт и пр.)*. В существующих клас-

сификациях доброкачественных заболеваний молочных желез, а также — в понимании и трактовании их различными специалистами, работающими в этой области, *нет пока единой точки зрения*. Это, в свою очередь, приводит к спорным и дискуссионным вопросам по всем звеньям диагностического, лечебного и профилактического процесса (менеджмента). Следует отдельно рассмотреть все имеющиеся классификации заболеваний молочных желез в разных регионах мира.

Постсоветское пространство

Создание совершенной отечественной классификации доброкачественных поражений молочных желез имеет длинную историю. На современном этапе наиболее удобен и общепризнан клинико-рентгенологический вариант классификации форм мастопатии, с выделением диффузных и узловых форм заболевания. Он предложен и усовершенствован Н.И. Рожковой в разные годы (1983-1988-1993), опираясь на данные рентгенографии, ультразвукового сканирования и морфологического исследования.

Согласно данной классификации выделяют следующие формы указанной патологии.

1. *Диффузная форма мастопатии* — характеризуется преобладанием:

- кистозного компонента (фиброкистоз);
- фиброзного компонента (фиброаденоз);
- железистого компонента (склерозирующий аденоз)

2. *Узловатая форма* мастопатии.

3. *Смешанная форма*.

Международные классификации

В мире общепризнаны две классификации доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ):

- международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — для доброкачественных заболеваний молочной железы (1998);
- консенсус-соглашение Коллегии американских патологов (В.А. Eskin et al., 1999).

**Международная классификация болезней (МКБ-10)
для доброкачественной патологии молочной железы**

Класс: Болезни мочеполовой системы (N00-N99).

Блок: Болезни молочной железы (N60-N64)

D24 Доброкачественное новообразование молочной железы

Исключены: доброкачественная дисплазия молочной железы (N60. —) кожи молочной железы (D22.5, D23.5)

Болезни молочной железы (N60—N64)

Исключены: болезни молочной железы, связанные с деторождением (O91 — O92).

N60 Доброкачественная дисплазия молочной железы

Включена: фиброзно-кистозная мастопатия

N60.0 Солитарная киста молочной железы

N60.1 Диффузная кистозная мастопатия

Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3)

N60.2 Фиброаденоз молочной железы

Исключена: фиброаденома молочной железы (D24)

N60.3 Фибросклероз молочной железы

N60.4 Эктазия протоков молочной железы

N60.8 Другие доброкачественные дисплазии молочной железы

N60.9 Доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная

N61 Воспалительные болезни молочной железы

Исключен: инфекционный мастит новорожденного (P39.0)

N62 Гипертрофия молочной железы

N63 Образование в молочной железе неуточненное

N64 Другие болезни молочной железы

N64.0 Трещина и свищ соска

N64.1 Жировой некроз молочной железы

N64.2 Атрофия молочной железы

N64.3 Галакторея, не связанная с деторождением

N64.4 Мастодиния

N64.5 Другие признаки и симптомы со стороны молочной железы

N64.8 Другие уточненные болезни молочной железы

N64.9 Болезнь молочной железы неуточненная.

Несмотря на всю разносторонность, следует учесть, что данная номенклатура *наиболее приемлема для клинико-статистического учета* поражений молочных желез и, в меньшей степени, для научных исследований.

Консенсус—соглашение Американской Коллегии патологов

В нем, в зависимости от характера гистологических изменений и степени относительного риска малигнизации, выделены три группы доброкачественных заболеваний молочных желез:

- непролиферативные нарушения,
- пролиферативные нарушения без атипии и
- атипичные гиперпластические процессы (табл. 7).

Таблица 7

Классификация доброкачественных заболеваний молочной железы согласно согласительной конференции Американской коллегии патологов (1999)

Группа заболеваний	Гистологическая характеристика	Относительный риск рака молочной железы
1	2	3
Непролиферативные нарушения	<ul style="list-style-type: none">• Аденоз: склерозирующий «цветущий»• Апокриновая метаплазия• Фиброз, фиброаденома• Незначительная гиперплазия• Мастит• Чешуйчатая метаплазия	Не увеличен (Относительный риск 0,89; 95% ДИ – 0,62-1,3) (данные Dupont W.D. et al., 1985)
Пролиферативные нарушения без атипии	<ul style="list-style-type: none">• Гиперплазия: средняя, «цветущая», плотная, папиллярная• Гиперплазия протоковая, дольковая	Увеличен незначительно (Относительный риск 1,6-1,9; 95% ДИ – 1,0-2,5; или 1,6-2,3 соответственно) — (данные Dupont W.D. et al., 1985; London S.J. et al., 1992)

Окончание табл. 7

1	2	3
<p>Атипическая гиперплазия (в сравнении с непролиферативной формой заболевания и отсутствием отягощенного семейного анамнеза)</p>	<p>Соответствующие находки</p>	<p>Увеличен в 5 раз (Относительный риск 3,7-5,3; 95% ДИ 2,1-6,8, или 3,1-8,8 соответственно) – данные тех же авторов</p>
<p>Пролиферация с атипией и наличие злокачественной опухоли МЖ у родственницы первой линии родства (по сравнению с непролиферативной формой заболевания и отсутствием отягощенного семейного анамнеза)</p>	<p>То же</p>	<p>Относительный риск 11,0; 95% ДИ 5,5-24 (Dupont W.D. et al., 1985)</p>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Морфологические изменения при мастопатии характеризуются *разрастанием внутридольковых протоков, железистых пузырьков и соединительной ткани*. В результате чего одни протоки кистозно расширяются, а другие сдавливаются и резко деформируются. В некоторых кистах молочных желез пролиферирующий эпителий вместе со стромой образует внутридольковые папилломы. Они нередко кровоточат, что приводит к появлению кровянистых выделений из соска («кровоточащая молочная железа»). *При исчезновении дифференцировки пролиферирующего эпителия в протоках и кистах, возможно, его злокачественное перерождение.*

Механизмы формирования кистозных полостей и фиброза в молочных железах вполне объяснимы с позиций этиопатогенеза. Связаны они напрямую с продукцией секрета, который вырабатывает эпителий выстилающий систему протоков. Объем и скорость секретирования прямо зависят от фазы менструального цикла и уровня половых гормонов. Максимум секрета образуется к началу лютеиновой фазы, а затем идет процесс его резорбции. Наименьшее количество секрета в протоках содержится в начале фолликулярной фазы. Формирование кистозной полости происходит вследствие нарушения циклических процессов секреции и резорбции протокового содержимого, т.е. *образование кист является следствием нарушения секреторной деятельности протокового эпителия*. Одной из причин данного явления считают различную дисгормональную патологию, приводящую к нарушению фазности менструального цикла и процессов секретирования в протоках молочных желез [91, 95].

Особенности патоморфологии молочной железы следует также трактовать с *позиции классификационных форм данной патологии*.

При всех *диспластических процессах* в молочной железе, наряду с гиперплазией эпителиальных структур, имеет место в той или иной степени выраженное увеличение фиброзной ткани.

Макроскопически дисплазия представляет собой сочетание участков плотноэластической фиброзной ткани с прослойками жира без четкой границы с окружающими тканями. Если происходит разрастание фиброзной гиалинизированной соединительной ткани, обуславливающей появление в молочной железе пальпируемого узла, то такой гистологический вариант дисплазии обозначают как «*очаговый фиброз*». Риск возникновения рака при этом также минимальный. Очаговая форма мастопатии (*локализованный фиброзный фиброаденоматоз*) характеризуется также появлением на фоне диффузного фиброзного фиброаденоматоза очагового уплотнения.

При *кистозно-фиброзном фиброаденоматозе* молочной железы, *макроскопически* — на разрезе в ткани железы выявляются кистозные полости различных размеров. Они могут быть заполнены серозным, прозрачным или мутным секретом серого или коричневого цвета. *Микроскопически* в терминальных протоках выявляется пролиферация эпителия (*протоковая гиперплазия*) и (или) во внутридольковых молочных ходах (*дольковая гиперплазия*).

Протоковая гиперплазия может быть связана с увеличением количества молочных ходов, расположенных в фиброзной ткани. У ряда больных протоковая гиперплазия сопровождается внутрипротоковой пролиферацией эпителиальных клеток, приводящей к частичной или полной облитерации просвета отдельных расширенных протоков. Риск возникновения злокачественного процесса у данной категории женщин с протоковой гиперплазией и интраканаликулярной пролиферацией эпителия несколько повышается, по сравнению с популяцией здоровых женщин. Если же в интраканаликулярных пролифератах обнаруживаются атипические клетки, то говорят об «*атипической протоковой гиперплазии*». При этом и риск развития рака у таких больных возрастает в 5 раз. Однако и такое состояние эпителия большинство исследователей *не относят* к облигатным формам предрака молочной железы.

Дольковая гиперплазия может сопровождаться пролиферацией эпителия внутри просвета альвеол. Для описания заключения используют термин «*атипическая дольковая гиперплазия*». Она обладает повышенной вероятностью

злокачественной трансформации. При этом виде гиперплазии риск развития рака минимальный.

При диффузной мастопатии с *преобладанием железистого компонента* (дольковая гиперплазия, аденоз) происходит резкое увеличение количества альвеолярных пузырьков. Дольки при этом становятся очень крупными и не соответствуют возрасту, или физиологическому состоянию женщины. В некоторых случаях такого аденоза наблюдается пролиферация внутридольковых фибробластов и миоэпителиальных клеток. Тогда говорят о «*фиброзирующем аденозе*». Риск развития рака молочной железы при этих гистологических формах минимальный и полностью соответствует аналогичному популяционному у здоровых женщин.

Склерозирующий аденоз (мастоплазия) — характеризуется десквамацией эпителиальных клеток в концевых протоках и альвеолах. При этом происходит гиперплазия периканаликулярной и периальвеолярной соединительной ткани, без образования кист [27, 53, 161].

В современных условиях четко установлено, что морфологическая картина изменений МЖ *зависит от возраста*. В подростковом возрасте и в молодом возрасте диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими проявлениями характеризуется умеренной болезненностью в верхне-наружном квадранте молочной железы. В 30-40-летнем возрасте встречаются преимущественно множественные мелкие кисты с преобладанием железистого компонента. Единичные большие кисты наиболее характерны для женщин в возрасте старше 35 лет. При этом клинически болевой синдром более выражен.

ФАКТОРЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Несмотря на то, что фиброзно-кистозная мастопатия широко распространенная патология среди женской популяции, этиология и патогенез заболевания изучены еще недостаточно. На сегодняшний день *не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии*. Вместе с тем, известен ряд факторов риска, которые характеризуют индивидуальную предрасположенность к данной патологии. Они не определяют развитие заболевания, а существенно увеличивают риск его развития.

Классификация факторов риска

Наиболее общепризнана классификация факторов риска рака молочной железы, предложенная В.Ф. Семиглазовым с соавт. (2001) [143].

1. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма:

- 1.1. Менструальная, половая, детородная, лактационная функции;
- 1.2. Гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки.

2. Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:

- 2.1. Ожирение
- 2.2. Гипертоническая болезнь
- 2.3. Сахарный диабет пожилых
- 2.4. Атеросклероз
- 2.5. Заболевания печени
- 2.6. Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)
- 2.7. Дисгормональная гиперплазия молочных желез

3. Генетические факторы (носители генов BRCA1 или BRCA2).

3.1. РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» случаи РМЖ)

3.2. Молочно-яичниковый синдром (РМЖ и рак яичников в семье)

3.3. Синдромы:

3.3.1. РМЖ и опухоль мозга

3.3.2. РМЖ и саркома

3.3.3. РМЖ в сочетании с раком легкого, гортани и лейкозом

3.3.4. SBLA-синдром в сочетании с саркомой, РМЖ, лейкозом и карциномой коры надпочечников

3.4. Раковоассоциированные генодерматозы:

3.4.1. Болезнь Cowden — множественные трихолеммумы кожи + рак щитовидной железы, аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ

3.4.2. Болезнь Bloom — аутосомальный наследственный генодерматоз + РМЖ

4. Экзогенные факторы:

4.1. Ионизирующая радиация

4.2. Курение

4.3. Химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей

4.4. Избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета.

Генетический или наследственный фактор

Характеризуется наличием доброкачественных и злокачественных новообразований у родственниц по материнской линии.

Гены-супрессоры опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2* — два основных гена, которые увеличивают общий риск развития рака молочной железы до 85%, причем в 33—50% случаев до 50 лет и в 56—84% после 30 лет. Протеины, кодируемые генами *BRCA1* и *BRCA2* — компоненты общего сигнального пути, контролируют целостность генома, апоптоз, дифференцировку клеток и нормальный ответ клетки на двуцепочечные повреждения ДНК вследствие воздействия неблагоприятных факторов.

Передача информации после активации сигнального пути осуществляется посредством множества участников, среди которых белковые продукты таких генов как *ATM*, *TP53*, *RAD50*, *MRE11*, *CHEK2*, *MDC1*, *RNF8*, *NBN* и др. Нарушение функции одного из них является ключевым звеном в этиологии злокачественных новообразований.

Согласно консенсусному мнению (уровень доказательности D), *скрининговую маммографию у женщин носительниц генов BRCA 1 и BRCA 2 и их детей женского пола следует начинать с 30 лет* [134].

Нарушения нейроэндокринной системы

В развитии ФКБ играют различные эндокринные нарушения — это *дисфункция щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1-го и 2-го типов* и др. [106].

Одним из основных показателей репродуктивного здоровья женщин является *нормальный менструальный цикл*. Он обусловлен полноценным функционированием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Вследствие нарушения нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла активируются пролиферативные процессы в гормонально-зависимых органах, в том числе в тканях молочных желез. Известно, что нормальное функционирование молочных желез зависит от адекватного соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона в тканях органа. Нарушение этого соотношения приводит вначале к развитию функциональных нарушений, а в дальнейшем и к морфологическим изменениям, причем ведущая роль в возникновении ФКБ принадлежит не столько абсолютному увеличению эстрогенов, сколько относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона во II фазу менструального цикла. Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона вызывает морфофункциональную перестройку в самом органе, сопровождается отеком и гипертрофией внутريدольковой соединительной ткани. Избыточная пролиферация эпителия протоков приводит к их обструкции, увеличению альвеол и развитию кистозных полостей [107].

Менструальная дисфункция (клиническая, субклиническая)

Является клиническим маркером, манифестирующим неблагополучие в нейроэндокринной системе. К числу наиболее часто значимых для патологических состояний молочной железы нарушений менструального цикла относят:

- ановуляцию;
- недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ);
- олигоменорею;
- дисфункциональные метроррагии (термин изменен недавно на «межменструальные выделения, определяемые как мажущие выделения, требующие < 1 прокладки/тампона в сутки; или — как прорывное кровотечение, требующее ≥ 2 прокладок/тампонов в сутки).

Они к тому же могут быть обусловлены разными причинами: явной или скрытой гиперпролактинемией, дефицитом прогестерона, относительной, а позже и абсолютной гиперэстрогенией, что в конечном итоге является индуктором развития фиброзно-кистозной болезни [21].

Гиперпролактинемия

Причиной развития дисгормональной гиперплазии молочных желез может явиться повышение уровня пролактина, носящего *физиологический* или *патологический* характер.

Причины, приводящие к гиперсекреции пролактина:

I. Заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса:

- инфекции (менингит, энцефалит и др.);
- гранулематозные и инфильтративные процессы (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез и др.);
- опухоли (глиома, менингиома, краниофарингиома, герминома и др.);
- травмы (разрыв ножки мозга, кровоизлияние в гипоталамус, блокада портальных сосудов, нейрохирургия, облучение и др.);
- метаболические нарушения (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность).

II. Поражение гипофиза:

- пролактинома (микро- или макроаденома);
- смешанная соматотропно-пролактиновая аденома;
- другие опухоли (соматотропинома, кортикотропинома, тиротропинома, гонадотропинома);
- синдром пустого турецкого седла;
- краниофарингиома;
- гормональнонеактивная или "немая" аденома;
- интраселлярная герминома, менингиома, киста или киста кармана

Ратке.

III. Другие заболевания:

- первичный гипотироз;

- эктопированная секреция гормонов;
- синдром поликистозных яичников;
- хроническая почечная недостаточность;
- цирроз печени;
- повреждения грудной клетки: herpes zoster и др., стимуляция молочной железы.

IV. Фармакологические препараты:

- блокаторы дофамина: сульпирид, метоклопрамид, домперидон, нейролептики, фенотиазиды;
- антидепрессанты: имипрамин, amitриптилин, галоперидол;
- блокаторы кальциевых каналов: верапамил;
- адренергические ингибиторы: резерпин, α-метилдофа, альдомет, карбидофа, бензеразид;
- эстрогены: прием противозачаточных средств содержащих эстрогены, прием эстрогенов с лечебной целью;
- блокаторы H₂ рецепторов: циметидин;
- опиаты и кокаин;
- тиролиберин

Повышение уровня пролактина клинически проявляется у женщин наличием *отека, нагрубанием и болезненностью* молочных желез. Наиболее выражены эти проявления *во вторую фазу менструального цикла*. При этом могут наблюдаться вегетативные расстройства: мигреноподобные головные боли, отеки конечностей, боли и вздутие живота. Этот симптомокомплекс получил название ***предменструального синдрома (ПМС)***.

Патогенетическая роль пролактина в развитии ФКБ до конца не уточнена. С одной стороны, его повышенная концентрация в сыворотке крови может быть маркером центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, но, с другой — оказывать прямой стиму-

лирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях в том числе и молочных железах [187].

Некоторые исследователи выявили значительное повышение уровня пролактина в крови в течение менструального цикла у женщин, страдающих ФКБ, по сравнению со здоровыми женщинами [140, 161]. По другим наблюдениям уровень пролактина остается нормальным [62, 185]. По-видимому, противоречивость полученных данных связана как с характером нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, так и сроками определения уровня пролактина в сыворотке крови. Последнее наиболее актуально для транзиторной формы гиперпролактинемии, для которой характерно повышение уровня пролактина только к концу менструального цикла.

Дисфункция щитовидной железы

При эпидемиологических исследованиях показано, что у больных, страдающих ФКБ, выявляется большая, чем в общей популяции, частота встречаемости заболеваний щитовидной железы (от 9 до 50% и более). Она повышает риск возникновения дисплазии тканей молочной железы по сравнению со здоровыми женщинами в 3,8 раза. Щитовидная железа оказывает большое влияние на формирование и функционирование репродуктивной системы женщины. На эту связь указывает изменение активности щитовидной железы в *критические периоды жизни женщины*: пубертатном, при беременности, лактации и климакса. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) гипоталауса является стимулятором не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина гипофиза.

Кроме того, *недостаток гормонов щитовидной железы* снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, а также влияет на метаболизм эстрогенов, нарушая процесс перехода эстрадиола в эстрон. Изменение периферического метаболизма эстрогенов приводит к нарушению секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [161].

В итоге, при *гипофункции щитовидной железы* увеличивается выброс ТТГ (TSH), что приводит к *гиперпролактинемии*, но и *недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла*. Каждая из указанных причин, или вместе взятых, — могут привести к *развитию изменений в молочной железе, характерных для ФКБ* [9,83].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

У женщины при данной патологии всегда имеет место прогестерондефицитное состояние. Все это манифестирует клиническую олигоаменорею и пара-клиническую — стойкую ановуляцию. По лабораторным показателям преобладает повышение индекса ЛГ/ФСГ, снижение или нормальное содержание эстрогенов, низкая концентрация прогестерона. Зачастую в тесном тандеме присутствуют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. При наличии ановуляции у таких пациенток часто формируются гиперпластические процессы эндометрия. *Это способствует формированию в молочных железах (53%) аденоза и железисто-фиброзной мастопатии.*

В итоге, гиперэстрогения и прогестерондефицитное состояние приводят к стимуляции клеточной пролиферации в тканях органов-мишеней, в том числе и в молочной железе.

Ожирение

Это нарушение жирового обмена, которое сопровождается инсулинорезистентностью с гиперинсулинемией. Оно способствует возрастанию в организме уровня инсулиноподобных факторов роста (ИПФР). Кроме того, избыточный жир является источником внегонадного синтеза половых стероидов, в частности, андрогенов, которые под воздействием фермента ароматазы преобразуются в эстрогены. Это сопровождается гиперэстрогенией со стимуляцией пролиферативных процессов в тканях молочной железы [167].

Метаболический синдром

Постоянно в мире он пересматривается и критерии его постоянно совершенствуются. Характеризуется следующими симптомами: инсулинорезистентностью, компенсаторной гиперинсулинемией, ожирением, гиперглицидемии, артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе. Крите-

рии метаболического синдрома среди эндокринологов часто и постоянно совершенствуются. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, способствуют выработке инсулиноподобных факторов роста, что способствует процессам клеточной пролиферации. Результатом данной патологии является возникновение фиброзно-кистозной болезни молочных желез.

Сахарный диабет (тип 1)

При длительном течении заболевания в молочных железах развивается так называемая «диабетическая мастопатия» (склеротический лимфоцитарный лобулит). Имея аутоиммунную природу, процесс идет в следующей последовательности: гипергликемия сопровождается экстрацеллюлярным накоплением продуктов неферментативного гликозирования белков, обладающих неоантигенными свойствами, что приводит к запуску *аутоиммунных процессов в тканях молочной железы, периваскулярной лимфоидноклеточной инфильтрации и — в конечном итоге к склерозу стромы.*

Сахарный диабет (тип 2)

При этой форме диабета отмечается инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, что также приводит к возрастанию инсулярных (инсулиноподобных) факторов. Инсулиноподобные факторы роста взаимодействуют с соответствующими рецепторами в тканях молочной железы, что сопровождается стимуляцией процессов клеточной пролиферации, результатом которой является ФКБ [194].

Репродуктивные факторы

К ним относятся возраст первого менархе, количество беременностей (паритет), количество перенесенных аборт, длительность гестации, кормления и т.д. К числу неблагоприятных факторов *относят:*

- раннее наступление менархе и позднюю менопаузу;
- стойкую (хроническую) ановуляцию;
- позднюю первую беременность;
- отказ женщины от кормления ребенка грудью;
- искусственное прерывание беременности (аборт).

Установлено, что своевременное менархе, первая беременность не ранее 20 лет, и последующие нормальные роды обладают защитным (протективным) влиянием. При этом риск появления патологических процессов в молочных железах снижается более чем в 3 раза по сравнению с женщинами, впервые родившим в возрасте 35 лет и позже. Вскармливание ребенка грудью менее 5 месяцев является также неблагоприятным фактором для возникновения и развития ФКБ.

Особенно неблагоприятно на состоянии молочной железы отражается перенесенные *три и более искусственных аборта*. На самых ранних сроках беременности гормональное влияние вызывает выраженную перестройку железы, гиперплазию железистого компонента. Искусственное прерывание беременности прерывает пролиферативные процессы в молочных железах, в связи с чем, гиперплазированная ткань не подвергается обратному развитию. Сами регрессивные изменения при этом происходят неравномерно. Все это способствует тому, что развитие желез может приобрести патологический характер и явиться пусковым моментом для формирования диффузных и узловых форм мастопатии. После прерывания беременности желтое тело продолжает еще длительно функционировать. В кровь поступает достаточное количество прогестерона. Это приводит к подавлению выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза и повышению функции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В результате возникает дисбаланс гормонов, который приводит к преобладанию процессов пролиферации в тканях органов-мишеней [110].

Гинекологические заболевания

Самые различные по своему характеру гинекологические заболевания (воспалительного, дисгормонального, дисциркуляторного, иммунологического, экологического и другого характера) рано или поздно могут неблагоприятно отражаться на состоянии молочных желез и влияют на возникновение и развитие в них патологии. Отдельные нозологические формы были изложены выше (см. раздел патология нейроэндокринной системы).

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)

Им принадлежит львиная доля в частоте возникновения матопатии. За счет механизма обратной связи они могут быть причиной значительных структурных и функциональных нарушений гипофизарно-яичниковой связи.

Патология миометрия (аденомиоз, миома, хронический эндометрит и др.)

Общеизвестно, что молочные железы, как и матка являются органами-мишенями для половых гормонов. По данным М.С. Габуня (1999), А.Б. Ильина (2004) у женщин с эндометриозом и миомой матки отмечается относительно высокая частота (60—92%) доброкачественных заболеваний молочных желез. *Чаще всего данная гинекологическая патология сочетается с диффузными изменениями в молочных железах.* Так, при генитальном эндометриозе (ГЭ) и миоме матки диффузная форма мастопатии выявляется в 72% и 66% —, а узловая — в 17% и 18% случаев соответственно [34, 67]. Следует отметить, что при миоме матки у пациенток в молочных железах чаще выявляются кисты и узловая форма мастопатии (18%). По данным Л.М. Бурдиной (1998) у женщин, страдающих гиперпластическим синдромом (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, полипы) *в 74,4% случаев развивается диффузная и узловая формы мастопатии, сопровождающиеся гиперплазией железистого компонента* [99].

При генитальном эндометриозе *в 37% случаев* в молочных железах преобладает гиперплазия железистого компонента. В то время как при миоме матки *только в 36,4% случаев* наблюдается гиперплазия как железистого, так и фиброзного компонентов стромы молочных желез [86].

Высокая частота сочетания указанных заболеваний свидетельствует о едином генезе и синхронном развитии патологических процессов в молочных железах и гениталиях. В связи с этим, ряд авторов *предлагают рассматривать гиперпластические заболевания как генерализованный процесс в репродуктивной системе, что требует единой тактики лечения этих пациентов* [190].

Гиперпластические процессы эндометрия и заболевания молочных желез (см. раздел перименопауза и молочная железа).

Инфертильность, вспомогательные репродуктивные технологии и молочные железы

Возникновение доброкачественных и большинства прочих патологических изменений в молочных железах во многом определяется особенностями нейроэндокринного статуса женщины.

Доказано, что пациентки с нейроэндокринной гинекологической патологией являются группой риска развития патологических изменений в молочных железах [63]

Так, по данным рентгенологического исследования Л.М. Бурдиной (1998) показано, что при нейроэндокринных заболеваниях у женщин *молочная железа вовлекается в патологический процесс в 97,8% случаев*. Это подтверждает влияние гормональных нарушений на структуру молочных желез [18]. Одновременно и проводимая гормональная терапия, направленная на лечение генитальной патологии, *прямо или опосредованно также оказывает влияние на состояние молочных желез*.

Последние научные исследования наглядно показывают, что используемые высокотехнологичные репродуктивные технологии (ВРТ) при бесплодии (инфертильности) *значительно перестраивают ткани молочной железы и тем самым могут индуцировать злокачественный процесс*.

Наибольшего внимания в данном аспекте заслуживают индукторы овуляции, которые на сегодняшний день являются современными факторами риска *повышающие вероятность развития рака молочной железы*. Мнения о значимости индукции овуляции и суперовуляции у женщин с уже имеющимися доброкачественными изменениями в молочных железах при предстоящих попытках ВРТ противоречивы.

В одних исследованиях прямо указано на наличие противопоказаний к процедуре подобной интервенции, в других — о возможности ее проведения.

Такая противоречивость мнений требует во всех случаях индивидуального подхода. В первой ситуации, когда возрастает риск возникновения патологии молочных желез от ВРТ, пациентка перед выполнением указанного фармакологического вмешательства должна быть об этом проинформирована.

Для правильной оценки перспектив в отношении здоровья женской популяции с различными факторами бесплодия, требующих проведения ВРТ, необходимо тщательное обследование состояния молочных желез таких женщин и отдельных параметров гомеостаза до и после процедуры проведения различных схем ВРТ

Несмотря на то, что индукция суперовуляции как метод лечения бесплодия широко применяется в клинической практике более 30 лет, до сих пор остается невыясненным вопрос о влиянии применяемых препаратов с целью лечения на развитие изменений молочных желез [46].

К индукторам овуляции относятся препараты, непосредственно воздействующие на фолликулярный аппарат яичников. Первым и наиболее распространенным из них стал *кломифена цитрат*, который, являясь антиэстрогеном конкурентного типа, вызывает повышение уровня эндогенных гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и тем самым стимулирует рост и развитие фолликулов. Он обладает способностью связываться с рецепторами эстрогенов на всех уровнях репродуктивной системы: в органах-мишенях, яичниках, гипофизе, гипоталамусе и экстрагипоталамических структурах. Занимая рецепторные места в тканях, кломифена цитрат конкурирует с имеющимися в организме собственными эстрогенами, не оказывая специфического действия на клетку. При приеме препарата биологический эффект его в тканях проявляется резким снижением концентрации эстрадиола, что принято обозначать как *антиэстрогенное действие*. Снижение концентрации эстрадиола по принципу обратной связи вызывает усиление секреции ГнРГ, который стимулирует синтез гонадотропинов, в первую очередь ФСГ, аденогипофизом. ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов, следовательно, и синтез эстрадиола клетками гранулезы растущих

фолликулов, позволяя нескольким растущим фолликулам достигать преовуляторной стадии. Применение кломифена цитрата приводит к восстановлению овуляции у большого числа больных, однако частота наступления беременности остается невысокой. Кроме того, имеется значительная группа женщин, рефрактерных к этому виду лечения и даже применение максимальных доз не дает желаемого повышения уровня эндогенных гонадотропинов. Это обусловлено его антиэстрогенным эффектом, который приводит к нарушению физиологических параметров цервикальной слизи и рецепторов эндометрия [173].

К прямым индукторам овуляции относятся препараты, получаемые из мочи женщин, находящихся в пери— и постменопаузе, так называемые *человеческие менопаузальные гонадотропины* (чМГ), обладающие активностью ЛГ и ФСГ. Введение чМГ в ранней фолликулярной фазе менструального цикла обеспечивает вступление в гонадотропинзависимую фазу роста большого количества фолликулов. Наличие ФСГ в препаратах чМГ играет решающую роль в формировании пула развивающихся фолликулов и отборе лидирующих фолликулов. Лютеинизирующий гормон необходим для синтеза эстрогенов. В тека-клетках под воздействием ЛГ вырабатываются андрогены — основной субстрат для последующего синтеза эстрогенов клетками гранулезы, который происходит под влиянием ФСГ. При проведении циклов индукции овуляции прямыми индукторами в преовуляторный период уровень эстрогенов увеличивается в 10 раз, поэтому *можно предположить их влияние на развитие патологических изменений в молочных железах*, обусловленных изменением гормонального фона при повторных циклах индукции овуляции.

Из патофизиологических механизмов известно, что *применение индукторов овуляции в методах ВРТ изменяет нормальные механизмы отбора и созревания яичниковых фолликулов*. Так, уровень эстрадиола в фолликулиновую фазу в несколько раз выше, чем в спонтанных циклах, и сохраняется таким в течение длительного времени. Индукция овуляции ведет к увеличению числа клеток гранулезы и, как следствие, к повышению уровня сывороточного прогестерона, который в 5—7 раз превышает таковой в нестимулированных циклах. Примене-

ние индукторов суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) приводит к увеличению числа пациенток с избыточным уровнем эстрогенов и прогестерона. Повышение концентрации этих гормонов и длительная их циркуляция в организме женщины может быть рассмотрена, как возможный этиопатогенетический фактор в развитии патологии молочных желез [208,240].

Непосредственное влияние процедуры ЭКО на последующее развитие онкологических заболеваний молочных желез у таких пациенток должна быть четко выверена и проверена рядом *многоцентровых исследований*. В этом направлении определенные результаты уже есть, которые с большой долей вероятности указывают на преждевременный ажиотаж по этой проблеме.

Так, израильскими учеными (2006) были опубликованы результаты исследования 120895 женщин, проходивших лечение бесплодия с 1964 по 1984 год. Из их заключения следовало, что повышенный риск развития рака груди им удалось обнаружить только у группы, лечившейся от бесплодия кломифеном. Далее ими сделан парадоксальный вывод, что само по себе *бесплодие и его лечение не связаны с раком молочной железы* [235].

Скандинавскими учеными (Дания, 2007) были обнародованы результаты большого национального исследования, объединившего 54362 пациентки с бесплодием, лечившихся в 1963—1998 годах. Датские исследователи вообще *не нашли связи между раком молочной железы и приемом кломифена, человеческого хорионического гонадотропина (ХГч) или гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)*. По их данным только прогестерон увеличивал риск рака груди, а остальные перечисленные препараты в этом отношении были безопасны [234].

Национальным институтом экологических наук США (2012), были опубликованы результаты исследования, проведенного по типу «случай-контроль» в рамках программы **«Two Sister Study (Fertility Drugs and Young-Onset Breast Cancer: Results From the Two Sister Study – Journal of the Nation Cancer Institute, 6 July 2012 г.)**. Было опрошено 1422 женщины в возрасте до 50 лет, у

которых был диагностирован и верифицирован «рак молочной железы». В контрольную группу вошли 1669 их сестер, никогда не болевших раком. В ходе опроса ученых интересовало: лечились ли участницы исследования от бесплодия, какое лечение им было назначено и удалось ли им выносить беременность до срока не менее 10 недель.

Было установлено следующее, что 288 женщин принимали препараты, стимулирующие овуляцию (кломифен, ФСГ). Далее, согласно полученным данным, лечение от бесплодия незначительно снижало вероятность заболеть раком молочной железы. При этом зачатие после лечения и беременность, которая продлилась не менее 10 недель, напротив, незначительно повышали риск заболеть раком молочной железы. Однако это увеличение риска было таким же, как у женщин, которые имели диагноз «бесплодие», не лечились, но все равно забеременели. Полученным выводам есть и свое объяснение. Так, снижение риска развития РМЖ при лечении кломифеном (препарат из группы селективных модуляторов рецептора эстрогена) можно объяснить тем, что его молекулы очень схожи по структуре с молекулой тамоксифена (препарат для химиопрофилактики рецидивов рака). А повышение риска заболеть раком при беременности по всей вероятности связано с гормональным дисбалансом на фоне лечения.

Колебания риска развития РМЖ для прошедших лечение и успешно забеременевших женщин нивелируют друг друга. Влияние гормонального лечения бесплодия на риск развития рака груди минимально, либо отсутствует. Вероятность их развития возникает у недообследованных женщин, с наличием предраковых заболеваний — дисплазия шейки матки, cancer in situ; пограничных образований яичников — дисгерминомы, тератомы, сопочковые кисты; гормонзависимые опухоли молочных желез

По данным Cambridge Medline System, за последние 15 лет удалось обнаружить только три сообщения *о возможной связи овариальной стимуляции и РМЖ*. В первом из них говорилось о возникновении карциномы молочной же-

лезы у 34-летней англичанки после 2-х неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (ЭКО-ПЭ) в полость матки (за 2 и 6 мес. до заболевания). Стимуляция овуляции проводилась кломифена цитратом и ФСГ по стандартной методике. Женщина страдала первичным трубным бесплодием. Из семейного анамнеза риск РМЖ по родственным линиям не установлен. До попыток проведения ЭКО-ПЭ в течение 9 лет принимала оральные контрацептивы. После каждой попытки стимуляции пациентка в течение 6—8 нед. отмечала увеличение молочных желез. В операционном материале была обнаружена низкодифференцированная карцинома протока молочной железы. Рецепторов к эстрадиолу и прогестерону обнаружено не было. В дискуссии авторы предполагают, что возможной причиной РМЖ мог быть повышенный при овариальной стимуляции уровень эстрадиола (примерно в 10 раз по сравнению с естественным циклом).

В другом сообщении говорится о случае РМЖ II стадии у 41-летней женщины, которая в возрасте 36 лет перенесла 3 неудачные попытки ЭКО-ПЭ, а в 40 лет все же родила ребенка. В семейном анамнезе у данной пациентки мать и бабушка болели РМЖ до 50 лет, а бабушка матери и ее сестра умерли к 50-летнему возрасту от рака яичника. Авторы сообщают о носительстве данной семьей гена BRCA1 и отмечают возможную связь более раннего, чем у родственников, начала заболевания с овариальной стимуляцией и беременностью [270].

В статье израильских авторов [253] сообщается, что за 10 лет работы клиники по лечению бесплодия рак молочной железы развился у 16 из 916 женщин, обратившихся за помощью пациенток в возрасте до 48 лет. Авторы отмечают, что все заболевшие пациентки подвергались длительной овариальной стимуляции. У 13 из 16 больных в клетках опухоли были обнаружены рецепторы к эстрадиолу, что, по их мнению, может свидетельствовать о связи между возникновением опухоли и предыдущей стимуляции овуляции.

Австралийскими учеными [207] были опубликованы результаты наблюдения за 5564 женщинами, которым с 1978-го по 1992 год проводилась овари-

альная стимуляция по программе ЭКО-ПЭ. Продолжительность наблюдения составила от года до 15 лет. При анализе данного материала не было установлено повышения частоты возникновения РМЖ. Ими констатировано, что повышался риск возникновения рака яичников в 1,7 раза. Данная работа является на текущий момент единственной попыткой выявить статистическую зависимость между возникновением РМЖ и овариальной стимуляцией

Резюме:

- 1) проведение программ ЭКО не противопоказано женщинам перенесшим операции по поводу онкозаболеваний (например, при раке шейки матки, ЦИН шейки матки, фиброаденоме молочных желез, тератоме яичников, саркоме бедра, лимфогрануломатозе в стадии стойкой ремиссии);**
- 2) проведение программы ЭКО решается в каждом конкретном случае индивидуально после полного обследования МЖ совместно с врачами — онкологами.**

Патология перименопаузы и менопаузальная (заместительная) гормональная терапия

Проблема качества жизни женщин в период перименопаузы становится все более острой и актуальной. Появление признаков выключения функции яичников с возникновением и развитием климактерического синдрома в менопаузе стала междисциплинарной проблемой. Общеизвестно, что *заместительная гормональная терапия, или ЗГТ (ныне называется «менопаузальная гормональная терапия», или МГТ)* является и остается «золотым стандартом» и главным патогенетически обоснованным медикаментозным методом лечения указанных нарушений.

В практике маммологии значимость для МЖ разных вариантов ЗГТ/МГТ: эстрогенной заместительной монотерапии (ЭЗТ) и комбинированного его режима ранее был решен в целом ряде мировых и отечественных исследований.

В отечественной литературе в этом аспекте был опубликован систематизированный обзор [176]. В резюме обзора, онкологом-гинекологом А.Ф. Урманчевой и соавт. (2001) было сказано, что *ЗГТ в постменопаузе длительно-*

стью до 5 лет существенно **не увеличивает** риска рака молочной железы. Использование же ЗГТ более 5 лет **повышает** относительный риск развития заболевания до 1,3. Именно поэтому перед назначением МГТ/ЗГТ все пациентки **обязаны** пройти маммологическое (исходное состояние молочных желез, уточнение характера поражений, выявление противопоказаний к гормонам) и прочее обследование.

В современных условиях женщинам, принимающим МГТ (2011), как минимум *один раз в год* следует проходить обследование у гинеколога (обсуждение образа жизни, разработка стратегии предотвращения и смягчения течения хронических заболеваний) и — *при необходимости* привлекать смежных специалистов (в том числе маммолога) на консультацию.

Вместе с тем, за рубежом (2002) выполнен мета-анализ уже опубликованных мировых научных работ (45 — по монотерапии эстрогенами и 20 — по комбинированному режиму) за 25-летний период (1975-2000) [248]. В результате указанных исследований на тот период времени были получены следующие *обстоятельные обобщающие рекомендации для врачей*.

1) *Эстрогенная заместительная терапия, ЭЗТ (т.е. монотерапия) **в течение 7 лет при удаленной матке** (гистерэктомия) конъюгированными (эквинными) эстрогенами («Премарин»/ «Пресомен») в дозе 0,625 мг/сут. при ЗГТ не повышает, а снижает риск РМЖ..* Это данные исследования «Инициатива во имя охраны здоровья женщин», или Womens Health Initiative (WHI, 2004); при этом скорректированный ОР=0,77 [95% ДИ 0,59-1,01] [248]. Считают, что *назначение эстрогенов при ЗГТ представляется «безопасным» и даже «полезным»* [211].

2) Использование **в течение 7 лет наблюдения** комбинированной ЗГТ с конъюгированным (эквинным) эстрогеном (КЭЭ) — «Премарин»/ («Пресомен» + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата (МПА), в сравнении с плацебо *не изменяет* риски развития РМЖ. Это данные рандомизированного контролируемого исследования HERS II, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, 2002; заключение досрочного исследования WHI [228].

3) Применение вышеописанных **обоих режимов ЗГТ** (ЭЗТ и комбинированного) в ранней постменопаузе:

➤ **не изменяет** риска развития РМЖ соответственно в 82% и 80% случаев (данные рандомизированного контролируемого исследования WHI, 1991); поэтому, при лечении пациенток с менопаузальными расстройствами в данный возрастной период их **следует заверить в безопасности любого вышеописанного варианта такой терапии** в плане неблагоприятного влияния на молочную железу;

➤ одновременно **незначительно повышает** доказанный риск только в 13% и 10% случаев;

➤ **снижает риск развития РМЖ** в 5% и 10% анализируемых работ.

4) Значимость **прогестагенов ЗГТ** на молочную железу:

а) **прогестерон** (и возможно дидрогестерон) в комбинации с эстрогеном согласно рекомендациям Endocrine Society (2010) **не повышают** риск развития РМЖ, если терапия продолжается **в течение 5 лет** [251];

б) оригинальный микронизированный прогестерон («Утрожестан», «Прометриум») в любом случае ЗГТ также **редко способствует повышению риска развития РМЖ** (0,1% случаев в год, при частоте менее 1 случая на 1000 женщин в течение года) и имеет меньшее влияние на пролиферацию раковых клеток, чем МПА, использованный в исследовании WHI [254];

в) «Медроксипрогестерона ацетат» (МПА) в составе препаратов для ЗГТ нельзя считать «идеальным» прогестагеном по своему влиянию на молочную железу;

г) комбинация эстрадиола (E₂) с прогестагеном четвертого поколения (дроспиреноном), особенно на фоне метаболических нарушений (гиноидное, абдоминальное / висцеральное ожирение, инсулинорезистентность) сопровождается **отчетливым снижением частоты РМЖ** (скорректированный ОР=0,7 [95% ДИ 0,5-1,2];

д) «Тиболон» (1,25 мг/сут.) Международным обществом по менопаузе **не рекомендуется назначать пролеченным женщинам с РМЖ** из-за неустановленной безопасности.

За прошедшие 10 лет по проблеме эффективности ЗГТ было *много противоречивых публикаций* и часто обобщающего характера. Когда были получены новые клинические рекомендации, которые противоречили ранее изданным, настало время создания *общепринятого консенсуса-согласия*.

В итоге, Международное общество по менопаузе (International Menopause Society) в 2012 году (ноябрь) собрало 6 главных национальных обществ по менопаузе для выработки нового единого консенсуса.

В нем было указано, что *риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, связанный с менопаузальной гормональной терапией, является сложным вопросом*. Особенно это касалось добавления прогестагена к эстрогенной терапии и длительности назначения МГТ. Вместе с тем, теперь уже общеизвестно, что **риск развития рака МЖ, обусловленный ЗГТ невелик и исчезает после прекращения терапии**.

Позднее, полный текст документа был опубликован в журнале Climacteric [214]. Касаясь *риска рака молочной железы и назначения ЗГТ* для коррекции симптомов постменопаузы, большинство факторов риска заболевания рассматривается *через призму гормональных нарушений*. При этом многочисленные эпидемиологические исследования *лишь косвенно* указывают на роль гормонов яичника в развитии рака молочной железы. Доказано, что рак МЖ чаще возникает у небеременевших, не рожавших, мало— (поздно) рожавших (после 30 лет). Кроме того, риск его возрастает в так называемом **«эстрогенном окне»**: при раннем менархе (ранее 12 лет) и поздней менопаузе (старше 55 лет).

Указанные факты говорят об определенной значимости продолжительности эндогенных гормональных воздействий в течение всей жизни женщины [265].

В современных условиях уже **резко сузился спектр противопоказаний**, в том числе и по молочной железе у женщин для ее проведения. При решении

вопроса о начале ее применения принципиально важным является возраст начала лечения (ЗГТ), а также хороший профиль безопасности используемых для нее компонентов.

Согласно последних (2011; 2013) рекомендаций Международного общества по менопаузе (IMS) по использованию ЗГТ («Основные принципы»), все специалисты единодушно *рекомендуют раннее начало ее применения* и обязательно — при появлении **выраженных признаков** выключения яичников. Так, женщины, у которых спонтанная и ятрогенная менопауза наступает в возрасте до 45 и, особенно до 40 лет, имеют *повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, аффективных расстройств (включая деменцию)* и при наличии значительных симптомов выключения яичников **должны принимать ЗГТ/МГТ**, по меньшей мере, **до достижения среднего возраста возникновения менопаузы**. Основная преследуемая при этом *цель* — смягчение симптомов выключения и сохранения плотности костной ткани.

Показания к более частому маммографическому обследованию, или — к проведению скрининговой цитологии с шейки матки при приеме МГТ (ЗГТ) пациенткой отсутствуют !

В перечне основных рекомендаций Международного общества по менопаузе (IMS, 2013) перечислен целый ряд сведений, касающихся назначения **молочной железы и ЗГТ/МГТ** [214].

1) Перед назначением данного вида гормонального лечения (ЗГТ/МГТ) женщине необходимо разъяснить, что *возможное повышение риска развития РМЖ, связанное с ЗГТ, невелико и составляет менее 0,1% в год, или менее 1 случая на 1000 женщин за год применения*. Указанные цифры намного меньше, чем повышенный риск РМЖ, обусловленный обычными другими факторами (ожирение, употребление алкоголя).

2) Результаты рандомизированного контролируемого исследования WHI (2002; 2004) *не свидетельствуют* о повышении риска развития РМЖ в течение 5-7 лет с начала терапии у пациенток, впервые прибегнувших к ЗГТ.

3) Применение *микронизированного прогестерона («Утрожестан»/«Прометриум» или дидрогестерона («Дюфастон»)* в сочетании с пероральным («Фемостон»2/10, 1/10, 1/5) или трансдермальным эстрадиолом **имеет лучший профиль безопасности** в отношении риска развития РМЖ, по сравнению с синтетическими прогестагенами, **как минимум в течение 5 лет**. Глубокие исследования в данном направлении не проводились.

4) Факторы образа жизни: постменопаузальное ожирение, повышенное потребление алкоголя (более 20 г/сут.), сниженная физическая активность, на фоне приема ЗГТ **также повышают риск рака молочной железы**. Но данные факторы риска, сопутствующие ЗГТ, являются **управляемыми** и не служат показанием для ее отмены.

5) К числу **неуправляемых факторов риска РМЖ и нежелательности применения ЗГТ** по состоянию молочных желез относятся:

- семейный анамнез,
- повышенная маммографическая плотность груди,
- атипичная гиперплазия протоков.

б) Повышенный риск рака молочных желез, отмечаемый при применении ЗГТ, *можно отчасти снизить путем отбора женщин с меньшим индивидуальным исходным риском* и — предоставления информации о профилактических мерах, направленных на поддержание здорового образа жизни.

Гормональная контрацепция и риск развития рака молочной железы

В настоящее время в мировом сообществе около 63 млн. женщин применяют гормональные препараты с целью контрацепции. Их количество с каждым годом возрастает. В связи с этим увеличивается интерес не только женщин принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), но и ученых по влиянию гормональных средств на ткани молочных желез.

Для практических врачей следует выделить категории приемлемости различных видов гормональной контрацепции, рекомендованные ВОЗ (2009) при различной патологии молочных желез (табл. 8).

Имеющийся накопленный научный материал убедительно свидетельствует о том, что применение КОК снижает риск развития рака яичников и рака эндометрия в 2–3 раза. Однако при этом такой вид гормонального воздействия не оказывает выраженного защитного эффекта на ткани молочных желез от развития злокачественных опухолей

Таблица 8

Заболевания молочной железы и медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2009)

Поражение молочной железы	Вид гормональной контрацепции						
	Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)	Вагинальное кольцо и контрацептивный пластырь	Чисто прогестинные таблетки	ДМПА	Имплантаты (левоноргестрел, этоноргестрелвысвобождающие)	СУВМС	«Мирена» (ЛНГ-ВМС)
	Категория приемлемости применения						
1	2	3	4	5	6	7	8
а) Недиагностированные образования	2	2	2	2	2	1	2
б) Доброкачественные заболевания	1	1	1	1	1	1	1
с) Семейный анамнез рака МЖ отягощен	1	1	1	1	1	1	1
д) Рак МЖ:							
(I) в настоящее время	4	4	4	4	4	1	4

Окончание табл. 8

1	2	3	4	5	6	7	8
(II) в прошлом или нет доказательств активного заболевания в течение 5 лет	3	3	3	3	3	1	3

Примечания: категория 1 — использование метода без ограничений; категория 2 — в целом возможно использование метода; категория 3 — использовать метод обычно не рекомендуется за исключением случаев, когда другие, более подходящие методы недоступны и неприемлемы; категория 4 — метод не может быть использован

Исследования J.M. Schildkraut и соавт. (1990), F.Levi и соавт. (1991) показали, что частота развития рака молочной железы среди женщин в возрасте 60 лет, применявших и не применявших КОК, была абсолютно одинакова. Отсутствовали также различия между влиянием оральных и инъекционных препаратов и даже если принимаемые контрацептивы имели чисто прогестинную направленность.

В определенные периоды, как за рубежом, так и на постсоветском пространстве было принято считать, что при наличии факторов риска РМЖ женщинам *не следует рекомендовать* оральные контрацептивы (ОК). Однако, и в этом направлении ряд современных исследований с использованием высокodiагностических лабораторных тестов и аппаратов свидетельствуют об обратном, а именно, — *об отсутствии увеличения риска развития рака МЖ у женщин применявших КОК*.

На сегодняшний день, при назначении контрацептивного средства, препаратами выбора являются различные низкодозированные монофазные гормоны с минимальной андрогенной активностью. Установлено, что их прием хотя бы в течение 1 года снижает риск возникновения мастопатии на 50—75%, причем защитные свойства увеличиваются по мере увеличения длительности при-

ема [139]. Лечебный эффект принимаемых препаратов заключается в подавлении гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции. В дополнение к этому доказано и непосредственное тормозящее действие ОК на функцию яичников (секреция эстрогенов при этом снижается почти в 2 раза). *Клинические проявления мастопатии уменьшаются или даже полностью исчезают уже в течение первых 2 месяцев приема ОК, при этом наблюдается прогрессивное снижение частоты (до 40%) фиброзно-кистозной мастопатии. У женщин с неблагоприятным фоном (нерожавшие, наличие доброкачественных опухолей молочных желез в анамнезе) риск развития РМЖ не повышается по сравнению с женщинами, не принимавшими КОК. При этом считают установленным, что, снижение частоты доброкачественных заболеваний молочных желез на фоне приема контрацептивных средств уменьшают риск развития рака молочной железы в 2 раза.*

Согласно опубликованным данным III Европейской конференции, посвященной раку молочной железы (Барселона, март 2002), не выявлено связи между оральными контрацептивами и раком молочной железы, в зависимости от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела, длительности приема, а также от раннего начала приема КОК и продолжительности приема до первой завершенной беременности [213]. Были только озвучены данные о повышенном онкологическом риске у женщин старше 45 лет, продолжающих прием КОК [266].

При назначении контрацептивного средства *важно знать свойства и дозы его составных компонентов*. Следует учитывать возраст женщин, выраженность клинических проявлений болезни, сопутствующие заболевания, метаболические нарушения, особенности гормонального дисбаланса.

Известно, что в США применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20 000 женщин. *Общая эффективность препаратов, по данным разных авторов, колеблется в интервале от 33,3 до 90%.* При использовании ОК в пролонгированном режи-

ме частота масталгии *снижается до 50%*. При этом первым требованием, предъявляемым к этим препаратам, является *низкая доза эстрогена* (не более 0,035 мг этинилэстрадиола, вторым — *высокая селективность гестагенов*, третьим - наличие *дополнительных профилактических эффектов*. ***Не рекомендуется прием оральных контрацептивов у женщин — носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2*** [30].

Несмотря на то, что использование КОК и гестагенов может приводить к хорошим результатам, эти препараты могут обладать побочными эффектами в виде отеков, пирогенных реакций, парестезии, психоэмоциональных нарушений. Их прием противопоказан при выраженных нарушениях функции печени, тромбозах, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях.

Перед назначением ОК любого типа пациентке рекомендуется провести обследование молочных желез (УЗИ, маммография и пр.)

Учитывая потенциальную роль эстрогенов в развитии мастопатии, предпочтение следует отдавать низко— и микродозированным контрацептивам, содержащие менее 30 мкг этинилэстрадиола и гестагены 3-го поколения — дезогестрел, гестоден («Мерсилон»/ «Новинет»; «Логест»/ «Линдинет-20/30», и др.), или норгестимат («Силест»). *Гестагены 3-го поколения снижают пролиферативную активность опухолевых клеток молочных желез*. Иногда на фоне приема ОК у женщин могут возникать болезненность и напряженность молочных желез (в 6,5%). Как правило, это связано с высоким содержанием эстрогенного компонента. В этих случаях требуется исключить беременность и выбрать препарат, содержащий меньшую дозу эстрогенов.

Трехфазные ОК не показаны женщинам с мастопатией, так как не оказывают выраженного терапевтического эффекта [157]

Чисто прогестиновые контрацептивы и мини-пили («Чарозетта», «Эксклютон», «Лактинет», «Норколут») также противопоказаны пациенткам с подозрением или выявлением гормонозависимых злокачественных

опухолей репродуктивной системы (в том числе половых органов и молочных желез) [138]

У пациенток с гиперпластическими процессами молочных желез и эндометрия особо рекомендуется применение ЛНГ-ВМС «Мирена», как средства лечения и контрацепции с адекватными лечебным и профилактическим эффектами

Резюме:

➤ по результатам многочисленных исследований установлено, что зависимость риска развития рака молочной железы от приема контрацептивных средств *полностью отсутствует*;

➤ они не зависят от возраста, времени начала и продолжительности применения ОК;

➤ отсутствие достоверного влияния на частоту развития РМЖ *относится ко всем гормональным контрацептивам*, независимо от их состава;

➤ в связи с этим положением, ВОЗ *не рекомендует* вносить изменения в принятую сейчас практику назначения ОК;

➤ женщины, страдавшие или страдающие раком молочной железы *не должны применять ни КОК, ни чисто прогестиновые препараты*.

Длительный психический стресс

Фрустрирующие (стрессовые) ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, а также своим положением в обществе, бытовые конфликты, конфликтные ситуации на работе, психические стрессы и др.) сопровождаются различными функциональными нарушениями нейроэндокринной системы. Механизм эмоциональных реакций очень сложен и многогранен. В эмоциональных реакциях принимает участие кора головного мозга, лимбическая система, гипоталамус, гипофиз. При стрессе в организме в целях защиты включается целый комплекс реакций со стороны эндокринной системы, получивший название общего адаптационного синдрома

(Г.Селье). При наличии достаточных адаптационных возможностей организм обеспечивает восстановление и сохранение нарушенного равновесия в нейро-эндокринной системе. При истощении адаптационной системы происходит нарушение систем гомеостаза организма.

У больных, страдающих ФКБ, это можно представить следующим образом. Тяжелые кратковременные или длительные психотравмирующие ситуации приводят к доминированию процессов возбуждения над процессами торможения в центральной нервной системе. Образуется порочный круг, ведущий к стойкому акцентированному очагу возбуждения в коре головного мозга. Патологические импульсы, идущие из коры, нарушают ритмичность выработки гипоталамусом рилизинг-факторов, за этим следует изменение функции гипофиза, нарушаются ритмические связи с симпатoadреналовой системой. Поскольку диэнцефально-гипофизарная система тесно связана с надпочечниками, щитовидной железой, яичниками и другими эндокринными структурами, то изменяется функция и этих структур, результатом чего является нарушение гормонального баланса в организме [170].

Патология гепатобиллиарной системы

В возникновении дисгормональной патологии молочных желез определенную роль играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация многих стероидных гормонов. Основной объем эндогенного эстрогена катализируется в печени и выводится через желчевыводящие пути и почки. При наличии избытка циркулирующего эстрогена в крови печень включает механизм его инактивации и выведения. Заболевания гепатобиллиарной системы чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени [286].

Сексуальные факторы

Играют значительную роль в возникновении фиброзно-кистозной болезни. У 80% обследованных женщин с патологией молочных желез выявлена сек-

суальная неудовлетворенность [151]. Причины данного состояния отличаются большим разнообразием. Прежде всего, сексуальная сфера жизни женщины представляется очень тонкой и деликатной и подлежит отдельному рассмотрению. Длительная сексуальная неудовлетворенность приводит к застойным явлениям в высших вегетативных центрах, акцентированному возбуждению в коре головного мозга и развитию невротических реакций. Поэтому у больных относительно часто появляются головные боли, раздражительность, поверхностный сон, бессоница и другие признаки невротических расстройств. Одновременно отмечаются ноющие боли в поясничной области внизу живота («синдром застойного малого таза»). Нередко бывают обильные менструальные кровотечения. Безусловно, все это является значимым стрессорным фактором для женщины [152].

СИМПТОМАТОЛОГИЯ. ПРАВИЛА ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Предполагает уточнение и характер жалоб у пациентов с поражением молочных желез и оценку общего и психоэмоционального статуса. Для этих целей разрабатывались различные алгоритмы обследования при выявлении патологии. Однако не все они укладывались в четкий формат пошаговых действий. В перспективном варианте такая схема-алгоритм предложена Ч.К. Мустафиным (2010) (рис. 7).

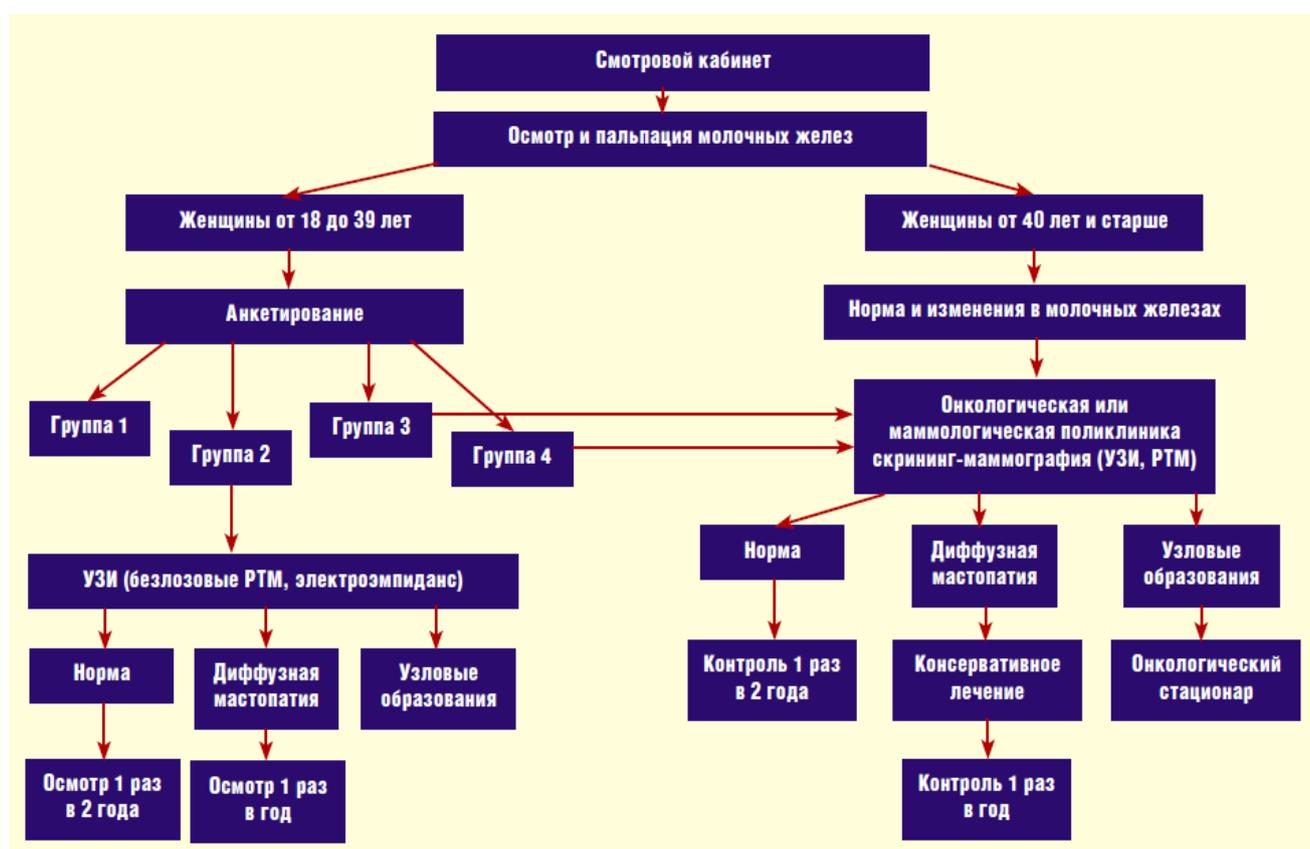


Рис. 7 Схема обследования молочных желез по Ч.К. Мустафину [107]

Доступность и кажущаяся простота для обследования молочных желез нередко приводит к ошибочной постановке диагноза и неправильной трактовке результатов осмотра и пальпаторного исследования. Это приводит к недооценке степени выраженности заболевания, к гипердиагностике, а пациенток к тяжелой психической травме и депрессии. Но еще больший и непоправимый вред приносит пропуск онкологической патологии.

Существует множество диагностических методов, однако для более рационального их использования необходимо соблюдать определенные алгоритмы диагностического поиска.

Только комплексное использование клинического, рентгенологического, УЗИ, цитологического и гистологического методов исследования, дополненных МРТ-диагностикой (в зависимости от каждой конкретной клинической ситуации) — является наиболее эффективным и информативным

Жалобы и анамнез

Одной из жалоб пациенток с ФКБ является наличие болей в одной или обеих молочных железах, связанных с фазой менструального цикла (чаще — во второй его половине), усиливающихся за несколько дней до начала менструации. Боли могут иметь различный характер и интенсивность. С началом менструаций боли исчезают. Однако у некоторых женщин болезненность в молочных железах постоянная и не зависит от фазы менструального цикла.

Значительная часть пациенток (до 15%) не испытывает никаких неприятных ощущений в молочных железах, в том числе и болевых. Они обращаются к врачу, самостоятельно «нащупав» (чаще во время принятия душа) в железах какие-либо уплотнения. У пациенток, страдающих ФКБ, нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия. Иногда женщины жалуются на наличие выделений различного характера из сосков.

В целях выяснения возможных причин возникновения фиброзно-кистозной болезни в разговоре с пациенткой необходимо подробно расспросить все о перенесенных заболеваниях, об условиях ее жизни и работы, гинекологическом анамнезе, степени подверженности стрессам и т.д.

Прежде чем приступить к исследованию молочных желез у женщин в детородном возрасте, необходимо уточнить, в какой фазе менструального цикла они находятся во время данного визита. Исследование молочных желез целесообразно проводить в фолликулярную фазу цикла (на 2-й—3-й день после окон-

чания менструаций). Установлено, что проведение исследования МЖ в секреторную фазу менструального цикла (нагрубание желез) сопряжено с большой вероятностью получения диагностических ошибок. Это особенно актуально для молодых женщин. Так как при нагрубании тканей молочной железы практически невозможно отличить образование от увеличенной доли. Чаще ее можно принять за истинную опухоль, что в свою очередь может повлечь за собой ненужные диагностические процедуры. К тому же, пальпация во второй половине менструального цикла может быть очень болезненной, а поэтому пациентка может просто и не позволить тщательно исследовать ее молочные железы [106].

Общеклинические методы исследования

Обследование и наблюдение пациенток с фиброзно-кистозной болезнью *проводится маммологом, но зачастую и другими специалистами: гинекологом, хирургом или терапевтом, семейным врачом.* Включает в себя сбор анамнеза, оценку жалоб, осмотр молочных желез, их пальпацию, наличие выделений из соска, а также — проведение инструментального исследования желез. Последнее выполняют в виде УЗИ молочных желез женщинам до 40 лет (маммография по показаниям), или — маммографии и УЗИ молочных желез женщинам старше 40 лет, или — пункции и биопсии подозрительных узловых образований, с последующим цитологическим исследованием пунктата, и/или гистологическим исследованием ткани.

Самообследование молочных желез

После оценки жалоб и сбора анамнеза, общеклиническое обследование следует продолжить в виде ознакомления с данными пациентки, полученными ей в ходе самообследования молочных желез. Его можно выполнять при принятии душа или без него.

Известен *следующий порядок обследования молочных желез* при принятии водных процедур (душа и др.). Вначале следует поднять правую руку, пальцами левой руки провести ощупывание всех отделов правой железы. Провести аналогичное обследование левой железы. При самообследовании паци-

ентка должна последовательно обращать свое внимание на следующие признаки.

1) Увеличение или уменьшение размеров желез по отношению друг к другу или в сравнении с предыдущим осмотром. Изменение формы молочной железы. Подтянутость каждой из желез вверх или в сторону. Втяжение или выбухание участков кожи, ее отечность, напоминающая «лимонную корку».

2) Втяжение или отклонение сосков в сторону. Наличие выделений из соска. Узелковые уплотнения, изъязвления кожи или соска, наличие корочек, трещин или язв.

3) Местное (локальное) или общее покраснение кожи. Деформация, отек и уплотнение на каждой складке под молочной железой.

Частота выполнения. Самообследование молочных желез рекомендуется выполнять каждой женщине не менее одного раза в месяц. Каждый вечер, снимая белье, обратите внимание, нет ли на внутренней поверхности бюстгалтера пятен, свидетельствующих о наличии выделений из сосков молочной железы. Один раз в месяц проведите детальный осмотр. Для этого необходимо подойти к зеркалу и, стоя с опущенными вдоль тела руками, сравнить размеры и форму обеих молочных желез.

Разумеется, в природе нет ничего совершенно одинакового. Нередко у женщин с хорошо развитой рабочей рукой (у правшей — правая, у левшей — левая) соответствующая молочная железа может быть несколько больше по размеру, чем противоположная железа. И в этом нет патологии! Потому особое внимание необходимо обратить на следующие признаки:

- форма соска (имеется ли втяжение, изъязвление, «кровяные» корки);
- форма ареолы (имеется ли ее деформация);
- форма молочных желез (имеются ли втяжения или выбухания участков кожи).

Затем надо ощупать молочную железу пальцами. Пальпацию (ощупывание) желез можно делать во время приема душа, когда под струей горячей воды

достигается максимальное расслабление грудных мышц. Если вы обнаружите узел, то самообследование надо продолжить лежа на спине.

Левой рукой следует пальпировать правую молочную железу, а правой рукой — левую. Эту манипуляцию производят подушечками 1-4-го пальцев. Если мысленно разделить молочную железу двумя перпендикулярными линиями, проходящими через сосок, то железа разделится на 4 сектора (квадранты): два наружных (верхний и нижний) и два внутренних (верхний и нижний). При пальпации нужно мелкими «шажками» перебирать пальцами молочную железу от наружных квадрантов к внутренним. *Излюбленным местом злокачественной опухоли молочной железы является верхний наружный квадрант.* Поэтому следует быть очень внимательным при исследовании.

Как правило, если в положении лежа, обнаруженный вами узел становится мягким или не определяется, то чаще он связан с гормональной гиперплазией. Опухолевый узел не меняет консистенции.

Таким образом, при пальпации молочных желез надо выяснить:

- нет ли узлов, уплотнений и других изменений в ткани молочной железы;
- прощупать подмышечную и надключичную области (нет ли и там подобных изменений);
- надавливая на ареолу и сосок, обратить внимание на наличие выделений. Обнаружение одного из перечисленных выше симптомов не является признаком именно онкологического заболевания. Однако это повод обратиться к врачу.

Проведение самообследования снимает у женщины страх и беспокойство по поводу возможного развития опухолевого заболевания молочной железы [179]. Использование методики регулярной пальпации придает уверенность и спокойствие, что позволяет выявлять различные изменения в органе и раннюю диагностику злокачественного процесса

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Все методы диагностики поражений молочной железы подразделяют на общеклинические и специальные. Специальные методы подразделяют на *традиционные* (рентгенологические, ультразвуковые) и *инновационные* (цифровой томосинтез, дрель биопсия и др.).

Общеклиническая диагностика

Предусматривает проведение осмотра, пальпации молочных желез, а также — оценку характера выделений из сосков.

Осмотр молочных желез и визуальные находки

Практическому врачу для визуальной оценки молочных желез следует соблюдать определенные правила. Прежде всего, перед осмотром женщине необходимо раздеться до пояса и встать лицом к источнику света. После чего врач оценивает внешний вид обеих молочных желез, обращая внимание на все проявления асимметричности, размеров, контуров, окраски кожи, цвета около-сосковой ареолы и соска (рис. 8).



Рис. 8 Видимые изменения молочной железы при осмотре.

Осмотр и пальпацию молочных желез пациентки сначала проводят *стоя*, руки ее вначале опущены, затем подняты за голову. После этого женщина

укладывается на кушетку и проводится обследование в положении *лежа* в той же последовательности.

В разных ситуациях при осмотре молочных желез могут быть выявлены различные изменения:

- изменения со стороны «нательного белья» («пятна» разного цвета в зависимости от характера выделений);

- уровень расположения молочных желез;

- смещаемость молочных желез при передвижении рук;

- симметричность и форма молочных желез;

- размер МЖ (микромастия, норма (достаточное развитие), гипертрофия);

- характер сосков: без патологии или имеются изменения в виде втяжения соска («симптом площадки») или дополнительных сосков (полителия)

- наличие других специфических врожденных и приобретенных особенностей — дополнительные эктопированные молочные железы («полимастия») с одной или двух сторон по молочным линиям, проходящим от середины ключицы до верхней трети бедра, а приобретенных послеоперационный рубец;

- цвет кожи молочной железы;

- покраснение и отек кожи с определением его площади;

- втяжение кожи («симптом площадки»);

- состояние ареолы соска — резко выраженная пигментация кружка (гиперэстрогения), бледно-розовая окраска (гормональная недостаточность);

- видимая припухлость молочной железы в виде гематомы или истинной опухоли;

- характер венозного рисунка молочных желез;

- состояние верхних конечностей (лимфедема) на стороне поражения молочной железы [145].

Пальпации молочных желез и находки

Пальпация молочных желез выполняется после их осмотра. Она проводится в положении больной стоя, а затем — лежа на спине. Основанием тому служит известный факт, что пальпаторная картина при ФКБ в положении пациентки лежа и стоя *кардинально отличаются между собой*. Конгломерат, пальпируемый в положении стоя, при перемене положения, как правило, рассыпается на мелкие узелки и тяжи. И, наоборот, неотчетливо пальпируемые уплотнения ткани железы в положении стоя, при перемене его становятся более отчетливыми и доступными оценке.

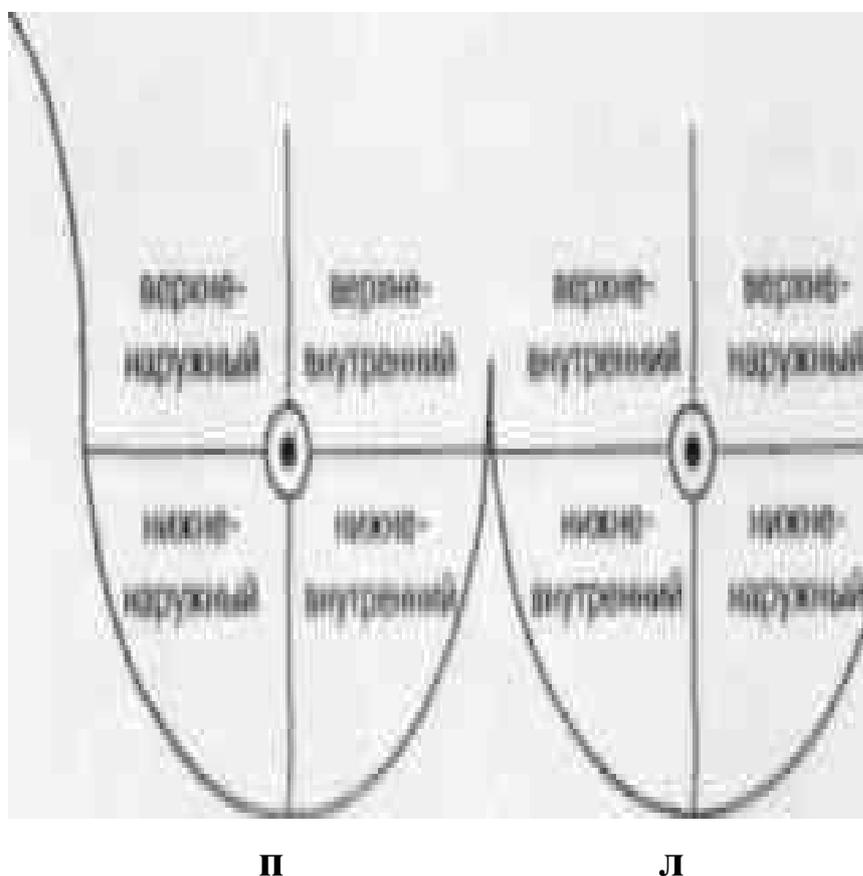


Рис. 9. Схема деления молочных желез на квадранты и сектора

Прежде чем приступить к пальпации следует знать, что для оценки локализации патологических процессов или опухолей молочную железу делят на че-

тыре квадранта — верхний наружный (в/н); нижний наружный (н/н), нижний внутренний (н/в), верхний внутренний (в/в) и параареолярную область. С целью более точной локализации нахождения узлового образования плоскость молочной железы подразделяют на секторы, аналогично как цифры на циферблате часов (рис. 9). Такое деление продиктовано для описательной характеристики патологического очага или образования.

Методика и последовательность проведения. При проведении пальпации молочной железы *в вертикальном положении*, руки обследуемой должны находиться на поясе, а в горизонтальном положении руки обследуемой располагаются за головой. При пальпации молочных желез всегда обращают внимание на их консистенцию, наличие или отсутствие тяжей, уплотнений и объемных образований. Обязательно оценивают их размеры, характер поверхности, плотность, подвижность, спаянность с кожей и т.д.

Пальпация молочных желез может быть *радиальной, по спирали и скользящей*. Независимо от технологии, подушечками пальцев по циферблату часов последовательно проводится сначала поверхностная, потом глубокая пальпация последовательно во всех квадрантах молочной железы и в сосково-ареолярной зоне. Важным в пальпации является и сама методика, и тщательность ее выполнения, и самое главное охват всей молочной железы. При больших размерах желез пальпацию лучше проводить двумя руками, при этом одна из рук врача помещается под железу, а вторая осуществляет пальпацию сверху, как бы между двух рук.

При пальпации пациентки *в горизонтальном положении* на спине, ей следует лечь на спину. При таком положении молочные железы как бы уплотняются на грудной стенке, что облегчает их обследование. При ощупывании левой молочной железы, левую руку кладут вдоль тела, а правой мягкими круговыми движениями пальцев с легким надавливанием ощупывают участок за участком в одном направлении, прощупывается ткань молочной железы. Пальпация ведется от наружных участков по часовой стрелке несколькими кругами от периферии к центру ареолы молочной железы. При больших молочных же-

лезях для удобства процедуры пальпации нижних и внутренних участков левой молочной железы следует поднять левую руку, положить ладонь под голову, а правой проводить пальпацию. Подмышечная впадина обследуется при слегка отведенном плече. Таким же образом, только со сменой положения рук, проводится обследование правой молочной железы.

Пальпаторные находки. С помощью данного метода можно выявить так называемые «пальпируемые образования» в молочных железах. Во всех случаях клиницист обязан дать им должную оценку. Она включает в себя уточнение отдельных характеристик имеющегося уплотнения (по квадрантам МЖ). При этом акцент делают на размер уплотнения (узла), его форму, контуры, консистенцию и подвижность. Отдельно учитывают множественность поражения и его болезненность.

Пальпацию заканчивают проверкой на наличие различных выделений из сосков МЖ и отдельно исследуют подмышечные и надключичные области (места метастазирования опухоли).

Обязательно пальпируются подмышечные, надключичные, шейные, подключичные и парастернальные лимфатические узлы. При этом подмышечные узлы более доступны для пальпации пациентки в положении стоя, лицом к врачу, подключичные — в положении лежа, а надключичные — когда больная сидит, а врач стоит сзади. В случае выявления образования приводим его описательную характеристику [8].

Пример: При глубокой пальпации правой молочной железы в верхне-наружном квадранте определяется образование (узел !), плотной консистенции, до 3 см в диаметре, не бугристое, подвижное, не спаянное с кожей, расположенное на 10 ч. Сосок при осмотре без изъязвлений, чистый, при легком надавливании на него отделяемого нет. Все коллекторы лимфатических узлов при пальпации не увеличены, безболезненны.

Оценка характера выделений из сосков

Выделения из сосков (галакторея) наблюдаются у 60% больных и могут быть различными по характеру, консистенции, окраске и составу. Чаще всего

они встречаются в виде молозива и молока. Выделения из молочных желез могут появляться самопроизвольно или при надавливании на сосок, причем из одного, или двух устьев протоков, а иногда и из нескольких протоков либо из сосков обеих молочных желез. Количество их за сутки может быть переменным. Выделения иногда на длительное время могут прекращаться, а затем вновь возобновляются. Иногда на соске за счет высыхания и свертывания секрета образуются корочки.

В молочных протоках, как основном тракте передачи молока к соску, постоянно находится определенное количество жидкости, которая время от времени выводится наружу. Клиницисту следует помнить, что при надавливании на грудь появление одной или двух капель секрета *является нормой, а не патологией*. Признаком имеющегося патологического процесса в молочных железах служат *постоянные выделения* из них несвойственного характера с изменением консистенции или их цвета. Заслуживают внимания и случаи обильных выделений из сосков (изменение их объема).

При наличии патологических выделений из соска врач обязан выявить имеющуюся патологию молочных желез и других органов путем *углубленного исследования*. Главным при этом является забор мазков-отпечатков отделяемого из молочной железы на цитологическое исследование [44].

Возможные причины различных выделений из молочных желез:

- ношение тесного нижнего белья (бюстгалтер, корсет);
- проведение с диагностической целью маммографии;
- механическое воздействие на грудь значительной силы, или — выраженные физические нагрузки в целом;
- рефлекторная активация функции молочных желез разного генеза:
 - а) механическая стимуляция или сосание;
 - б) стимуляция грудного нерва во время операции;
 - в) активация после перенесенных ожогов и травм молочных желез;
 - г) при мастите, или — опоясывающем лишае;

- соматогенная патология: а) артериальная гипотензия у пациентки, б) в) почечная или печеночная недостаточность;
- нарушения гормонального гомеостаза на разных уровнях:
 - а) поражения гипоталамо-гипофизарной области (травма, внешнее давление, или опухоль);
 - б) заболевания яичников (см. факторы риска);
 - в) изменения функции надпочечников или щитовидной железы;
- проведение лекарственной терапии: а) продолжительный прием отдельных лекарственных препаратов (например, антидепрессантов); б) лечение стероидными гормонами.

Цвет выделений из соска (-ов) может быть различным: от прозрачного или молочного до желтого или зеленого, а консистенция — варьирует от жидкой, — до слизистой. Секрет иногда может иметь неприятный запах.

Отдельно следует рассмотреть разновидности таких выделений из молочных желез и обсудить возможные причины их возникновения.

Выделения из молочных желез черно-зеленого цвета. Являются следствием наличия у пациентки эктазии и воспаления молочных протоков. Поражение чаще встречается у женщин в возрасте от 40 до 50 лет. В результате воспалительного процесса пораженный проток заполняется густым содержимым черно-зеленого цвета, обнаруживаемого простым надавливанием на грудь. Для лечения используют противовоспалительные и антибактериальные препараты. В домашних условиях возможны теплые компрессы на грудь (облегчение состояния). При запущенных (хронических) случаях выполняют хирургическое иссечение воспаленного протока.

Бело-водянистые выделения из молочных желез. Наиболее часто связаны с галактореей, вследствие гиперпролактинемии. Во время беременности или родов такие выделения не являются патологическими. В двух ситуациях врачу следует проявить при этом настороженность: 1) когда спустя 5 мес. после прекращения кормления выделения продолжаются и 2) если выделения начались у небеременной или не кормящей женщины.

Выделения из молочных желез молочного цвета. В большинстве случаев такой характер выделений отражает неполную инволюцию МЖ после лактации. При отсутствии сопутствующих нарушений менструального цикла лечение не требуется.

Выделения из молочных желез желтого цвета. Чаще наблюдаются при наличии в молочных железах протоковой эктазии. В случаях только односторонних выделений (из одного протока), а также при обнаружении в них цитологом гемоглобина требуется углубленное гистологическое обследование исследование для уточнения диагноза (чаще это протоковая папиллома, или эктазия, и реже — внутрипротоковая или инвазивная карцинома).

Кровянистые выделения из молочной железы. Причинно они могут быть связаны с внутрипротоковой папилломой или другой серьезной патологией. Внутрипротоковая папиллома — это доброкачественное образование молочной железы, располагающееся в молочном протоке. Такие выделения могут быть спонтанными, или индуцированными какими-либо воздействиями (например, стимуляцией соска).

Прозрачные выделения из груди. Не являются патологическими, однако в некоторых случаях они могут быть результатом тупой травмы органа.

Гнойные выделения. Чаще наблюдаются при мастите в стадии абсцедирования, при котором в тканях молочной железы наблюдается скопление гноя. Вместе с тем, довольно часто установить причину выделений из молочных желез не удастся, и такую галакторею называют *идиопатической*.

В заключение раздела следует сказать, что для предположительной диагностики ФКБ молочных желез у женщин детородного возраста следует соблюдать *три важных постулата*:

- 1) осмотр и пальпацию молочных желез проводят пациентка, врач любой специальности только в первой половине менструального цикла;
- 2) обязательным условием осуществления пальпации молочных желез у пациентки является выполнение ее в положении «стоя и лежа»;

3) при наличии патологических выделений из соска (сосков) молочных желез визуальную их оценку обязательно дополняют забором мазков-отпечатков с выделений для цитологического исследования.

Специальные методы диагностики состояния и поражений молочных желез

Для уточнения диагноза при выявленной патологии молочных желез используются следующие *диагностические методы*.

А. *Ультрасонография (классическая и новые современные технологии)*.

Б. *Рентгенологические методы:*

- маммография;
- дуктография;
- пневмокистография
- магнитно-резонансная томография;
- рентгеновская компьютерная томография (РКТ).

В. *Другие методы диагностики:*

- термография;
- радиотермометрия;
- электроимпедансная томография на электроимпедансном компьютеризированном маммографе;
- метод радионуклидной диагностики.

Г. *Морфологические методы исследования биоптата.*

- тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия;
- трепан-биопсия; стереотаксическая биопсия;
- эксцизионная биопсия;
- секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием.

К традиционным методам специальной диагностики структуры молочных желез обычно относят *ультразвуковые, рентгенологические* (наиболее часто применяемые) и прочие *инновационные технологии* (дрель биопсия).

Приоритетными методами диагностики заболеваний молочных желез в настоящее время являются рентгенологическая маммография и ультразвуковое исследование

Причем эти два метода *не конкурируют между собой*, а дополняют друг друга. Современные маммографические кабинеты оснащены не только маммографической установкой, но и современными аппаратами ультразвуковой диагностики. В современных условиях для диагностики рака молочных желез используют *новые технологии*:

- томосинтез;
- ПЭТ (протонная эмиссионная томография);
- радионуклидную диагностику;
- 3D УЗИ.

Маммографическое исследование

Относится к основным методом объективной оценки состояния молочных желез [133].

Маммография — это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях (рис. 10). Различают два вида маммографии: проверочная или профилактическая и диагностическая. *Проверочную маммографию* выполняют у здоровых женщин с целью выявления скрыто протекающего заболевания.

Всем женщинам даже не имеющим никаких жалоб со стороны молочных желез рекомендуется произвести маммографическое исследование в возрасте 40 и более лет

Рентгенологический снимок, сделанный в этот период, называется *базисной маммограммой*. С ним потом будут сравнивать результаты повторных исследований, которые *рекомендуется в последующем проходить один раз в 2 года*. Главная задача такого исследования выявить рак молочной железы на ста-

дии, когда отсутствуют жалобы и объективные изменения молочных желез, которые могут быть выявлены самой пациенткой при самообследовании либо врачом, — при осмотре и пальпации молочной железы. Такой рак и называется *непальпируемым*.

Показания:

- 1) наличие жалоб пациентки на боли и любое уплотнение со стороны молочных желез;
- 2) патологические выделения из сосков и их визуальные изменения;
- 3) осложненное течение послеоперационного периода после протезирования молочной железы;
- 4) подозрение врача-клинициста по данным предварительного обследования на наличие какого-либо заболевания молочной железы.

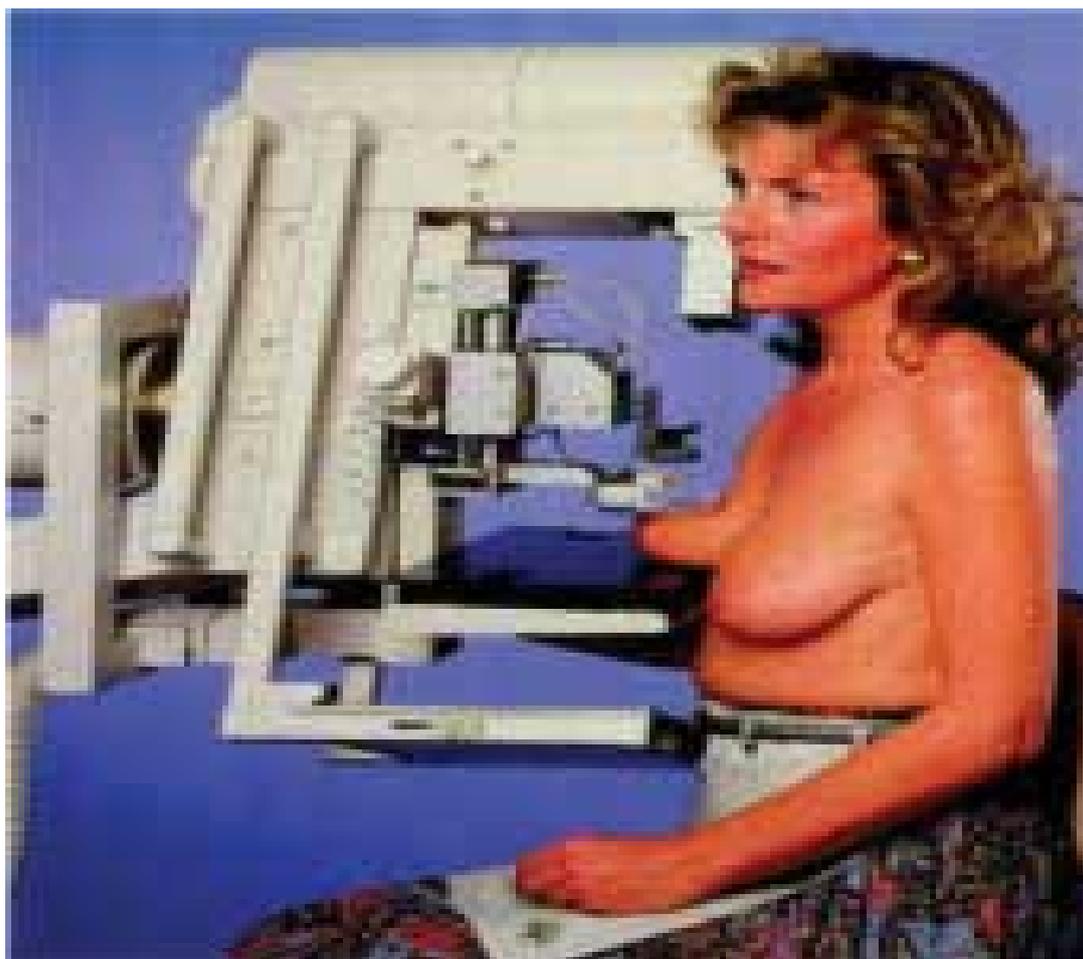


Рис. 10 Рентгенологическое обследование молочных желез

Историческая справка. Методику маммографии в бывшем СССР впервые начали применять в клинике О.Я. Богаевского (1929), а методику исследования протоков молочных желез впервые предложил Н.Н. Кукин (1936). Однако систематическим и массовым этот вид исследований стал только в шестидесятых годах. Внезапный подъем интереса к маммографии был не случаен. В эти годы наметилось противоречие между принципиальной излечимостью рака молочной железы и неуклонным возрастанием смертности от него. С другой стороны, расширились возможности комбинированного лечения этого заболевания. Более ранняя диагностика рака стала настоятельной необходимостью. Это вызвало большое число исследований и создание *специализированных аппаратов для маммографии*. Была показана возможность своевременного выявления непальпируемых (не определяющихся при ручном исследовании) образований молочных желез и обоснована необходимость максимально широкого использования пункций под рентгенотелевизионным или ультразвуковым наведением и диагностических операций при непальпируемых образованиях, выявленных методом маммографии. Благодаря сочетанной деятельности рентгенологов, хирургов, онкологов и патологоанатомов были существенно улучшены результаты лечения заболеваний молочной железы и, в том числе рака молочной железы, который является наиболее часто выявляемой у женщин злокачественной опухолью [135].

Данная методика рентгенологического исследования позволяет своевременно распознать патологические изменения в молочных железах в 95-97% случаев. Именно это качество, в отличие от других методов диагностики, позволяет рассматривать его в качестве *ведущего метода скрининга рака данного органа и прочей патологии*. Согласно требованиям ВОЗ, методы скрининга должны выявлять не менее 80% случаев, рискующих заболеть раком молочной железы. При этом современные технологии должны быть простыми, дешевыми и главное — доступными.

Безопасность проведения регулярного маммографического скрининга у женщин в современных условиях доказана на Международном симпозиуме по

маммографии (Москва, 1991). Метод отличается высокой информативностью. Доказано, что 80,1% непальпируемых новообразований в молочных железах выявляются только при проведении первичной маммографии. Ежегодное обследование молочных желез при этом позволяет выявить непальпируемый рак I стадии у 92,9% женщин. Несомненной ценностью данного метода является минимальные дозы облучения, а раннее выявление злокачественного процесса позволяет добиться снижения смертности от запущенных случаев рака органа.

Кратность выполнения. Согласно данным ВОЗ (1984) у женщин с 35 лет маммографическое исследование проводят *не реже 1 раза в 2 года*. Увеличение частоты выполнения метода *должно быть строго мотивированным* (по показаниям). Женщинам, достигшим возраста 50 лет и более, маммографию *выполняют 1 раз в год*. *Исключение составляют беременные, пациентки с лактацией и подростки (маммографию назначают только по строгим показаниям)* [87, 89, 131].

Спецификация метода. Маммографию проводят с помощью специальных рентгеновских аппаратов, предназначенных для исследования молочных желез. Все аппараты для маммографии подразделяют на две категории: *оптические и рентгеновские*.

Оптические аппараты подразделяют на три вида:

- 1) *проекционные* — показывают проекцию тканей молочной железы;
- 2) *томографические* — позволяют получить изображение среза ткани молочной железы;
- 3) *люминисцентные* — в ткани вводятся вещества люминофоры, которые позволяют оценить степень разрастания новообразований.

Рентгеновские аппараты также градируют на определенные виды: *плёночная маммография* — изображение формируется на плёнке и *цифровая маммография* — рентгеновское изображение молочных желез получается и обрабатывается на мониторе компьютера. Такой вид маммографии достаточно дорогой и не получил в нашей стране широкого распространения.

Цифровая маммография (Digital mammography). В последние десятилетия развитие технического оснащения рентгенодиагностической службы идет в направлении внедрения *цифровой техники*. Это требует замены аналоговых рентгеновских аппаратов на цифровые, или — использовать цифровые рентгеновские комплексы для обработки рентгеновского изображения. Основная причина вхождения цифровых технологий связана с целым рядом факторов:

- стремлением к снижению дозовых нагрузок при проведении рентген исследований;
- повышением эффективности этих исследований, позволяющим выявлять ранее недоступные патологические процессы;
- возможностью использования телекоммуникационных сетей для передачи изображений с целью дистанционной консультации;
- с достижением экономического эффекта при проведении массовых исследований. Не обошли процессы внедрения цифровых технологий и маммографические исследования, что обусловлено наличием определенных недостатков в проведении пленочной маммографии. К ним относятся:
- невозможность изменения характеристик снимка после выполнения экспозиции;
- наличие ограничений при диагностике небольших малоконтрастных образований;
- трудоемкость процесса проявки пленок, необходимость складских помещений для маммографического архива;
- ограниченная возможность использования компьютерных диагностических программ. Использование цифровой маммографии позволяет устранить большинство из этих недостатков.

Для проведения цифрового маммографического исследования требуется наличие *цифрового маммографического комплекса*, в состав которого входят: маммографический аппарат, рабочая станция рентгенолаборанта, цифровой детектор, диагностическая станция врача, устройство для печати цифрового изоб-

ражения на пленку – медицинский термографический принтер. Основные последовательные операции технологического процесса при проведении цифровой маммографии общепризнаны и выглядят следующим образом:

- регистрация пациента, введение данных об исследовании, количестве и проекции снимков на мониторе рабочей станции рентгенолаборанта;
- рентгенография молочной железы (укладка молочной железы, выбор режима маммографии, съемка);
- контроль и корректировка маммограммы;
- передача рентгеновского цифрового изображения на диагностическую станцию врача;
- оформление протокола исследования;
- распечатка R-снимков (при необходимости).

Известны следующие *преимущества* цифровой маммографии по сравнению с аналоговой методикой.

1) Использование цифровой маммографии в первую очередь *повышает качество исследования молочной железы*, позволяет проводить более точную и детальную диагностику за счет следующих возможностей постпроцессинговой обработки полученных изображений:

- изменения уровня яркости и контрастности;
- инвертирования изображения;
- выделения и увеличения интересующего участка;
- акцентировать внимание на мелких деталях и тончайших структурах, меняя их визуальные качества.

2) Широкий динамический диапазон, высокая чувствительность и специальное программное обеспечение *позволяют увидеть* на одном диагностическом снимке *изображение почти всех тканей разной плотности*.

3) Пространственное разрешение комплекса отражает способность системы воспроизводить мельчайшие патологические изменения, в том числе и

микрокальцинаты от 50 до 100 мк, что чрезвычайно важно для ранней диагностики рака молочной железы.

4) Цифровая маммография облегчает работу врача-рентгенолога при чтении цифровой информации.

5) Цифровая технология позволяет устранить ошибки при выборе условий экспонирования, что практически сводит к минимуму число повторных снимков и экономит время.

6) Отсутствует потребность в использовании пленки и химикатов, что способствует получению экономического и экологического эффекта.

7) Существенно снижается время, затраченное на обработку и проявку рентгеновской пленки, что значительно повышает пропускную способность кабинета маммографии.

8) Использование термографического принтера и термографической пленки, не чувствительной к дневному свету, дает возможность постоянно получать снимки высокого качества и создает удобства в работе.

9) Появляется возможность использовать новые технологические возможности (томосинтез, цифровая субтракционная маммография, использование системы CAD).

10) Цифровая маммография позволяет формировать электронный архив, имеет широкие возможности обработки и передачи цифровых изображений не только в любые подразделения своего лечебного учреждения, но и в другие лечебно-диагностические центры.

Все это ставит организацию работы рентгенолаборанта и врача-рентгенолога на более высокий уровень, способствует более качественной диагностике и сокращает время постановки диагноза[93,131].

Из онкологических источников известно, что точность цифровой маммографии существенно выше аналоговой особенно при обследовании следующих категорий женщин:

- возрастной группы моложе 50 лет;
- при гетерогенно плотных или очень плотных МЖ;

- женщин в период, предшествующий менопаузе или сразу после ее наступления.

Методология проведения аналоговой маммографии. Снимки обычно выполняют в двух проекциях, а при необходимости — делают дополнительные прицельные снимки отдельных участков железы. Маммографы оснащены также устройством для пункции железы и забора материала для гистологического исследования.

Время выполнения процедуры. Маммографию производят в первую фазу менструального цикла (с 5-го по 12-й день, считая с первого дня менструации). Женщинам в менопаузе маммографию можно делать в любое удобное время. Исследование отличается безопасностью для пациентки. Осложнений и патологических реакций при исследовании не бывает. *Лучевая нагрузка не превышает 0,0006 — 0,0012 Грей для классических аппаратов.* При таких дозах опасность развития рака железы индуцированного облучением ничтожно мала — не более 5 человек на миллион обследований с латентным (скрытым) периодом не менее 10 лет.

Следует отметить, что самопроизвольно развивающийся рак молочной железы возникает у сотен тысяч женщин. При этом около половины из них можно спасти, если вовремя выполнить маммографию.

В последнее время в арсенале диагностических методов появилась новая цифровая технология — *цифровой томосинтез*. Известно, что серьезные затруднения при интерпретации маммограмм возникают из-за суммационных эффектов, что приводит к необходимости дополнительных исследований. Принцип томосинтеза заключается в получении серии изображений от нескольких источников рентгеновского излучения под разными углами. Реконструированный тонкий срез позволяет увидеть патологию на рентгенограмме без суперпозиции с окружающими структурами, что приводит к более высокой частоте обнаружения рака и уменьшению ложноположительных результатов. Метод особенно актуален для женщин с высокой плотностью ткани молочной железы и с высоким риском развития рака. Немаловажное значение имеет воз-

возможность более низкого давления на молочную железу, так как достаточно ее «вытянуть» от грудной стенки и зафиксировать в неподвижном положении. При этом доза полученного облучения сравнима с дозой, полученной при обычной 2D маммографии (0,3—0,4 мЗв на одну проекцию). Этот метод просто незаменим при проведении *дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными заболеваниями*.

Система автоматизированного обнаружения (CAD) относится к компьютерной технологии цифровой маммографии, разработанной для повышения качества скрининга рака молочной железы. На рентгенограммах молочных желез система выделяет подозрительные области, в том числе и микрокальцинаты. В США система была одобрена в 1998 году, после опубликования данных ряда исследований, показавших улучшение обнаружения рака молочной железы.

Спектральная маммография с контрастным усилением (CESM) использует рентгеновские лучи разной мощности для создания двух отдельных срезов. После введения контраста, на полученных изображениях специальным образом освещаются и выделяются области, в которых наблюдается ангиогенез то есть рост мелких кровеносных сосудов, что потенциально может быть связано с формированием злокачественных образований. Таким образом, CESM снижает двусмысленность диагностики в сложных случаях, позволяя врачам с большей уверенностью ставить диагноз рак молочной железы более быстро и точно, часто избегая дорогостоящей и инвазивной биопсии.

К *достоинствам цифровой маммографии* относят уменьшение лучевой нагрузки в несколько раз, а следовательно, риск последствий облучения сводится к нулю. Кроме того, цифровая маммография лучше выявляет мелкие детали структуры железы, дает возможность автоматизации ведения архива, что крайне важно для сравнения полученных ранее результатов с повторными снимками. Полученный снимок молочной железы необходимо сохранять (5 лет) для сравнения со снимками, которые возможно будут производиться в будущем. Другими словами, маммограмма — важный документ, который должен

храниться в виде изображения на каком-либо носителе (в том числе и в цифровом виде).

Описание маммограм. Протоколы описания маммографии молочных желёз должны быть изложены структурно, по чёткому стандарту и подчиняться определённым критериям описания, по которым будет сформулировано заключение и последующие рекомендации. Протокол описания маммограмм должен включать в себя *3 раздела*:

- 1) оценку структуры молочных желёз;
- 2) представление информации о выявленных патологических находках и имеющихся специфических признаках;
- 3) вывод и заключение — с определением категории результата исследования по классификации BI-RADS.

Во многих европейских странах стандартной практикой является двойное прочтение рентгенограмм молочных желез (*double reading*), выполняемое для минимизации ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Экспертиза проводится двумя радиологами либо самостоятельно, либо в консенсусе. Мета-анализ семнадцати исследований показал, что обнаружение рака молочной железы при двойном прочтении эффективнее на 10%, чем при интерпретации одним радиологом (Taplin et al., 2002). В норвежском исследовании с участием более миллиона скрининговых маммографий женщин в возрасте от 50 до 69 лет обнаружено, что в 23,6% случаев отозванных противоречивых исследований был диагностирован рак (1326 из 5611) [Hofvind et al., 2009].

Система BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). В переводе на русский язык данный термин представляет собой *систему интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы*. Неправильно полагать, что BI-RADS это просто классификация определенных радиологических признаков, выявляемых при маммографии/УЗИ/МРТ молочной железы, с определенной степенью риска наличия злокачественного образования.

Основной *целью создания системы BI-RADS* является разработка унифицированного языка терминов для интерпретации результатов визуализации мо-

лочных желёз и даже четких рекомендаций к дальнейшей клинической тактике, основанных на полученных результатах.

BI-RADS лексикон. Предполагает описание объёмного образования молочной железы в определенной последовательности.

А. Форма:

- округлая;
- овальная;
- лобулярная;
- неправильная (иррегулярная).

Б. Края:

- хорошо определяемые (чёткие, ровные);
- микролобулярные (ровные, с небольшими втяжениями по контуру);
- нечёткие, частично перекрытые окружающими тканями;
- плохо определяемые / неопределяемые (образование более похоже на инфильтрацию);
- спиккулы.

При определении патологического очага только на одной проекции, его нельзя назвать объёмным образованием. Для характеристики правомерно использовать термин «плотность» с указанием его локализации.

В таких случаях необходимо доказать, что образование в молочной железе есть либо отсутствует и поэтому необходимо провести дополнительное дообследование (таргетные снимки с компрессией, УЗИ и т.д.)

В. Плотность образования

Плотность образования описывается в сравнении с окружающей тканью железы:

- жировой плотности;
- гиподенсное образование или низкой плотности, но не плотности жира;

- изоденное образование, плотность образования соответствует плотности окружающих фибро-гландулярных тканей железы;
- гиперденное, плотность образования превышает плотность окружающих тканей железы.

Г. Размер образования. Часто при наличии определяемых образований в молочных железах могут диагностироваться так называемые «**кальцинаты**» («**петрификаты**»). По своей описательной характеристике их подразделяют на две группы: типично доброкачественные и атипичные.

А. Типично доброкачественные кальцинаты. Они могут быть представлены в следующих вариантах:

- кальцификаты кожи;
- сосудистые кальцинаты;
- кальцинаты по типу «попкорна» (инволютивные кальцинированные фиброаденомы);
- крупные (> 1мм) палочковидные кальцинаты (иногда могут быть ветвящиеся или иметь просветления), соответствуют отложению кальция в расширенных протоках;
- очень мелкие (менее 1 мм в размере) круглые кальцинаты, часто множественные и сгруппированные (отложения кальция в ацинусах);
- сферические кальцинаты с просветлением в центре (размер от 1 мм до 1 см, ровные чёткие контуры, имеют кольцевидный вид, или — «яичной скорлупы»);
- Milk of calcium («молочко кальция»), соответствуют отложению кальция в кистах, хорошо выявляются на КМЛ проекции;
- кальцинация в кожном рубце (после операций на молочной железе);
- дистрофические кальцинаты в месте перенесенной травмы или после облучения (неправильной формы, более 0,5 мм в размере).

Б. Атипичные кальцинаты. Отличаются тем, что при их визуализации невозможно однозначно судить об их доброкачественности процесса. Как

правило, это мелкие кальцинаты с нечёткими или плохо определяемыми контурами, которые невозможно отнести к определённой групповой принадлежности.

В. Кальцинаты, подозрительные на наличие злокачественного процесса. Они характеризуются следующими особенностями:

- плеоморфные или гетерогенные (гранулярные) по своему характеру, различной формы и размера и, как правило, размером менее 0,5 мм;
- мелкие линейные, точечные или ветвящиеся кальцинаты, в виде прерывающейся (или пунктирной) линии с толщиной менее 1 мм. Соответствуют заполнению поражённых раком протоков солями кальция

При выявлении кальцинатов рентгенолог *обязан представить описание их распределения в разных участках молочной железы*. Выделяют следующие клинические варианты:

- 1) сгруппированные кальцинаты (или кластер) — множество кальцинатов сгруппированных на маленькой (< 2 см) площади;
- 2) линейно—распределенные кальцинаты — в виде дорожки, или линии с разветвлением;
- 3) сегментарное распределение кальцинатов в пределах долики;
- 4) региональное их распределение на большом участке железы;
- 5) разбросанные (или диффузные) кальцинаты в разных участках железы;
- б) распределение в виде множественных групп/кластеров;

Очаговая асимметрия молочной железы. Это участок (или плотность) в молочной железе, определяемая на обеих проекциях, без наличия определённых границ и которую *нельзя описать как образование* из-за отсутствия всех критериев, типичных для объёмного образования. Может оказаться как нормальным участком ткани молочной железы или доброкачественной находкой (например, рубец после биопсии), так и — признаком злокачественного процесса. Раньше специалисты для этой цели использовали термин «асим-

метричная плотность», но впоследствии от него отказались, ибо плотность тканей отнесли к описательной части объёмных образований.

Нарушение архитектоники молочной железы. Этот термин используется при описании *фокального участка тканей молочной железы с нарушением привычной анатомической структуры*. Наглядным примером может случить так называемый радиальный рубец, при котором определяется центральная точка с расходящимися линиями или лучами. Такая презентация может указывать и на злокачественный процесс (например, многие авторы связывают нарушение архитектоники с инвазивной протоковой карциномой).

Описание локализации патологических признаков. Общеизвестной схемой для оказания локализации патологии в молочной железе является делением её на квадранты (верхний наружный, верхний внутренний, нижний наружный и нижний внутренний); по глубине — определяют передний, срединный (центральный) и задние отделы, а также субареолярная зона. Для более точного указания локализации рекомендуется пользоваться схемой часового циферблата.

Структура молочной железы (описание Wolfe). При этом выделяют пять типов молочных желёз.

Тип 1 — молочные железы характеризуются преимущественно жировым компонентом с наличием фиброгландулярной ткани менее 25% площади маммограмм.

Тип 2 — молочные железы имеют очаги фиброгландулярной ткани, занимающие от 25 до 50% площади маммограмм.

Тип 3 — молочные железы имеют гетерогенные плотности (фиброгландулярные ткани), занимающие от 51 до 75% площади маммограммы.

Тип 4 — очень плотные молочные железы с высоким (более 75% площади маммограмм) содержанием фиброгландулярной ткани.

Тип 5 — типичен при наличии протезов молочных желёз.

Следует помнить ! Что при обнаружении третьего и четвертого типов маммограмм интерпретация их может быть затруднена и при чтении могут быть пропущены некоторые образования

По всей совокупности выявленных при медицинской визуализации молочных желез данных выделяют **6 категорий** полученных результатов.

Категория 0 — по результатам визуализации отсутствуют однозначные выводы о состоянии молочных желез; необходимо дообследование пациентки; категория приемлема для использования при скрининговых обследованиях.

Категория 1 — нормальные результаты выполненной маммографии с отсутствием патологических образований и нарушений архитектоники молочных желез, или подозрительных кальцинатов.

Категория 2 — доброкачественные изменения молочных желез.

Категория 3 — визуализируется доброкачественное образование в органе, которое до 98% вероятности имеет доброкачественную природу; контрольная визуализация показана через 3—6 мес.

Тактика: контрольное обследование через 3 мес. обязательно и решение вопроса отнесения к той или иной категории: при отрицательной динамике пациентку следует отнести к 4-й категории, при положительной динамике или стабильной картине – к 2-й категории пациенток

Категория 4 — образование весьма подозрительное на злокачественный процесс с вероятностью от 2 до 94%. Разделяют низкую, среднюю (умеренную) и высокую степень вероятности рака (категории 4a, 4b и 4c соответственно);

Тактика: показана морфологическая верификация диагноза путем выполнения чрескожной пункционной биопсии

Категория 5 — все имеющиеся и выявленные признаки свидетельствуют о наличии рака молочной железы.

Тактика: показана морфологическая верификация диагноза путем выполнения чрескожной пункционной биопсии

Категория 6 — злокачественный процесс молочной железы установлен и морфологически верифицирован с установлением *окончательного диагноза*.

Предназначение системы BI-RADS. Используемый лексикон стандарта BI-RADS является общепризнанным для всех специалистов, исследующих молочную железу (клиницисты, радиологи). Система позволяет определять дальнейшую четкую тактику ведения пациентов [195, 233].

Разновидности рентгенологической маммографии

Молочные железы в норме обладают низкой естественной контрастностью. Для повышения естественной контрастности с целью дифференциальной диагностики ряда заболеваний молочной железы используют искусственное контрастирование, которое проводят в различных вариантах — дуктография, пневмокистография и их модификации.

Дуктография

Имеет также синонимы — *галактофорография, галактография грудной железы*. Это исследование млечных протоков молочной железы с использованием метода искусственного контрастирования. Данный метод может быть осуществлен только при рентгенологическом исследовании. Поскольку нередко единственным признаком внутрипротокового рака являются выделения из соска вне периода беременности и лактации, дуктография *является основным методом диагностики внутрипротоковых изменений*, позволяющих проводить не только дифференциальную диагностику, но и точно локализовать патологический участок. «Прицельная» дуктография может дать дополнительную информацию, особенно если выполняется с прямым увеличением рентгеновского изображения.

Показания к дуктографии подразделяют на два вида: абсолютные и относительные. *Абсолютными показаниями* к дуктографии являются наличие у

пациентки *выделений из сосков геморрагического характера с примесью крови, или явной крови. Относительные показания* — все случаи патологической секреции из сосков.

Противопоказаниями к проведению данного метода являются острый воспалительный процесс и случаи явного клинически определяемого рака. В этом случае процедуру не выполняют в виду опасности миграции опухолевых клеток по системе протоков.

Методика. После массажа молочной железы с целью максимального удаления секрета в наружное отверстие протока вводятся "бужик", расширяющие его просвет. Затем через специальную иглу с канюлей, снабженную гибким шлангом, вводится контрастное вещество (76% раствора уротраста или верографина) в количестве 0,3—0,5 мл и производится рентгенография в двух взаимно-перпендикулярных проекциях. Компрессия способствует наиболее полному распределению контрастного вещества по системе протоков, что позволяет использовать его минимальное количество. Использование систем «гибкого шланга» препятствует образованию воздушных эмболов в протоках. Их наличие может значительно затруднить последующую интерпретацию полученных снимков.

Оценка. На рентгенограммах обычно представлена система долевого молочного протока с его разветвлениями. При описании рентгеновского снимка изучают топографию протока, тип его ветвления, проходимость протока, выявляют причины сецернции и, главное, определяют наличие внутрипротоковых опухолей (папиллом, рака) [184].

Пневмокистография

Также является разновидностью рентгенологической маммографии. Выполняется при наличии обнаруженной другими методами кисты в молочной железе. При этом кисту пунктируют, аспирируют ее содержимое и затем направляют на биохимическое и цитологическое исследование.

Методика. После пункции пальпируемого образования и аспирации содержимого (удаленная жидкость отправляется на цитологическое исследова-

ние), в полость вводят воздух в объеме, равном количеству удаленной жидкости. После этого производят маммографию в двух проекциях. Это позволяет оценить степень опорожнения полости кисты, уточнить ее архитектуру, выявить пристеночные разрастания, наличие которых является показанием для хирургического лечения.

Также решается вопрос о проведении местной склеротерапии. Она в 80% случаев солитарных кист молочных желез может заменять хирургическое лечение. Далее проведение дальнейшего патогенетического лечения возможно после выяснения этиопатогенеза заболевания. Основной преследуемой при этом целью является оценка полноты опорожнения кисты, изучение особенностей ее архитектуры и состояния внутренних стенок полости.

Оценка. На рентгенограммах обычно отображается вся внутренняя поверхность кисты. Это позволяет обнаруживать внутрикистозные папилломатозные разрастания и подозрительные на рак процессы. Кроме того, введение воздуха является и эффективной лечебной процедурой. Установлено, что после пневмокистографии происходит исчезновение большинства простых кист, но при условии полного удаления их содержимого [133].

Рентгеновская компьютерная томография

В маммологической практике используется относительно не часто. К ней маммологи прибегают главным образом при исследовании ретромаммарных тканей.

Ультрасонография

Использование ультрасонографии молочной железы было распространено в 80-х годах, как дополнительный метод для дифференциации солидных и кистозных поражений молочной железы. Этот метод помогал в дополнительной диагностике узловых образований, обнаруженных при маммографии. С 1990 года с появлением более высокочастотных преобразователей, ультрасонография позволила не только *дифференцировать* между солидными и кистозными поражениями, но и проводить *тщательный анализ* областей поражения. Таким образом, она подтвердила свою роль в качестве *вспомогательного метода* диа-

гностики поражений молочных желез. Метод до настоящего времени сохранил свою актуальность и некоторыми авторами предлагается в качестве скринингового метода для выявления рака молочных желез молодых женщин.

Спецификация метода. УЗИ молочных желёз выполняет врач ультразвуковой диагностики, *прошедший специальное обучение*, направленное на выявление изменений молочных желез и *имеющий сертификат*, позволяющий ему осуществлять данный вид практической деятельности. Исследование выполняется с применением линейного датчика с частотой излучения 7,5–10 МГц. *Специальной подготовки со стороны пациента не требуется.* В техническом плане врач первоначально смазывает молочную железу специальным гелем и далее манипулирует ультразвуковым датчиком, последовательно изучая по всем участкам состояние тканей молочной железы. В случаях выявления подозрительных участков, специалист их обозначает на экране монитора особыми метками. В конце исследования дополнительно проводится исследование регионарных лимфоузлов с оценкой их состояния.

Предназначение. Ультрасонография может выступать в роли инструмента проведения скрининга патологии молочных желез, а также — как вариант оценки эффективности проведенного лечения заболеваний молочных желез, с последующим диспансерным наблюдением.

Показания:

- 1) наличие клинических симптомов возможной патологии в молочной железе у женщины (боль, пальпируемое уплотнение);
- 2) визуальные изменения кожных покровов молочных желез (гиперемия, отек, втяжение соска, изменения венозного рисунка, изъязвление сосково-ареолярного комплекса);
- 3) обнаружение пациенткой и/или врачом-клиницистом любого профиля любого подозрительного образования в молочной железе;
- 4) выявление изменений со стороны молочных желёз у беременной и роженицы;
- 5) проведение прегравидарной подготовки к плановой беременности;

- б) планируемая заместительная /менопаузальная гормональная терапия у женщин;
- 7) выявленная патология и изменения молочных желёз у девочек и подростков;
- 8) оценка состояния молочной железы до и после (силиконовые протезы) маммопластики;
- 9) клиническая гинекомастия у мужчин.

Методика. Исследование выполняют с 6-го по 12-й день менструального цикла (фаза пролиферации) в положении пациентки на спине, и/или — на боку. Пациентка поднимает одноименную молочной железе руку и в расслабленном положении запрокидывает ее за голову. Молочную железу осматривают в *радиальном направлении*, сканируя датчиком от периферии к центру, а также — путем продольного и поперечного сканирования. После этого отдельно осматривают субареолярную область.

Интерпретация и результаты. Эхографией молочной железы визуализируют кожу, премаммарную клетчатку, железистую ткань, связки Купера, ретромаммарную клетчатку, грудные мышцы, передние контуры костных отделов ребер, хрящевые отделы ребер, межреберные мышцы.

Следует учитывать, что эхографическая структура молочных желез даже у практически здоровых женщин *отличается большим разнообразием вышеописанных эхоструктур*. Так, у *молодых женщин* центральная часть молочной железы представляет собой зону однородной средней эхогенности, жировая ткань визуализируется в виде тонкого слоя низкой эхогенности. С возрастом увеличивается количество жировой ткани, эхогенность железистой ткани повышается. У *женщин старше 40 лет* большая часть молочной железы представлена зоной низкой эхогенности из-за атрофии железистой ткани и ее замещения на жировую ткань. Низкая эхогенность может прерываться более эхогенными тяжами, состоящими из соединительной ткани и остатков железистой. Участки жировой инволюции в такой молочной железе *могут быть ошибочно приняты* за патологические структуры. При анализе эхограмм, полученных в

ходе исследования при различной патологии молочных желез, учитывают следующие параметры (табл. 9):

- форму новообразования (правильная, неправильная);
- контуры (четкие, нечеткие, ровные, неровные);
- эхогенность (гиперэхогенная, средняя, гипоэхогенная, анэхогенная);
- внутреннюю структуру (гомогенная, гетерогенная);
- звукопроводимость образования (повышена, понижена, не изменена).

Минимальная разрешающая возможность УЗ-сканирования объемных образований молочной железы при благоприятных условиях составляет 4—5 мм. При этом визуализация опухоли (узлов) больших размеров в молочной железе затруднена при следующих ситуациях:

а) выраженности железистой ткани в органе и — изоэхогенной структуре узла;

б) отечной форме рака (повышение эхогенности всех структур железы, смазанность и нечеткость контуров, утолщение кожи).

Ультрасонографическое заключение. После выполнения ультрасонографии пациентам выдают на руки заключение с результатами обследования [55,71].

А. Стандарты эхографического диагноза. В клинической маммологии выделяют следующие его варианты.

1) *Патологические изменения молочных желез отсутствуют* — вариант эхографической структурной нормы.

2) *Доброкачественные изменения протоковой системы:* кисты и «карманообразные» расширения, — являются вариантом диффузной формы мастопатии.

Таблица 9

Эхографические признаки наиболее часто встречаемых объемных образований молочных желез

Критерий	Образование		
	Киста	Фиброаденома	Рак
Форма	Округлая,	В виде узла	Неправильная, или

	овальная, правильная, гладкостенная	округлая, овальная или веретенообразная	округлая; инфильтрация кожи опухолью (симптом «лимонной корки»)
Контур	Четкий, ровный	Ровный или волнистый	Нечеткий; изъязвление кожи в зоне инфильтрации
Эхогенность	Анэхогенное содержимое	Гиперэхогенная	Гипоэхогенная, или первоначальное гиперэхогенное утолщение кожи возле опухоли с последующим ее замещением гипоэхогенной опухолевой тканью
Внутренняя структура	Однородное содержимое; густое желеобразное содержимое; неоднородное содержимое	Крупные кальцинаты, или массивное обызвествление	Микрокальцинаты, и/или анэхогенные участки некроза
Звукопроводимость образования	Дистальное усиление сигнала, симметричные боковые акустические тени	отсутствие изменений дистального эхосигнала или его усиление	Не изменена, или пониженная, часто эффект «акустического затемнения» за образованием
Структура мышц в месте прилегания опухоли	Отсутствует	Отсутствует	Нарушена за счет инфильтрации грудных мышц с УЗИ признаками замещения мышечной ткани опухолью
Дополнительные образования молочной железы	Пристеночный компонент или разрастания, полипы в кисте	Единичные или множественные мелкие кисты	Могут выявляться (мультицентричный рост и внутриорганные метастазы)

3) *Доброкачественные изменения соединительно-тканых элементов молочных желёз: фиброз (диффузная/узловая форма), — вариант доброкачественной дисгормональной гиперплазии (фиброзно-кистозная мастопатия).*

4) *Диффузные изменения молочных желез: эхопризнаки воспаления и отека, — вариант диффузной формы мастита.*

5) *Объёмное образование молочных желез: признаки отёка и воспаления, — вариант абсцедирования молочной железы.*

6) *Вариант эхографической типичной кисты молочной железы.*

7) *Объёмное образование молочной железы: признаки отграниченного типа роста, — фиброаденома.*

8) *Объёмное образование молочной железы: признаки инфильтрирующего типа роста, — подозрение на злокачественный процесс [134].*

Б. Применение шкалы BI-RADS для интерпретации ультразвуковых изображений молочной железы [180]

Использование шкалы BI-RADS Американской коллегией радиологов при оценке лучевых методов исследования молочных желез (маммографии, УЗИ, КТ, МРТ) является *обязательным* при формировании заключений в США, странах ЕС. Это позволило улучшить интерпретацию выявляемой патологии и стандартизировать лечебно-диагностические алгоритмы. Поэтому внедрение данной шкалы (оценка патологии, выявляемой при УЗИ) в Республике Беларусь является актуальной задачей.

Поскольку ультразвуковые и рентгенологические характеристики различных патологических процессов *отличаются, прямое применение рентгенологической шкалы BI-RADS для оценки УЗ-изображения невозможно.* При сохранении общего принципа разделения изображений на классические 6+1 категорий, интерпретация полученных данных имеет в данном методе свои *особенности.*

Оценочные категории. Они представлены следующими 6 категориями, детализация которых представлена ниже.

0 категория — неполные данные, требующие дополнительного обследования. Такая категория может быть применена в случаях наличия обширных ран (например, ожоговых или после вскрытия гнойного мастита) на молочных железах, затрудняющих или делающих невозможной их адекватную диагности-

ку. При исследовании пациенток с молочными железами большого объема с преимущественным содержанием жировой ткани УЗИ не может полностью исключить наличие патологического процесса, и для качественного обследования показана маммография. Определенные трудности имеются при оценке имплантов при выраженной капсулярной контрактуре после перенесенной ранее аугментационной маммопластики, при подозрении на повреждение протезов или их транспозицию. В таких случаях *показано дообследование с применением КТ и /или МРТ.*

1-я категория — *вариант возрастной нормы.* Объем и структура молочных желез соответствуют возрасту, конституции и физиологическому состоянию обследуемой. Отсутствуют как прямые, так и косвенные признаки патологических процессов: расширение протоков, утолщение кожи, вторичные изменения в регионарных лимфатических узлах. Таким пациенткам рекомендуется тактика *проведения скринингового обследования согласно возрасту.*

2-я категория — *доброкачественные изменения.* К ним относят:

- простые кисты (единичные и множественные);
- типичные липомы и атеромы;
- интрамаммарные лимфатические узлы с сохранением типичного строения;
- импланты молочных желез без признаков повреждения и транспозиции;
- типичные фиброаденомы без усиления интра— и перитуморального кровотока и без признаков увеличения линейного размера за период наблюдения не менее 6 мес.;
- стабильные олеогранулемы без отрицательной динамики за период не менее 6 мес.

Тактика. При выявлении эхоскопистом 2-й категории тактические мероприятия будут складываться в *зависимости от возраста:*

а) пациенток до 50 лет подвергают плановому обследованию каждые 2 года;

б) женщин старше 50 лет — ежегодно по алгоритму, после выполнения накануне рентгеновской маммографии на предмет выявления рака молочной железы. Наиболее сложные для интерпретации диагностические случаи следует располагать или относить в категорию 3 или 4.

3-я категория — доброкачественные изменения с вероятностью наличия рака не более 2%. К ним относят:

- впервые выявленные фиброаденомы без усиления интра- и перитуморального кровотока;
- впервые выявленные олеогранулемы;
- зоны узловой гиперплазии паренхимы без наличия микрокальцификатов;
- отечно-инфильтративные формы мастита и абсцессы молочной железы;
- кисты с признаками воспаления.

Тактика: контрольное обследование через 3 мес. или проведение курса консервативного лечения с УЗ контролем после его окончания. Если в результате динамического УЗИ, отмечается ухудшение картины, — случай относят к 4-й категории. Если при УЗИ-контроле отмечается положительная динамика, или картина отличается стабильностью, — случай относят к 2-й категории.

4-я категория — выявленные изменения *подозрительны на злокачественный процесс с вероятностью от 2 до 94%*. Разделяют низкую, среднюю (умеренную) и высокую степень вероятности рака. В эту группу включают:

- фиброаденомы размером более 3 см (для исключения или подтверждения листовидного характера опухоли);
- фиброаденомы любого размера с увеличением линейного размера более чем на 5 мм в процессе динамического наблюдения;
- фиброаденомы с усилением интра- и перитуморального кровотока;
- фиброаденомы с неровными контурами, ослаблением эхосигнала и нечеткой визуализацией заднего контура или наличием микрокальцификатов;

- атипичные кисты с наличием внутрикистозных объемных образований;
- внутрипротоковые опухоли;
- узловые образования без четкой эхографической картины;
- отечно-инфильтративные и другие формы мастита без положительной динамики после проведенного противовоспалительного и антибактериального лечения;
- зоны узловой гиперплазии паренхимы с наличием микрокальцификатов и/или без положительной динамики после проведенного консервативного лечения;
- изменения, расцененные ранее как липогранулемы с ухудшением УЗ картины в процессе динамического наблюдения.

Тактика:

- а) во всех случаях показана морфологическая верификация диагноза путем выполнения чрескожной пункционной биопсии;
- б) для оценки узловых образований (в том числе и внутрикистозных) предпочтительным методом служит прицельная трепан-биопсия;
- в) для верификации жидкостного компонента атипичных кист и внутрипротоковых опухолей ввиду их размера допускается выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ); она показана при непереносимости местных анестетиков, а также — при локализации патологического процесса вблизи грудной стенки из-за риска развития пневмоторакса при выполнении трепан-биопсии.

5-я категория — *явные признаки рака с вероятностью 95% и выше*. К ним относятся образования при визуализации которых установлено следующее: вертикальная пространственная ориентация, нечеткие, неровные, звездчатые (лучистые) контуры, гиперэхогенная зона десквамации, широкая акустическая тень за образованием.

Тактика — показана морфологическая верификация диагноза для:

а) определения гистологических и иммуногистологических особенностей опухоли, влияющих на выбор тактики системного лечения;

б) для морфологического доказательства злокачественности процесса, без чего невозможно проведение системной лучевой и химиотерапии, а также радикального оперативного лечения.

Категория может включать также образования, для которых оперативное лечение может быть назначено без предварительной биопсии. В случаях получения доброкачественных или сомнительных результатов биопсии образование относят в категорию 4.

6-я категория — диагноз рака *доказан морфологически*. Устанавливается перед началом проведения специального лечения, включающего неоадьювантную химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение.

Определенные сложности возникают в случаях, когда при проведении разных исследований (например, УЗИ и маммографии) устанавливаются разные категории по шкале BI-RADS, предполагающие разные лечебно-диагностические подходы. Наиболее часто в клинической практике случаются следующие ситуации.

Ситуация 1. Маммография — выявлена тень с частично неровными контурами BI-RADS 4, а по УЗ данным — типичная киста BI-RADS 2. Поскольку в интерпретации кист общепринят факт преимущества УЗИ перед маммографией, следует установить 2-ю категорию, показан УЗ контроль в динамике.

Ситуация 2. Маммография — сгруппированные микрокальцификаты BI-RADS 4, а по УЗИ — рассеянные мелкие типичные кисты BI-RADS 2. Так как мелкие кисты часто являются рентггеннегативными, а микрокальцификаты практически не визуализируются при УЗИ, следует учитывать потенциальный риск выявленной патологии и установить 4-ю категорию. Более опасными изменениями являются сгруппированные микрокальцификаты, при которых показана диагностическая биопсия под рентгенографическим контролем.

Ситуация 3. Маммография — крупноузловой фиброаденоматоз BI-RADS 2, УЗИ — зона узловой гиперплазии с усилением кровотока BI-RADS 4. Диагно-

стические возможности маммографии при фиброзно-железистом типе строения паренхимы ограничены, УЗИ—данные в этом случае имеют более достоверное значение. Следует констатировать наличие 4-й категории и выполнить диагностическую пункционную биопсию под УЗ-контролем.

Таким образом, при окончательном установлении категории BI-RADS *при сочѳтанном использовании различных методов визуализации* следует учитывать как потенциальный риск выявленной патологии, так и диагностические возможности этих методов относительно визуализации различных патологических процессов.

Заключения:

1) Применение системы BI-RADS принципиально отличается от традиционной оценки полученного изображения, используемого при большинстве УЗ исследований. Основной целью исследования является не столько установка морфологического диагноза (фиброаденома, киста, рак и т.д.), сколько определение тактики ведения, или менеджмента конкретной пациентки. Тактика может варьировать от динамического наблюдения с интервалом обследования 1 раз в год до выполнения трепан-биопсии для морфологической верификации патологического процесса, что имеет более важное значение как для врача, так и для пациентки. Больных больше волнует не столько то, что у них выявили, сколько то, что с этим делать. И система BI-RADS отвечает именно на этот вопрос.

2) Важным преимуществом использования шкалы BI-RADS является *высокая степень вероятности повторного обследования пациентки у другого врача того же или другого лечебного учреждения, или обращения на повторное обследование с имеющимся протоколом обследования*. Применение шкалы *обеспечивает преемственность оптимальных лечебно-диагностических мероприятий* в случае динамического наблюдения пациентки у разных специалистов, разных ЛПУ или в разных странах.

3) Шкала BI-RADS давно и успешно используется в большинстве развитых стран, что доказывает ее актуальность, практическую ценность и жизне-

способность, поэтому *необходимость ее применения в нашей стране в качестве медицинского стандарта мирового уровня не вызывает сомнений.*

Достоинства УЗ метода:

- безопасность, неинвазивность, безболезненность, высокая информативность (выявление опухолевидных образований размером менее 0,5 см в диаметре);
- возможность многократного использования у женщин любого возраста без ограничений, даже у беременных и кормящих;
- высокая разрешающая способность, особенно у женщин молодого возраста при плотном фоне молочных желез;
- получение дополнительной информации о характере патологических образований, выявленных с помощью маммографии в случае неясных ситуаций (рентгенонегативность, неадекватная визуализация в целом), улучшая ее диагностические показатели с возможностью оценки новообразований, расположенных вблизи грудной стенки;
- позволяет выявлять непальпируемые образования паренхимы и интерпретировать пальпируемые;
- надежная дифференциально-диагностическая значимость при разграничении кистозных и солидных образований молочных желез;
- визуализация регионарных лимфатических узлов;
- возможность проведения под УЗИ-контролем прицельных пункционных биопсий пальпируемых и непальпируемых образований в молочной железе и в лимфатических узлах;
- УЗИ как метод визуального контроля при выполнении диагностических и лечебных манипуляций.

Недостатки метода:

- 1) отсутствие визуализации органа в целом;
- 2) малая информативность при избыточной жировой инволюции тканей молочной железы;

3) относительная субъективность интерпретации полученного изображения, зависящая от уровня квалификации врача и технических параметров используемого УЗ-сканера и УЗ-датчиков [97].

Разновидности технологии ультрасонографии. К ним относятся доплеросонография, соноэластография и др.

Допплеросонография

Это получение цветового изображения кровотока в молочных железах. При этом особенности кровотока в зоне интереса изучают, как правило, с применением методик спектрального доплера (СД), цветного доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплера (ЭД). Указанные методики относятся к широко используемым в настоящее время технологиям ультразвукового метода. Допплеросонография дает возможность выявлять различные патологические очаги и вместе с тем облегчает дифференциальную диагностику различных заболеваний. При обнаружении узлового образования или подозрительного участка необходима пункция его с последующим цитологическим исследованием полученного материала.

Соноэластография

Это новый, современный и весьма перспективный сонографический метод визуализации тканей молочной железы.

Предназначение. Для диагностики заболеваний молочных желез, относящихся к поверхностно расположенным органам, в настоящее время применяют различные технологии лучевой визуализации. Вместе с тем, *основная проблема состоит в проведении дифференциальной диагностики заболеваний органа.* Так, при наличии «смазанной» клинической картины, точное определение злокачественных и доброкачественных новообразований МЖ для практических врачей *является невероятно сложной задачей.* Включение эластографии в диагностический комплекс и применение этого метода при сомнительных данных маммографии и УЗИ МЖ позволяют оценить опухоли диаметром менее 2-2,5 см.

Ультразвуковая эластография молочных желез показана также и для проведения дифференциальной диагностики характера различных патологических образований в МЖ: кист, липом, фиброаденом, мастита, атером, папиллярного рака, инфильтрирующего долькового и протокового рака и др.

Эластография МЖ обеспечивает в диагностическом поиске сокращение количества необоснованных биопсий, а в случае их проведения — точную навигацию для наиболее информативного забора материала из патологического образования.

Суть метода. Известно, что одним из самых главных источников информации о состоянии мягких тканей организма и соответствующих физиологических систем служат их *механические свойства*. Если в тканях протекают какие-либо патологические процессы, то они сопровождаются значительными изменениями в структуре тканей, обнаруживается локальное повышение плотности и снижается способность к деформации при компрессии. На совокупности всех этих свойств и основан такой метод уточняющей диагностики как ультразвуковая эластография (соноэластография).

Для маммографии и эластографии существуют определенные ограничения. При выполнении первой, — на уплотненных молочных железах зачастую получают ложноотрицательные результаты [250]. То же касается и УЗИ молочных желез, при котором можно без проблем выявлять новообразование. Однако относительно часто плотные узлы являются доброкачественными по своему характеру. Это свидетельствует о недостаточной специфичности рассматриваемого метода. Именно поэтому, чтобы получить высокую специфичность метода, все характеристики его должны быть в строгом соответствии со стандартами BI-RADS [206]. К сожалению, указанные критерии провоцируют значительное количество ложноположительных результатов [196]. Это приводит к увеличению количества проводимых ненужных биопсий и выявления рака только в 10-30 % случаев [210,215]. Не редко при этом биопсии выполняются пациентам, имеющим доброкачественные новообразования, что приводит к определенному дискомфорту и увеличивает расходы на диагностику. Поэтому, чтобы обойти

эти ограничения и получить более точные характеристики поражений молочной железы и применяется методика ультразвуковой эластографии. Этот метод сочетает в себе технику УЗИ и основные физические принципы эластографии [231,244]. УЗ-эластография — это неинвазивный метод, который позволяет оценить тканевые перерождения, определив их эластичность (плотность) [209,221].

Основные принципы эластографии. При диагностике поражений молочной железы, эластография позволяет оценить степень тканевой деформации (жировой, фиброзной, кистозной). Компрессионная эластография свидетельствует о том, что обычно доброкачественные новообразования легко деформируются, тогда как злокачественные преимущественно являются жесткими. На жесткость злокачественных опухолей могут влиять такие факторы, как фиброзные перерождения, опухолевая инфильтрация интерстициальной ткани или инфильтрация внутрипротокового компонента (карцинома *in situ*) [230]. И конечно есть исключения, например опухоли с низкой степенью злокачественного преобразования такие как медуллярный, мукозный и папиллярный рак, инфильтративная протоковая карцинома, встречается значительно реже.

Когда при исследовании выявляются жидкости и простые кисты, которые не сжимаются, они не отражаются на компрессионной эластографии. Однако артефакты могут иметь вид мишени или псевдотрислойную структуру. В некоторых кистах эффект звукового потока получается на ответ ARFI [201,255].

Относительно волн сдвига при эластографии молочной железы, разная скорость распространения этих волн будет наблюдаться в различных тканях. Это позволяет дифференциации средней эластичности, измеренной в жировой ткани (3 кПа), паренхиме (45 кПа), доброкачественных образованиях (<80 кПа) и злокачественных перерождениях (> 100 кПа). Вообще, чем жестче ткань, тем больше скорость с которой волна сдвига проходит через нее. Однако кисты дают значение скорости 0, поскольку поперечные волны сдвига не распространяются в вязких жидкостях [200,261].

Показания к проведению:

- 1) наличие пальпируемого образования в молочной железе, требующего уточнения его природы;
- 2) обнаружение мелких, не определяемых на ощупь, образований молочной железы;
- 3) дифференциальная диагностика между кистой и образованием с «густым» содержимым и фибroadеномой;
- 4) уточнение природы непальпируемого образования в молочной железе;
- 5) наличие воспалительного инфильтрата в МЖ (дифференциальный диагноз);
- б) достоверная оценка состояния регионарных лимфоузлов.

Методика проведения. Эластография является дополнительной опцией современных аппаратов — УЗИ-сканеров. К исследуемому участку органа непосредственно датчиком прикладывается дополнительное давление. При этом неоднородные элементы тканей, сокращаясь по-разному (вследствие неодинаковой эластичности), отражаются на экране различным цветом. Выявленные в ходе исследования качественные изменения самой структуры ткани оцениваются по цветовой шкале на мониторе ультразвукового прибора, которая отражает характер жесткости выявляемого образования. Если опухоль или подозрительный участок имеет жесткую структуру, то на экране они отображаются синим цветом. При наличии эластичной структуры они проявляются оттенками зеленого и красного цветов. Врач также может провести и количественную оценку эластограммы с вычислением *коэффициента деформации тканей (КД)*. *Высокая жесткость образования при проведении эластографии свидетельствует о высокой вероятности его злокачественного происхождения.*

Проведенные в последние годы исследования доказали, что комплексное использование традиционного ультразвукового исследования в В-режиме с эластографией повышает чувствительность УЗИ в диагностике рака до 95,5%, а специфичность (возможность дифференцировать характер образования) — до 94,9%. Установлено, что ультразвуковая эластография повышает специфич-

ность традиционного УЗИ при диагностике РМЖ с 76% до 94,5%. При этом его точность при оценке величины опухоли в 84% случаев составляет 3 мм. [129].

Методы эластографии. В современных условиях доступны два варианта его проведения: *компрессионный, метод сдвижной волны, технология эластография ShearWave и—MultiWave.*

Компрессионный метод эластографии. Это метод сжатия тканей в направлении распространения ультразвукового пучка. Наиболее часто используют следующий способ деформации тканей МЖ. С помощью обычного датчика применяют небольшую продольную компрессию и декомпрессию рукой. С помощью дыхательных движений (альтернативный вариант) также можно получить деформацию тканей МЖ. Абсолютное значение продольной деформации пропорционально интенсивности сжатия, которое применяется. Однако сила сжатия неизвестна, поэтому деформация вычисляется исключительно путем измерения радиочастотных изменений вдоль оси датчика до и после сжатия. Степень деформации тканей превращается, чтобы получить изображение, которое называется эластограмма. Невозможность определить интенсивность силы позволяет рассчитать только соотношение деформации различных тканей, а не абсолютную эластичность тканей. Вот почему *компрессионный вариант проведения эластографии позволяет получить качественные, а не количественные результаты.*

Альтернативным решением внешней компрессии является применение силы акустического сжатия **ARFI** (Acoustic Radiation Force Impulse), которая создается с помощью сфокусированного ультразвукового импульса [227,242].

ARFI можно использовать двумя различными способами. Качественный метод (как и компрессионная эластография) заключается в использовании короткого ультразвукового импульса высокой интенсивности, деформирует ткань и создает статистическую карту (эластограмму), которая дает информацию о жесткости тканей.

Метод сдвижной волны. Является *количественным*, где используется сфокусированный акустический импульс, который формирует поперечные вол-

ны, которые деформируют ткани интересующие исследователя. Основной импульс генерирует поперечные волны сдвига, распространяющиеся в окружающих тканях, далее с помощью дополнительных импульсов определяется их (волны сдвига) скорость. Скорость распространения и затухания зависят от жесткости и упругости тканей. УЗ волны быстрее распространяются в жестких тканях. *Методика ARFI позволяет получить количественные, но только статические показатели плотности, в отличие от компрессионной эластографии которая дает данные в режиме реального времени, но только качественные.*

В отличие от ARFI, **методика RSV (Real-time Shear Velocity)**, регистрация скорости сдвиговой волны в реальном времени в реальном времени дает информацию о волнах сдвига, деформирующие тканей. Это становится возможным благодаря оригинальному техническому решению: одновременная генерация акустического силового импульса и обнаружения движения (смещения) тканей путем регистрации более тысячи кадров в секунду с помощью специального датчика. После того, как измерены скорости волн сдвига, образуется двумерное изображение, представляющее собой распределение давления смещения. Точные значения жесткости тканей определяются в кПа [203,220,218].

Метод ARFI и RSV обеспечивают *количественные показатели* жесткости (эластичности) тканей с меньшей степенью ошибки.

Исходные данные о применении этих методов в клинической практике свидетельствуют, что эта методика может существенно улучшить возможности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы, тем самым уменьшить количество неоправданных хирургических вмешательств и биопсийных процедур доброкачественных новообразований. Хотя методика эластографии достаточно проста, нужны практические навыки для правильной интерпретации полученных данных.

Технология эластография ShearWave. Это технологическое достижение, которое дополнительно к ультразвуковой визуализации дает важную количественную информацию об эластичности тканей. В отличие от традиционных методов эластографии, которые основаны на мануальной компрессии и оценке

смещения ткани, эластография ShearWave не нуждается в мануальной компрессии и компьютерным способом определяет истинную эластичность ткани, измеряя скорость сдвиговых волн при их распространении в ткани.

Скорость распространения сдвиговых волн в ткани напрямую связана с плотностью ткани. Эта технология основана на генерировании сдвиговой волны и ее последующей регистрации, что возможно сделать лишь при помощи технологии сверхбыстрой визуализации UltraFast™ Imaging. Визуализация UltraFast формирует изображения на частоте до 20.000 Гц, что в 200 раз быстрее, чем традиционный ультразвук.

Скорость распространения сдвиговых волн калькулируется и в режиме реального времени выдается цветокодированная карта эластографии ShearWave, на которой показывается количественное (в килопаскалях) местное уплотнение ткани. Технология эластографии ShearWave использовалась для исследования различных органов, включая печень, простату, щитовидную и молочные железы с многообещающими и интригующими результатами.

Она доступна только в ультразвуковой системе Aixplorer® MultiWave™ Ultrasound System. SuperSonic Imagine Компания SuperSonic Imagine, основанная в 2005 году и расположенная в Эксан-Прованс во Франции, является инновационной международной компанией в области медицинской визуализации и специализируется на разработке революционной ультразвуковой системы Aixplorer®.

В системе Aixplorer используется уникальная многоволновая технология MultiWave™, позволяющая операторам обнаруживать и определять параметры пальпируемых и непальпируемых масс.

Технология MultiWave. Она основана на сочетании двух типов волн:

а) ультразвуковой волны, которая обеспечивает исключительную визуализацию в В – режиме; и

б) сдвиговой волны, которая измеряет и отображает уплотнение ткани в килопаскалях. Эластография ShearWave не зависит от квалификации оператора и выдает воспроизводимые результаты. Система Aixplorer с 2008 года имеет

маркировку CE, а в 2009 году была одобрена «Управлением контроля за продуктами питания и лекарствами» США (FDA). Она имеет ряд клинических приложений: молочные железы (и молочные железы 3D), щитовидная железа, брюшная полость, печень, опорно-двигательный аппарат, простата, сосуды, гинекология (за исключением акушерства). SuperSonic Imagine осуществляет прямые продажи, а также имеет международную дистрибьюторскую сеть, включающую Hologic Inc. (Nasdaq: HOLX) для рынка маммологии в США и Canon Marketing в Японии.

Методика ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse). Это методика эластографии, обеспечивающая качественное изображение в серых оттенках и *отражающая относительную жесткость тканей в исследуемой области*. Из соображений безопасности методики ARFI может создавать только статические изображения, а не динамические последовательности как при использовании методики RSV. Метод ARFI изображает поперечную волну сдвига, дает многочисленные характеристики ее скорости и коррелирует с созданным давлением в области тканей, которые обследуются. *Следует подчеркнуть, что это значение указывает на жесткость тканей только в той области, что исследуется* [220].

Интерпретация данных, полученных путем ARFI, производится *с помощью тех же характеристик, что и компрессионная эластография*. Злокачественные опухоли больше в диаметре на эластографии чем на УЗИ и они изображаются в более темных оттенках. Кроме того этот метод обеспечивает более лучшую визуализацию краев узлов, по сравнению с УЗИ. Следует заметить, что фибroadеномы хуже диагностируются методом ARFI, чем обычным B-режимом УЗИ, это потому что эти опухоли не отделены от окружающих тканей (при ARFI), но в некоторых случаях они характеризуются более высокой жесткостью, чем окружающие ткани [222].

Критерием классификации, используемой в ARFI-методе, является ***скорость сдвижной волны***.

- Средняя скорость смещения поперечных волн в ARFI-методе колеблется от 4,49 до 8,22 м/с (злокачественные опухоли) и от 2,25 до 3,25 м / с — в доброкачественных
- Пороговым значением, которое обеспечивает достаточную специфичность и чувствительность метода AFRI следует считать величину 3,065 м/ с [263,239]
- Эти значения могут отличаться в различных исследованиях, что обусловлено размером узлов и их гистологическим типом

Vai M и др. [197] исследовали на примере 143 гистоподтвержденных опухолей (102 доброкачественные и 41 злокачественные) эластографию сдвижной волны и методику ARFI для дифференциации поражений молочной железы. Констатирована значительная разница между доброкачественными (2,25 м/с) и злокачественными (5,96 м/с) опухолями. Чувствительность и специфичность методов составила 75,6% и 95,1% соответственно. Вместе с тем, в 63,4% случаев наличия злокачественных новообразований измерения скорости сдвига поперечной волны было невозможно.

Метод RSV(Real-time Shear Velocity) — скорость смещения поперечной волны в режиме реального времени. Техническое оборудование способно генерировать эластографические изображения с частотой 3-4/с одновременно с УЗИ изображением. Когда исследуются ткани с патологической жесткостью, максимальную и среднюю жесткость и стандартное отклонение можно рассчитать [218]. Данным методом оценивают распространение волны сдвига и при этом получают двумерное изображение, которое *показывает распределение жесткости тканей в цветовой гамме.* При этом красный цвет свидетельствует о зоне высокой жесткости, синий — о малой жесткости, а зеленый — о промежуточном уровне эластичности тканей МЖ.

Используемые *критерии методики RSV* основаны как на визуальной (качественной) классификации изображений, так и на измерении *индекса*

Young's (количественная оценка жесткости) в кПа. В первом случае используют 4 –х уровневую оценку жесткости тканей МЖ:

1-й уровень — характеризуется однородным синим цветом, который указывает на отсутствие аномалий МЖ;

2-й — это наличие артефактов в виде вертикальных полосок;

3-й — цветная область, расположенная на краю новообразования;

4-й — гетерогенная цветная участок в центре новообразования.

Оценка. 1-й и 2-й уровень оценки наблюдается при доброкачественных поражениях МЖ, а 3-й и 4-й — при подозрении на злокачественность процесса [262]. Во втором случае, количественная оценка основана на вычислении индекса Young в области с большей жесткостью.

Нормативные результаты:

— $42-45,3 \pm 41,1$ кПа — в доброкачественных новообразованиях;

— $146 \pm 40,05$ кПа — в злокачественных поражениях МЖ [262, 196];

— можно также использовать и среднее значение, которое бы отделяло доброкачественные и злокачественные опухоли — 50 кПа [218]

Evans A. и соавт. [218] изучив 53 опухоли (23 доброкачественные и 30 злокачественные), установили среднее пороговое значение эластичности, которое равнялось 50 кПа для метода RSV. Сравнение результатов метода RSV и УЗИ показало, что чувствительность первого метода равнялась 97 %, тогда как второго — 87 %, а специфичность 83 % против 78 % соответственно. Положительная прогностическая ценность составила 88 % против 84 %, а отрицательная прогностическая ценность — 95 % против 82 %, при точности методов в 91 % и 83%.

Метод RSV обеспечивает качественную и количественную оценку жесткости тканей МЖ

Метод сдвижной поперечной волны в реальном времени (RSV) имеет более высокую диагностическую точность, чем традиционное УЗИ МЖ

Следует отметить, что некоторые типы опухолей с повышенной жесткостью некорректно кодируются в эластографическую карту, не позволяют измерить индекс Young's S [196]. Однако большинство из них характеризуются увеличением показателей скорости сдвига поперечной волны в окружающих тканях. Простые кисты легко классифицировать, так как сдвижные волны не распространяются в вязких жидкостях и индекс эластичности = 0 [196,200].

Эластографическая семиотика поражений МЖ. При проведении исследования в режиме эластографии выявленное образование (рак молочной железы) окрашивается *в синий цвет*. Данная цветовая эхокартина обычно характерна для *злокачественного образования*. Если зоны синего цвета определяются по периферии опухоли, то это указывает о распространенности злокачественного процесса. При *метастазе* в надключичный лимфоузел при раке молочной железы коэффициент деформации составляет 13,2, что свидетельствует о злокачественной природе образования. Если же эластографическая картина представлена преимущественно *зеленым цветом*, то это характерно для *доброкачественных образований*.

Метод эластографии в режиме реального времени (компрессионная эластография), который чаще других используют в клинике, генерирует изображения при компрессии тканей. Она может выполняться на обычном оборудовании для УЗИ со специальным программным обеспечением. Этот метод оценивает относительную эластичность тканей в участках, сравниваются. Созданная эластограмма, налагаемая на УЗИ, создает изображение в режиме реального времени с частотой 10-15 Гц [242,257].

Отображение в реальном времени позволяет быстро оценить степень поражения тканей. Пространственное разрешение компрессионной эластографии, зависит от ряда факторов, в частности от продолжительности и частоты УЗ импульса и размера участков сравнения [224]. Эластограмма, которая отражает относительную эластичность тканей, созданная как цветная карта, где ткани с большей жесткостью изображены синим цветом, а ткани с меньшей жесткостью — красным. Легкие оттенки основного цвета отражают различные степени

деформации и коррелируют с динамическим диапазоном аналитической системы [225]. Некоторые типы УЗ установок позволяют генерировать изображения в одном цвете, где ткани с меньшей жесткостью кодируются в светлый цвет, а с высокой жесткостью — в темный цвет. Независимо от типа аппарата, эластичность может варьироваться в зависимости от типа ткани исследуемой размера участков сравнения, и приложенного давления.

Эластографические критерии и эффективность метода. Изучалась в разных странах отдельно как для компрессионной эластографии (моновариант диагностики), так и при использовании одновременно других методов (поливариант). Полуколичественный метод (в частности компрессионная эластография) трудно стандартизировать, что является определенным его недостатком [200].

Общеизвестно, что методом компрессионной эластографии оценивают две наиболее важные характеристики состояния тканей МЖ: *размер и их жесткость*. Размер узлов на эластограмме всегда больше, чем в В-режиме УЗИ [222]. Это связано с тем, что развитие тканевой фиброзной реакции происходит во многих опухолях молочной железы [229]. Отличие линейных размеров В-режима и эластографии наводит на мысль, что это именно злокачественный процесс.

Критерии *жесткости тканей* основаны на трехуровневой системе, которая была предложена недавно. Эта система оценивает новообразования, обнаружено при обычном УЗИ и подтверждается методикой ARFI эластографии. Если диагноз злокачественного новообразования подтвержден на ARFI, то оно относит к 1-й или 3-й группам, в зависимости от интенсивности эхо—тени (слабо или сильно выраженная), 2-я группа — диагноз не подтвержден на ARFI. Поражение, отнесенное к группам 1—2 считаются доброкачественными, а отнесенные к 3-й группе — злокачественными [264]. Вместе с тем, эти критерии еще не проверены в большой группе пациентов.

Athanasίου А. и др. [146] использовали метод RSV для сравнения количественного значения жесткости тканей с гистологическим исследованием 48

опухолей молочной железы (28 доброкачественных и 20 злокачественных), которые были гистологически подтвержденные, со средним размером около 14,7 мм. Новообразования были оккультными на маммографии и идентифицировались с помощью УЗИ. Средняя эластичность злокачественных опухолей составила $146,6 \pm 40,05$ кПа, тогда как доброкачественных — $45,3 \pm 41,1$ кПа. При исследовании кист показатель составил 0 кПа. Метод RSV был более специфичен чем УЗИ (96% против 63 %), в то же время эти два метода представляли высокую чувствительность (95 % и 96 % соответственно). Количественные показатели, полученные при RSV, дают дополнительную информацию при оценке новообразований молочной железы. Авторы подчеркнули, что возможны некоторые ограничения в определении эластичности карцином.

Существуют различные системы (критерии) оценки плотности (эластичности) тканей МЖ, основанные на наличии, распределении и распространенности участков патологической деформации тканей. Эластографическая оценка позволяет выбрать оптимальное лечение подозрительных или доброкачественных поражений, диагностированных обычным ультразвуковым исследованием [199,198].

В зависимости от степени деформации МЖ и — эластичности очага поражения Itoh A. и соавт. [230] впервые предложили оценочную шкалу, включающую 5 критериев. Наличие критерия 1-го типа указывает на то, что весь участок поражения эластичный и деформируется. 2-й тип критерия — большая часть поражения эластичная, а меньшая — жесткая. 3-й тип — поражение эластичное по периферии с жестким центром. 4-й тип — все новообразования жесткое, а 5-й тип — новообразование и окружающие ткани жесткие. Все новообразования, которые соответствуют критериям от 1 до 3, — считаются доброкачественными, а при отнесении их к критерию 4—5 — злокачественными. Авторами впервые опубликованы результаты клинического исследования *по оценке диагностических возможностей компрессионной эластографии* при 111 гистологически верифицированных новообразованиях МЖ, размером менее 30 мм в диаметре (из них — 59 доброкачественных и 52 — злокачественных пора-

жения). УЗ изображения были классифицированы в соответствии с вышеописанными критериями BI-RADS и в сопоставлении с 5—балльной шкалой оценки, предложенной авторами.

В другом многоцентровом исследовании, выполненном в Италии, посвященном также *оценке потенциальной пользы компрессионной эластографии* (91 узловое образование МЖ, характер которого подтвержден морфологически: 27 — доброкачественных, 64 — злокачественных) была предложена несколько иная классификация, которая характеризует в одинаковой степени как плотные (солидные) —, так и кистозные новообразования МЖ [247,223].

Средняя оценка эластичности при злокачественном поражении МЖ составила $4,2 \pm 0,9$, в то время как при доброкачественных образованиях она была ниже — $2,1 \pm 1$

При использовании порогового критерия между 3 и 4 в настоящей методике достигнуты показатели чувствительности, специфичности и точности, равные 86,5%, 89,8%, 88,3% соответственно. При пороге 4-5, получены показатели, соответственно: 71,2%, 96,6% и 84,7%

Указанная система также имеет 5 уровней оценки: 1-й уровень — трехслойная структура образования (синий, зеленый и красный цвет на эластограмме), — наиболее характерна для кист МЖ; 2-й — это в основном эластичные новообразования; 3-й — новообразования с несколькими зонами жесткости; 4-й — большая часть новообразования не деформируется и по своей консистенции оно плотное; 5-й — плотное новообразование с жестким перерождением окружающих тканей, которые визуализируются синим цветом на эластограмме.

Оба метода оценки не учитывают объем груди, глубину и диаметр опухоли. Они считаются точными, но требуют интеграции с результатами УЗИ и маммографии

В вышеприведенных исследованиях было продемонстрировано, что чувствительность компрессионной эластографии и ее специфичность составили 79 % и 89 % соответственно.

Rizzato G. и соавт. [247] представили многоцентровое исследование, где изучались 874 подтвержденных цитологически новообразования молочных желез: 614 — доброкачественных и 260 — злокачественных поражения. Они были классифицированы по 5 балльной шкале, разработанной Itoh [230]. Была обнаружена высокая специфичность при выявлении доброкачественных опухолей с отрицательным прогностическим показателем в 98% пациентов, опухоли которых были размером больше 5 мм. Авторами также были определены принципы использования компрессионной эластографии в клинической маммологии и представлена интерпретация изображений.

Barr R.G. и соавт. [198] суммировали результаты многоцентрового исследования, которое также было направлено на определение чувствительности и специфичности *метода компрессионной эластографии*. В нем приняли участие 635 пациенток с новообразованиями молочной железы (413 доброкачественные и 222 злокачественные опухоли, которые были гистологически подтверждены). Критерием исследования была разница в линейных размерах новообразований, измеренные при эластографии и при обычном В-режиме УЗИ. При этом были получены следующие результаты: *общая чувствительность равна 98,6 % и общая специфичность - 87,4 %*. Чувствительность и специфичность, полученные разными центрами исследования, колебались в пределах 96,7 - 100 %, 66,7-95,4 % соответственно.

Для того чтобы уменьшить оператор-зависимость и улучшить дифференциацию доброкачественных и злокачественных образований некоторые авторы предложили использовать «индекс напряженности» — (Strain ratio, или Strain Index, SR) [221]. Его расчет основан на определении средней жесткости (способности к деформации), которую измеряют в новообразовании и сравнивают со средней жесткостью в области здоровой железистой ткани молочной железы. Этот индекс отражает относительную жесткость ново-

образований. Некоторые исследования показывают, что средний показатель деформации связан со степенью злокачественного перерождения, однако сравнивать исследования трудно через различные пороговые значения индекса SR.

Zhi H. и соавт. [271] на основании использования системы оценки тканей МЖ, разработанной Itoh и др. [230] сравнили данные (всего 296 случаев, 209 из которых носили доброкачественный —, а 87 — злокачественный характер) компрессионной эластографии, УЗИ и маммографии при проведении дифференциального диагноза доброкачественных и злокачественных новообразований у пациенток с плотными молочными железами. При этом эластография достигла наивысшей специфичности (95,7 %), а процент ложноположительных результатов был ниже по сравнению с другими методами (4,3 %). Диагностическая точность и положительный прогностический показатель при эластографии были выше, чем при УЗИ: 88,2 % против 72,6 % и 87,1% против 52,5 % соответственно. В то же время отрицательный прогностический показатель и уровень ложноотрицательных результатов были аналогичны в двух других методиках. Наиболее ошибочно отрицательные результаты были получены при диагностике проточной карциномы в начальной стадии и инвазивного рака с большой центральной зоны некроза.

Сочетание компрессионной эластографии и УЗИ обеспечивает высокую чувствительность (89,7%), точность (93,9%), специфичность (98,7%) и положительное прогностическое значение (89,7%) и уменьшение количества ложноотрицательных результатов (9,2%)

Kumm T.R. и соавт. [232] изучали путем сочетания данных *цветной эластографии и коэффициента деформации strain rate* доброкачественные новообразования молочной железы для того, чтобы уменьшить число биопсий в органе. В исследовании принимали участие 310 пациентов с опухолями молочной железы (223 доброкачественные и 87 злокачественные, что было подтверждено гистологически). При этом чувствительность методов составила 76% (*цветная*

эластография) и 79% (при изучении показателя *strain rate*), а специфичность — 81% и 76% соответственно. Отрицательный прогностический показатель получен у 90% пациентов при обеих методиках. Эти результаты были ниже, чем результаты, полученные в других исследованиях, что показало плохую точность коэффициента деформации.

Yerli H. и соавт. [269] представили результаты исследования 78 новообразований МЖ (62 доброкачественных и 16 злокачественных), подтвержденных гистологическим методом и *диагностированных с помощью УЗИ и компрессионной эластографии*. Предполагалось оценить пользу от сочетания цветной эластографии и коэффициента деформации *strain rate* для дифференцирования доброкачественных и злокачественных опухолей. Чувствительность и специфичность цветной компрессионной эластографии составила 80,0% и 95,0 %, а при обычном УЗИ МЖ — 87,5% и 72,6 % соответственно. Вместе с тем, при анализе показателя *strain rate* указанные показатели эффективности составили 80,0 % и 93,0 %.

- **за пороговое значение показателя *strain rate* принимают цифру 3,52 м/с;**
- **сочетание полуколичественного метода оценки (*strain rate*) с цветной эластографией не увеличивает ее точность;**
- **гистологический тип и размер опухоли имеют непосредственное влияние на ее эластичность**

Tozaki M. и соавт. [264] изучали 40 опухолей (18 доброкачественных и 22 злокачественных, которые были подтверждены гистологически) *для определения эффективности количественной эластографии ARFI в оценке плотных (солидных) новообразований молочной железы*. Классификация была основана на 3-х уровневой системе оценки: 1-й и 2-й тип характеризовали доброкачественные опухоли, 3-й — злокачественные процессы. Отрицательный прогностический показатель составил 100%, что натолкнуло авторов к выводу, что

этот метод является перспективным в диагностике доброкачественных новообразований, особенно кист без кистозного компонента (в В-режиме).

В дальнейшем теми же авторами [224] было проведено еще одно исследование у 50 больных, *проанализировав скорость смещения поперечных волн в здоровой и больной молочной железе с помощью метода ARFI.* Средняя скорость в подкожной жировой клетчатке и паренхиме железы была 2,66 м/с и 3,03 м/с соответственно. Средняя скорость смещения поперечных волн в злокачественных опухолях была значительно выше, чем в доброкачественных (4,46 м / с против 2,68 м / с). В 23,5 % пациентов, страдающих злокачественными опухолями, было невозможно определить скорость сдвига поперечной волны. Авторы подчеркивают, что *метод ARFI может быть использован для диагностики доброкачественных опухолей, но дальнейшие исследования должны оптимизировать этот метод.*

Несколько позднее [263] вышеуказанные авторы изучили 100 случаев поражений опухолями с гистологической характеристикой *для оценки пользы визуальной классификации эластографических изображений и измерения индекса Young's для дифференцирования доброкачественных и злокачественных опухолей.* Все изображения были разделены на 4 типа: 1-й и 2-й типа были интерпретированы как доброкачественные, 3-й и 4-й — как злокачественные. Чувствительность и специфичность этого метода были 91,3 % и 80,6 % соответственно. Среднее значение индекса Young's составило 42 кПа и 146 кПа соответственно. Авторы пришли к выводу, что *сочетание этих двух методов может улучшить диагностику плотных поражений молочной железы.*

Значимость метода

- Метод эластографии показал высокую диагностическую точность в определении природы объемных образований;
- Эластография повышает специфичность стандартного ультразвукового исследования;

- Наличие дополнительных эластографических критериев доброкачественности процесса позволяет сократить количество необоснованных пункций;

- Метод эластографии в сочетании с УЗИ молочной железы привлек к себе внимание, так как он обладает высокой специфичностью и высоким отрицательным прогнозированием возможного ракового перерождения. Польза эластографии молочной железы была подтверждена при диагностике малых новообразований и кист. Эластография может уменьшить потребность в проведении биопсии новообразований типа BI - RADS 3. Эластография играет важную роль в диагностике образований <5 мм, которые визуализируются на УЗИ, но невидимы на маммографии, при этом повышенная их плотность может требовать проведения биопсии, а не простого обследования.

- Компрессионная эластография полезна в оценке плотности тканей благодаря тому, что изображение воспроизводится в режиме реального времени, что позволяет сразу интерпретировать полученные данные из-за наличия адекватных критериев диагностики. Стоимость этого исследования достаточно не высокая, что обусловило широкое применение его в клинической практике. Однако метод имеет определенные недостатки, такие как возможность только качественной или полуколичественной характеристики опухоли, при определенных гистотипах и размерах опухоли может давать неоднозначные данные. Важно также оператор-зависимость методики.

- Недостатки компрессионной эластографии могут компенсироваться за счет эластографии сдвижной волны (shear wave) — ARFI и RSV, что является количественным методом и обеспечивает более точную пространственную оценку плотности тканей. Однако этот метод также имеет определенные недостатки, в частности невозможность определить скорость сдвига поперечной волны в сверхжестких опухолях. В этом случае компрессионная эластография продемонстрировала высокую чувствительность, что компенсирует недостатки эластографии сдвижной волны.

- Учитывая, что эти две методики могут дополнять друг друга, они должны быть объединены, для компенсации своих недостатков.

На протяжении последних лет идет активная разработка и внедрение таких методов, как *микроволновые технологии и неинвазивные электрофизиологические методы* [134].

Магнитно—резонансная томография (МРТ)

Это метод послойного исследования внутренних органов человека без рентгеновского излучения. Принцип метода заключается в том, что при этом высвобождается электромагнитная энергия, которая затем фиксируется с помощью датчиков и подвергается компьютерной обработке.

Относится к относительно новым методам комплексной уточняющей диагностики состояния молочных желез. Он позволяет четко диагностировать злокачественные опухоли, даже небольших размеров. Определять кисты, фиброаденомы, гематомы, увеличенные парастернальные и субпекторальные лимфоузлы, а также не заменим в оценке состояния имплантата после протезирования молочной железы. Метод позволяет оценивать ангиогенную активность опухоли, выявлять рецидив рака после проведенной операции [130].

Для проведения обследования необходимо иметь при себе всю медицинскую документацию, относящуюся к зоне интереса: послеоперационные выписки, данные предыдущих исследований, таких как маммография, спиральная компьютерная томография органов грудной полости, (снимки и заключения, если таковые имеются), заключения по УЗИ молочных желез. Желательно иметь направление лечащего врача. Эта информация нужна маммологу до проведения диагностической процедуры с целью *сравнения состояния молочных желез* в динамике и оценки вновь выявленных изменений.

Цель МРТ — уточнить состояние молочных желез и выявить окончательно характер имеющейся патологии. В соответствии с целью основными задачами проведения такого исследования *являются:*

- возможность выполнения дифференциальной диагностики выявленных ранее другими методами образований молочных желез (доброкачественных или злокачественных);
- выявление рецидива рака молочной железы после выполнения протезирования молочной железы;
- осуществление дифференциальной диагностики образований, выявленных у женщин после консервативной терапии рака молочной железы;
- оценка состояния послеоперационных рубцов, постлучевого фиброза и рецидива рака молочной железы;
- диагностика мультицентричного и синхронного рака (первично множественного) молочной железы, для выбора оптимальной тактики лечения.

Преимущества МРТ:

- полное отсутствие лучевой нагрузки;
- высокая четкость отображения мягких тканей: мышц, связок, тканей внутренних органов;
- трехмерный характер получения изображения;
- изображение сосудистой системы без введения контраста;
- безвредность исследования для беременных женщин и детей.

Методология проведения исследования. В течение исследования необходимо сохранять максимально возможную неподвижность, так как движение вызывает серьезные помехи в изображении. Именно поэтому у детей до 5 лет чаще всего исследование проводится под кратковременной анестезией в сопровождении врача-анестезиолога. Продолжительность исследования одной системы составляет от 4 до 20 минут. Существуют определенные *ограничения* при проведении исследования.

Перед выполнением МРТ врач должен выяснить, нет ли в теле пациентки каких-либо металлических предметов, например, искусственных водителей ритма сердца, искусственных металлических суставов или наличие клипс на сосудах головного мозга и др. При их наличии проведение МРТ противопоказано.

Кроме того, непосредственно перед процедурой исследования женщина должна снять с себя все металлические предметы – украшения, одежду с металлическими пуговицами и т.д.

МРТ может проводиться:

- пациенткам с регулярным менструальным циклом, — на 5-7 день от первого дня менструации;
- женщинам, находящимся в менопаузе, — в любой день;
- спустя 3 месяца после отмены препаратов гормонозаместительной терапии после обязательной консультации гинеколога-эндокринолога.

Недостатки метода:

- дороговизна данного метода диагностики;
- проводится не во всех медицинских центрах (даже крупных) имеется оборудование для данного исследования;
- часто на МРТ обнаруживаются непонятные находки;
- МРТ не может выявлять кальцинаты;
- мощное магнитное поле и электромагнитное излучение, применяющееся при МРТ, может повредить искусственный водитель ритма;
- МРТ не может служить в качестве скринингового метода диагностики.

Термография

Впервые метод инфракрасной термографии для диагностики заболеваний молочных желез был использован в 1956 году Лауссоном. В его основе лежит регистрация и преобразование инфракрасного излучения организма в изображение распределения температур по поверхности тела. Полученная таким образом термограмма позволяет дать качественную оценку характера изображения и количественные критерии температурных градиентов.

Предназначение. Данный метод позволяет выявлять патологические процессы, сопровождающиеся изменением температуры тканей, которые могут быть связаны как с воспалительными процессами, так и со злокачественным перерождением тканей. Установлено, что злокачественные опухоли проявля-

ются на термограммах гипертермией, то есть дают повышение поверхностных температур. Это обусловлено повышенным уровнем метаболических процессов и усиленным кровотоком в тканях большинства раковых опухолей [23]. Получение информации о происходящих в тканях молочных желез патологических процессов путем регистрации изменений температуры представлялась весьма перспективной и обнадеживающей. Рассматривалось использование термографии не только в качестве *диагностического метода* для выявления раковых опухолей, но и для проведения *дифференциальной диагностики* злокачественных и доброкачественных новообразований. Метод также можно использовать *в качестве контроля* в ходе лечения, *выявлять развитие осложнений* после оперативных вмешательств и рецидивов опухолей.

Значимость. Вместе с тем, получаемые результаты термографии далеко не всегда удовлетворяют исследователей. Этому способствует и большое число ложноположительных заключений при относительно невысоких показателях чувствительности проводимых исследований. Так, частота ошибочных заключений при обследовании больных с непальпируемыми опухолями и I стадией рака молочной железы составляет 22—27% . Все это ограничивает диагностические возможности метода и его ценность в сравнении с общепризнанной маммографией. Хотя сам по себе метод прост, безвреден и относительно доступен. Но широкого применения в практике он не нашел по причине низкой разрешающей способности, невозможности провести детализацию структур молочных желез, а главное метод не позволяет выявлять узлы независимо от расположения и диаметра [217].

Радиотермометрия

Радиотермометрия — это микроволновая маммография основана на определении интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних органов и поверхностных тканей пациента одновременно в радио и инфракрасном диапазоне в виде температурных полей и изотерм. Тепло, выделяемое тканью молочной железы, проецируется на кожу и улавливается дистан-

ционным (или контактным) термодатчиком. На этом основаны все виды термографии: *инфракрасной, контактной и радиотермометрической* [69].

Метод радиотермометрии (РТМ) или микроволновой радиометрии был применен для исследования молочной железы впервые Barret T.A и соавт. (1977) [202]. Он основан на оценке интенсивности теплового излучения внутренних тканей в микроволновом (дециметровом) диапазоне длин волн, которая пропорциональна их термодинамической температуре. В этом диапазоне длины волн ткани организма сравнительно «прозрачны», поэтому метод радиотермометрии является более информативным, чем ИК-термография, где фактически измеряется температура эпидермиса.

Предназначение метода. Радиотермометрия *обеспечивает естественный отбор наиболее опасных форм раковых опухолей*. Согласно существующим представлениям о кинетике развития злокачественных новообразований, температура опухоли с малым временем удвоения массы выше, чем у опухоли с большим временем удвоения. Следовательно, при радиотермометрических исследованиях в первую очередь *выявляются пациентки с быстрым ростом опухоли* [24]. В то же время полная безвредность для пациентов любого возраста и с любыми заболеваниями, а также для медицинского персонала позволяет неоднократно проводить исследования, *своевременно выявлять патологические изменения молочных желез и осуществлять контроль за ходом лечения без дополнительной лучевой нагрузки*. В отличие от лучевых методов, позволяющих получить данные об изменениях структуры тканей, термография *отражает физиологические процессы, которые сопровождаются аномальным теплообразованием*. Доказано, что усиление ангиогенеза и митотической активности, характерные для злокачественного процесса, способствуют повышению локальной температуры. *Местная гипертермия может на значительное время опередить улавливаемые с помощью маммографии признаки малигнизации*, иногда даже раньше на несколько лет.

Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. Точность определения температуры внутренних тканей составляет 0,2 рад.

Кроме того, компьютерная обработка результатов позволяет объективно оценить полученные данные. Результаты радиотермометрического обследования могут быть воспроизведены на мониторе компьютера или на принтере в виде таблицы, термограммы или в виде температурного поля на проекции обследуемого органа с линиями-изотермами и привязкой температурного поля к обследуемым точкам.

Группы пациенток для термографического обследования:

- 1) здоровые женщины (в первую очередь имеющие факторы риска);
- 2) лица с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы;
- 3) женщины, страдающие хроническими заболеваниями органов и систем, ассоциированными с повышенной вероятностью рака молочной железы.

Противопоказания — наличие кожного заболевания с локализацией на поверхности молочной железы.

Методика проведения. Методика РТМ-обследования заключается в измерении внутренней температуры и температуры кожи молочных желез на 6-10-й день менструального цикла или в любой день при длительной менопаузе. Обследование пациентки проводится в положении лёжа на спине, руки под головой, что нормирует расположение молочной железы и открывает доступ к аксиллярным областям. Измерения проводятся в 10 точках на каждой железе, включая аксиллярную область, область ареолы, середины квадрантов и границы квадрантов. Оценка диагностических возможностей прибора производится путем подсчета чувствительности, точности и специфичности метода в сравнения с аналогичными показателями маммографии и УЗИ.

Схема РТМ — обследования молочной железы:

- 0 — центральный отдел;
- 1 — граница верхних квадрантов;
- 2 — верхний внутренний квадрант;
- 3 — граница внутренних квадрантов;
- 4 — нижний внутренний квадрант;

- 5 — граница нижних квадрантов;
- 6 — нижний внешний квадрант;
- 7 — граница внешних квадрантов;
- 8 — верхний внешний квадрант.

Значимость метода. При определении чувствительности РТМ диагностики по выявлению рака молочной железы было установлено, что её значение составляет 90,3%, что превышает значения чувствительности других методов диагностики: чувствительность ультразвукового исследования составляет 83,3%, а маммографии — 77,4% [42].

При больших размерах опухолей отмечается более высокая чувствительность всех методов. При размерах опухолей меньше 2 см чувствительность метода составила 85,7%, в то время, как показатели ультразвукового и рентгенографического методов были равны соответственно 76,9% и 64,8%. При размерах опухолей больше 2 см чувствительность РТМ — диагностики также превысила чувствительность других методов диагностики, составив 94,4%, а показатели УЗИ и маммографии равнялись 87,5% и 88,2%.

Следует отметить, что в проведенных испытаниях результаты РТМ-обследования фиксировались по дуальному принципу: «Термограмма характерна для рака», или «Характерных признаков рака нет». Таким образом, внутри группы риска дифференциация не производится.

Термография абсолютно безвредна, поскольку исключается облучение, безболезненна, поскольку не требуется компрессия груди и может использоваться любое количество раз независимо от возраста.

Вместе с тем, существующие алгоритмы и методика РТМ — обследования на данном этапе не позволяют отличать рак молочной железы от пролиферативных форм мастопатии и фиброаденомы, что тем самым снижает ее специфичность и частоту использования в современных условиях

Электроимпедансная томография на компьютеризированном электроимпедансном маммографе

Она основана на оценке электрического сопротивления в молочной железе с помощью измерений, проводимых на ее поверхности. Томографический алгоритм позволяет получить изображения молочной железы в аксиальной проекции от ареолярной области до ретромаммарного пространства. Количественные измерения выявляют аномальные электрические зоны в молочных железах как признаки патологического процесса. Пороговой величиной служит показатель — 0,95.

Этот метод может использоваться в качестве первичного инструментального метода в дополнение к самообследованию, что дает возможность получить информацию о связи структурных и физиологических изменений в молочной железе [81]. Электроимпедансная томография молочных желез с помощью прибора МЭИК является неинвазивным и бездозовым методом. Его преимуществами являются возможность получения информации о функциональных изменениях в железе, объемный характер получаемого изображения, низкие энерго- и материальные затраты при работе с прибором.

Метод электроимпедансной маммографии показывает высокую чувствительность *в диагностике доброкачественных заболеваний молочной железы*, и что особенно важно, позволяет уверенно *выделить группу* больных с повышенным риском развития злокачественного процесса.

Вышесказанное делает целесообразным использование электроимпедансной томографии для динамического наблюдения за больными с диффузными и узловыми формами мастопатии. Возможно использование ЭИТ в качестве скринингового метода обследования в смотровых и онкологических кабинетах поликлиник и женских консультациях. Кроме того, представляется оправданным использование метода при первичном обращении пациенток для уточнения показаний к дальнейшему дообследованию в специализированном центре.

Метод радионуклидной диагностики

Радионуклидная диагностика — один из современных методов лучевой диагностики для оценки функционального состояния различных органов и систем организма с помощью диагностических радиофармпрепаратов, меченых радионуклидами.

Принцип действия и предназначение. Визуализирующие методы радионуклидной диагностики основаны на получении изображения, отражающего распределение введенных в организм пациента радиофармпрепаратов, специфически накапливающихся в различных органах и тканях. Радиофармпрепараты представляют собой определенные химические или биохимические соединения, меченные гамма-излучающими радионуклидами, имеющими короткий период полураспада. Гамма-излучение, исходящее от тела пациента, регистрируется детектором гамма-камеры и после компьютерной обработки полученная информация преобразуется в функциональное изображение исследуемого органа. Пространственно-временная картина распределения радиофармпрепарата *дает представление о форме, размерах и положении органа, а также о наличии в нем патологических очагов.* При этом изменения тканевого метаболизма позволяют также с большой степенью достоверности *выявлять начальные или хронические изменения в молочной железе на этапах патологической пролиферации.*

Методы радионуклидной диагностики по своему предназначению относятся к методам молекулярной визуализации, так как отражают патологические процессы, происходящие на молекулярном и клеточном уровне, и не дублируют информацию, полученную другими методами лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ). При этом функциональные изменения, намного опережающие анатомические, делают методы ядерной медицины уникальными как *в ранней диагностике заболеваний, так и при динамическом наблюдении.*

Виды и методология проведения. В клинической маммологии из методов радионуклидной оценки состояния молочных желез наиболее часто

используют *маммосцинтиграфию* и *однофотонную эмиссионную компьютерную томографию*.

Маммосцинтиграфия. Это широко распространенный метод радионуклидной диагностики, с возможностью функциональной визуализации после введения в организм радиоактивных изотопов и получении изображения за счет определения испускаемого ими излучения. Показания для направления на любую сцинтиграфию определяет лечащий врач (онколог-маммолог, эндокринолог, кардиолог, терапевт) в зависимости от характера заболевания, его локализации и ожидаемого результата радионуклидного исследования. Абсолютным противопоказанием к сцинтиграфии является беременность и кормление грудью (период лактации).

Для клинической диагностики в медицинской практике применяют *статическую— и динамическую сцинтиграфию*. При *статической сцинтиграфии* получают двухмерное изображение при выполнении одной или нескольких сцинтиграмм для изучения анатомо-топографического состояния внутренних органов и обнаружения в них очагов патологического распределения радиофармпрепарата. При *динамической сцинтиграфии* получают серию двухмерных изображений путем регистрации отдельных кадров с заданным временным интервалом, что позволяет определить характер перемещения радиофармацевтического препарата в исследуемом органе и оценить его функцию.

Для маммосцинтиграфии применяют гамма-излучающие радионуклиды с коротким периодом полураспада от нескольких часов до нескольких дней (технеций-99м, Fe⁽⁵⁹⁾, йод-123, галлий-67, индий-111 и др.). Благодаря короткому периоду полураспада радионуклидов, небольшой энергии гамма-излучения и быстрому выведению радиофармпрепаратов из организма пациент получает небольшую лучевую нагрузку, которая не выше, а в большинстве случаев даже и ниже лучевой нагрузки, получаемой при обычных рентгенологических исследованиях. Во всех случаях маммосцинтиграфии для регистрации гамма-излучения радионуклида применяют маммоспектрометр.

Чувствительность маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом при выявлении рака молочной железы зависит от стадии процесса и размера опухоли. Более низкая точность метода в выявлении узловых злокачественных новообразований малых размеров связана с отсутствием выраженных изменений в кровоснабжении и электролитном балансе на данной стадии развития злокачественной перестройки тканей, а также с ограниченным пространственным разрешением гамма-камер, которое даже в современных приборах не превышает 1 см. Положительная или отрицательная динамика в процессе проведенной полихимиотерапии по данным радионуклидного исследования с Tc -технетрил свидетельствует о состоянии жизнеспособной и перфузируемой опухолевой ткани и дает возможность скорректировать индивидуальные схемы лечения в короткие сроки [177].

Безопасность радионуклидной диагностики. После проведения сцинтиграфии пациент не представляет опасности для окружающих и может вести обычный образ жизни. После некоторых исследований (в первые сутки) следует ограничить контакты с детьми младше 3-х лет и беременными женщинами.

Разновидности эмиссионной компьютерной томографии

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Данная методика дает возможность получить послойную картину распределения радиофармпрепарата в органе с последующей реконструкцией его трехмерного изображения. С новой технологией получения изображений связан один из интереснейших аспектов количественной ОФЭКТ — возможность вычисления объема функционирующей ткани органа путем суммирования объемных элементов, формирующих изображения срезов органа. Этот современный метод широко применяется в онкологии и кардиологии [268].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Представляет собой новейший метод комплексного радиационно-радиологического исследования. Позволяет одновременно видеть не только включение радиофармпрепарата в патологический процесс, орган, особенно при онкологических заболеваниях, но и точно определять пространственную локализацию по картине томографического среза, что значительно улучшает качество сцинтиграфических изображений и повышает точность диагностики. Такие исследования проводят на современном комбинированном аппарате, объединяющем в себе однофотонный эмиссионный томограф и рентгеновский компьютерный томограф. Эта современная технология идеально подходит для задач, связанных с визуализацией опухолей и планированием терапевтических процедур, а также для обследования кардиологических пациентов [159].

Гистологические методы диагностики

Являются *золотым стандартом окончательной диагностики и стадирования* по сравнению с перечисленными методами. Обычно пункция молочной железы выполняется в комплексном обследовании вместе с другими диагностическими процедурами — ультразвуковым исследованием, маммографией, пневмокистографией.

Биопсия молочной железы

Суть метода. Процедура биопсии молочной железы представляет собой не что иное, как забор определенного кусочка (прицельно) измененной ткани молочной железы, либо всего опухолевого образования для последующего патоморфологического анализа путем гистологического исследования. В современной клинической практике уже никто не оспаривает, что патоморфологический анализ гистологического состояния исследуемых тканей органа является единственным высокоточным методом, позволяющим почти абсолютно

или с высокой долей вероятности исключить, или подтвердить наличие рака в подозреваемых участках молочной железы.

Цель — определение доброкачественности или злокачественности выявленного процесса [194]. Современные методы оценки состояния молочной железы (маммография, ультразвуковое исследование) не могут полноценно и в полной мере определить характер изменений в тканях органа-мишени репродуктивной системы женщины. Поэтому биопсия молочной железы является *обязательным методом подтверждения диагноза при подозрении на наличие онкологических заболеваний.*

Показания для забора биопсии из молочной железы можно условно подразделить на клинические и параклинические.

А. Клинические:

- 1) визуальные изменения цвета кожи и структуры молочной железы различного характера, включая язвенные дефекты;
- 2) пальпаторно-определяемые изменения в молочной железе (уплотнения, узлы, другие новообразования);
- 3) наличие выделений из соска (ов) прозрачного, желтого или кровянистого цвета.

Б. Параклинические — это изменения со стороны молочных желез, обнаруживаемые с помощью дополнительных методов исследования (УЗИ, маммография и др.).

В большинстве клинических ситуаций *показания* для выполнения биопсии МЖ определяются после самостоятельного и/или врачебного осмотра и выявления самых разнообразных подозрительных изменений со стороны молочных желез, когда без биопсии тканей органа *просто не обойтись для снятия подозрения на раковое заболевание.*

Методы биопсии могут быть как *неоперативными*, так и *оперативными*.

Классификация биопсий молочных желез. Их подразделяют с учетом объема забираемого материала либо — в зависимости от методики проведения самого забора биопсии МЖ.

1. По *объему забираемой ткани* МЖ для биопсии выделяют:

- *частичную* биопсию — это исследование клеток, столбика тканей из исследуемого образования;

- *тотальную* биопсию — это удаление исследуемого очага полностью.

Например, секторальная резекция при подозрении на рак молочной железы предполагает удаление подозрительного очага полностью.

2. В зависимости от *методики выполнения биопсии* МЖ различают следующие виды. В зависимости от используемого варианта для проведения исследования может быть использована анестезия.

Тонкоигольная биопсия — выполняется тонкой иглой (обычно это игла, которая используется для внутримышечных инъекций). Получают, как правило, аспирационный небольшой материал пригодный только для цитологического исследования.

Трепан-биопсия — выполняется толстой иглой, оснащенной режущим устройством. Преимущество данного вида биопсии заключается в том, что больший по размеру участок позволяет провести гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Биопсия выполняется с помощью специального аппарата (существуют различные марки — US Biopsy, Magnum и др.).

Стереотаксическая толстоигольная биопсия — такая, которая выполняется при глубоко лежащей непрощупываемой опухоли под ультразвуковым или рентгеновским контролем. Для этого делается несколько снимков маммографии или УЗИ под разными углами для формирования как бы объемного изображения, чтобы точно узнать место введения иглы.

Инцизионная биопсия — проведение иссечения небольшого кусочка ткани опухоли. Относится к малым оперативным вмешательствам, выполняемым под местной анестезией. Зачастую инцизионная биопсия проводится в случае, когда результаты аспирационной биопсии недостаточно достоверны. Как аспираци-

онная, так и инцизионная биопсия иногда могут дать ложные результаты. Однако их преимущество – в их быстроте.

Эксцизионная биопсия. При эксцизионной биопсии проводится мини-операция, во время которой врач иссекает часть либо всю опухоль. Эта процедура никак не может считаться лечебной, так как в случае обнаружения раковых клеток, кроме самой опухоли необходимо удаление лимфатических узлов, либо может потребоваться даже более обширное вмешательство. Если размеры опухоли при проведении эксцизионной биопсии менее 2,5, то проводится иссечение всей опухоли. При больших размерах опухоли (более 2,5 см) удаляется лишь часть ее [195].

Методология. Подготовка должна включать в себя ряд определенных действий со стороны пациента. Например, пациент не должен принимать лекарственные вещества, угнетающие активность свертывающей системы крови и препятствующие образованию тромбов (аспирин и другие антикоагулянты). В обязательном порядке необходимо предупредить врача, если у пациента наблюдается реакция иммунной системы организма на различные вещества (аллергия). Если планируется, что биопсия молочной железы будет проведена с использованием магнитно-резонансной томографии, а у пациента есть электрический кардиостимулятор или другое имплантированное электронное устройство, а также если женщина беременна или предполагается наличие беременности, то проведение МРТ не рекомендуется. Непосредственно перед процедурой необходимо выполнять все рекомендации и указания лечащего врача, а также сообщать о любых непредвиденных реакциях организма.

В большинстве случаев пункция молочной железы проводится в кабинете хирурга в поликлинике. Для данной процедуры применяют очень тонкую иглу, используемую для подкожных инъекций. Анестезия для такого способа пункцирования не требуется. При такой пункции происходит минимальное травмирование кожного покрова груди и отсутствует рубец в тканях молочной железы, что, безусловно, является важным достоинством данной методики. Неприятность такой процедуры может быть связана с тем, что после нее на коже мо-

лочной железы образуется гематома. *Взятый материал затем подвергают цитологическому и гистологическому исследованию* [127].

В некоторых случаях необходимо применить другой способ проведения пункции. Тогда специалисты используют для забора материала (пунктата) биопсийный пистолет или более толстую иглу. Выполняя такую пункцию молочной железы, нужно применить местное обезболивание 2% раствором лидокаина или 0,25% раствором новокаина, чтобы процедура не доставляла пациенту сильной боли. Этот способ проведения пункции молочной железы назначают, если новообразование в молочной железе можно обнаружить при пальпации.

После проведения такой процедуры возможно кратковременное кровотечение с последующим формированием небольшой отечности и кожной гематомы. Эти проявления самостоятельно проходят через несколько дней. В случае возникновения сильной боли и ощущения дискомфорта можно приложить к груди холод (лед) или принять внутрь любое обезболивающее средство (например, НПВС) без содержания аспирина. Вероятность проявления более серьезных осложнений после проведения пункции молочной железы минимальна. Инфицирование может случиться в случае проведения ее нестерильными инструментами с нарушением правил антисептики.

Пункция кисты молочной железы

Является не только способом диагностики, но и — способом лечения кисты. Процедура заключается в следующем: тонкой иглой прокалывают обнаруженное новообразование и производят аспирацию всей жидкости. Необходимый лечебный эффект достигается за счет склеивания стенок опустошенной капсулы кисты. Извлеченный таким способом материал затем исследуют на предмет отсутствия или наличия атипичных клеток. Описанный метод лечения кисты считается специалистами наиболее безопасным и оптимальным [183].

Взятая при проведении пункции молочной железы ткань отправляется на анализ. Пунктат (извлеченный материал) окрашивается специальным красителем, а затем проводится исследование под микроскопом. Считают, что гистоло-

гическое исследование полученных тканей является наиболее достоверным и точным методом диагностики раковых заболеваний.

Учитывая, что раковые клетки имеют очень характерное строение, ложное выявление злокачественной опухоли невозможно. Но в случае, когда злокачественная опухоль после пункции молочной железы и проведенного исследования не выявлена, полностью исключить этот диагноз невозможно, так как существует вероятность того, что ткань могла быть взята из здоровой части новообразования молочной железы. Если при этом остается сомнение относительно окончательного диагноза, то рекомендуется провести хирургическое удаление узла, а далее проведение гистологического исследования уже операционного материала.

Следует помнить! Что такие методы диагностики, как ультразвуковое исследование и маммография, к сожалению, не могут дать оценку характеру изменений в тканях молочной железы. Определить природу новообразований, злокачественная это опухоль или доброкачественная, может только биопсия

Помимо злокачественных новообразований пункция молочной железы может выявить и точно диагностировать доброкачественные изменения в тканях органа. К таким заболеваниям груди относят кисты, представляющие собой тонкостенную полость, заполненную жидкостью, внутрипротоковую папиллому, являющуюся маленьким образованием наподобие бородавки, которая заполняет просвет молочного протока. Третьим видом доброкачественных новообразований молочной железы являются опухоли, представляющие собой жировой некроз, то есть омертвление жировых клеток молочной железы, что довольно часто происходит после перенесенной травмы груди.

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

Для определения показаний к проведению пункционной биопсии МЖ применяют шкалу BI-RADS. Биопсия *показана* при выявлении структурных изменений 4-5 категории. Динамическое наблюдение за изменениями 3 категории должно учитывать не только максимальный размер очага, но и дополнительные факторы, влияющие на его размер. Кроме того, при увеличении линейного максимального размера патологической зоны обязательно необходимо рассчитывать увеличение ее объема. Маммолог может порекомендовать пункцию молочной железы в ряде следующих случаев:

- выявлено уплотнение в молочной железе;
- при маммограмме выявлены подозрительные участки;
- обнаружены подозрительные очаги во время УЗИ;
- если в области соска появились следующие изменения — шелушение, наличие корок, появление язвочек, кровянистые выделения из соска.

Этот метод используется, как правило, для выполнения пункции *пальпируемых опухолей молочной железы*, то есть тех, которые можно прощупать. Биопсия молочной железы может быть рекомендована пациенту только лечащим врачом и только в определенных случаях. Перед проведением биопсии молочной железы пациент, как правило, проходит другие методы диагностических исследований, помогающие первоначально выяснить, каков объем и распространение патологических изменений. К предшествующим методам диагностических исследований можно отнести маммографию и УЗИ молочной железы, реже другие методы. Для проведения биопсии молочной железы глубоколежащих опухолей очень часто исследование проводится под контролем рентгенографии или ультразвукового исследования.

Методика. Процедуру пациентке выполняют, как правило, в положении лежа под визуальным контролем и УЗИ навигации. Место пункции обрабатывают антисептиком, после чего в толщу железы в нужном направлении вводится длинная тонкая игла на шприце. Когда игла проникла в толщу опухоли, поршень шприца необходимо несколько раз оттянуть. Таким приемом через иг-

лу в шприц аспирируют незначительное, но достаточное для исследования количество железистой ткани. Затем иглу извлекают и содержимое иглы (шприца) выдувают на чистое обезжиренное предметное стекло. Материал тонким слоем распределяют по его поверхности и в течение нескольких минут подвергают фиксации методом высушивания, а затем направляют в цитологическую лабораторию.

В том случае, когда производится пункция кисты молочной железы — метод оказывает и лечебный эффект. Необходимый лечебный эффект достигается за счет склеивания стенок опустошенной капсулы кисты. Извлеченный таким способом материал затем исследуют на предмет отсутствия или наличия атипичных клеток. Описанный метод лечения кисты считается специалистами наиболее безопасным и оптимальным (в шприц аспирируют жидкость, которая в ней содержится). Во время пункции необходимо полностью аспирировать все содержимое кисты. В результате проведенных манипуляций просвет кисты спадается, исчезает боль у пациентки [142, 197].

Данный метод имеет, как свои преимущества, так и недостатки. К очевидным преимуществам следует отнести то, что такая пункция молочной железы оказывает меньшее стрессовое влияние на пациентку. Кроме того, этот метод не оставляет после себя внутреннего рубца в ткани молочной железы. А это очень важно для будущего проведения маммографии, так как рубцы от процедур могут мешать нормальной расшифровке результатов рентгенографии. Также аспирационная пункция молочной железы характеризуется минимальным риском осложнений.

Толстоигольная пункция молочной железы

Этот вид пункции позволяет врачу получить несколько больший по размеру участок ткани молочной железы, который необходимо подвергнуть исследованию. Такая пункция молочной железы проводится с применением толстой иглы, которая оснащена режущим устройством. Больший по размеру фрагмент ткани молочной железы при гистологическом исследовании позволяет точнее выставить диагноз. В этом заключено преимущество данного вида пункции.

Развитие медицины приводит к появлению, как новых методов, так и новых инструментов для выполнения тех или иных диагностических исследований. Например, для выполнения биопсии молочной железы может применяться биопсийный пистолет и одноразовые иглы-автоматы. Данное диагностическое оборудование предназначено для «режущей биопсии» всех видов мягких тканей, включая молочную железу. При тонкоигольной пункционной биопсии пункция производится специальной одноразовой иглой, которая вставляется в пункционный пистолет. Данная игла состоит из двух частей, ножа и специальной трубки. При работе пистолет с большой скоростью выстреливает нож, который «вырезает» тонкий столбик ткани. Эта процедура позволяет получить не несколько клеток, а полноценную ткань образования.

Оценка результатов аспирационной биопсии МЖ. Материалом для цитологии является пунктат, полученный при пункции тонкой иглой, а также это могут быть мазки-отпечатки с поверхностей или выделения. В зависимости от результатов цитологического исследования решают вопрос о тактике лечения пациенток в каждом конкретном случае. Достоверность составляет от 60—98%, специфичность — от 82 до 99% и зависит от проводящего его специалиста. [199, 200]. Точность проведенного исследования составляет 93—95% и по информативности сопоставима с обычной гистологией [36].

Трепан-биопсия

Позволяет с помощью специальных игл получить для исследования столбик тканей для гистологического исследования и относится к более совершенным и информативным методам диагностики, чем взятие аспирата тонкой иглой. При гистологическом изучении полученного перед началом лечения материала возможны не только углубленное исследование клеточного состава и гистохимические исследования опухоли, но и определение более тонких структур, в частности полового хроматина, эстрогенорецепторов и т. д. При трепан-биопсии широкое признание получила игла, предложенная П. С. Палинкой (1966).

Показания:

- отсутствие информативности проведенных ранее одно-, двукратных тонкоигольных аспирационных биопсий при обоснованном подозрении на РМЖ;
- для определения иммуногистохимического профиля выявленного РМЖ;
- оценка степени пролиферации и наличие атипии при обсуждении показаний к оперативному лечению узловых форм мастопатии.

Методика проведения. Исследование проводят как под местной анестезией (0,5% раствором новокаина), так и под наркозом (в начале операции). После рассечения кожи скальпелем вводят специальную иглу с мандреном и продвигают ее в глубину тканей до соприкосновения с поверхностью опухоли (этот момент определяется по различию консистенции здоровой и опухолевой тканей). Затем мандрен извлекают. В иглу вставляют шток со специальным резцом, который вращают подобно штопору. Вращательными движениями, проникая вглубь образования, вырезают цилиндрок тканевого материала. Затем шток извлекают вместе с опухолевой тканью, а в иглу вставляют электрокоагулятор. С помощью винта последний закрепляют в таком положении, чтобы полностью изолировать канюлю иглы от электрокоагулятора. Делая полуобороты для предупреждения «приваривания» тканей постепенно извлекают канюлю с электрокоагулятором, коагулируют стенки раневого канала. При этом прижигаются лимфатические и кровеносные сосуды, разрушаются опухолевые клетки, попавшие в просвет раневого канала, исключается возможность диссеминации. В случае обнаружения кисты к игле присоединяют шприц для отсасывания содержимого. Затем введенным электрокоагулятором прижигают стенки кисты. Это вызывает асептическое воспаление и последующее рубцевание. В данном случае трепан-биопсия из диагностической превращается в лечебную процедуру. С ее помощью можно добиться излечения крупных кист без эпителиальной выстилки, не прибегая к оперативным вмешательствам.

Трепан-биопсию чаще выполняют перед лучевым лечением после подведения к очагу дозы 400—600 рад с последующим продолжением облучения, либо вместо диагностической секторальной резекции во время операции.

Трепан-биопсия, как диагностический метод имеет высокую разрешающую способность (91% правильных ответов) и широко применяется перед началом лечения, как в поликлинических, так и стационарных условиях. Однако превращение данного метода в рутинное исследование, выполняемое всем без исключения больным с прощупываемой опухолью, нецелесообразно так, как небезопасно [144].

Эффективность методики по литературным данным составляет 94-96%.

Стереотаксическая биопсия

Стереотаксическая игольчатая биопсия предназначена для высокоточного направления иглы в область предполагаемого поражения. Проводится под рентгенологическим контролем, используется для пункционной биопсии непальпируемых или глубоко расположенных образований, а также микрокальцинатов. В целях лучшей организации онкопрофилактической работы и проведению уточненной дифференциальной диагностики должны быть организованы рентгеносонооперационные кабинеты или блоки. Они могут располагаться в многопрофильной больнице, онкологическом или специализированном учреждении. В них наряду с неивазивными методиками исследования могут проводиться и все виды биопсий. Их взятие может осуществляться с использованием стереотаксических рентгеновских установок с помощью системы «пистолет-игла», вакуумной аспирационной биопсии, при которой забор материала можно взять не только на цитологическое, гистологическое, но и иммуногистохимическое исследование. Вакуумная аспирационная биопсия под рентгенологическим или ультразвуковым контролем позволяет проводить одновременно с диагностикой, удаление непальпируемого доброкачественного образования до 1,5—2 см, являясь альтернативой секторальной резекции, а также получить материал на тканевые маркеры и факторы прогноза, рецепторы гормонов [181].

Методика. Данная диагностическая процедура выполняется следующим образом. Пациент расположен лицом вниз на специальном мягком столе, стол имеет характерные отверстия для молочных желез. Таким образом, грудь женщины находится в свисающем положении. Далее, стол поднимается несколько выше и специалист, выполняющий процедуру биопсии, прочно фиксирует грудь пациента между двумя пластинами (кассетами). Затем производится маммограмма под разными углами с целью формирования как бы объемного изображения, что в свою очередь обеспечивает высокую точность локализации зоны предполагаемого повреждения. Производится небольшой разрез, длиной не более 0,5—0,7 сантиметра. Через данный разрез вводится игла для забора материала. Для получения более точного результата врач забирает несколько образцов тканей, которые в дальнейшем проходят специальное исследование.

Эксцизионная биопсия

Эксцизия имеет синоним «вырезание». Производится иссечение всего подозрительного очагового образования вместе с участком окружающих тканей. Фактически это метод секторальной резекции молочной железы.

Инцизионная биопсия заключается в проведении иссечения небольшого кусочка ткани опухоли. Данный способ исследования уже больше похож на оперативное вмешательство. Инцизионная биопсия проводится под местной анестезией. Как показывает практика, инцизионная биопсия проводится в случае, когда результаты аспирационной биопсии недостаточно достоверны. Как аспирационная, так и инцизионная биопсия иногда могут дать ложные результаты. Однако, главное их преимущество — оперативность. Эксцизионная биопсия представляет собой мини-операцию, во время которой хирург иссекает часть, либо всю опухоль. Данная процедура не может быть отнесена к лечебной, так как в случае обнаружения раковых клеток, кроме самой опухоли необходимо также удаление лимфатических узлов. Если размеры опухоли при проведении эксцизионной биопсии менее 2,5 см, то проводится иссечение всей опухоли. При больших размерах опухоли удаляется лишь часть.

Секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием

Секторальная резекция является *окончательным этапом диагностических мероприятий* при опухолях молочной железы и выполняется в стационарных условиях. Срочное гистологическое исследование, производимое после иссечения участка ткани железы, позволяет почти в 99% случаев дать правильное заключение о природе процесса [45,56].

Условия выполнения:

1) проведение инвазивного вмешательства *только в стационаре*, а не в условиях поликлиники (амбулаторно);

2) *адекватное обезболивание* операции (под наркозом); в случае экспресс-подтверждения наличия рака в молочной железе, оно позволяет переходить к проведению радикальной операции;

3) обеспечение всех секторальных резекций молочной железы *срочным гистологическим исследованием* с участием опытного морфолога даже при клинической уверенности в доброкачественности процесса.

Показания:

- выявление с помощью маммо-, термо- или сканографии непальпируемых образований в ткани молочной железы, подозрительных на злокачественную опухоль;
- неясные и сомнительные результаты пункционной и/или трепан-биопсии;
- опухоли, расположенные атипично, не выявленные рентгенологически и не подтвержденные морфологическим или цитологическим исследованиями, особенно «оккультные» формы;
- все случаи, когда перед радикальной операцией (или для отказа от нее) необходимы морфологические доказательства характера опухоли, что иногда необходимо не только по медицинским, но и по юридическим основаниям для выполнения калечащих операций, гормональных, химиотерапевтических и лучевых воздействий или отказа от них.

Вообще следует считать принципиально правильным чаще прибегать к диагностическим операциям, нежели под всякими предложениями отказываться от них.

При узловых формах мастопатии, внутрипротоковых папилломах, наличии скопления микрокальцинатов, выявлении пролиферации эпителия при цитологическом исследовании, наличие кист больших размеров или с геморрагическим содержимым показана секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием. При внутрипротоковых папилломах проводится центральная резекция молочной железы.

Интерпретация результатов биопсии молочной железы

Полученный результат патоморфологического заключения может оценить только *квалифицированный клиницист*. Он, в свою очередь, по возможности должен сообщить пациентке всю информацию, касающуюся полученного заключения и разъяснить, какие нужно предпринять меры в ближайшее время. Это может быть наблюдение, лечение, дополнительное обследование. Если во время проведенного исследования в молочной железе выявлены — фолликулярные клетки, элементы крови, коллоид, то это следует расценивать как доброкачественный процесс.

В случае, когда в тексте заключения выявлена гиперплазия, лимфоциты, пролиферация, аденоматозный зуб, полиморфизм, клетки Гюртля, аутоиммунный тиреоидит, то в данном случае это нужно расценивать как состояние соответствующее *активному пролиферативному процессу*, что требует корректирующего лечения и последующего контроля его эффективности [246].

Если по данным биопсии молочной железы патоморфологом выявлены скопления ядер клеток, атипию клеток, папиллярные образования, то в данной ситуации *рекомендуется проведение* дополнительного исследования с целью подтверждения злокачественного процесса и/или его исключения.

Биопсия является одним из наиболее информативных методов исследования, который позволяет значительно облегчить дальнейшее лечение. Специа-

лист подбирает для пациента оптимальный вид биопсии, основываясь на различных факторах.

- **Биопсия молочной железы является обязательным методом подтверждения диагноза при подозрении на наличие онкологических заболеваний**
- **Исключение злокачественных процессов по биопсии молочной железы следует до 80% случаев**
- **Абсолютные ошибки (ненахождение опухоли всеми диагностическими способами, неправильная оценка клинических и рентгенологических признаков, скрытое течение процесса и пр.) встречаются у одной из 100 больных со злокачественными опухолями молочной железы**
- **Показания к диагностической секторальной резекции в неясных и сомнительных ситуациях следует считать более обоснованными, нежели доводы в пользу повторных диагностических проб либо последующего наблюдения**

Опухолевые маркеры

В настоящее время активно развивается и направление по изучению *фенотипических свойств* нормальных и патологических тканей, а именно изучение низкоспецифических онкомаркеров — СА 15-3, РЭА, СА 72—4, ТПА. Тканевое и генетическое тестирование позволят проводить отбор женщин в группу риска, диагностировать и прогнозировать развитие рака, проводить первичную и вторичную его профилактику, определять тактику лечения. Но самое главное, — это реальные возможности снижения показателей смертности это первый момент, а второй, — на основании выявления специфических онкомаркеров возможно разработать антигенспецифические вакцины. В последние годы такие вакцины уже есть и широко используются для профилактики рака шейки матки. Для профилактики и терапии онкологических заболеваний большинство фар-

мацевтических компаний занимаются разработкой таких вакцин, а в значительной их части уже проходят клинические испытания [35].

Большинство *наследственных случаев рака молочной железы* связано с **генами BRCA1 и BRCA2**. Обычно аномалии генов, отвечающие за развитие рака молочной железы, *чаще всего встречаются среди женщин моложе 40 лет*. Как минимум у 25% из них аномалия генов BRCA1 или BRCA2 не связана с наследственностью. Роль данных генов заключается в том, что они регулируют нормальный рост клеток молочной железы и предупреждают возможный раковый рост. Но при наличии аномалий или мутаций в этих генах, они способствуют повышению риска рака молочной железы. Аномалия генов BRCA1 и BRCA2 *может составлять 10 % всех случаев рака молочной железы*. Причиной всех видов рака молочной железы является аномалия генов в клетках.

Виды аномалии генов. Следует отдельно рассмотреть наследственную и приобретенную аномалию генов.

Наследственная аномалия генов. Это аномалии или мутации в генах, которые передаются от прямых близких между собой родственников. У женщин, страдающих раком молочной железы при обнаружении аномалии генов BRCA1 и BRCA2 часто встречается семейная предрасположенность к раку молочной железы, яичников или и того и другого. Впервые аномальные гены были выявлены в исследованиях семей, где у женщин в очень молодом возрасте встречался рак молочной железы, рак яичников или их сочетание. Большая степень возникновения аномальных генов, отвечающих за рак молочной железы, может быть в следующих случаях:

- наличие прямых родственников (мать, бабушка, сестра, тетя) с материнской или отцовской стороны, у которых был выявлен рак молочной железы в возрасте до 50 лет;
- наличие в семье родственницы с раком молочной железы и яичников;
- если в семье были случаи рака обеих молочных желез;
- прямое отношение к некоторым национальностям (например, евреи восточной Европы).

У большинства женщин с раком молочной железы нет семейной предрасположенности к этой патологии. Если у одного члена семьи обнаружены аномальные гены рака молочной железы, это вовсе не означает, что этот ген будет у всех членов семьи. Даже при выявлении у матери или отца аномальных генов BRCA1 или BRCA2, риск перенять их по наследству составляет 50%. У их внуков этот риск будет составлять 25%.

Аномальные гены BRCA1 и BRCA2 могут по наследству передаваться и мужчинам, что способствует повышенному риску развития рака грудной железы. В течение всей жизни он составляет 6%. Это почти в 80 раз выше, чем риск рака у мужчин без таких аномалий генов. Кроме того при выявлении генов BRCA1 и BRCA2 риск развития рака простаты у мужчин в 3—7 раз выше [192].

Приобретенная аномалия генов. Это те случаи, когда мутация генов происходит по причине воздействия на клетку различных факторов – радиации, диеты, уровня половых гормонов, токсические факторы окружающей среды либо неизвестные причины. Приобретенная генная аномалия считается причиной рака молочной железы в 85—90% случаев.

Механизм развития. В норме гены BRCA1 и BRCA2 предотвращают развитие рака молочной железы, продуцируя особый белок, который контролирует нормальный рост клеток молочной железы. В каждой клетке человека (у женщин и мужчин) имеется 2 копии генов. Исключение составляют лишь половые клетки (там гены лишь в «одном наборе»). До тех пор, пока хотя бы одна из копий генов в клетках молочной железы функционирует нормально и продуцирует указанный выше белок, риск возникновения рака равен нулю (если отсутствуют другие факторы). Однако если обе копии генов в клетках подвергаются мутации (или возникает аномалия), клетка больше не может продуцировать необходимый для контроля ее роста белок. В этом случае клетки молочной железы начинают быстро и бесконтрольно размножаться, проникая при этом в здоровые ткани (так называемая инвазия в ткани). Следовательно, если страдают оба гена в клетке, то конечным результатом становится развитие рака молочной железы [74].

Изучение опухолевых маркеров, факторов роста и регуляторов неоангиогенеза являются перспективным направлением в диагностике и мониторинге злокачественных новообразований молочной железы

При выявлении специфических онкомаркеров можно значительно увеличить эффективность диагностики и лечения пациенток, а с профилактической целью, возможно, и разработать антигенспецифические вакцины

ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ

Прежде чем приступить к изложению вопросов лечения ФКБ МЖ следует изложить *основные пути снижения смертности от рака молочной железы*:

- 1) проведение врачебных профилактических осмотров;
- 2) обязательное лечение предопухолевого патологического процесса;
- 3) осуществление скрининга, с маммографией, как основной его составляющей у женщин в возрасте от 50 до 70 лет каждые 2 года;
- 4) обучение женщин навыкам самообследования;
- 5) подготовка врачей первичного звена по маммологии;
- 6) развитие и совершенствование диагностических технологий.

При этом немаловажная роль принадлежит акушеру-гинекологу, как в деле профилактики заболеваний молочных желез (первый блок), так и — в деле раннего их выявления (второй блок).

Для профилактики заболеваний МЖ акушер-гинеколог обязан:

- проводить профилактику абортов, особенно повторных;
- рационально подбирать пациентке контрацепцию;
- правильно вести беременность, роды и послеродовой период (консультирование по грудному вскармливанию).

По второму блоку акушер-гинеколог обязан знать, как и маммолог, весь перечень используемых в клинической практике методов выявления различной патологии молочных желез и участвовать, по мере надобности в лечебном процессе.

Необходимо констатировать, что до настоящего времени *не существует* стандартов оказания медицинской помощи пациенткам с указанной болезнью. Все предпринимаемые воздействия должны быть направлены, прежде всего, на исключение злокачественной опухоли молочной железы. Оно предусматривает:

- выявление клинических и параклинических признаков ФКБ МЖ;
- выбор последующего лечения выявленной патологии;
- последующее наблюдение после лечения.

Для выбора адекватной тактики лечения поражения МЖ принципиальным является констатация следующих моментов:

- 1) характера патологического процесса в железе (узловой, или диффузный);
- 2) знание причин или комплекса факторов, повлекших возникновение заболевания;
- 3) уточнение варианта фиброзно-кистозной мастопатии [80, 106, 111, 252].

Лечение патологии МЖ может быть консервативным, хирургическим и комбинированным. *Хирургическое лечение* не затрагивает механизмы развития заболевания и не является соответственно патогенетически обоснованным. *Консервативное лечение* диффузных форм заболевания является основным и оправданным. Применение гестагенов при этом основано на выявляемом у таких женщин дефиците прогестерона. Вместе с тем, сведения о механизме влияния прогестерона и гестагенов на ткани молочных желез являются недостаточными [252].

В терапии больных мастопатией ведущая роль принадлежит *системному подходу*, охватывающему многообразие факторов, которые способствуют развитию заболевания, с учетом гормонального статуса и процессов метаболизма. Системный подход базируется на знании личностных особенностей больной, факторов окружающей среды, психологических взаимоотношений на работе, индивидуальных нюансов семейных отношений. Основой патогенетической терапии фиброзно-кистозной мастопатии является коррекция выявленных изменений функций нейроэндокринных органов [150].

Общие принципы лечения

В общих чертах лечебные мероприятия при фиброзно-кистозной болезни молочных желез должны преследовать следующие цели:

- ликвидация причин, провоцирующих возникновение заболевания и поддерживающих его длительное существование;

- гармонизация нейроэндокринной системы;
- устранение дисбаланса гормонов в тканях молочных желез.

Спектр лекарственных препаратов для лечения дисгормональных заболеваний молочной железы достаточно велик. Диффузный вариант мастопатии имеет меньшую клиническую значимость в плане опасности для жизни пациентки. Однако оставленное без внимания и адекватного лечения, что случается весьма часто, это заболевание причиняет существенные неудобства и неприятности, как страдающим этой болезнью женщинам, так и их близким. Длительно протекающая мастопатия является ведущим фактором риска развития рака молочной железы. Учитывая широкое распространение мастопатии среди женского населения и относительно невысокую эффективность лечения, необходимо также упомянуть о существовании *проблемы экономических затрат и потерь*, связанных с данным заболеванием.

К сожалению, полноценно проведенного мета-анализа научных исследований, посвященных лечению масталгии и мастопатии не проводилось. В Канаде (2006 г.) анализировались найденные в Medline и Кокрановской библиотеке работы на английском языке за относительно большой период (1975—2003 гг.) В результате авторами обзора были сделаны следующие рекомендации *по лечению масталгии*:

- информирование и обучение, — являются интегральной частью терапии масталгии и должны быть терапией первой линии (II-1A);
- необходим тщательный подбор нижнего белья, обеспечивающего хорошую поддержку МЖ, что позволит уменьшить проявления циклической и нециклической масталгии (II-3B);
- необходим пересмотр дозы, типа гормона и режима лечения у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию, или она при необходимости может быть отменена (IIIС);
- женщинам с масталгией не обязательно следует рекомендовать снизить потребление кофеина (1E);

- витамин Е не должен применяться для лечения масталгии (1Е);
- нет существенных доказательств при этом для рекомендации применения масла вечерней примулы (ПС);
- в качестве *терапии первой линии* для лечения циклической масталгии *можно рассматривать препараты семян льна* (IA);
- для контроля боли и локальной терапии масталгии должны применяться *топические нестероидные противовоспалительные гели* (например, 2% диклофенак в лецитиновом органоцеле (IA);
- тамоксифен в дозе 10 мг/сут или даназол 200 мг/сут должны назначаться *в случае неэффективности средств первой линии* (IA);
- мастэктомия или резекция молочной железы *не должна рассматриваться* в качестве эффективного лечения масталгии (ШЕ).

Прежде чем назначить лечение по поводу мастопатии, *необходимо, по возможности, выяснить причины дисгормональных расстройств, привлекая соответствующих специалистов* (гинекологов, эндокринологов и других), поскольку, не устранив эти причины, трудно рассчитывать на успех лечения. Поэтому при наличии воспалительных заболеваний женской половой сферы, печени, желчевыводящих путей, гипотиреозе лечение *следует начинать с устранения этой патологии.*

Основные *принципы* лечения мастопатии:

- формирование правильного ритма менструаций;
- устранение ановуляции;
- ликвидация гормонального дисбаланса;
- восстановление нарушенного метаболизма;
- лечение инфекций в организме женщины;
- оптимизация психосоматических нарушений;
- купирование болевых симптомов;
- коррекция нарушений и проявлений сопутствующей соматической патологии [136, 204].

В лечении ФКБ чрезвычайно важным является правильный подход к выбору препарата, режимов назначения и путей введения. При назначении терапии необходимо *учитывать следующие факторы*: возраст, характер менструального цикла, наличие гиперандрогении, гиперпролактинемии, нарушений секреции гормонов щитовидной железы, сопутствующей гинекологической патологии, экстрагенитальной патологии, психоэмоциональных расстройств, эффективность негормональной терапии, способствующей нормализации гормонального гомеостаза [8, 68].

Диетические рекомендации

Всемирный фонд изучения рака, совместно с Американским институтом по изучению рака, подготовил и издал на 670 страницах обзор «Продукты питания и предупреждение рака: глобальная перспектива». В подготовке этого издания приняли участие десятки ведущих специалистов из многих стран мира, а также представители ВОЗ. Внем представлен основной перечень продуктов необходимых для правильного жизнеобеспечения организма (табл.10).

К основным *рекомендуемым продуктам* относятся:

- овощи семейства крестоцветных — белокачанная, цветная, брюссельская капуста; брокколи, кресс-салат, редька, репа, редис, хрен;
- зонтичные — морковь, петрушка, сельдерей, укроп, кориандр, пастернак;
- маревые овощи — свекла, шпинат [49].

Из этих растений выделено особое вещество — индол-3-карбинол, которое усиливает выведение гормона эстрогена из организма.

Перед пациенткой, страдающей патологией молочных желез, всегда стоит важный для нее вопрос — почему необходимо употреблять больше растительной пищи, чем животной? Ответ прост. Известно, что в растительной пище содержится *большое количество волокон*, в том числе и нерастворимых, они связывают и выводят из организма гормоны эстрогены. *Нерастворимыми волокнами* является агар (морская капуста и другие водоросли), часть клетчатки, которая содержится в яблоках, моркови, свекле, капусте, помидорах, перце и

зерне [94]. При недостатке в рационе пищевых волокон их дефицит могут восполнить пищевые добавки. Ежедневно в рацион питания следует включать *напитки, особенно зеленый чай*, который содержит антиканцерогенные вещества (катехины). Также в нем содержатся и биологически активные вещества, необходимые для оздоровления организма: эфирные масла, органические кислоты, флавоноиды, флавоны, дубильные вещества, стерины, витамины А, В₁, В₂, РР, Р и С. Особенно много в зеленом чае витаминов Р и С.

Однако есть продукты растительного происхождения, *употребление которых, необходимо уменьшить либо исключить из рациона питания пациентки с заинтересованной молочной железой.*

К ним относятся:

- растения из семейства бобовых (бобы, горох и фасоль);
- следующие растения и травы (*клевер, донник, солодка, софора, акация желтая*), являющимися источниками природных эстрогенов и образуются они за счет усиления желчеотделения. Это способствует кишечной микрофлоре синтезировать гормоны из желчных кислот;

- исключением из этого перечня являются продукты содержащие *сою*. По химическому составу она близка к известному препарату тамоксифен, который обладает антиэстрогенным эффектом и применяется для лечения рака молочной железы в пре-, и постменопаузе.

Поддержанию адекватного здоровья женщины с патологией молочных желез и устранению имеющихся внутренних факторов риска способствуют различные *биологически активные добавки* (БАД) к пище, которые не являются лекарствами (табл. 10). Ожирение оказывает крайне негативное влияние не только на организм в целом, но и приводит к нарушению ряда специфических функций характерных только для женщин. Так, в структуре указанных нарушений менструального цикла, у пациенток с ожирением преобладающим типом расстройств является олигоменорея (59,6%), метроррагии (21,2%), вторичная аменорея (19,2%).

Таблица 10

Биологически активные добавки, способствующие устранению внутренних факторов риска (ожирение, диабет, артериальная гипертензия)

БАД	Состав компонентов	Мезанизм действия	Применение препарата
Fat Grabbers (Фэт Грэбберз)	Гуаровая камедь, подорожник, звездчатка, лецитин	Регулирует обмен веществ, нормализует вес, адсорбирует и выводит из организма холестерин и насыщенные жиры	Внутрь от 1 до 4 капс. в день не менее 3 мес.
Garcinia Combination (БАД комплекс с гарцинией)	Хром в хелатном соединении, витамин С, каротин, гидроксимионная кислота	Снижает уровень холестерина, стабилизирует уровень сахара в крови, способствует снижению веса	Внутрь по 1-3 капс. 3 раза в день
Alfalfa (Альфальфа)	Трава люцерны (кальций, магний, фосфор, калий, витамины А, Д и К) изофлавоноиды, хлорофилл, микроэлементы, протеолитические ферменты (расщепляющие белки и способствующие их усвоению)	Снижает уровень холестерина, сахара в крови, улучшает состояние диабетиков, плохо реагирующих на инсулин	По 2 капс. 3 раза в день во время еды, запивая 200 мл воды. Курс 1 - 2 мес.
Лецитин (Lecitin)	Лецитин и холин	Ускоряет окислительные процессы, обеспечивает обмен жиров, способствует усвоению витаминов А, Д, Е и К; Улучшает выработку гормонов, нормализует обмен жиров и холестерина	Внутрь по 1 капс. 3 раза в день
Омега – 3	Полиненасыщенные жирные кислоты	Регулирует жировой обмен и содержание холестерина, нормализует АД; замедляет рост опухолей и является эффективным средством профилактики онкозаболеваний.	Согласно инструкции и по рекомендациям врачей специалистов

Они сопровождаются в 53,9% случаев нарушениями генеративной функции женщины (в 40,3% случаев отмечается первичное, в 13,5% — вторичное бесплодие) [166]. У женщин с менструальной дисфункцией на фоне ожирения наиболее часто выявляются метаболические и гормональные изменения. Поэтому в лечебном процессе активное участие должен принимать врач-эндокринолог и диетолог [172].

При этом следует *ограничить употребление жирной пищи*, которая вызывает усиленное выделение желчи. Особенно нельзя использовать многократно жир, оставшийся после приготовления жареной пищи, так как в нем образуются канцерогены. С одной стороны, кишечные бактерии начинают активно вырабатывать из желчи стероидные гормоны, которые, всасываясь в кровь, приводят к нарушению гормонального баланса организма. Стабильно повышенный уровень гормонов в крови, может стать пусковым моментом в развитии гормонозависимых опухолей. С другой стороны, при увеличении поступления желчи и желчных кислот в кишечник кишечные бактерии перестают справляться со своей задачей переработки компонентов желчи.

В связи с этим часть желчных кислот, являясь сильным химическим раздражителем, остается в кишечнике. Этот эндогенный (внутренний) канцероген не только повреждает слизистую оболочку кишечника, но и частично всасывается обратно в кровь, увеличивая, прежде всего нагрузку на печень и почки. И наконец, третий момент: на фоне избытка желчи в кишечном содержимом в системе пищеварения возникают благоприятные условия для размножения бактерий — клостридий, что в конечном итоге приводит к дисбактериозу, со всеми вытекающими симптомами и последствиями.

Дисбактериоз — это нарушение подвижного равновесия нормальной микрофлоры кишечника. Известно, что нормальная микрофлора кишечника играет важную роль в механизмах формирования иммунитета (устойчивости организма к болезням). Снижение же защитных сил организма способствует развитию опухолевого процесса.

Не следует злоупотреблять *кофе*. Несмотря на то, что этот напиток имеет мировую известность, он способен также оказывать негативное влияние на организм. В больших дозах он поднимает уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови, что может усугублять гормональный дисбаланс у женщин.

О вреде *курения* сказано и написано много, но курильщиков меньше не становится. Табак содержит большое количество канцерогенных веществ. Установлено, что у курильщиков уровень эстрогена примерно в 2 раза ниже, чем у некурящих. У них в несколько раз возрастает выработка главного стрессового гормона — катехоламина, который может спровоцировать развитие рака [26,164].

В лечении и профилактике доброкачественных заболеваний молочных желез наиболее значимы следующие пути оптимизации массы тела (первичное звено):

- 1) **соблюдение гипокалорийной диеты;**
- 2) **употребление пищи, содержащей достаточное количество клетчатки и растительных волокон;**
- 3) **исключение напитков и продуктов, содержащих метилксантины;**
- 4) **ограничение потребления жирной пищи;**
- 5) **достаточная физическая нагрузка на организм**

Фармакотерапия

Общие правила проведения. Препараты, применяемые для лечения больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез многочисленны. К ним в первую очередь относятся различные лекарственные средства, не содержащие гормоны. Они представлены самыми обширными и разнообразными фармакологическими группами.

Препараты первой линии. Используются на этапе обследования женщины и назначаются при ожидании результатов дополнительных методов обследования. К ним относятся:

- нормализация функции ЦНС и седативные препараты, антидепрессанты и препараты сочетанного действия — в зависимости от степени выраженности неврологической симптоматики (например, валериана, пустырник, адаптол, диазепам, сонапакс, грандаксин, азафен, amitриптилин, беллоид, белласпон);
- витамины или витаминные комплексы (отличаются большим разнообразием), обладающие антиоксидантными свойствами (аевит, декамевит, витамин Е и др.);
- адаптогены (элеутерококк, пантокрин, жень-шень, лимонник китайский и др.) и другие иммуномодулирующие средства;
- нормализация функции печени и кишечника (дезоксихолевая кислота, легалон, эссенциале, расторопша, артишок, зверобой, бессмертник, кукурузные рыльца, мята перечная, душица и др.);
- нестероидные противовоспалительные средства с антипростагландинным действием (всего 6 фармакологических групп; например, диклофенак, нимесулид, индометацин, ибупрофен, напроксен и др.);
- противовоспалительные препараты (антибиотики различного спектра действия);
- мочегонные (можжевельник, душица, хвощ полевой, череда, фуросемид, циклотиазид, триампур и др.);
- препараты калия (аспаркам, панангин и др.);
- биогенные стимуляторы (малина, шиповник, алоэ, плазмол, ФИБС, биосед, гумизоль и др.);
- препараты для системной энзимотерапии (вобэнзим, вобэ-мукос, мультисал, флогэнзим);
- йодосодержащие препараты (кламин, йодистый калий и др.);
- спазмолитики (душица, бессмертник, мята перечная, дротаверин, спазмалгон, но-шпа, папаверин, и др.);
- антигистаминные препараты (3 поколения).

Препараты второй линии. Это группа фармакологических препаратов, содержащих в своем составе *гормональные средства*, применяемые для лечения доброкачественных заболеваний молочной железы. Их назначение допустимо только после тщательного исследования уровней гормонов в сыворотке крови и глубокого анализа клинической картины. По спектру и направленности терапии, применяемой для лечения ФКБ, используемые гормоны подразделяются на три большие группы [59,64,98].

А. Женские половые гормоны

- Натуральные гестагены и синтетические прогестагены (прогестерон натуральный и микронизированный, ретропрогестерон, прогестагены четырех поколений);

- Чистые эстрогены (овестин и др.);
- Эстроген-гестагенные препараты (низко-, микродозированные оральные контрацептивы, средства менопаузальной терапии).

Б. Гормоны других эндокринных желез:

- щитовидной железы (тиреотропные средства и гормоны щитовидной железы (тиреоидин, трийодтиронин, тиротропин, тирозол, L-тироксин, эутирокс 100, тиреокмб и др.);

- надпочечников (мамомит, ориметен и др.).

В. Гормоны, являющиеся антагонистами или стимуляторами:

- препараты, подавляющие гонадотропную функцию гипофиза и приводящие к ановуляции (даназол, бусерелин, гозарелин, нафарелин, декапептил-депо, золадекс и др.);

- антиэстрогены (кломифен, тамоксифен, торимифен и др.);
- синтетические прогестины (17-ОПК, провера, ДМПА, оргаметрил др.);
- средства, ингибирующие секрецию гипофизом пролактина (два поколения):

а) эргот и его производные: парлодел, бромокриптин, лизурид, перголид, лисенил;

б) не эрготсодержащие дофаминомиметики: норпролак, достинекс.

После хирургического лечения патологии МЖ *в качестве реабилитационной терапии* используют:

- прогестагены (утрожестан, дидрогестерон, прожестожель);
- комбинированные низко- и микродозированные эстроген-гестагенные препараты (КОК): логест (линдинет 20), фемоден (линдинет 30), силест, марвелон (регулон), мерсилон (новинет);
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ): бусерелин, диферелин, луприд, золадекс и др.);
- дофаминэргические препараты;
- фитопрепараты («Мастодинон», «Циклодинон»/ «Агнукастон»).

В данном учебно-методическом пособии изложение препаратов будет представлено не в соответствии с линиями их применения в лечении мастопатии, а — *по принадлежности метода к фармакотерапии и/или немедикаментозному/нетрадиционному методам лечения рассматриваемой патологии.*

Препараты для нормализации функции ЦНС и нейроэндокринная терапия

Для этих целей используют ноотропные, сосудистые и седативные препараты, а также — нейротрансмиттерапию. При наличии у больных вегетососудистой дистонии, назначают внутрь *пирацетам (ноотропил)*, начиная с 1,2 г в сутки (по 400 мг 3 раза в день) и доводят дозу до 2,4 грамм в сутки на протяжении 2—3 недель. Этим осуществляют достижение терапевтического эффекта. Затем суточную дозу постепенно снижают до 1,2—1,6 г (по 400 мг 3—4 раза в день) и продолжают такое лечение до 2—6 месяцев. Пирацетам часто комбинируют с циннаризином («Фезам», «Пирацезин») — по 1 табл./капс. 3 раза в день на протяжении 3 мес. **Фенибут** — производное ГАМК, обладает седативным и транквилизирующим действием. Назначают внутрь, начиная с 250—500 мг (1—2 табл. в день) с возможным постепенным повышением разовой дозы до 750 мг/сут. (3 табл.).

При психоэмоциональной лабильности и нарушениях мозгового кровотока, вазовегетативных симптомах назначают **винпоцетин (кавинтон, стугерон, бравинтон)** — внутрь по 5—10 мг (1—2 табл.) 3 раза в день. Поддерживающая доза составляет 5 мг (1 табл.) 3 раза в день на курс лечения длительностью 2 месяца.

При наличии нейрообменно-эндокринного синдрома в гинекологической практике из нейротрансмиттеров наиболее широко применяют *дифенин*. Его назначают по ½ табл. (0,05 г) внутрь после еды 2—3 раза в день в течение 2 месяцев. При необходимости суточную дозу увеличивают до 0,3—0,4 г (3—4 табл.) [189].

В зависимости от психоэмоционального состояния женщины в схему комплексного лечения мастопатии включают успокаивающие средства, преимущественно препараты растительного происхождения (табл.11), а также — транквилизаторы, антидепрессанты, малые нейролептики.

Консервативное лечение ФКБ может включать в себя, прежде всего длительный прием избирательных седативных средств. Предпочтение отдается натуропатическим средствам, потому что их прием не сопровождается выработкой зависимости от применения.

Для нормализации баланса тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС одновременно назначаются психостимуляторы, которые являются адаптогенами (элеутерококк, радиола розовая и др.) [121].

Женщинам до 40 лет можно рекомендовать различные микстуры, капли, настойки обладающие выраженным седативным действием. К ним относятся: *микстура Кватера* — по 1 ст.л. х 3 раза в день, *капли Морозова, настойка валерианы, пустырника* — по 20 кап. 3 раза в день, отвар успокоительного чая — по 100 мл внутрь 2 раза в день на протяжении 1—1,5 мес. По показаниям (недостаточный эффект, отсутствие его) курсы повторяют.

В отдельных случаях используют с целью седации транквилизаторы. Их назначают осторожно (возможность появления зависимости) при выраженных нервно-психических расстройствах: диазепам (суточная доза до 15 мг), нозепам

(тазепам) — 2,5 мг х 3 раза в день (суточная доза до 29 мг) — не длительно и адаптол (мебикар) — по 300-500 мг 1 раз в день длительно не менее 3 мес. [82].

Практическому врачу следует помнить, что из-за развития возможной зависимости к препаратам их в Республике Беларусь выписывают только на специальном рецептурном бланке.

Таблица 11

БАД, применяемые для регуляции психоэмоционального статуса

БАД	Состав компонентов	Мезанизм действия	Применение
Eight-Эйт (Восьмерка)	Комплекс из 8 растений: кора ивы белой; корень клопогона кистевидного; плоды кайенского перца; корень валерианы; корень имбиря; шишки хмеля; трава буквицы лекарственной; корень мартинии душистой; Комплекс из 8 растений является также источником важнейших минералов - кальция, магния, марганца, селена, цинка	Обладает диуретическим, успокаивающим, снотворным, противовоспалительным действием, устраняет депрессию	От 1 до 4 капс. в день. Возможно длительное применение
HVP - Эйч Ви Пи	Корень валерианы; страстоцвет; шишки хмеля	Оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему. Снимает волнение и нервное напряжение, облегчает стрессорные нагрузки. Улучшает сон	По 2 капсулы внутрь на ночь

Препараты (включая БАД), нормализующие функцию печени, желчного пузыря и кишечника

При заболеваниях печени избыточная концентрация эстрогенов обусловлена нарушением их метаболизма. Поэтому важно, чтобы в комплекс лечебных мероприятий при ФКБ у этих больных были включены гепатопротекторы (табл.12). В связи с этим хорошо зарекомендовал себя гепатопротектор из артишока («*Хофитол*»).

Он обладает антиоксидантным действием, защищает печеночные клетки, стабилизирует мембраны гепатоцитов, стимулирует антиоксидантную функцию печени, улучшает углеводный и жировой обмен (снижение холестерина), способствует уменьшению явлений застоя и воспаления в желчном пузыре, за счет диуретического действия усиливает выведение мочевины.

Установлено, что даже после короткого курса приема хофитола, у больных уменьшается раздражительность, повышается настроение, что немаловажно для этой категории пациенток.

Показания к применению:

- дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу;
- хронический некалькулезный холецистит;
- хронический гепатит;
- цирроз печени;
- хронический нефрит.

Противопоказанием является нарушение проходимости желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, острые заболевания печени, почек, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

«Хофитол» принимают по 2—3 таблетки или по 2,5—5 мл раствора для приема внутрь 3 раза/сутки перед едой [186]. Курс лечения составляет 2—3 недели. Необходимость повторных курсов терапии врач определяет индивидуально.

БАД, регулирующие функцию печени и кишечника

БАД	Состав компонентов	Мезанизм действия	Применение
Milk Thistle - Молочный Чертополох (Расторопша)	Молочный чертополох или расторопша пятнистая	Усиливает детоксикационную функцию печени; Препятствует разрушению гепатоцитов и способствует регенерации печеночной ткани (гепатопротекторное действие); Обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами; Повышает секрецию желчи и улучшает переваривание жиров;	Назначают с 5-го по 25-й день м.ц. по 1 капс. 3 раза в день, 3-4 цикла в год
Loclo - ЛОКЛО	Источник пищевых волокон, содержит брокколи	Адсорбирует токсические вещества, снижает уровень холестерина и сахара в крови, улучшает перистальтику кишечника; уменьшает риск развития рака молочной железы, фиброзно-кистозной мастопатии	Согласно инструкции и по рекомендациям врачей специалистов
NatureLax-Нэйчелакс	Кора жостера; Кора крушины; Корень солодки; Плоды перца стручкового; Корень имбиря; Магония; Корень ревеня индюшачьего; Пырей ползучий; Цветы клевера	Активизирует моторику кишечника, обеспечивает регулярность стула; Усиливает выработку пищеварительных соков и желчи; Способствует нормализации кишечной микрофлоры; Оказывает противовоспалительное действие; Выводит токсины из организма	В качестве добавки к пище принимать от 2 до 4 капс. в день во время еды. Запомнить: Не пригоден для продолжительного использования, так как может привести к синдрому "ленивой" кишки. Беременным проконсультироваться у врача

При жировой дегенерации печени, сахарном диабете, нарушениях липидного обмена, острых и хронических гепатитах, токсических поражениях, алкогольной интоксикации показано применение препарата «Эссенцикапс» (производитель УП «Минскинтеркапс» Республика Беларусь), содержащий «эссенциальные» фосфолипиды лецитина и ненасыщенные жирные кислоты.

В состав средства входит фосфатидилхолин, который является универсальным строительным блоком для клеточных мембран гепатоцитов. Применение эссенцикапса способствует нормализации функции печени за счет регенерации клеток, стабилизирует физико-химические свойства желчи, предотвращает развитие гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Применяют «Эссенцикапс» внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды, проглатывая целиком. Курс приема не менее 3 месяцев. Что касается широкого использования гепатопротекторов в целом, то с позиции доказательной медицины применение многих из них и получаемые при этом клинические эффекты доказаны только в эксперименте и не подтверждены в клинике.

Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия при доброкачественных заболеваниях молочных желез как самостоятельная терапия *не применяется*. Чаще она используется в комбинированном лечении, особенно широкого спектра гинекологических и воспалительных заболеваний, сопутствующих изменениям молочных желез.

В консервативном лечении мастопатии наиболее широко используют **адаптогены (общетонизирующие средства)**. Это группа веществ в основном растительного происхождения, обладает стимулирующим действием и повышает устойчивость организма к неблагоприятным влияниям окружающей среды (через неспецифический иммунитет).

Для этих целей, как в комбинации, так и в виде монотерапии используют различные фармакологические препараты, обладающие всеми вышеперечисленными свойствами (табл.13).

Таблица 13

БАД, относящиеся к иммуномодуляторам, антиоксидантам, адаптогенам

БАД	Состав компонентов	Мезанизм действия	Применение
Е-Tea (Чай "Ессиак")	Органические кислоты, сапонины, алкалоиды, витамин К, флавоноиды, инулин	Обладает антитоксическим действием, повышает иммунный статус, оказывает противовоспалительное действие.	По 1 капс. внутрь 3 раза в день до еды
SC Formula (Эс Си Формула)	Гриб Рейши; Экстракт из акульего хряща.	Усиливает иммунную защиту организма; Обладает антибактериальным и антигрибковым действием; Усиливает антиоксидантные и адаптогенные свойства организма	Принимать по 1 капсуле 3 раза в день во время еды. Внимание: Не следует принимать детям до 3 лет, беременным и кормящим женщинам, людям перенесшим инфаркт.
Grapine with Protecto Грепайн с протекторами	Грэпайн (проантоцианиды из косточек винограда и сосновой коры) 20 мг Экстракт из кожицы винограда (Vitis vinifera) 50 мг; Витамин С 20 мг; Компоненты брокколи, китайской и белокачанной капусты, биофлавоноиды	Мощный антиоксидант, ингибирует ПОЛ и препятствует образованию свободных радикалов; Укрепляет стенки кровеносных сосудов, улучшает циркуляцию крови; Облегчает течение хронических и дегенеративных заболеваний.	Взрослым принимать по 1 таблетке 2 раза в день во время еды в течение 3-4 недель.
Уно-де-Гато (Uno de Gato, или «кошачий» коготь)	Кошачий коготь (иммуномодулятор); Эхинацея пурпурная и астрагал (адаптогены); Солодка (противоспалительный и иммунный эффект); малина	Работает на уровне клеточного иммунитета, предупреждает распространение злокачественных клеток на здоровую ткань, стимулирует защитную деятельность лимфатической системы	Внутри по 1 капсуле в день в течение 10-14 дней в месяц, прерывистыми курсами, но не более 3 мес. подряд

Адаптогены при патологии молочных желез назначают в течение 1,5—2 месяцев. Повторные курсы проводят с интервалом 2—6 месяцев [112]. К ним относятся — **настойка женьшеня, левзеи, лимонника китайского, радиолы розовой, гинсана, экстракт пантокрина, элеутерококка, дибазол, бифунгин, эстифан, эсберитокс, тримунал** и другие растительные общетонизирующие вещества. Их назначают согласно рекомендациям из инструкций по применению. Установлено, что адаптогены существенно повышают противоопухольную резистентность организма, способствуют нормализации обменных процессов, повышают устойчивость организма к стрессорным воздействиям, стимулируют синтез ряда эндогенных биостимуляторов, активизирующих систему цитокинов (интерферона, интерлейкинов и др.).

Витаминотерапия и антиоксиданты

Основанием для применения данных лекарственных средств послужили проведенные научные исследования [156].

Так, в результате исследования состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных мастопатией и здоровых женщин в динамике менструального цикла, было установлено, что *диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности*. Она характеризуется дефицитом глутатиона на протяжении всего менструального цикла, с периодическим снижением уровня токоферола, и, в значительно меньшей степени, — *недостаточностью ретинола*.

Проведенное изучение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и АОЗ в крови у 116 пациенток с диффузной мастопатией в различные фазы менструального цикла наглядно показало, что *в обе фазы менструального цикла обеспеченность субстратами окисления процессов пероксидации была наиболее высокой*. При этом концентрация первичных продуктов (диеновых соединений) также *достоверно значимо увеличивалась* у пациенток с мастопатией в сыворотке крови в те же фазы цикла. *А снижение содержания компонентов системы АОЗ наиболее выражено в лютеиновой фазе менструального цикла*. Полученные данные свидетельствует об *истощении антиокси-*

дантных ресурсов в организме, что и является обоснованием для применения медикаментозной антиоксидантной терапии [78].

В другом исследовании изучалось влияние формы дисгормональной гиперплазии МЖ у 100 женщин на уровень гидроперекисей липидов и состояние АОЗ с учетом фазы менструального цикла. В результате проведенного исследования было установлено, что диффузная мастопатия развивается на фоне достоверного *повышения гидроперекисей липидов на 15,88% и диеновых конъюгат на 30,33% в I-ю фазу менструального цикла, с тенденцией к снижению содержания витамина E в обе фазы цикла. Узловая же форма мастопатии сопровождается более выраженными отклонениями.* Так, повышение гидроперекисей липидов превышает на 26,37%, диеновых конъюгат — на 33,33%, по сравнению с показателями, полученных у здоровых лиц — 9,55% и 13,4 % соответственно, с выраженным дефицитом витамина E в те же фазы менструального цикла. По сравнению с больными диффузной мастопатией, локализованная форма заболевания МЖ сопровождается достоверным ростом гидроперекисей липидов во II-ю фазу цикла — до $36,95 \pm 1,77$ нмоль/мл и дефицитом церулоплазмينا в I-ю фазу менструального цикла в сравнении с показателями, полученными у женщин, больных диффузной гиперплазией — $21,86 \pm 0,9$ мг/100 мл. В связи с *истощением механизмов АОЗ у пациенток с мастопатией* была доказана целесообразность проведения антиоксидантами растительного происхождения и аскорбиновой кислотой [50].

Таким образом, согласно результатам проведенных исследований, *в комплексную терапию диффузной мастопатии целесообразно включение антиоксидантов, обеспечивающих нормализацию активности про- и антиоксидантной систем и тем самым способствующих достижению хороших терапевтических результатов у больных [147].*

Под *антиоксидантами* понимают вещества, способные в малых количествах за счет различных механизмов нейтрализовать свободные радикалы, регулировать субстратный состав окислительных реакций, взаимодействовать с вторичными продуктами или обрывать цепные реакции пероксидации.

К группе антиоксидантов относятся антиоксидантные ферменты, хелаторы металлов, которые препятствуют участию ионов металлов переменной валентности в образовании свободных радикалов, и низкомолекулярные антиоксиданты, такие как глутатион, токоферол, аскорбиновая и мочевая кислоты, каротиноиды, убихинон, билирубин, некоторые аминокислоты (цистеин, метионин, тирозин), а также большая группа растительных полифенолов. Именно антиоксиданты являются препаратами, способными устранить фазу инициации повреждения тканей.

Витамины, обладающие антиоксидантной активностью, усиливают терапевтическую активность действующих лекарственных средств, устраняют или ослабляют их побочные эффекты, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунную систему организма. Для лечения мастопатии наиболее часто применяют витамины А, С, Е и — группы В [146].

Витамин А (ретинол). Относится к каротиноидам (табл.14). Он влияет на окислительно-восстановительные процессы, обмен белков, углеводов, липидов, синтез половых гормонов, кортикостероидов и нуклеиновых кислот. Обладая антиэстрогенным действием, он уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы. Кроме того, участвует в регенерации эпителиальных тканей, регулирует процессы рогообразования, оказывает радиопротекторное (защищает от свободных радикалов), иммуностимулирующее и иммунокорректирующее действие. Суточная потребность в бета-каротине взрослого человека составляет 1,5 мг, или 5000 МЕ, при беременности — 6 мг (6600 МЕ). Лечебная доза витамина А колеблется в широком диапазоне — от 10 000 до 30 000 МЕ/сут. *При лечении мастопатии применяют внутрь в суточной дозе 50 000 МЕ в течение 6 мес.*

Можно использовать и другие препараты, содержащие витамин А. При этом следует запомнить, что 1 мл масляного раствора витамина А содержит в себе 30 капель. Кроме чистого масляного раствора можно использовать и комбинированные препараты, содержащие витамин А. Базисный *антиоксикапс* — по

1 капсуле в день (2–3 мес.), *азеликапс-вита* — по 6–8 капсул в день (3000–6000 МЕ) или рыбий жир — по 1 ст. л. 2 раза в день.

Витамин Е — антиоксидант, который потенцирует действие прогестерона. Его при ФКБ рекомендуют *назначать по 50–100 мг в день* на протяжении 6–12 месяцев.

Витамин В₆ снижает уровень пролактина, нормализует состояние нервной и сердечно-сосудистой систем. Его следует принимать *по 10–40 мг в день, в течение 6–12 месяцев.*

Витамины Р и С (аскорутин). Рекомендуется также использовать в чистом виде либо в содержащих их продуктах (цитрусовые фрукты, плоды шиповника, черная смородина, черноплодная рябина, вишня, малина). Предназначены для улучшения микроциркуляции и уменьшения локального отека молочной железы.

Комбинация витаминов и этапов их назначения представлена следующей схемой. **I этап:** витамин В₁ 60–120 мг + витамин С 100–500 мг + витамин В₆ 50–100 мг в виде внутримышечных инъекций (всего 20). **II этап:** витамин С 200–500 мг + никотиновая кислота 40–50 мг + витамин В₁ 10–20 мг + витамин В₂ 10–20 мг + витамин В₆ 10–20 мг + димедрол 10–20 мг + кальция лактат 300–500 мг + глюкоза 300–500 мг; в смешанном составе принимать по 2 порошка 3 раза в день в течение 2-х недель, затем — по 2 порошка 2 раза в день 2 недели и в последующем — 1 порошок 1 раз в день в течение 2 недель. **III этап:** витамин А 50 000–100 000 МЕ 1 раз сутки после еды в течение 1–1,5 месяцев; витамин Е 50–100 мг рекомендуют при недостаточности лютеиновой фазы яичников и назначают во второй фазе менструального цикла совместно с гестагенами.

«Аевит» — принимают по 1 капсуле во второй фазе менструального цикла совместно с гестагенами. Курс витаминотерапии 4–5 месяцев. Перерыв 4–6 месяцев. Затем курс терапии можно повторить.

Ретинол и ретиноиды, применяемые в медицинской практике

Название препарата		Фирма производи- тель	Форма выпуска, способ приме- нения
Международное	Торговое		
1	2	3	4
Ретинола пальми- тат (ретинол)	«Ретинола пальмитат»	ФНПП «Ретинои- ды», РФ	Масляный раствор для приема внутри, содержит по 100 000 МЕ в 1 мл
Ретинола ацетат (ретинол)	«Ретинола ацетат»	Ай Си Эн «Ок- тябрь», РФ; ОАО «Нижфарм», РФ; Ай Си Эн «Мар- биофарм», РФ; АО «Белмедпрепара- ты»	Капсулы по 3 300, 5 000 и 33 000 МЕ, 25 штук в упаков- ке Масляный рас- твор для инъек- ций по 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ в 1 мл; ампулы по 1 мл, 10 штук в упаковке
Витамин А	Ретинола ацетат и ре- тинола пальмитат	«Минскинтер- капс»	Капсулы внутри, содержащие 33 000 МЕ ретинола ацетата и 100 000 МЕ ретинола пальмитата. В упаковке 10 штук
Рыбий жир вита- минизированный	Азеликапс- вита	«Минскинтер- капс»	Капсулы, содер- жащие 0,5 г ры- бьего жира, обо- гащенного вита- минами А (рети- нола ацетат – 500

			МЕ), Д (эргокальциферола – 50 мг), 50 штук в упаковке. Внутрь после еды до 6–8 капсул в день
Этринат	«Тигазон»	«Ф. Хоффман ля Рош Лтд.» , Швейцария	Капсулы по 10 и 25 мг, 30 и 100 штук в упаковке
Изотретиноин	«Роаккутан»	Та же	Капсулы 10 и 20 мг, 30 и 100 штук в упаковке; внутрь 1-2 капс. До 6 мес.
Ретинол, токоферол	«Аевит»	Ай Си Эн «Октябрь» , РФ; ОАО «Нижфарм» ; «Минскинтеркапс»	Капсулы, содержащие по 100 000 МЕ ретинола пальмитата и 0,1 г токоферола ацетата, 10 штук в упаковке. Масляный раствор для инъекций, содержащий 0,035 г ретинола ацетата и 0,1 г токоферола ацетата в 1 мл, ампулы по 1 мл, 10 штук в упаковке
Антиоксидантный комплекс (АО-комплекс)	Антиоксикапс; антиоксикапс с	«Минскинтеркапс»	Капсулы, содержащие кислоты аскорбиновой (витамина С) 75

	селеном, цинком, йо- дом		мг, β–каротина 6 мг и α–токоферола ацета- та) 15 мг. Это суточная физиологическая норма витаминов, обладающих АО – активностью. Профилактически используют внутрь после еды по 1 капс. в день постоянно или курсами в течение 2–3 мес. Лечебная доза индивидуальна
Полинена – сы- щенные жирные кислоты (ПНЖК) с витами- ном А, Д	Эйконол	«Минскинтер- капс»; Тринита НПП (Россия)	В одной капсуле содержится 0,45 г эйконола, в упаковке по 50 штук. Препарат содержит: ПНЖК омега–3 не менее 20 %, эйкозапента- теновой кислоты не менее 12 %; ретинола 100–250 МЕ; эргокальци- ферола (витамин Д) 20–100 МЕ в 1 г. Принимают внутрь в лечебной дозе 8–12 капс. в день в 2–3 приема, но не менее 3

			мес.
Эtretин, ацитретин	Неотигазон	«Пьер Фабр», Франция	Капсулы по 10 и 25 мг, 30 и 100 штук в упаковке

«ЛикоМаст». Является комплексным антиоксидантным средством, содержащим в своем составе витамины А, Е и С, а также микроэлементы Zn и Se. Сбалансированный по своему составу комплекс исключает неблагоприятные реакции, которые могут наблюдаться при передозировке микроэлементов.

Сочетающиеся в нем витамины потенцируют действие друг друга, совместимы между собой и положительно влияют на фармакокинетику друг друга. Так, совместно витамин Е и С защищают витамин А от окисления, а витамин С взятый отдельно способствует восстановлению окисленного витамина Е.

Отличием антиоксидантного комплекса «ЛикоМаст» от всех других антиоксидантов является наличие в нем повышенной (5 мг) дозы самого сильного антиоксиданта – ликопина. Это делает состав препарата не только уникальным, но и высокоэффективным при лечении мастопатии и масталгии. Известно, что основным диетарным источником ликопина являются *томаты* – до 80% от общего потребления (в западных странах). Установлено, что западная диета способна обеспечивать 0,6–1,6 мг ликопина в сутки. В зависимости от сорта томатов колеблется и содержание в них ликопина – от 5 до 50 мг/кг. Кроме того, содержание ликопина обычно коррелирует с интенсивностью красной окраски плода. Очень важно, что термическая обработка не уменьшает, а увеличивает содержание ликопина и он не разрушается при упаривании и ужаривании. Установлено, что ликопин является нециклическим изомером β-каротина. Он защищает части растения от солнечного света и окислительного стресса. *Ликопин выступает как предшественник всех остальных каротиноидов.* Наличие 11 сопряженных двойных связей обуславливает при этом светопоглощающее свойство ликопина и его способность к легкому окислению. Лико-

пин поглощает все длины волн видимого света, за исключением самых длинных, именно поэтому он имеет красную окраску [212].

Ликопин самый сильный каротиноид – антиоксидант, присутствующий в крови человека, антиоксидантное действие которого в 100 раз эффективнее витамина Е и в 2,2 раза — β-каротина. Помимо этого, ликопин может замедлять пролиферацию клеток как сигнальный метаболит. Потребление ликопина, а также ликопин-содержащих продуктов приводит к достоверному уменьшению маркеров окислительного стресса у человека. Проведено порядка 100 исследований по профилактике онкологических заболеваний с помощью ликопина или ликопин-содержащих продуктов. Установлено, что риск развития некоторых видов рака обратно пропорционален содержанию ликопина в крови (или суточному потреблению). Каротиноиды, полученные из томатов, ингибируют эстрогенную активность эстрадиола и генистеина и тормозят эсрагензависимую пролиферацию клеток. Это противораковое действие, в соответствии с результатами, полученными при эпидемиологических исследованиях, может служить основанием для профилактики эстрогензависимых опухолей с применением диет, богатых овощами и фруктами, особенно томатами. Это и послужило основанием для создания антиоксидантного комплекса «ЛикоМаст» с большим содержанием гликопина.

Прием витаминов А, группы В, С, Е, РР, Р при поражении МЖ всегда обязателен, так как они улучшают функцию печени, где происходит инактивация эстрогенов, обладают адаптогенными свойствами, а также благоприятно воздействуют на ткань молочной железы. В частности витамин А обладает антиэстрогенным действием, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы, витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В₆ снижает уровень пролактина, витамины Р и С улучшают микроциркуляцию сосудистого русла, уменьшают локальный отек молочной железы [256].

«Веторон». Представляет собой водорастворимую форму бета-каротина, витаминов Е и С. Применяют в монотерапии диффузной мастопатии с профилактической целью *по 9–10 капель (0,45 мл) 1 раз в сутки*. В комплексной те-

рапии мастопатии — по 10—15 капель 2 раза в сутки. При необходимости дозировки могут быть увеличены до 40 капель в сутки в течение 3 месяцев.

«Макси-Байкал». Это сбалансированный поливитаминный и полиэлементный комплекс с органическим йодом, обеспечивающий организм важнейшими витаминами (А, С, Д, Е, группы В, фолиевой кислотой), минералами, микроэлементами (селен, цинк, марганец, хром). Действие комплексного нутрицевтика обусловлено эффективным сочетанием присутствующего комплекса витаминов, микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности, улучшения обмена, предупреждения возникновения онкологических заболеваний, уменьшает клинические проявления мастопатии [108].

СПКЯ, метаболический синдром и ФКМ

При наличии у пациенток фиброзно-кистозной мастопатии в сочетании с поликистозными яичниками (ПКЯ) или метаболическим синдромом (МС) — показано лечение бигуанидами в виде *метформина* (сиофор и др. бренды). Его назначают внутрь *по 500 мг (1 табл.) 2 раза в день в течение 6 мес.* в комбинации с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой не менее 4-х месяцев. Благоприятное влияние метформина (сиофора) на чувствительность к инсулину и стероидогенез позволяет рекомендовать его наиболее часто пациенткам, в клинической картине которых преобладают нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность) и эндокринные расстройства, свидетельствующие о формировании СПКЯ с гиперандрогенией [187].

Противовоспалительное лечение гинекологических заболеваний как профилактика доброкачественных заболеваний молочных желез

Проведение противовоспалительной терапии заболеваний органов малого таза, является ключевым моментом, направленным на устранение одного из звеньев патогенеза возникновения ДЗМЖ. Своевременно диагностированное воспалительное заболевание репродуктивного тракта приводит к стабилизации и регрессии мастопатии. Основанием для его проведения служат:

- наличие острых и обострение хронических воспалительных заболеваний половых органов;

- гиперпластические процессы эндометрия или их сочетание;
- активация патогенной или условно-патогенной флоры вагинального тракта;
- наличие инфекций, передающихся половым путем у больных с аномальными маточными кровотечениями и наличием вторичного иммунодефицита.

Системная энзимотерапия

Качественно новым условиям соответствуют препараты из растительного и животного сырья, особенно комплексы, содержащие биологически активные вещества, лишенные токсических или иных негативных побочных эффектов, не требующих строгого лабораторного мониторинга. Таким требованиям отвечают препараты системной энзимотерапии, относящиеся к группе гидролаз и представленные высокоочищенными протеиназами животного и растительного происхождения.

Для системной энзимотерапии применяют самые разнообразные препараты («**Вобэнзим**», «**Вобэ-мукос**», «**Флогэнзим**»). Они представляют собой комбинацию высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. Оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и анальгезирующее действие.

Для лечения мастопатии «**Вобэнзим**» назначают перорально за 30 минут до еды, запивая водой (200 мл) по 3 таблетки 3 раза в день в течение от 2-х недель до 1,5 месяцев с повторением курса 2—3 раза в год [124, 156].

Нестероидные противовоспалительные препараты и патология молочной железы

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются для лечения различных воспалительных заболеваний. В механизме их действия важную роль играет ингибирование простагландинов, связанное с угнетением активности циклооксигеназы. Существенное значение имеет также влияние на кининовую систему и способность угнетать перекисное окисление липидов. В результате снижения уровня ПГ ограничивается повреждение кле-

точных мембран, распространение и прогрессирование воспалительного процесса. Угнетая образование и накопление ПГЕ2 в тканях, НПВС тормозят активацию клеточного иммунитета, функций макрофагов и нейтрофилов, продукцию интерлейкина—1 и пролиферацию чувствительных к нему клеток. В основном НПВС подавляют экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

Роль простагландинов в возникновении мастопатии, особенно предменструального отека молочных желез известна давно и достаточно активно для этих целей используют антипростагландины. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушается гемодинамика и водно-солевое соотношение в ткани железы. Показано, что уровень простагландина E2 в крови больных с мастопатией в 7—8 раз выше, чем у здоровых женщин. В подобных случаях с целью купирования возникшего патологического состояния показаны нестероидные противовоспалительные средства.

Представителями данной группы являются: *диклофенак, ибупрофен, индометацин, нимесулид*, как наиболее часто применяемые лекарственные средства для лечения выраженной мастодинии. С целью купирования болевого синдрома, выраженных проявлений отека и венозного застоя в молочных железах *диклофенак* применяется по 50 мг/сутки не более 5 дней. При проявлении данной симптоматики связанной с предменструальным синдромом препарат применяют *за 4—5 дней до месячных, включая первые два дня цикла*.

Противовоспалительный эффект *ибупрофена* связан с уменьшением проницаемости сосудов, улучшением микроциркуляции, снижением высвобождения из клеток медиаторов воспаления. Анальгезирующее действие обусловлено снижением интенсивного воспаления, уменьшением выработки брадикинина. *Применяется внутрь, после еды в дозе 400—600 мг с интервалом 4—6 ч.*

Индометацин обладает теми же свойствами, что и выше описанные препараты. При приеме внутрь биодоступность составляет 98%. Биотрансформируется в основном в печени, экскретируется преимущественно почками — 70%

и ЖКТ — 30%. Следует помнить, что при приеме препарата снижается диуретический эффект калий сберегающих, тиазидных и петлевых диуретиков.

Принимается внутрь после еды в дозе 25 мг 2—3 раза в сутки. Основные противопоказания к применению данных препаратов являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит, тяжелые нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, портальная и артериальная гипертензия [101, 123].

Мочегонные средства и доброкачественные заболевания молочной железы

Показания: 1) мастодиния, 2) диффузные формы мастопатии, сопровождающиеся нагрубанием, отеком молочных желез и болевым синдромом. Наиболее чаще для этих целей используют калий сберегающий диуретик — спиронолактон (*верошпирон*). Назначают перорально в дозе 50 мг/сутки (утром), за 5—7 дней до предполагаемой менструации в течение 3-х менструальных циклов (м.ц.), или -- с середины м.ц. (12—14-й день) до первого дня месячных, — по 1 табл. через день. Также можно использовать и другие мочегонные препараты (*фуросемид, триампур, циклотиазид*), но в сочетании с препаратами калия (*аспаркам, панангин*). Не менее эффективные диуретические свойства имеют средства растительного происхождения, обладающие мягким мочегонным действием — брусника, можжевельник, душица, хвощ полевой, череда, мочегонный чай. При заваривании, раствору дают настояться и применяют по 100 мл 3 раза/сутки во вторую фазу менструального цикла [141].

Гормональная терапия

Базовая гормональная терапия включает коррекцию диеты, устранение психоэмоциональных расстройств, нормализацию функции печени, желудочно-кишечного тракта, прием антиоксидантов, витаминов и поливитаминных комплексов, мочегонных средств, препаратов, улучшающих кровообращение, фитотерапию [29]. При выявлении гиперпролактинемии, патологии щитовидной железы лечение направлено на коррекцию данных заболеваний.

Патогенетически обоснованная терапия пациентки с указанной патологией состоит в назначении гестагенов и отдельных прогестагенов. Эффективность гестагенов в терапии дисгормональной дисплазии МЖ достигает 70%.

Показания: неэффективность негормональной терапии (даже если полностью устранены органные и психоэмоциональные факторы). Поступая в кровь, гестагены (прогестагены) оказывают биологическое действие прямым, или опосредованным путем, связываясь с рецепторами прогестерона и, тем самым, уменьшая его дефицит.

Гормональную терапию используют с разной целью на различных ее этапах, в различные возрастные периоды жизни женщины. При назначении гормонального лечения практикующий врач должен учитывать показания и противопоказания к назначению гормонов. *Основное внимание должно быть обращено на выбор вида, дозы и длительности гормональных воздействий.*

Основными критериями при этом служат:

- возраст женщины;
- состояние менструальной функции и степень эстрогенной насыщенности организма;
- наличия сопутствующих гинекологических заболеваний, которые всегда лежат в основе планирования и проведения гормонального лечения;
- имеющаяся экстрагенитальная патология и степень ее компенсации.

Гормональное лечение следует проводить с осторожностью, после исследования гормонального фона и анализа клинической картины. Если нет данных о генитальной патологии и нарушениях эндокринной регуляции, проводить гормонотерапию, направленную, лишь на лечение заболеваний молочных желез нецелесообразно, за исключением тех случаев, когда возможности других методов исчерпаны. Гормональная терапия должна проводиться обязательно с адаптогенной терапией. При проведении гормонотерапии необходимо тщательно контролировать состояние молочных желез, функцию яичников, щитовидной железы и надпочечников, состояние эндометрия [179].

Противопоказания к проведению гормональной терапии различаются в зависимости от вида содержащихся в них гормонов.

Эстрогенные препараты:

- злокачественные опухоли половых органов и других локализаций, включая гемобластозы;
- увеличенные размеры придатков матки неясного генеза;
- миома матки;
- острые воспалительные заболевания внутренних половых органов;
- заболевания гепато-билиарной и панкреатической систем (хронический гепатит, холецистит, панкреатит, цирроз печени);
- заболевания почек (гломерулонефрит, нефроз с отечным синдромом);
- патология гемостаза и варикозная болезнь;
- ретинопатии при артериальной гипертензии и сахарном диабете.

Гестагены и прогестагены:

- гормонозависимые опухоли;
- тромбоэмболические заболевания, тромбоз, тромбоз (острая форма), склонность к тромбозам;
- варикозная болезнь;
- патология гепатобилиарной системы (хронические формы);
- синдром Иценко-Кушинга;
- вагинальные кровотечения неустановленного генеза;
- порфирия и нарушения гемопоэза;
- повышенная чувствительность молочных желез и репродуктивных органов.

Андрогенные препараты: артериальная гипертензия.

Прогестагены. Ими обозначают различные препараты, оказывающие действие, подобное эффекту гормона желтого тела — *прогестерона*. Под термином «*гестагены*» подразумевают соединения, вызывающие секреторную трансформацию эндометрия ранее подготовленного эстрогенами. Термином

«прогестины» чаще называют химические соединения, оказывающие гестагенное действие на органы-мишени репродуктивной системы опосредованным путем — через воздействие на другие структуры организма. Фактически рассматриваемые термины являются синонимами и их употребляют для всех стероидов.

По химической структуре наиболее распространена следующая классификация прогестагенов и гестагенов Н. Rozenbaum (1996), А.Е. Schindler (2003) [249, 252].

I. Прогестерон и прогестероноподобные соединения:

а) прогестерон;

б) дериваты (производные) 17 α -оксипрогестерона («чистый» гестаген):

- пероральные (*мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, метенмадинона ацетат, хлорметенмадинона ацетат*);
- парентеральные (*17 α -оксипрогестерона капронат*);
- парентеральные и пероральные (*медроксипрогестерона ацетат, МДПА*);

в) дериваты ретропрогестерона: *дидрогестерон (дюфастон), тренастон*;

г) *ципротерона ацетат (андрокур 50, диане 35)*.

II. Производные (дериваты) 19-нортестостерона (норстероиды):

норэтистерона ацетат, норэтинодрел, этиндиола диацетат, линестренол (оргаметрил), норгестрел, дезогестрел, аллилэстренол (туринал), гестаден, норгестимат.

III. Производные тестостерона: *этистерон, даназол, диметистерон, цианокетон* [252].

Отдельные данные мировых консенсусов по применению у женщин разных вариантов гормонального лечения в непосредственной связи с молочной железой были изложены выше в соответствующих разделах, касающихся факторов риска развития рака молочных желез.

Для лечения фиброзно-кистозной матопатии используют натуральные и синтетические препараты прогестерона.

Гестагены и прогестагены

Прогестерон. Натуральный прогестерон или микронизированный («Утрожестан», «Сустен») получили наиболее широкое распространение. Натуральный прогестерон (т.е. имеющийся в организме женщины) получают из естественного сырья (для синтеза 1 г прогестерона необходимо 10 кг яичников). Это экономически невыгодно из-за большой себестоимости. Более широко используют прогестерон, являющийся производным фитогормонов (сои и ямса). Первоначально получают аналог фитогормонов диосгенин, обладающий высокой прогестагенной активностью, а затем на следующем этапе синтеза - водорастворимый прогестерон, из которого готовят масляные растворы (для внутримышечного применения) либо подвергают водорастворимый прогестерон микронизации (смешивают с подсолнечным/и/или арахисовым маслом и заключают в липосферу) для перорального и интравагинального применения. На следующем этапе синтеза для получения более высокой селективности и биодоступности водный прогестерон облучают ультрафиолетом и получают ретроизомер прогестерона, называемый дидрогестероном (дюфастоном). Химическая формула микронизированного прогестерона полностью (на 100%) идентична химическому строению натурального эндогенного прогестерона. Идентичность формулы, идентичность метаболитов, фармакологических эффектов позволяет ему оказывать идентичное действие на организм. Микронизация препарата (т.е. уменьшение размеров липосферы), как и смешение водорастворимого прогестерона с арахисовым, или подсолнечным маслом позволяет преодолеть низкую всасываемость его при энтеральном применении.

«Утрожестан» не только лишен андрогенных и анаболических эффектов, но и обладает важным регулирующим влиянием. Он осуществляет контроль за физиологическим уровнем и метаболизмом активных андрогенов. Очень важным свойством является и его регулирующее влияние на водно-электролитный обмен, которое осуществляется благодаря конкурентному взаимодействию препарата с рецепторами альдостерона (антиальдостероновое действие). Эффект спиронолактона, присущий утрожестану, позволяет добиться мягкого мо-

чегонного эффекта, сохраняя калий. Эти свойства особенно важны, когда в организме женщины имеется дисбаланс стероидных гормонов, скрытая или явная гиперандрогения и склонность к задержке жидкости. Важно также, что препарат безопасен при длительном применении и обладает *выраженным гестагенным действием*. Его используют в гинекологии перорально и интравагинально. Но при пероральном применении быстрота наступления клинического эффекта зависит от состояния желудочно-кишечного тракта и функции печени, где происходит его первичная метаболизация и инактивация. Возможность интравагинального использования позволяет получать более быстрый клинический эффект на матку за счет непосредственно близкого расстояния («вагинально-маточный эффект») при всасывании через слизистую влагалища. Но при этом имеет значение ее функциональное и анатомическое состояние. Зато при прохождении препарата через печень при данном доступе метаболизм вторичный и сопровождается минимальной инактивацией. В итоге, в зависимости от пути применения концентрация препарата в крови и в матке будет разной. Прохождение утрожестана через печень (имеет место при любом способе применения) сопровождается при метаболизации образованием нескольких метаболитов, что может обуславливать возможность появления побочных эффектов (головокружение, легкая тошнота, жжение слизистой влагалища и вульвы, чрезмерная сонливость). В итоге следует отметить важные достоинства интравагинального пути:

- 1) существует его прямая диффузия, или рецепторно обусловленное распределение из влагалища в матку;
- 2) концентрация прогестерона в матке превышает аналогичную в крови;
- 3) уровень прогестерона в сыворотке не коррелирует с его антипролиферативным эффектом;
- 4) пероральный путь введения обеспечивает уровень прогестерона, характерный для лютеиновой фазы менструального цикла.

Анксиолитический эффект препарата (ГАМК-активность) является естественным его свойством и сопровождается сонливостью у пациенток. Возмож-

ность интравагинального введения позволяет его использовать и при заболеваниях печени. *Микронизированный «Утрожестан» назначают по 100 мг 2–3 раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней при продолжительности 3–6 циклов. Особенно показан препарат при сочетании ФКБ с гиперплазией эндометрия, аденомиозом и миомой матки [79].*

Дидрогестерон («Дюфастон»). Является мощным, перорально активным гестагеном. По своей молекулярной структуре он близок к натуральному прогестерону и в литературе известен как ретроизомер (ретропрогестерон) или дигидропрогестерон. Получают также из сои и ямса (диосгенин) на третьем этапе синтеза (облучение водного раствора прогестерона ультрафиолетовым излучением) для получения наиболее выгодного и выраженного клинического эффекта.

Препарат, таким образом, является также аналогом фитогормона диосгенина, так как получен из «натурального» сырья. Благодаря особому химическому строению (ретропрогестерон), препарат при пероральном приеме характеризуется метаболической стабильностью и высокой активностью в низких дозах (слабая метаболизация в печени только до одного метаболита). Не являясь производным тестостерона или 19-нортестостерона (как левоноргестрел или норэтистерон), дюфастон не имеет побочных эффектов, обусловленных андрогенной активностью и образованием нескольких метаболитов.

В отличие от микронизированного прогестерона (2–6 ч) дидрогестерон хорошо и быстро (0,5–2,5 ч) всасывается после введения внутрь. Главным его метаболитом в плазме крови является дигидрогестерон. В результате интенсивной биотрансформации в организме он выводится преимущественно почками (85%) в течение 24 ч. При этом 70% введенной дозы дюфастона превращаются в три главных метаболита (производные глюкуронидов). *По своим фармакологическим свойствам дидрогестерон в 20 раз превосходит прогестерон.* Метаболизируется в печени с образованием минимального числа метаболитов. Все метаболиты сохраняют свою селективность в отношении прогестероновых ре-

цепторов и метаболически стабильны. При этом почти полностью отсутствуют побочные нежелательные эффекты.

Препарат не имеет сродства к эстрогенным, андрогенным рецепторам, не обладает эстрогенной, андрогенной, антиандрогенной и анаболической активностью. Для препарата не характерны минералокортикоидные эффекты (глюкокортикоидный, антиминокортикоидный), противовоспалительное и тимическое действие в организме. Установлено, что дюфастон не оказывает неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов (переносимость глюкозы, концентрация инсулина), липидный профиль, функцию печени и свертываемость крови. *Пероральное использование дюфастона не подавляет естественную выработку прогестерона яичниками и не тормозит выработку собственных тропных гормонов в гипофизе. 20 мг препарата соответствуют по своей активности 600 мг микронизированного прогестерона.* Дюфастон за счет фермента 20- α -ДДГ, повышая ферментативную активность эндотелиальной NO синтетазы, увеличивает синтез окислов азота (NO). Стимулирует их выработку, он вызывает избирательную вазодилатацию отдельных сосудов, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов в них, что является выгодным эффектом для организма как не беременных, так и последних (улучшение состояния плода).

С лечебной целью препарат широко используют у женщин в разные возрастные периоды (репродуктивный, перименопаузальный). Дозы и сроки его приема колеблются в широких пределах: *от 5—10 до 20 мг/сут в период с 11-го и редко — с 16-го по 25-й день менструального цикла.* Так, пациенткам возрастной группы (35—44 лет) у которых выявлено состояние абсолютной (**гиперэстрогенная ановуляция**) или относительной (**гиперэстрогенная НЛФ**) гиперэстрогении и прогестерондефицитного состояния, *препарат используют в дозе 20 мг/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла.* При сочетании гиперэстрогенной ановуляции с органической патологией матки (миома, аденомиоз) *доза препарата должна быть увеличена до 30—40 мг в сутки в том же режиме,* на более продолжительный срок (не менее 1 года). Эффективность лечения составляет 89,8%. При **гипоэстрогенной ановуляции**, независимо от возраста

женщин, целесообразно проводить циклическую гормональную терапию препаратом «Фемостон» 2/10 либо комбинированную терапию дюфастоном (20 мг/сутки) в сочетании с 2 мг естественного микронизированного 17β-эстрадиола — с 15-го дня менструального цикла в течение 5 дней. Положительный результат от лечения наблюдается у 96% пациенток [158].

При лечении молодых женщин *важно учитывать полноценность функции желтого тела*. Снижение его функции может быть обусловлено наличием возможной гиперпролактинемии (32,1%), гипофункции щитовидной железы (9—12%). В этой связи для лечения мастопатий на таком фоне нередко используются и другие гормональные препараты.

Для системной гестагенотерапии существует ряд лимитирующих обстоятельств: выраженные нарушения функции печени, тромбозы, сердечно-сосудистая патология в анамнезе. Поэтому в таких ситуациях начиная с 1999 года применяют 1% прогестеронсодержащий гель «Прожестожель».

Показания к применению:

- мастопатия и масталгия, связанная с недостаточностью прогестерона;
- масталгии и мастодинии, связанные с приемом оральных контрацептивов, беременностью, пубертатным периодом, пременопаузой (ЗГТ), предменструальным синдромом, мастопатией.

Противопоказаний к применению прожестожеля не выявлено.

«Прожестожель» содержит микронизированный прогестерон растительного происхождения. Строение молекулы, молекулярная масса и химический состав прогестерона идентичны эндогенному. Несомненным *преимуществом препарата* является то, что он применяется наружно, и основная масса прогестерона остается в тканях молочной железы (в кровоток поступает не более 10 % гормона), что никак не отражается на уровне прогестерона в сыворотке крови. Благодаря чему не наблюдается никаких побочных реакций, возможных при системном его введении. *В тканях молочной железы прогестерон уменьшает проницаемость капилляров и интенсивность циклического отека соединитель-*

нотканной стромы, предотвращает пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков. «Прожестожель» увеличивает концентрацию прогестерона в тканях МЖ и снижает митотическую активность клеток.

Препарат применяют *следующим образом*: одну дозу (2,5 грамма) геля наносят на кожу каждой молочной железы до полного впитывания 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла (с 16-го по 23-й дни). Курс лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Использование данного средства для лечения мастодинии в течение 3 месяцев дает положительный эффект в 82-97% случаев. При масталгии, возникающей на фоне приема ОК, эффективность прожестожеля более высокая (50%), чем на фоне использования ЗГТ (27%) и монотерапии одним гестагеном (23%).

Без сопутствующего приема пациенткой ОК или ЗГТ препарат эффективен в каждом втором случае. Вместе с тем, если масталгия имеет место на фоне приема ОК [226].

Для устранения прогестерондефицитного состояния можно использовать различные БАД (табл.15).

17-оксипрогестерона капронат (17—ОПК). Относится к синтетическим гестагенам с пролонгированным действием. Действующим началом в препарате является химическое вещество 17 α - оксипрогестерона капронат. После однократного внутримышечного введения масляного раствора препарата (**17-ОПК, «Ментен», «Гормофорт»**) действие его продолжается в течение 1—2 недель. Для торможения пролиферативной активности требуется доза не менее 250 мг, вводимая в каждом цикле лечения (циклическое применение).

Препарат, кроме местного действия, вызывает одновременное торможение выброса гипофизом гонадотропинов, положительно влияет на клиническую симптоматику (приливы, потливость, артериальная гипертензия) патологически протекающего перименопаузального периода у женщин.

Для женщин репродуктивного возраста схема применения следующая: *17—ОПК («Ментен», «Гормофорт») вводят внутримышечно по 2 мл (500 мг)*

12,5% раствора 2 раза в неделю на протяжении 6 месяцев (курсовая доза составляет 24–48 г) [259].

Таблица 15

БАД, способствующие устранению прогестерондефицитного состояния

Название	Компоненты	Мезанизм действия	Назначение препарата и курс лечения
Wild Yam (Дикий Ямс)	Диосгенин, являющийся природным предшественником прогестерона	Антиэстрогенное	Назначают во 2-ой половине МЦ с 16-го по 25-й день по 1 капс. 3 раза в день, курс 6-9 месяцев
Defense Maintenance - Дифэнс Мэйтнанс (Защитная формула)	Содержит специально подобранный спектр витаминов-антиоксидантов (А, С и Е); Минералов (цинк, селен).	Антиэстрогенное, потенцируют действие прогестерона	По 1 капс. в день внутрь с 16-го по 25-й день цикла, курс 6-12 мес.
FC with Dong Quai -Эф Си с Донг Ква (фитопрепарат с дягилем)	Донг Ква (Дягиль, Дудник); Листья малины красной; Имбирь; Солодка; Клопогон кистевидный; Кникус благословенный; Алтей; Посконник.	Прогестероноподобный; обладает спазмолитическим, мочегонным, успокаивающим действием	По 1 капс. в день внутрь циклично с 14-16-го дня по 25-й день цикла

Медроксипрогестерона ацетат (МПА). Относится также к синтетическим прогестагенам (производное 17 α - оксипрогестерона). Механизм действия препарата намного превосходит эффект самого прогестерона, а его комплекс с рецептором диссоциирует медленнее, чем соответствующий — с прогестероном.

Являясь активным прогестагеном (время полураспада составляет 30 ч), он лишен андрогенной и эстрогенной активности, обладает контрацептивным и противоопухолевым действием. Известно, что МПА вызывает пролиферацию эндометрия и ткани молочных желез в одинаковой дозе. В то же время дроспиренон и прогестерон обладает влиянием на матку в меньшей дозе, чем доза, вызывающая пролиферацию молочной железы [245].

Вместе с тем его относительно широко можно использовать для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Препарат, может быть рекомендован пациентам позднего репродуктивного периода, а именно — женщинам старше 37 лет и страдающих эндометриозной болезнью, лейомиомой, хроническими воспалительными (неспецифическим и специфическим) заболеваниями половых органов. Женщинам данной возрастной группы препарат используют *в однократном контрацептивном режиме*. Первую инъекцию (150 мг) назначают в/м в 1—5-й день очередного менструального цикла. Последующие инъекции производят в той же дозировке по календарю эмпирически (отсутствуют месячные) каждые 90 дней.

Ципротерона ацетат (ЦПА). Это синтетический гидроксипрогестерон, являющийся высокоактивным гестагеном с выраженной антиандрогенной и антигонадотропной активностью. В виде монопрепарата выпускается под названием «**Андрокур**» 50, «**Андрокур-депо**» и в комбинации с эстрогенами — «**Диане**» 35. Общеизвестно, что из-за своего механизма действия ципротерона ацетат является основным (базисным) средством лечения гирсутизма. Не меньшее значение имеет способность препарата повышать концентрацию эндорфинов, улучшать сексуальную функцию, влиять на болевые рефлексы, улучшать эмоциональный фон, что очень важно для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. В сочетании с этинилэстрадиолом (0,035 мг) ципротерона ацетат входит в состав контрацептивного препарата «Диане» 35. Его используют в качестве лечебного и контрацептивного средства у гиперандрогенных женщин и пациентов — с «перевесом» прогестерона в организме («гестагенный фенотип»)

Тиболон («Ливиал»). Обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами, уменьшает скорость пролиферации клеток молочной железы, оказывает антиэстрогенное действие на эпителиальный компонент, способствуя апоптозу. В дозе 2,5 мг подавляет секрецию гонадотропинов, не стимулируя пролиферацию эндометрия, ингибирует овуляцию. *Применяют по 2,5 мг/сут на протяжении 1—3 месяцев.* Противопоказания к применению препарата: беременность, гормонально-зависимые опухоли, тромбозы, кровотечения из половых путей неясной этиологии [248].

Норстероиды (производные 19-нортестостерона). Составляют вторую группу широко известных синтетических прогестагенов. Обладают несколькими видами биологической активности: гестагенной (разной степени выраженности), анаболической, эстрогенной, андрогенной. Каждый вид биологического действия норстероидов обусловлен особенностями их химической структуры. По сравнению с производными прогестеронового ряда, норстероидные препараты *обладают более высокой гестагенной активностью.* Норстероиды представлены несколькими поколениями.

Норэтистерона ацетат (норколут, примолут-нор) оказывает гестагенное действие на гиперплазированный эндометрий: тормозит пролиферативную активность, способствует его секреторной трансформации с развитием децидуальной реакции стромы и атрофическими изменениями эпителия желез и стромы. При пероральном применении хорошо всасывается, а период биотрансформации в печени составляет от 3 до 10 ч.

При лечении железистой (железисто-кистозной) мастопатии для женщин от 19—40 лет препараты норэтистерона ацетата назначают циклично во вторую фазу менструального цикла (с 16 по 25 день) в суточной дозе 5—10 мг (1—2 табл.) на протяжении 6 месяцев (курсовая доза 300—600 мг). У женщин в возрасте от 40 до 45 лет возможна терапия в той же дозе — с 5-го по 25 -й день менструального цикла, той же длительностью (6 месяцев), но в курсовой дозе 600—1260 мг.

При наличии **аденоматозных изменений эндометрия у женщин любой возрастной группы препараты группы норэтистерона не используют!** Препарат противопоказан пролеченным пациенткам с раком молочной железы. Препаратами выбора при этом являются МПА, 17-ОПК, гестенорона капронат (депостат), даназол и другие 19-норстероиды (гестринон или неместран).

Линэстренол («Оргаметрил»). Относится к норстероидам первого поколения с высокой прогестагенной активностью. Препарат быстро и полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. При приеме внутрь максимальная концентрация в крови наблюдается через 2—4 часа. В результате биотрансформации линэстренол превращается в фармакологически активные метаболиты — этиндиол и норэтистерон. Биологическая активность норэтистерона (продукта метаболизма линэстренола) сопоставима с биоактивностью самого препарата норэтистерона ацетата. На фоне высокой прогестероноподобной активности оргаметрила, он обеспечивает минимальное количество побочных эффектов и безопасность при длительном применении. В отличие от норэтистерона, благодаря образованию в организме активного метаболита линэстренола этиндиола, — метаболизм липопротеидов становится малоуязвимым, что также обеспечивает хорошую переносимость препарата.

В связи с сохранением на фоне лечения оргаметрилом высокой концентрации в плазме крови глобулинов, связывающих тестостерон и эстрадиол, реже встречаются андрогензависимые побочные эффекты (акне, себорея, изменения либидо, массы тела и др.). Известно, что 65% активных метаболитов линэстренола связываются с альбумином плазмы, а сам линэстренол и его метаболиты выводятся с мочой и калом в виде глюкуронидов (45%) и сульфатов (10%).

Препарат широко применяют для лечения мастопатии и гинекологических заболеваний, протекающих на фоне и сопровождающихся относительной гиперэстрогенией: дисфункциональными маточными кровотечениями, эндометриозом, лейомиоме матки и др.

Оргаметрил применяют *внутри по 5–10 мг (1–2 табл.) циклично с 14 по 25 день менструального цикла на протяжении не менее 3 месяцев подряд*. При высокой относительной гиперэстрогении можно применять по «удлиненной» схеме — с 5 по 25 день менструального цикла в ежедневной дозе 5–10 мг (1–2 табл.). При проведении терапии оргаметрилом в непрерывном курсе, в первые 2–3 месяца лечения в 10% случаев возможно появление межменструальных кровянистых выделений («кровотечение прорыва»). Больная об этом должна быть накануне предупреждена. Для их прекращения требуется кратковременное (не более 5 дней) повышение дозы препарата (до 10–15 мг) до наступления гемостаза [74].

Норэтинодрел и этиндиола ацетат («Демулен» 35, 50), как представители КОК *первого поколения* в организме женщины превращаются в норэтистерон. Прогестероновая активность **левоноргестрела и норгестрела** (второе поколение КОК) в 10 раз превосходит аналогичную у представителей первого поколения.

Новые производные 19-норстероидов (**дезогестрел, гестоден, норгестимат**) относятся к *прогестагенам третьего поколения*. По своему химическому строению они весьма близки к левоноргестрелу. Однако характеризуются наибольшей степенью сродства с рецепторами прогестерона, низкой андрогенностью (малая частота побочных андрогенных реакций) и способностью подавлять овуляцию в меньших дозах, чем прогестагены первого и второго поколений. К числу достоинств прогестагенов *третьего поколения* относят:

- 1) отсутствие нарушений метаболизма липидов;
- 2) не повышают массу тела женщины;
- 3) минимальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- 4) являются адекватными средствами контроля менструального цикла;
- 5) малая частота менструальной дисфункции.

Дезогестрел. Относится к числу прогестагенов третьего поколения. Дезогестрел является первым производным левоноргестрела, как и все прогестагены третьего поколения. Поступив в организм, дезогестрел активно связывается

с рецепторами прогестерона, тестостерона, минералокортикоидов, эстрогенов и оказывает свое биологическое действие. Выраженность того или иного действия препарата зависит от различного сродства прогестагена к соответствующим рецепторам. Установлено, что дезогестрел обладает выраженным гестагенным, более слабым антиэстрогенным действием и практически не имеет андрогенного и эстрогенного эффектов.

Дезогестрел входит в состав комбинированных оральных контрацептивов «Мерсилон», «Новинет», «Марвелон», «Регулон», «Три-мерси» и в составе **влагалищной рилизинг-системы «НоваРинг»** [6,105].

Гестоден — высокоселективный гестаген третьего поколения. Несмотря на то, что прогестагены нортестостеронового ряда последнего поколения обладают очень слабой остаточной андрогенной активностью, комбинация гестодена и этинил-эстрадиола (ЭЭ) в составе КОК характеризуется выраженными антиандрогенными свойствами. У гестодена в отличие от всех других синтетических прогестинов выявлены антиминералокортикоидный эффект и снижение влияния на уровень циркулирующего ренина, что объясняет меньшую частоту таких побочных эффектов, как головная боль, напряжение молочных желез, изменение артериального давления, массы тела.

Гестоден входит в состав комбинированных оральных контрацептивов «Фемоден», «Логест», «Линдинет 30/ 20», «Минулет», «Милване» [100].

Дроспиренон. Этот стероид очень близок по химическому составу к естественному прогестерону. Его получают из 17 α -спиронолактона. Комбинированные оральные контрацептивы, в состав которых входит дроспиренон, являются прогестагеном *последнего (четвертого) поколения*. Обладают тем, что его молекулы не содержат этинильного радикала. Благоприятное влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сопровождается закономерным уменьшением задержки жидкости и натрия, что влечет за собой уменьшение проявлений таких симптомов как отек, нагрубание и боль в молочных железах. Дроспиренон входит в состав комбинированных оральных

контрацептивов «Джес» («YAZ», «Димиа») и «Ярина» («Мидиана»), а также в состав препарата «Анжелик» для заместительной гормональной терапии.

Диеногест («Визанна»). Относится к активным прогестагенам типа 17-нортестостерона. Иногда указывают на его промежуточное положение между норстероидами и прогестероном. Уникальность препарата состоит в том, что он объединил в себя лучшие свойства производных 19-нортестостерона (19-норпрогестинов) и производных прогестерона («гибридный гестаген»).

Диеногест полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, не подвергается пресистемному метаболизму и имеет *высокую (более 90%) биодоступность*. В отличие от других 19-норпрогестинов, *диеногест не подавляет активность ферментов цитохрома P-450 в печени*. Вследствие этого, препарат хорошо переносится пациентками и оказывает меньшее влияние на процессы метаболизма. В фармакологическом плане препарат отличается высокой специфичностью к гестагенным рецепторам, связываясь только с ними. Обладая сильным и избирательным действием на эндометрий, препарат *не обладает эстрогенной, антиэстрогенной и андрогенной активностью*.

Обладает *выраженным специфическим действием на ткани молочных желез*. В эксперименте препарат продемонстрировал меньшее пролиферативное действие, чем даже натуральный прогестерон. В первые месяцы использования диеногеста с лечебной целью (непрерывный режим 2 мг в течение 6 мес., либо циклический прием 1-2 мг по фазам м.ц.) может сопровождаться нагрубанием молочных желез, которое успешно купируется применением антиоксидантов.

Диеногест входит в состав монофазного низкодозированного контрацептива «Жанин», который содержит 0,03 мг этинилэстрадиола. Применяется для лечения фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с выраженными андрогенными состояниями по контрацептивной схеме в течение 6 месяцев. Особенно он показан при сочетании изменений МЖ у пациенток, страдающих генитальным эндометриозом (ангиогенные влияния). Диеногест входит также в состав

многоступенчатого ОК в сочетании с натуральным эстрогеном 17βэстрадиолом («Клайра»).

В переходном возрасте также можно использовать препарат «**Климода-ен**», содержащий диеногест и эстрадиола валерат, как с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ), так и для лечения мастопатии у пациенток в пременопаузе (менопаузе) в течение 12 месяцев [114,118].

Гестринон «Неместран»

Обладает антипрогестагенными, антиэстрогенными и андрогенными свойствами. Установлено что прием гестринона в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 3 месяцев приводит к уменьшению болей в молочной железе, но сопровождается высокой частотой развития других побочных эффектов. *Препарат эффективен при лечении женщин старшей возрастной группы, имеющих резко выраженные пролиферативные процессы в молочной железе, особенно при сочетании их с эндометриозом.*

Препарат применяют в разовой дозе 2,5 мг внутрь в 1-й и 4-й дни менструации, а далее по 1 капс. 2 раза в неделю в течение 3-6 месяцев.

Эстроген—гестагенные препараты (оральные контрацептивы, ОК)

На сегодняшний день не существует единого мнения о целесообразности применения ОК у женщин с заболеваниями молочной железы и влиянии их на риск развития рака молочной железы. Ряд авторов обращают внимание на то, что прием ОК приводит к увеличению числа циклов без овуляции, что способствует появлению относительной гиперэстрогении и повышению пролактина, определяющих развитие мастопатии. Также было установлено, что применение ОК может вызывать побочные эффекты сходные с симптомами предменструального синдрома, который должен проходить в течение первых 3 месяцев приема препарата. Некоторые авторы рекомендуют использовать ОК для лечения дисгормональных заболеваний молочной железы только при наличии явлений пролиферации или сопутствующей гинекологической патологии [257]. Не рекомендуется прием ОК у женщин носительниц мутаций генов BRCA 1/2. В

настоящее время также отсутствует единая точка зрения и на влияние длительного применения ОК на развитие рака молочной железы, однако существует мнение, что применение их в течение 4—5 лет и более может увеличить опасность развития рака. Проведенные исследования (Taubert H.D., Buchberger W и соавт., 1995 г.) не выявили взаимосвязи между длительным приемом ОК и развитием рака молочной железы, но было отмечено, что у женщин, принимавших ОК, имели место более высокодифференцированные формы [136]. Комитет Института медицины США принял решение провести проверку данных о влиянии гормональной контрацепции на риск развития РМЖ. На сегодняшний день в рекомендациях ВОЗ (2009) не внесено изменений в принятую ныне практику назначения ОК [267].

Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции.

Доказано и непосредственное тормозящее действие КОК на функцию яичников, секреция эстрогенов снижается почти в 2 раза. Симптомы мастопатии нередко уменьшаются или даже полностью исчезают уже в течение первых 2 месяцев приема КОК, при этом наблюдается прогрессивное снижение частоты (40%) фиброзно-кистозной мастопатии.

Всеми исследователями признается то, что правильно подобранная низкодозированная монофазная гормональная контрацепция, или ОК с натуральным эстрогеном («Клайра») обладает лечебно-профилактическим действием в отношении дисгормональных дисплазий молочных желез

В США, например, применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20000 женщин. Считают установленным, что, снижая частоту доброкачественных заболеваний молоч-

ных желез, гормональные контрацептивы *уменьшают риск развития рака молочной железы в 2 раза.*

Общеизвестно, что в состав комбинированных оральных контрацептивов входит эстроген и прогестаген. Эстрогенный компонент представлен этинилэстрадиолом (большинство ОК), или натуральным 17 β эстрадиолом («Клайра») и ушел в историю местранол из-за побочных эффектов. Прогестагенный компонент ОК содержит производные 19-нортестостерона (разные поколения синтетических прогестинов).

Механизмы положительного влияния монофазных КОК при ДДМЖ заключаются в блокировании гонадотропных гормонов, подавлении овуляции и устранении колебаний половых гормонов в организме женщины, в результате чего отсутствуют нежелательные пиковые концентрации эстрогенов и избыточная эстрогенная стимуляция органов-мишеней [216].

С другой стороны, отрицательной стороной приема КОК может быть появление болей, напряжения, выделений из молочной железы. Субъективные ощущения женщины в первые месяцы приема КОК (период адаптации) очень различны и зависят, как от индивидуальных особенностей организма, так и от состава КОК. Мастодиния в первые месяцы приема КОК наблюдается у 6—15% женщин, у больных ДДМЖ — в 25—30% случаев.

Как натуральные, так и синтетические эстрогены могут способствовать болезненному нагрубанию молочной железы за счет задержки жидкости, отека соединительнотканной стромы. В норме прогестерон противодействует задержке жидкости и возрастанию проницаемости капилляров, уменьшая интенсивность отека. При приеме КОК, содержащих прогестаген, не обладающих антиминералокортикоидным действием, часто наблюдается эстрогензависимая задержка жидкости и мастодиния. Поэтому первым важным требованием, предъявляемым к КОК, является низкая доза эстрогенов, вторым — наличие высокой селективности входящих в их состав гестагенов, наиболее важно отсутствие эстрогено — и андрогеноподобного эффектов, третьим — наличие дополнительных профилактических эффектов.

Перечисленным требованиям отвечает комбинация 0,02 (0,03) мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 0,075 мг гестодена (линдинет 20, линдинет 30).

Микродозированные препараты назначают молодым женщинам, женщинам после 35 лет и тем, кто впервые начинает прием гормональных контрацептивов. В соответствии с медицинскими критериями приемлемости комбинированных оральных контрацептивов возраст от менархе до 40 лет не является ограничением к использованию КОК (категория 1). Причем КОК у женщин старше 40 лет может повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому данная возрастная категория нуждается в более тщательном обследовании, особенно если КОК назначаются впервые [80].

Применение большей дозировки этинилэстрадиола (0,03 мг) может быть вызвано отсутствием контроля цикла, предшествующим применением меньшей дозировки эстрогена, сопутствующей гинекологической патологией, при которой возможно назначение низкодозированных КОК с лечебными свойствами.

«Логест»/«Линдинет 20». Назначение этого комбинированного микродозированного орального контрацептива позволяет проводить эффективную терапию *железистой гиперплазии молочных желез у девочек подростков*. Длительность приема — не менее 6 месяцев. По истечении этого срока при купировании симптомов мастопатии и нормализации структуры молочной железы гормональную терапию можно отменить. Однако при наличии *гинекологической патологии* (СПКЯ, хронический воспалительный процесс внутренних гениталий), дерматологических проблемах (себорея, угревая болезнь), у сексуально активных подростков, то в тех случаях, когда возможна реализация контрацептивных и дополнительных лечебных эффектов КОК, следует рекомендовать продолжение терапии.

Возникновение болей и/или напряженности в молочных железах на фоне приема КОК не следует трактовать как повод к отказу от терапии. Подобные симптомы возникают, как правило, в первые месяцы приема КОК и самостоятельно купируются при продолжении приема препаратов. Однако у пациенток с мастопатией эти жалобы могут вызывать дополнительное беспокойство, сни-

жать качество жизни и уверенность в успехе терапии. В этом случае можно рекомендовать одновременный прием мочегонных средств, витаминов Е. С. фитотерапию, верошпирон.

При появлении *выделений из молочных желез (галакторея)* необходимо определить их интенсивность, уровень секреции пролактина, хорионического гонадотропина в крови, провести цитологическое исследование. При отсутствии беременности в терапию включают фитопрепараты, содержащие экстракт *Agnus castas* или рекомендуют перейти на КОК с более низкой дозой эстрогенов. После прекращения приема КОК галакторея самостоятельно купируется, если она была вызвана их приемом.

Учитывая наличие у «Линдинета 20», или «Линдинета 30» антиэстрогенного, антиандрогенного и прогестеронного эффектов, можно сформулировать следующие показания для их применения при ДДМЖ:

- отсутствие эффекта от негормональной терапии и терапии гестагенами;
- наличие сопутствующей гинекологической патологии, в лечении и профилактике которой могут быть использованы лечебные эффекты препарата.
- наличие в анамнезе указаний на оперативные вмешательства по поводу апоплексии яичника, ретенционных кист яичника, повторные прерывания беременности;
- отсутствие эффекта от негормональной коррекции гиперандрогении;
- сочетание мастопатии с проблемами кожи (себорея, акне), которые снижают качество жизни пациентки;
- отсутствие надежной современной контрацепции у сексуально активных женщин;
- наличие фиброаденомы молочной железы до 1 см в диаметре или с целью профилактики рецидива после удаления фиброаденомы.

Дополнительным преимуществом использования КОК (по сравнению с агонистами гонадотропного релизинг-гормона, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов) в лечении ДДМЖ является тот факт, что пациенткам

назначаются препараты, предназначенные для практически здоровых женщин, чаще с целью улучшения качества их жизни. *Агонисты* обладают более агрессивными свойствами, имеют более серьезные показания, что может быть очень существенным, если вспомнить о том, что среди причин развития мастопатии немаловажную роль играют психоэмоциональные расстройства.

«Линдинет 30». Предназначен для молодых женщин в возрасте старше 33 лет и тех, кто впервые начинает прием гормональных контрацептивов. Назначение более высокой дозировки этинилэстрадиола («Линдинета 30») может быть обусловлено недостаточным контролем цикла при использовании линдинета 20, предшествующим применением с лечебной целью более высоких доз эстрогенов по показаниям со стороны других органов репродуктивной системы [107].

Эффективное влияние и положительное действие на состояние молочных желез, при синдроме предменструального напряжения признано у нового препарата «Джес», в который входит дроспиренон. Он обладает не просто положительными неконтрацептивными эффектами, а доказанными лечебными показаниями к применению, основанными на ином режиме введения — «24+4», в число которых входит *синдром предменструального напряжения*. Препарат содержит минимальную дозу этинилэстрадиола (20 мг), надежно подавляет фолликулогенез и *может быть перспективным для назначения у женщин с ДДМЖ, которые нуждаются в контрацепции, независимо от их возраста*.

КОК «Ярина». Содержит дроспиренон в более высоких дозах (3 мг) и 30 мг этинилэстрадиола. Оказывают в организме многочисленные его клинические эффекты: *устраняют масталгию и предменструальный синдром, избыточную задержку жидкости в организме, уменьшают проявления (себорея, акне) гиперандрогении, предотвращают эстрогензависимые побочные эффекты за счет повышения уровня прогестерона в крови. Применяется по контрацептивной схеме в период с 5 по 25 день менструального цикла в течение 6 месяцев у женщин репродуктивного периода* [54].

Агонисты дофамина и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез

Немаловажную роль в генезе проявления мастопатии многие ученые связывают с дисбалансом пролактина. Секреция пролактина имеет пульсирующий характер. Показано, что при ДЗМЖ с нормальным уровнем пролактина его суточный ритм может нарушаться, а среднесуточная величина повышаться. Даже у женщин с нормопрولاктинемией и овуляторным менструальным циклом в лютеиновой фазе уровень пролактина в 25% случаев достоверно увеличивался. И хотя не всеми исследователями подтверждено участие пролактина в генезе *мастодинии*, терапия агонистами дофамина приносит облегчение и при его нормальном уровне. Разницы в эффективности данной терапии для уменьшения мастодинии у женщин с нормопрولاктинемией и гиперпрولاктинемией не выявлено. Кроме того, отмечены замедление развития кист и снижение уровня гиперплазии эпителия на фоне терапии агонистами дофамина различных поколений с разной активностью[83].

Бромкриптин (парлодел, бромэргон). Широко применяется в гинекологической, неврологической, нейрохирургической практике. Весьма эффективно и патогенетически обосновано его применение у больных с пролактиномами гипофиза, а также при функциональной гиперпрولاктиновой аменорее и бесплодии. Бромкриптин — это производное алкалоида спорыньи, являющегося стимулятором центральных и периферических допаминовых D2-рецепторов. Он уменьшает секрецию пролактина, соматотропного гормона, не влияя на нормальные уровни других гормонов гипофиза. Способствует нормализации менструальной функции, уменьшает размеры и количество кист в молочной железе (за счет устранения дисбаланса между прогестероном и эстрогенами). Механизм действия связан с прямой стимуляцией допаминовых D2-рецепторов лактотропных клеток гипофиза.

Агонисты дофамина могут назначаться при *транзиторной гиперпрولاктинемии, выраженной цикличности мастопатии*. Бромкриптин (парлодел) в 70—80% случаев уменьшает или полностью снижает симптомы *циклической*

масталгии (боль, нагрубание, болезненность). В 75% случаев вызывает значительное улучшение мастопатии, масталгия уменьшается через несколько дней, кисты и узлы становятся мягче и меньше, небольшие узлы исчезают вовсе. Через 3 месяца лечения в дозе 5—7,5 мг снижается концентрация пролактина (при неизменной эстрогена и прогестерона) и выраженность гиперплазии. Улучшение состояния длится 6—9 месяцев после прекращения лечения. Есть рекомендации использовать парлодел при мастопатии с преобладанием кистозных изменений, сопровождающихся выраженной масталгией, или наличием молозива.

При *мастопатии* препарат назначают с целью коррекции проявлений латентной (скрытой) гиперпролактинемии. Противопоказаниями к применению лекарственного средства являются:

- 1) сердечно-сосудистая патология;
- 2) заболевания желудочно-кишечного тракта;
- 3) психические заболевания.

Для лечения *ДЗМЖ и функциональной циклической гиперпролактинемии* bromocriptin (парлодел) назначают в непрерывном или циклическом режиме по 1,25—2,5 мг/сутки 5—6 циклов, начиная с низких доз [171].

Для более активного и быстрого подавления секреции пролактина наиболее эффективным препаратом является «Достинекс» («Каберлин», «Берголак»). При его применении снижение уровня пролактина в плазме отмечается через 3 часа после приема и сохраняется в течение 7—28 дней у пациенток с гиперпролактинемией. Каберголин обладает строго избирательным действием и, следовательно, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза. Подбор дозы каберголина должен быть индивидуальным. *Препарат назначают в дозе 0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема (по 1/2 таблетки, например, в понедельник и четверг), повышение недельной дозы следует проводить постепенно — на 0,5 мг с интервалом в 1 месяц до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг в неделю, но может колебаться в диапазоне от 0,25 до 2 мг в неделю.*

Фармакологическим свойством «Достинекса» является то, что он относится к дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием. Показания к применению:

- предотвращение физиологической лактации после родов;
- подавление уже установившейся послеродовой лактации;
- лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею;
- пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро и макропролактиномы);
- идиопатическая гиперпролактинемия;
- синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

Побочные действия препарата — это наиболее часто встречающиеся эффекты, как снижение АД в течение первых 3—4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Эти явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми.

Противопоказанием к применению является повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи, детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность данного средства у детей не установлена. Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией [169]. Состав и форма выпуска: каберголина 0,5 мг, по 2 или по 8 таблеток в упаковке.

Тиреоидные гормоны и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ

У пациенток, страдающих мастопатией, часто отмечаются скрытые нарушения тиреоидного гомеостаза. При ненормальной работе щитовидной железы нарушается работа яичников, а вследствие этого, усиливается выработка гипофизом пролактина.

В последние годы рядом авторов отмечен положительный эффект терапии тиреоидными гормонами мастопатии у больных, страдающих гипотиреозом, субклиническим гипотиреозом, а также при эутиреозе. Для лечения пациенток имеющих патологию щитовидной железы и проявления диффузной мастопатии используют **L — тироксин** в дозе *100 мкг/сут в течение 3 месяцев*.

При наличии повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) по данным лабораторных тестов и гиперпролактинемии показано лечение *эутироксом* в дозе *25—50 мг/сут в течение 3—6 месяцев под контролем ТТГ* [60].

Антиэстрогены и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ

Для лечения мастопатии нередко используют антиэстрогены. Основным представителем из этой группы препаратов является — **тамоксифен**. Механизм его действия основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочных желез. С целью терапии мастопатии назначают по *10—20 мг с 5 по 25-й день менструального цикла в течение 3 месяцев*. При аменорее и в постменопаузальном периоде — *по 20 мг ежедневно в том же интервале*. При сочетании мастопатии с фибромиомой матки тамоксифен можно использовать *в дозе 40 мг в сутки с ципротероном ацетат 50 мг/сутки*. Применение препарата в дозе 20 мг во II фазе цикла у репродуктивных пациенток или в течение 30 – 60 дней у менопаузальных больных обеспечивает уменьшение масталгии в 97% клинических случаев. Противопоказания к его применению являются тромбоз, беременность, нарушения свертывающей системы крови [25].

В большинстве последних исследований рассматриваются препараты **СЭРМ (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов)** для лечения тяжелой формы масталгии. В связи с этим перспективным считается использование *торемифена, ормелоксифена и топическое применение геля 4-гидротамоксифена*. Эффективность их применения составляет 65—85%. Однако такой тактики ведения в основном придерживаются американские специалисты, которые назначают СЭРМ женщинам с тяжелой масталгией из груп-

пы высокого риска рака молочной железы. В нашей стране подобный подход не применяется [226].

Антигонадотропин рилизинг — гормоны и лечение фиброно-кистозной болезни МЖ

При мастопатии (масталгии) в сочетании с тяжелым генитальным эндометриозом, сопровождающимся болевым синдромом и/или менометроррагиями, показано применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона — *золадекс, бусерелин и др.* Эти препараты конкурентно связываются с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Применение в терапевтических дозах в течение 12—14 дней приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя, таким образом, выделение ЛГ и ФСГ. Курс лечения 3—6 месяцев. В результате происходит подавление синтеза половых гормонов, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений и развитием обратимой менопаузы. Из побочных эффектов возможно появление приливов, повышенной потливости, нарушения сна, деминерализации костей при приеме более 6 месяцев и т. д. Для коррекции возникшего эстрогенодефицита целесообразно назначение низких доз препаратов для заместительной гормонотерапии, например, ливиал по 1,25 мг/сут.

Даназол. Ингибитор продукции гонадотропных гормонов. Препарат вызывает снижение частоты пульсирующих выбросов гонадотропин-рилизинг-гормонов в гипоталамусе; оказывает прямое действие на стероидогенез в яичниках, конкурентно связывая ряд ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов.

Даназол ингибирует овуляцию и уменьшает уровень 17-β-эстрадиола. Такие препараты, как даназол, дановал, данол рекомендуется назначать по 200—400 мг в день пациенткам, у которых есть сочетание мастопатии с эндометриозом или миомой матки. *Самая распространенная схема лечения — даназол в дозе 200—300 мг/сут на протяжении 1 месяца, затем в течение 2 месяцев по 100 мг ежедневно и в течение 2 месяцев по 100 мг/сут с 14 по 18-й дни цик-*

ла. Среди побочных эффектов даназола может отмечаться аменорея, увеличение массы тела, изменение артериального давления, акне и др. Противопоказания к применению препарата являются беременность, лактация, порфирия.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона рекомендуют женщинам после 45 лет в перименопаузе, с целью достижения ими ранней менопаузы снижающей риск развития РМЖ. Курс лечения 3—6 месяцев [30].

Золадекс рекомендуют использовать при сочетании мастопатии с миомой матки, нарушении гормональной функции яичников, при эндометриозе. Золадекс можно назвать одним из самых эффективных препаратов, так как значительный эффект наблюдается после безуспешного лечения другими гормональными препаратами. Максимальный лечебный эффект проявляется к 24 неделе приема препарата. При наличии кист в молочных железах до 3 см при лечении золадексом их регресс наступает значительно раньше. Гормональное лечение наиболее целесообразно при гиперпластических изменениях железистого компонента и малоэффективно при макрокистозном перерождении и при фиброзировании стромы молочной железы [237].

Бусерелин. Имеются данные о положительном влиянии на течение предменструального синдрома и состояние молочной железы бусерелина, применяемого интраназально. Однако наличие выраженных побочных симптомов, характерных для гипозестрогении (приливы, потливость, головная боль, изменение либидо, депрессия, снижение минеральной плотности костной ткани), свидетельствует о необходимости использования данного препарата при сочетании гинекологической патологии и дисгормональных заболеваний молочной железы, а также у больных, резистентных к другим видам терапии [90]. Применение бусерелина, в дозе 100 мг/сут приводит к значительному снижению раздражительности и боли перед менструацией. Улучшение течения дисгормональных заболеваний молочной железы наблюдали у 75% пациенток с фибромиомой матки и 80% — с эндометриозом.

Внутриматочная релизинг-система «Мирена» и лечение фиброзно-кистозной болезни МЖ

Есть сообщения об опыте применения внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы «Мирена» у пациенток с дисгормональными заболеваниями органов малого таза и молочной железы. Поскольку использование антиэстрогенов в сообществе гинекологов для лечения ДДМЖ значительно, ограниченно, из-за побочных действий, а именно развитие маточных кровотечений, обусловленных выключением эстрогеновых рецепторов. Однако онкологи все же более привержены к назначению антиэстрогенов. Они способны целенаправленно конкурентно блокировать α -эстрогеновые рецепторы в органах-мишенях и тормозить эстроген-зависимые пролиферативные процессы. Кроме того, антиэстрогены снижают активность фермента сульфатазы, участвующего в биосинтезе эстрадиола в ткани молочных желез. С целью профилактики таких побочных эффектов, как маточное кровотечение, найдено обоюдное консенсусное решение. Накоплен положительный опыт применения левоноргестрел-выделяющей релизинг-системы «Мирена» у женщин с сочетанием пролиферативных процессов миометрия и ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента. Гормональная внутриматочная релизинг-система выполняет и функцию контрацепции и оказывает протективное действие в отношении молочных желез [79].

«Норплант»

Это имплантируемый препарат, относящийся к препаратам пролонгированного действия и обеспечивающий контрацептивное и лечебное действие в течение 5 лет. По мере накопления клинического опыта использования норпланта появились сообщения о его положительном действии на диффузные гиперпластические процессы в молочных железах, поскольку под влиянием гестагенного компонента в гиперплазированной эпителии последовательно происходит не только торможение пролиферативной активности, но и развитие децидуалоподобной трансформации эпителия, а также атрофические изменения эпителия желез и стромы. Наиболее частым побочным действием норпланта (как и депо-провера) является нарушение менструального цикла в виде амено-

реи и межменструальных кровянистых выделений. Применение пероральных гестагенов при таких состояниях и комбинированных контрацептивов при аменорее (в течение 1—2 циклов) приводит к восстановлению менструального цикла у подавляющего большинства пациенток [174].

Сводные данные по эффективности лекарственной терапии пролиферативных дисплазий МЖ в зависимости от возраста у женщин Свердловской области за период 1990-2005 гг. представлены в табл. 16.

Таблица 16

Эффективность лекарственной терапии пролиферативных дисплазий МЖ (С.М. Демидов, 2011)

Препараты	Возраст, лет				
	18-27	28-34	35-47	48-54	> 55
Роферон А	+++	+++	++	++	+
Прогестагены	++	+++	+++	+++	++
Андрогены	+	—	+	++	—
КОК	++	+++	++	+	0
Эстрогены+прогестагены	+++	+++	+++	+	0
Антиэстрогены	++	++	++	+++	+++
Ингибиторы дофамина	++	++	++	+	+
Агонисты релизинг гормонов	+	++	++	++	0
Дюферелин	++	++	++	+++	0

Примечания: — эффект менее 40%; + — эффект от 40 до 60%; ++ — эффект от 60 до 80%; +++ — эффект более 80%; 0 — лечение не проводилось

Немедикаментозные и нетрадиционные методы лечения фиброзно-кистозной болезни молочной железы

Отличается большим разнообразием — от широко распространенной фитотерапии до редко используемой аппаратной физиотерапии.

Фитотерапия

Отличается большим разнообразием — от успокоительного чая, различных фитосборов, — до патентованных фитопрепаратов различных фирм [41].

Для приготовления *успокоительного чая* берут *череду* (3 ч.), *пустырник* и *тысячелистник* (по 1 ч.). Все указанные травы смешивают. Далее берут 2 ст. ложки смеси, заливают 500 мл кипятка, настаивают в течение 45 мин, процеживают. Принимают внутрь по 0,5 стакана (100 мл) 2 раза в день в течение 4-х месяцев. Курс при необходимости можно повторить.

Травяные чаи – это наиболее распространённая форма БАД для укрепления иммунитета. Уникальность продукта заключается в его природном составе, благодаря которым их можно пить даже детям грудного возраста. Такими свойствами обладает и чай «ФитоГоР». Действует укрепляюще на организм и способствует выведению токсинов при алкогольной, лекарственной либо иной химической интоксикации. Хорошо помогает при миомах, воспалениях яичников, мастопатии, кистах яичников, циррозах и иных заболеваниях печени. Способствует снижению высокого жара, который длительно не проходит. Продукт помогает восстановить кроветворение после химиотерапии, которая является частью лечения онкологических больных. Побочных действий при употреблении данного напитка выявлено не было. К противопоказаниям можно отнести лишь гиперчувствительность к компонентам продукта. Не следует добавлять сахар. Рекомендации к применению: в период болезни чай «ФитоГоР» употребляют ежедневно по 3-4 пакета. Для профилактики достаточно всего 1 пакета в день. Наиболее благоприятное время для приёма – через 60 минут после еды или за 30 минут до приёма пищи.

Использование фитотерапии с целью коррекции функциональных нарушений в молочной железе не только обосновано, но благоприятно влияет на организм в целом и лечения сопутствующей патологии. Фитотерапия на сегодняшний день имеет прекрасные перспективы и широко используется в медицинской практике. Для лечения доброкачественных заболеваний молочной железы, в том числе и образований, предлагаем ряд рецептов для приготовления *фитосборов* (табл. 17).

Фитосборы. В целом, эффективность терапии поражений МЖ у женщин относительно новыми фитопрепаратами (мастодинон, циклодинон, климади-

нон) колеблется от 40 до 90%. И поэтому гарантировать полный успех на длительное время невозможно, так как меняется возраст, могут появляться новые болезни и обостряться старые. Поэтому курс лечения может повторяться с учетом состояния молочных желез. *Для этих целей используют травы, нормализующие обмен веществ, быстро выводящие шлаки из организма, стимулирующие защитные реакции.* Чаще из лекарственных трав формируют **фитосборы**, которые обладают разнонаправленным действием и тем самым потенцируют лечебное действие [121].

Рецепт 1 (Е. А. Ладынина, Р. С. Морозова, 1990). Показания: мастопатия в сочетании с миомой матки. Берут внутренние перегородки от 20—25 штук грецких орехов. Добавляют 100 г этилового спирта (96 %). Настаивают в темном месте при комнатной температуре. *Применяют внутрь по 15—20 капель с водой 3 раза в день в течение 2 мес.*

Рецепт 2 (Л. Б. Ким , 1994). Показания: мастопатия. Используют настойку из комнатного растения арум (алоказия или кала). В народе его по-другому еще именуют трилистником. Наиболее пригоден самый «старый» из листьев растения (желтый и подсыхающий). Известно, что наличие трех листьев для него является оптимальным количеством. По мере появления на нем четвертого листа, первый начинает подсыхать и становится возможным источником для приготовления настойки. Лист арума берут величиной, приблизительно со среднюю «ладонь» взрослого человека, измельчают и добавляют 100 г этилового спирта (70%). Настаивают в прохладном темном месте (10 дней), процеживают.

Таблица 17

Фиторесепты, рекомендуемые для лечения фиброзно-кистозной болезни

Фитосбор	Количество	Способ	
		Приготовления	Применения
1	2	3	4
I. Фитосборы для лечения диффузной и узловой мастопатии			
Тысячелистник трава Полевой хвощ Кукурузные рыльца Можжевельника ягоды	По 1 дес. л. (поровну)	Компоненты сбора смешать. 1 ст. л. сбора, залить 200 мл кипятка и довести до кипения, настоять 30 мин	Внутрь по 1/3 стакана настоя <i>3 раза</i> в день после еды

Продолжение табл.17

1	2	3	4
Крапивы трава Череды трава Фиалки трехцветной трава Полевой хвощ трава Валерианы корень	1 ст. л. То же 1 дес. л. То же То же	Тот же	Внутрь по 1/3 стакана настоя 2 раза в день после еды
Эвкалипта трава Череды трава Чистотела трава	1 дес. л. То же 1 ч. л.	Тот же	Внутрь по 2 ст. л. 3 раза в день после еды
Зверобоя трава Подорожника трава Череды трава Валерианы корень	1 ст. л. То же То же 1 дес. л.	Тот же	Внутрь по 2 ст. л. 4 раза в день после еды
Грецкий орех перегородки	20 – 25 шт.	Залить 200 мл 70% этилового спирта, настоять 10 дней	Внутрь по 15 - 20 кап. 3 раза в день в течение 2 мес.
II. Фитосборы для лечения аденоза молочных желез			
Шалфея лист Подорожника лист Крапивы трава Полыни трава	10 г То же То же 5 г	Компоненты сбора смешать. 1 ст. л. сбора залить 200 мл кипятка, настоять 20 мин, процедить	Внутрь по 1/3 стакана настоя 3 раза в день до еды
III. Фитосборы для лечения кист			
Фиалки трехцветной трава Череды трава Солодки корень Крапива трава Душица трава	1 ст. л. То же То же 1 дес. л. То же	Компоненты сбора смешать. 1 ст. л. сбора залить 200 мл кипятка, настоять 30 мин, процедить	Внутрь по 1/3 стакана 3 раза в день до еды
Ромашки цветки Тимьяна трава Валерианы корень	1 дес. л. (поровну)	Тот же	Тот же
Полевой хвощ трава Черная смородина лист Золототысячника цветки	1 ст. л. То же 1 дес. л.	Компоненты сбора смешать. 2 ч. л. сбора залить 200 мл кипятка, настоять, процедить	Принимать по 1 ст. ложке 3 раза в день
Крапива лист Полынь горькая трава Тысячелистника лист Полевой хвощ трава Можжевельника ягоды	1 дес. л. 1 ч. л. 1 ст. л. То же 1 дес. л.	Компоненты сбора смешать. 1 ст. л. сбора залить 200 мл кипятка, настоять 10 минут, процедить	Внутрь по 1/3 стакана 3 раза в день до еды

Принимают внутрь 3 раза в день с добавлением 1 ст. л. воды строго по схеме: 1-й день — 1 капля; 2-й- — 2-; 3-й- — 3- и так далее, прибавляя ежедневно

по 1 капле в день, доводя до 52 капель, что соответствует 1 ч. л. приготовленного настоя. Далее продолжают употреблять настойку внутрь по 1 ч. ложке 3 раза в день (на курс лечения 100—200 г настойки).

Для лечения доброкачественных заболеваний молочной железы, мастодинии можно использовать **настой из череды, малины, душицы и зверобоя** (поровну по 1 части травы) в соотношении с водой 1:10. Приготовленную смесь кипятят 30 мин, охлаждают 10 мин, процеживают и добавляют до первоначального объема кипяченной остуженной водой. Принимают внутрь непрерывно (3 мес.) по 2-3 ст. л. 3 раза в день, либо только во вторую фазу менструального цикла.

При заболеваниях печени используют **настой из цветков календулы, зверобоя, бессмертника, спорыньи, ромашки, коры крушины**. Взять поровну всех трав (в частях), затем берут 1 ст. л. смеси и добавляют 2 стакана (400 мл) холодной воды, настаивают (10 ч), далее кипятят (1-2 мин) и вновь настаивают (20 мин), процеживают, *употребляют внутрь в виде питья в течение дня* [126].

Масло вечерней примулы. Относится к биопрепаратам из серии БАД. Достаточно широко и активно применяется за рубежом для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Полагают, что механизм благоприятного воздействия этого вещества связан с нормализацией в клеточной мембране баланса жирных кислот, что в свою очередь влияет на чувствительность эстрогеновых рецепторов, поскольку, как уже говорилось, для этих пациенток характерна повышенная чувствительность к половым стероидам ткани молочных желез. Обнаружено, что женщины с масталгией имеют низкие концентрации метаболита одной из незаменимых ненасыщенных жирных кислот — линолевой кислоты, а именно, гамма-линолевой кислоты. Масло вечерней примулы содержит это вещество в высокой концентрации и используется по 2 капсулы (500 мг) перорально 3 раза в день, т.е. по 3 г/сут. в течение 2-3 мес. Прием масла короткими (3 мес. или более) курсами может уменьшить боль в молочных железах, особенно накануне месячных. Метод по своей эффективности заметно уступает бромокриптину, даназолу или тамоксифену, но часто рекомендуется как средство

первой линии купирования болей в молочной железе при первичном назначении (дебюте боли). При длительном применении (6 мес.) у большинства пациенток исчезает боль в молочных железах, что приводит к длительным периодам ремиссии.

Масло ночного первоцвета.

Энотера (ослиник) или ночной первоцвет (ее цветки распускаются только лишь с наступлением ночи) — травянистое растение, растущее на северо-востоке Китая. Это растительный натуральный продукт антисклеротического, кардиозащитного действия, необходимый для построения клеточных мембран и поддержания гормонального баланса. Его получают из семян растения, используя современный метод экстрагирования холодом.

Энотера содержит большое количество алифатических кислот, которые снижают уровень липидов в крови. Основными элементами масла энотеры являются ненасыщенные, жировые кислоты. Самым важным активным элементом этого масла является гамма линоленовая кислота, которая не образуется в организме человека, а поступает извне. Исследования доказывают, что гамма линоленовая кислота является просомой в образовании простагландина в теле человека, а также важным условием баланса простагландинового обмена веществ, поддерживающего нормальные физиологические процессы в организме женщины. Дисбаланс простагландинового обмена веществ является основной причиной менструальной дисфункции. Поэтому если ежедневно пополнять необходимое количество гамма линоленовой кислоты, то физиологические процессы (нормализация менструального цикла) в организме женщины будут проходить в нормальном, циклическом режиме.

Энотера содержит огромное количество алифотических кислот, и это заметно снижает уровень липидов в крови. Гамма линоленовая кислота может непосредственно участвовать в липидном обмене веществ, контролировать возникновение жировых клеток, ускорять расщепление жиров и тем самым достичь эффекта похудения. Данное средство может стать прекрасным оздоровительным препаратом для женщин среднего возраста. Показаниями к примене-

нию являются дисгормональные состояния молочных желез у женщин, дисменорея, аменорея, женская фригидность, бесплодие, эндометриоз и др.

Препарат применяют по 1-3 капсулы 1-2 раза в день вместе с едой, запивая стаканом теплой воды. Суточная доза до 3-6 капсул. Продолжительность приема от 1 до 3 месяцев в зависимости от степени тяжести заболевания. Профилактический курс — по 1 упаковке 2-3 раза в год.

Фемигландин GLA+E. Это природный комплексный препарат, в состав которого входят масло вечерней примулы холодного прессования (99,2%) и альфа-токоферола ацетат (0,8%). Содержание лечебных компонентов находится в натуральных капсулах, изготовленных по новейшей технологии на основе бурых морских водорослей. *Основное действующее вещество — гамма-линоленовая полиненасыщенная жирная кислота, содержащаяся в составе масла энотеры.* Биологическое действие — мембранопротекторное, ангиопротекторное, антиатеросклеротическое, регулирующее функции половых желез и надпочечников, нормализующее реологические свойства крови. Обладает иммуномоделирующими, противовоспалительными, обезболивающими, ранозаживляющими, язвозаживляющими свойствами. Улучшает метаболизм различных структур мозга, активизирует седативное действие [193]. Основное применение — это купирование проявлений масталгии и предменструального синдрома, позитивное влияние на течение мастопатии. *Применяют внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 месяцев.*

Кроме разнообразных растительных препаратов и многочисленных их сборов (табл.15) в клинической маммологии в последние десятилетия широкое распространение находят *относительно новые фитопрепараты: «Мастодинон», «Циклодинон», «Климадинон», «Гелариум», «Фемивелл», БАД и препараты, содержащие индол-3-карбинол, катехины зеленого чая.*

Требования к фитопрепаратам при проведении фитониринга:

- безупречность качества и безопасность;
- отсутствие посторонних примесей;

- лекарственные растения, используемые в производстве фитопрепарата должны культивироваться и перерабатываться под строгим контролем.

Практическому врачу следует помнить об основных недостатках фитониринга:

- наступление эффекта минимум через 3-6 недель;
- длительность проведения курса терапии (до 6 мес.);
- неточность дозирования (при фитотерапии непатентованными средствами);
- непродолжительность достигаемого клинического эффекта.

«Мастодинон». 100 мл раствора в виде капель для приема внутрь содержат: прутняка 20 г, стеблелиста василистниковидного 10 г, фиалки альпийской 10 г, грудошника горького 10 г, касатика разноцветного 20 г, лилии тигровой 10 г. *Общепризнано, что данный препарат является одним из патогенетически эффективных средств лечения предменструального синдрома и фиброзно-кистозной болезни.* Он способствует ритмической выработке и нормализации соотношения гонадотропных и гонадных гормонов, восстановлению второй фазы менструального цикла. Результаты лечения во многом зависят от гипопролактинемического и дофаминимитического влияния на репродуктивную систему женщины. *Принимают при явной и скрытой менструальной дисфункции внутрь по 30-40 капель (с учетом массы тела) 2 раза в сутки (утром и вечером) на протяжении не менее 3 мес. без перерыва в период месячных.* Максимальный эффект мастодинона при таких ситуациях отмечается уже к концу 3-го месяца лечения в 76,9% случаев.

Основным действующим началом препарата является *Agnus castus* — прутняк — Витекс священный. Упоминание о клиническом применении прутняка относится к IV веку до н.э. в трудах Гиппократов, который успешно применял его для лечения воспалительных гинекологических заболеваний, маточных кровотечений, аменореи, снижения лактации. «Мастодинон» способствует снижению уровня пролактина посредством реализации допаминэргического эффекта на лактотрофные клетки гипофиза. В результате устраняется дисба-

ланс между эстрогенами и прогестероном за счет улучшения функции желтых тел. Это способствует нормализации менструальной функции, своевременной овуляции. Реализация этих механизмов приводит к устранению предменструальных болей в молочных железах, снижению и прекращению молочивных выделений из сосков. «Мастодинон» оказывает позитивное воздействие на эмоциональный компонент предменструального синдрома (снижает чувство волнения, раздражительность, мигрень).

Терапевтическая доза приема препарата при изменениях со стороны МЖ составляет *30 капель (или 1 таблетка) 2 раза в день на протяжении 3 мес.* без перерыва и независимо от менструального цикла. При *галакторее* кратность приема увеличивают до 3 раз в день на протяжении 6 мес. При выраженных болевых проявлениях лечение должно быть регулярным, с периодическим повтором курса приема препарата и более длительным. Побочные явления крайне редки, встречаются в случае непереносимости какого-то ингредиента препарата. При *мастодинии* без выраженных органических изменений молочных желез устранение болевого синдрома наблюдается у 78—80% больных. Эффективность лечения мастодиномом у пациенток с умеренно выраженной формой фиброзно-кистозной болезни составляет 74%. Для сравнения — аналогичная эффективность при использовании лекарственных гестагенов при мастопатии составляет 82,1%. При выраженной форме мастопатии позитивный результат достигается у более 50% больных.

В комбинации с другими препаратами, направленными на снижение пролиферативной активности доброкачественных процессов, мастодином зарекомендовал себя весьма позитивно. *Достигнуты хорошие результаты при использовании «Мастодинона» для лечения галактореи, не связанными с органическими нарушениями гипофиза, заболеваниями щитовидной железы и внутрипротоковыми образованиями.* При регулярном и длительном его приеме (более 3-х мес.) уменьшение объема выделений регистрируется в 45% случаев, прекращение сецернции отделяемого — в 20%.

«Мастодинон» *не используют* для лечения внутритротоковых образований, которые клинически манифестируются наличием кровянистых, бурых, янтарных, розовых, коричневатых выделений из сосков (самопроизвольных или при надавливании). До назначения лечения необходимо провести цитологический анализ отделяемого из сосков.

При лечении диффузной патологии молочных желез препаратом «Мастодинон» менструальная функция приходит в норму — восстанавливаются регулярность и объем циклических кровотечений, исчезают боли и напряжение внизу живота. Терапевтические возможности препарата *позволяют рекомендовать его и пациенткам после искусственного прерывания беременности*. Поводом для его назначения служит тот факт, что физиологическая пролиферация тканей молочных желез, развивающаяся с самых начальных этапов беременности, после искусственного ее прерывания подвергается обратному развитию. Однако нередко (при частых абортах или абортах на относительно больших сроках беременности), эти процессы принимают извращенный характер, в результате развиваются различного рода пролиферативные изменения в молочных железах как диффузного, так и узлового характера. Профилактическое использование препарата «Мастодинон» у женщин, перенесших искусственное прерывание беременности, снижает пролиферативную активность тканей желез и нивелирует возможные негативные последствия. *В связи с этим его можно рассматривать не только как лечебный препарат, но и в качестве надежного профилактического средства в отношении развития мастопатии*. Комплексное воздействие препарата на органы репродуктивной системы (РС) устраняет гормональный дисбаланс и нормализует их функционирование. Эти возможности препарата позволяют использовать его в качестве средства первой линии лечения infertility для устранения неполноценной лютеиновой фазы (НЛФ).

«Циклодинон» (син. за рубежом «Агнукастон»). Именуется по-разному в разных странах. Это экстракт с повышенным содержанием (отличие от «Мастодинона») плодов прутняка (*Agnus castus*) обыкновенного (т.е. монопрепарат

без других компонентов). Он нормализует менструальный цикл, восстанавливает физиологическую секрецию гонадотропинов, ингибирует высвобождение пролактина (гипопрولاктинемическое действие), оказывает дофаминергический эффект, приводит к обратному развитию патологических процессов в МЖ. Установлено четко, что повышенная концентрация пролактина нередко способствует изменению секреции гонадотропинов. Это вызывает нарушение созревания фолликулов и дефект овуляции. На этом фоне возникает дисбаланс между эстрадиолом (Е2) и прогестероном (П), который приводит к нарушениям менструальной функции и развитию мастодинии и мастопатии. Препарат «Циклодинон» нормализуя уровень половых гормонов, тем самым корректирует нарушения менструальной функции, обусловленной НЛФ цикла, устраняет тем самым боли внизу живота, купирует предменструальный синдром и мастодинию.

Эффективность «Циклодинона» в коррекции состояния молочных желез выше, чем у «Мастодинона». «Циклодинон» назначают внутрь натошак по 40 капель (0,192-0,288 г экстракта) или по 1 таблетке (3,2-4,8 мг экстракта) 1 раз в день утром (таблетки не разжевывают) ежедневно на протяжении нескольких месяцев без перерыва (обычно в течение не менее 3 мес.). Непереносимость встречается крайне редко [22,132].

«Гелариум». Действующим началом препарата является экстракт зверобоя. Назначают внутрь по 1 драже 3 раза в день в течение не менее 3–6 недель. Более длительные приемы препарата (свыше 3 мес.) возможны только после консультации с врачом. Препарат успешно применяется для лечения легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств, которые обычно наблюдаются у женщин, страдающих предменструальным синдромом. Показаниями к применению также является чувство страха, сопровождающееся депрессивными состояниями, возбуждением и нервным беспокойством. Такие ощущения обычно усиливаются в предменструальный период и особенно характерны для женщин, в семьях которых встречались случаи онкологических заболеваний молочных желез. Сам факт психологического напряжения индуцирует развитие болевых ощущений. Поэтому своевременно проведенное обслед-

дование молочных желез, не обнаружившее причин для серьезного беспокойства, автоматически снимает не только стресс, но и спровоцированные им негативные ощущения. А дополнительное назначение препарата повышает клинический эффект.

Клиническая эффективность препарата «Гелариум» заключается в повышении настроения, нормализации работоспособности, повышении психической и эмоциональной устойчивости, нормализации сна и аппетита. Седативное действие отсутствует. При использовании препарата в течение непродолжительного времени побочные эффекты встречаются редко, степень их выраженности значительно ниже по сравнению с традиционными антидепрессантами.

«Климадинон». У женщин пре- и постменопаузального возраста соматическое состояние нередко ухудшается в связи с появлением вегетососудистых нарушений (приливы, чувство жара, раздражительность, потливость, неадекватная нервная возбудимость, страх). Нередко к ним присоединяются урогенитальные расстройства, прогрессивно активное развитие атеросклероза, с нарушением со стороны сердечно-сосудистой системы, появлением остеопороза, дряблости кожи, *дискомфорта в молочных железах*. В таких ситуациях к плохому самочувствию присоединяется неуверенность в себе, депрессия, снижение работоспособности. Такой симптомокомплекс обозначается как «климактерический синдром». Развитие климактерических нарушений начинается в возрасте от 45–50 лет, нередко достигает большой степени выраженности, сопровождаются угнетением нервной системы. Основой развития климактерических расстройств является угнетение функции яичников, нарушение гормонального баланса за счет повышения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на фоне резкого снижения продукции эстрогенов. В связи с этим патогенетическая коррекция должна основываться на подавлении лютеинизирующего гормона с помощью заместительной гормонотерапии эстрогенами или препаратами, обладающими эстрогеноподобным действием.

«Климадинон» как фитотерапевтический препарат представляет собой эстрогено-рецепторный модулятор, оказывающий эстрогеноподобное действие за счет связывания с эстрогеновыми рецепторами яичников, костной системы, ЦНС и др. органов. Основой «Климадинона» является экстракт *корневища цимицифуги*, обладающий допаминэргическим действием, способностью стимулировать экспрессию эстрогеновых рецепторов в ЦНС, подавлять избыточную секрецию лютеинизирующего гормона. Климадинон также устраняет комплекс вегетативных расстройств, способствует восстановлению костных структур и эпителия влагалища. *Он не имеет механизмов, стимулирующих развитие онкопатологии.* Сам препарат несколько уступает по своей лечебной результативности гормональной терапии в коррекции вегетативно-сосудистых расстройств. Вместе с тем, высокая его эффективность, хорошая переносимость, отсутствие пролиферативного действия на матку и молочные железы, *дают полное основание рассматривать его в качестве альтернативного терапевтического средства при климактерических расстройствах с патологией МЖ и является основанием для его широкого использования.* Побочного действия (мастодиния, маточные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, увеличение веса, головные боли и др.) у препарата, в отличие от заместительной гормонотерапии (ЗГТ/МГТ), не отмечается. *«Климадинон» принимают внутрь по 30 капель (1 табл.) 2 раза в день на протяжении 6 мес.* [119].

«Фемивелл». Это комплексный препарат, содержащий *изофлавоноиды сои, экстракт красного клевера и витамина Е.* Изофлавоноиды, выделенные из сои, представлены целым рядом соединений типа даидзина, глицитина, глицитеина, генистрина, генистеина и др., которые обладают гормоноподобным действием, избирательно проявляя как эстрогенную, так и антиэстрогенную активность в зависимости от количества содержащихся в крови женщины собственных эстрогенов. Изофлавоноиды способствуют повышению продолжительности фолликулярной фазы, замедляя достижение прогестерон-пика.

Препарат *показан* в следующих клинических ситуациях:

- при недоразвитии молочных желез;

- в мено— и постменопаузе для лечения климактерического синдрома;
- при дисфункции яичников;
- для лечения и профилактики остеопороза;
- при умеренных и выраженных дисгормональных нарушениях;
- *для профилактики онкологических заболеваний молочной железы.*

Витамин Е, как сильный антиоксидант, предохраняет клетки от повреждающего действия свободных перекисных радикалов, применяется для профилактики онкологических заболеваний. Он улучшает менструальную функцию за счет стабилизации желтого тела. *«Фемивелл» назначают внутрь по 1 табл. день в течение 2 мес.*

«Индол–3–карбинол» (Indole-3-carbinol, I3C). Это капсулы фитонутриента, содержащие 100 мг высокоочищенного вещества индол-3-карбинола. «Индол–3–карбинол» — это фитопрепарат из семейства крестоцветных. Содержится во всех видах капусты — брокколи, цветной, белокачанной, кольраби. Впервые препарат был известен в США в виде БАД «Супериндол», которую применяли для профилактики рака молочной железы [205].

В дальнейшем, начиная с 2000 года, препарат получил научное обоснование к применению в России под руководством проф. В.И. Киселева («1-й Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова») и проф. Л.А. Ашрафяна (Российский НЦ рентгенорадиологии РАМН) [10]. Препарат был зарегистрирован для применения вначале в виде БАД под названием **«Индинол» (фирма «МираксБиофарма»)** и несколько позднее — в качестве лекарства **«Индинол» форте.**

За рубежом, индол-3-карбинол в 2000 году прошел плацебо-контролируемое исследование как средство лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии [238] и на сегодняшний день является единственным этиотропным средством для лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Индол-3-карбинол (I3C) и до настоящего времени за рубежом используют в виде БАД с тем же торговым названием (фирма NSP, США). БАД используется в последние годы не только

для лечения патологии молочных желез, но и других гиперпластических синдромов в гинекологии (аденомиоз).

Механизмы действия. Основным механизмом действия его служит выраженная антиэстрогенная активность. Кроме того, «Индол-3-карбинол» обладает противоопухолевым и противовирусным действием, нормализует метаболизм эстрадиола, ингибирует образование эстрогеновых рецепторов. Препарат индуцирует апоптоз и блокирует действие ростовых факторов и цитокинов, стимулирующих развитие эпителиальных опухолей. Подавляет рост эстроген зависимых и эстроген-независимых опухолей женской репродуктивной системы, блокирует синтез онкобелка E7 в эпителиальных клетках. Он является *универсальным корректором пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы женщины*. Способен подавлять развитие опухолевого процесса практически на всех его уровнях: *субмолекулярном* (активация опухоль-супрессорных генов и супрессия генов, стимулирующих онкогенез), *молекулярном* (блок пролиферативных сигналов на всем их протяжении – от рецепторов до ядерных белков и ДНК) и *надмолекулярном* (тормодение процессов клеточной миграции и инвазии). Кроме того, основное свойство индол-3-карбинола у 85% женщин, как блокатора пролиферативных гормон-индуцируемых сигналов состоит в его способности *восстанавливать нормальный баланс гидроксипроизводных эстрогена* – слабого эстрогенового агониста 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1) и «агрессивного» метаболита – 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ 1). Соотношение указанных метаболитов можно считать *адекватным универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей*. Оказывает положительное влияние *при предменструальном синдроме и масталгиях*.

«Индинол» широко назначают для лечения различных форм ФКБ, особенно пациенткам со смешанными формами и с преобладанием кистозного компонента. Терапевтическая доза составляет 400 мг (4 капсулы) в сутки в течение 3–6 месяцев. Профилактический прием: 100–200 мг (1–2 капсулы) в день во время еды в течение 1–3 месяцев.

Ведущими специалистами украинской компании-производителя ООО ПТФ «Фармаком» разработан другой комплексный растительный препарат «ИНДОЛ—Ф» (диетическая добавка) также на основе индол-3-карбинола. Обладает высоким антиоксидантным свойством, изменяет способ метаболизма эстрогенов в сторону снижения концентрации «агрессивных» фракций. *Применяют препарат по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 4 месяцев.*

«Эпигаллат». Впервые данное химическое соединение (Epigallocatechin-3-Gallate) было получено из зеленого чая в виде катехинов, обладающих определенным корректирующим влиянием на молекулярно-биологические процессы апоптоза, пролиферации, инвазии, неоангиогенеза и высокой экспрессии роста. В России данное химическое соединение (катехины) зеленого чая были синтезированы в виде БАД «Эпигаллат» (МираксФарма). В настоящее время точно установлено, что «Эпигаллат»:

- 1) блокирует *неоангиогенез*;
- 2) ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза: подавляет активность матриксных металлопротеиназ, вовлеченных в деградацию *клеточного* матрикса и миграцию клеток эндотелия, — урокиназы, усиливающей деградацию *внеклеточного* матрикса;
- 3) проявляет избирательное *антипролиферативное действие* в отношении активно делящихся клеток: ингибирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к патологической пролиферации, индуцируемой *ростовыми факторами* (EGGG ингибирует активность EGF) и *цитокинами* (EGGG ингибирует TNF α - и IL-1-опосредованную активацию NF-kB);
- 4) регулирует активность клеточного цикла (подавляет циклин-зависимые киназы), усиливая действие индинола (в случае его назначения);
- 5) вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток посредством усиления прооксидантной активности. *«Эпигаллатт» применяют внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес. в сочетании с индол-3-карбинолом.*

«Промисан». Это новая БАД в виде смеси минеральных веществ (всего 6), флавоноидов зеленого чая и индольных соединений растений семейства кре-

стоцветных. 1 капсула «Промисана» *содержит* чистого индол-3 карбинола (90 мг), эпигаллокатехина-3-галлата (не менее 45 мг), минерального премикса. Он представлен следующими компонентами (состав на 1 капсулу в мг% от суточной дозы потербления): железо — 4,5 мг/32%, цинк — 2,5 мг/17%, медь — 0,3 мг/30%, марганец — 0,25 мг/12%, йод — 0,035 мг/23%, селен — 0,015 мг/22%). *Выпускается* ЗАО «МираксБИОФарма» в виде капсул по 0,55 г (по 30 и 120 шт.). «Промисан» является принципиально *новым MDR-модулятором, обладающим высокой биологической активностью*. Он не токсичен для здоровых тканей организма. *Эффективно блокирует гормональный и негормональный пути патологической клеточной пролиферации, восстанавливают соотношение метаболитов эстрогенов физиологического 2-OHE1 и агрессивного (16 α -OHE1), восстанавливая, тем самым, нормальный гормональный профиль при многих клинических ситуациях, сопровождающихся дисбалансом, обладает антиоксидантной активностью, стимулирует противоопухолевую защиту, повышает общую иммунную реактивность организма, оптимизирует проведение курсов химиотерапии.*

«Промисан» можно использовать при обнаружении у женщин *любых изменений в молочных железах преопухолевого характера*, включая мастопатию. Для профилактики онкологических заболеваний назначают по 1 капсуле в день внутрь. С лечебной целью внутрь чаще назначают по 2 капсулы 2 раза в день. Установлено, что «Промисан» достоверно снижает риск развития рака молочной железы за счёт нормализации гормонального фона женщины. «Промисан» — совершенно безвредный препарат, практически не имеющий противопоказаний, хорошо переносится пациентками.

«Маммолен» и «Маммолен 200». В их состав входит Indole-3-carbinol и Vitex agnus castus. Обладают антиэстрогенной, антипролиферативной и проапоптотической активностью. Следовательно, содержащиеся в нем лечебные компоненты препятствуют патологической пролиферации, устраняют гиперпролактинемия, нормализуют уровень эстрогенов. При мастодии применяют

«Маммолен 200» по 1 капс. 2 раза в сутки 3 месяца. Для лечения мастопатии используют «Маммолен» в тех же дозировках [58].

Фито— и фармпрепараты с йодом

Микродозы препаратов йода оказывают *нормализующее влияние на биосинтез эстрогенов и прогестерона*. Широкое распространение получили различные фитотерапевтические сборы, созданные на основе лекарственных растений, и обладают целым рядом преимуществ: хорошей переносимостью, низкой частотой побочных реакций, возможностью длительного применения, незначительным числом противопоказаний. Большим преимуществом растительных препаратов является возможность применения их как в качестве самостоятельной терапии, так и в сочетании с другими препаратами, поскольку нередко они обладают эффективностью, сравнимой с химиопрепаратами.

«Кламин». Это растительный адаптоген, содержащий йод. В суточной дозе (6 таблеток) содержится 2 грамма пищевых волокон и 240мкг йода в органической форме. Вспомогательные компоненты: лактоза, крахмал картофельный, поливинилпирролидон, кальция стеарат, аэросил. Рекомендуются в качестве БАД к пище - источника йода, полиненасыщенных жирных кислот омега-3, хлорофилла. Его используют для лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Препарат обладает антиоксидантной, иммунокорректирующей, гепатопротективной активностью, оказывает энтеросорбирующий и легкий слабительный эффект. Он способствует снижению пролиферативной активности тканей, позитивно воздействует на кисты и активизирует функцию щитовидной железы. Назначают «Кламин» по следующей схеме: взрослым по 2 таблетки или 4 капсулы 3 раза в день с приемом пищи. Продолжительность приема 1 месяц, с повторным приемом при необходимости.

«Фитолон». Представляет собой спиртовой раствор липидной фракции бурых водорослей. В состав препарата входят медные производные хлорофилла, микроэлементы. Действующие компоненты Фитолона активируют процессы трофики и микроциркуляции в тканях, тормозят развитие раковых клеток, усиливают действие антибиотиков, ускоряют заживление язв, ран, ожогов, стиму-

лируют гемопоэз, обладают противотуберкулезной и антифунгицидной активностью. Препарат обладает высоким антиоксидантным и иммуностимулирующим действием. **"Фитолон"** назначается перорально по 30-35 капель на стакан воды 2-3 раза в день в течение 10-14 дн. Совместно с комплексом трав оказывает хорошее рассасывающее действие [14].

«Маммолептин». Это современное комплексное биологически активное средство, представляющее собой комбинированный фитопрепарат, изготовленный из сухих экстрактов различных лекарственных растений. Препарат традиционно используется в китайской медицине на протяжении многих столетий для лечения мастопатии, предменструального синдрома. «Маммолептин» обладает антиоксидантной, иммунокорректирующей и гепатопротективной активностью. Он оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, антибактериальное и противоотечное действие. Благодаря такому разностороннему действию препарат в терапевтической дозе оказывает адекватное влияние на патологические процессы в молочных железах, лежащие в основе мастопатии. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 1999 году, как биологически активная добавка к пище. *«Маммолептин» назначают по 5 капсул 3 раза в день через 30–60 мин после еды на протяжении 2-х и более месяцев.*

«Мамоклам». Это лекарственный препарат, содержащий значительно большее количество (по сравнению с «Кламином») йода. Основу его составляет йод в органической форме в виде дийодаминокислот и других азотистых оснований. Такая комбинация абсолютно не вредна для организма [12,13]. Механизм действия препарата — нормализация баланса половых гормонов, за счет снижения повышенного уровня холестерина в крови. Обладает иммуностимулирующими и гепатопротекторными свойствами, а также оказывает онкопрофилактический эффект при злокачественных заболеваниях. *Назначают внутрь по 1–2 таблетки в сутки на протяжении от 1 до 2 месяцев с последующим перерывом на 3 недели.*

Йодомарин. Препарат содержит 100 мг активного йода. *Принимают внутрь по 1 табл. 2 раза в день после еды, запивая молоком.* Следует при этом

помнить, что йод подавляет секреторную активность щитовидной железы и у больных с гипофункцией последней микройодтерапия не рекомендуется. Она также *противопоказана* при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Как уже упоминалось, в этих случаях больным назначается *хофитол* по 1–2 таблетке 3 раза в день в течение каждых 20 дней каждого месяца на протяжении курса лечения.

Народные средства

Из всех средств наиболее часто используют березовую чагу, приготовленную самостоятельно пациенткой, или — стандартизованно в виде фитопрепаратов серии «Литовит» (фирма «Арго»).

Методика 1. Чагу («березовый гриб») тщательно моют, настаивают с водой (4–5 ч), затем пропускают через мясорубку, или «трут» на мелкой терке. К 1 ч гриба добавляют 5 ч воды, в которой настаивался гриб, нагретой до 50°C, вновь настаивают (48 ч), процеживают (через марлю). Настой чаги пригоден не более 2–3 дней. *Принимают внутрь ежедневно, за исключением дней менструаций, по 3 стакана в течение суток.* При этом одновременно соблюдают молочно-растительную диету с ограничением жиров, мяса, солений, острой пищи, копченостей. Продолжительность фитотерапии составляет 3–12 и более месяцев.

Методика 2. Лечение фитопрепаратом «Литовит—Ч» (фирма «Арго»). Это комбинация березовой чаги с естественными сорбентами.

Показанием для его применения является диффузная мастопатия в сочетании ее с другими дисгормональными заболеваниями в репродуктивной системе женщины (миома матки, аденомиоз, функциональные кисты яичников, рецидивирующие полипы и гиперпластические процессы эндометрия). Принимают внутрь по 2 табл. (утром) и 3 табл. (вечером), накануне приема таблетки растворяют в воде [109].

Гомеопатические препараты

Гомеопатические средства готовятся по особой технологии и сырьем служат вещества растительного, животного, минерального происхождения и

аллопатические лекарства. Основное действие — стимуляция защитно-приспособительных функций, восстановление адаптационных механизмов в организме. Эффект от приема препаратов данной группы реализуется через психическую, нервно-вегетативную, эндокринную, метаболическую и иммунную системы [66]. В клинической маммологии используют следующие препараты.

«Ременс» — комплексное гомеопатическое средство, содержащее *Cimicifuga* — 15 мл, *Sanguinaria* — 10 мл, *Aristolochia* — 10 мл, *Sepia* — 10 мл, *Lachesis* — 10 мл на этиловом спирту. Является альтернативным методом щадящей профилактики и лечения нарушений менструальной функции при патологии МЖ. Ее применяют на этапах становления и угасания, а также в репродуктивном периоде при наличии противопоказаний к патогенетически обоснованной гормональной коррекции. Препарат нормализует менструальный цикл, регулирует взаимодействие в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, повышает адапционные возможности организма, устраняет психоэмоциональные и вегетативные расстройства вследствие гормонального дисбаланса, оказывает противовоспалительное действие, улучшает качество жизни. *Назначают внутрь по 10-15 капель 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после приема пищи на протяжении 1-3 мес.* При необходимости курс лечения можно повторить через 1 мес.

В отдельных ситуациях (наличие миомы матки, аденомиоза в сочетании с ациклическими ДМК в пременопаузальном возрасте и патологии МЖ) первоначально применяют транскраниальную электростимуляцию стволовых структур мозга с 5-го по 10-й и с 19-го по 23-й день менструального цикла. На втором этапе лечения используют «Ременс» в течение 3 менструальных циклов и затем (третий этап) дополняют назначением препарата «Хофитол» (растительный экстракт артишока) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2–3 нед для инактивации гиперэстрогении. Такая последовательность терапии способствует нормализации цикла месячных в 89,8% случаев, сокращает объем кровопотери у 69,2% больных, ослабляет сопутствующую нейрогенную симптоматику климактерического синдрома почти у всех пациенток.

В пременопаузальном возрасте при наличии сопутствующего климактерического синдрома для нормализации соматовегетативных и дисгормональных нарушений, регуляции гонадотропных и стероидных гормонов овариального менструального цикла, регуляции циклических изменений в эндометрии длительность приема ременса увеличивают до 6 месяцев.

«Мастопол». Это негормональный препарат растительного происхождения, выпускаемый в виде гомеопатических таблеток (№60) для применения под язык. В его состав входят:

Conium maculatum (С6) — гомеопатическое разведение экстракта «Кониум макулатум», содержащего конин и используемого при нагрубании и напряжении МЖ;

Thuja occidentalis (С6) — гомеопатическое разведение экстракта туйи с активным веществом туйон, устраняющим симптомы масталгии;

Hydrastis Canadensis (С3) — гомеопатическое разведение экстракта Гидрастиса канадензиса, с активным веществом берберином и гидрастином, устраняющим напряжение в молочных железах;

Calcium fluoratum (С6) — тормозящем развитие фиброзной ткани в МЖ.

«Мастопол» используют для купирования масталгии в течение 1 мес. в моноварианте с доказанной клинической эффективностью (уменьшает плотность тканей, снимает напряжение в МЖ, восстанавливает ее нормальную структуру у 60% пациенток, тормозит патологическую пролиферацию клеток), или в сочетании с другими препаратами (маммоклам), включая гормональные средства (прожестожель) и оральные контрацептивы.

Гепабене — эффективный, быстродействующий желчегонный комбинированный препарат. Основными активными компонентами являются сухие экстракты растений:

- дымянки лекарственной;
- плодов расторопши пятнистой.

Обладает желчегонным, спазмолитическим и гепатопротективным действием. Нормализует количество секретируемой желчи, снимает спазм желч-

ных протоков и желчного пузыря, способствует регенерации гепатоцитов. Принимается в составе комплексной терапии при хронических гепатитах, дискинезии желчевыводящих путей, после холецистэктомии. Выпускается в капсулах и принимается *внутри по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды*. Противопоказания — острые воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей.

Гепар композитум гомеопатический препарат (состоит из комплекса витаминов, микроэлементов и кислот), применяется при острых и хронических заболеваниях печени и желчного пузыря. В комплексной терапии его рекомендуют при заболеваниях кожи воспалительного и невоспалительного характера (токсическая экзантема, дерматоз, дерматит, нейродермит). Вводится подкожно, внутримышечно по 2,2 мл 1—3 раза в неделю. Курс терапии при острых заболеваниях 3—5 недель; при хронических заболеваниях не менее 4-8 недель. Терапию проводят под наблюдением врача.

Коэнзим композитум — средство относящееся к гомеопатическим, применяется в комплексной терапии нарушений окислительно-восстановительных процессов в организме при гиповитаминозах, повышенных физических и умственных нагрузках, хронических заболеваниях суставов и позвоночника, органов дыхания, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. Препарат назначается взрослым внутримышечно по 1 ампуле 1—3 раза в неделю. Курс лечения 2—8 недель. Увеличение продолжительности курса лечения возможно по назначению врача.

Нервохеель — комбинированный гомеопатический препарат, содержащий компоненты растительного и животного происхождения, а также минеральные компоненты. Препарат обладает антидепрессивным, седативным и противосудорожным действием.

Препарат применяется для лечения пациентов страдающих заболеваниями центральной и периферической нервной системы, в том числе:

- психосоматические нарушения;

- невроты у женщин, связанные с гормональными изменениями в период климакса;
- расстройства сна, повышенная возбудимость, хорея, раздражительность;
- вегетативная дистония;
- невротические и невротоподобные синдромы различной этиологии, депрессии, психопатии;
- препарат применяется для лечения пациентов с абстинентным синдромом;
- нервохеель может назначаться в комплексе с другими лекарственными препаратами для лечения нарушений умственного развития у детей.

Препарат принимают сублингвально перед приемом пищи или спустя 1 час после приема пищи. Длительность курса лечения и дозы препарата определяет лечащий врач индивидуально в зависимости от характера заболевания и индивидуальных особенностей пациента.

Гомеопатический препарат **Нукс вомика** в своем составе содержит семена чилибухи (рвотного ореха) оказывает воздействие на весь организм человека, особенно на пищеварительную систему, кровеносную и нервную системы.

С успехом его применяют для лечения:

- нервных недугов, сопровождающихся двигательной атаксией (нарушением координации движения человека), лихорадках, воспалениях седалищного нерва, протекающих с приступами «стреляющей» боли;
- нарушениях в работе пищеварительной системы, сопровождающихся отрыжкой и изжогой, вздутием живота, диспепсией либо запором;
- болезнях кровеносной системы, приводящих к повышению артериального давления и учащенному сердцебиению;
- ревматизме, мигренях, миалгиях и носовых кровотечениях днем либо ночью;
- воспалительных заболеваниях матки у женщин.

Терапевтическая доза 35% спиртового раствора Нукс вомика для взрослых составляет 30 капель в сутки.

Овариум композитум. Выпускается данное гомеопатическое средство в виде прозрачного раствора без запаха, предназначенного для внутримышечного введения. Что же касается состава этого препарата, то в нем содержится девятнадцать потенцированных компонентов, в том числе вещества, полученные из ткани матки животного, гипофиза и ткани яичника. Помимо этого, в средстве "Овариум Композитум" присутствуют аконитовая кислота, экстракты прострела лугового, аквилегии обыкновенной, лилии тигровой и валерианы американской. Кроме всего прочего, в состав этого многокомпонентного препарата входят рвотный корень, гидрастис канадский, фосфат магния, яд медоносной пчелы. В роли вспомогательных элементов выступают хлорид натрия и очищенная вода.

Основное действие препарата направлено на восстановление нарушенных гормональных, репродуктивных и других функций женских половых органов, предотвращение дегенеративных процессов в матке, маточных трубах и яичниках, как в климактерический, так и в репродуктивный период жизни женщины. Применяют в виде внутримышечных, подкожных, внутрикожных, а при необходимости – внутривенных инъекций 1-2 раза в неделю. Курс лечения – 4-6 недель.

Препарат **Убихинон композитум** обладает иммуно- и биостимулирующей, антиоксидантной, детоксикационной и метаболической активностью.

Показаниями для применения комплексного гомеопатического препарата Убихинон композитум является целый ряд хронических патологий, оказывающих дегенеративное воздействие на системы органов организма человека:

- церебральный склероз;
- различные новообразования;
- анемия, истощение и мышечные боли;
- атеросклероз;
- излияния в полости тела;

- почечнокаменная болезнь и воспалительные процессы в почках;
- желчнокаменная болезнь и воспалительные процессы в ЖКТ;
- подагра и ревматизм;
- катаральные патологии, цистит, энтерит, дистиреоз;
- интоксикационный синдром;
- инфекционные заболевания в том числе и грипп;
- астенические и гипоксические состояния;
- последствия химио- и радиотерапии;
- недостаточность витаминов и минеральных веществ;
- кожные заболевания (экзема, воспалительные процессы в коже);
- депрессия, бессонница, неврозы.

Убихинон композитум, раствор для инъекций по 2,2 мл внутримышечно 3 раза в неделю [3,241].

Иглорефлексотерапия (акупунктура)

Иглорефлексотерапия (ИРТ) как самостоятельный ее вид для лечения мастопатии применяется крайне редко. Чаще всего она показана при сочетании ФКБ и предменструального синдрома, который характеризуется крайними проявлениями патологических симптомов со стороны эндокринной и вегетативной нервной системы. Основная цель — это купирование болевого синдрома, нормализация функции гипоталамуса, водно-солевого обмена, нейроэндокринной регуляции.

Сеансы проводят через 1—2 дня по схеме: 1-й день — воздействие на АТ 51, 23, 28,56 (постоянные кнопочные иглы на 8—10 суток) или на ТА ежедневно в течение этого времени — G14, TR5, GI 11, E36 (тонизация до 5 мин); 2-й сеанс: VG11, V11, V43 (тонизация до 5 мин); 3-й сеанс VG4, V23 (тонизация до 5 мин); 4-й сеанс V25, V31, V33 (тонизация до 5 мин); 5-й сеанс VG2, VG4, F12, RP9 (тонизация до 5 мин); 6-й сеанс RP4, MC6, 7-й сеанс RP6, VC4; 8-й сеанс R5, R6, R12 (дисперсия до 30 — 40 мин); 9-й сеанс G14, T36, GI 10 (дисперсия до 40 мин); 10-й сеанс R7, V23, V32 (тонизация до 5 мин).

Сочетание ФКБ с проявлениями альгодисменореи (патологический процесс, проявляющийся болевыми ощущениями и нейровегетативными расстройствами во время менструации) ИРТ проводят по двум методикам. За 3—4 дня до месячных ИРТ применяют по тормозному методу или седативному. Основные точки акупунктуры: J6, R14, RP6, J3, G14, J4. Дополнительные ТА: T26, E26, RP8, RP10, J1, R12, RP9, T4, R6, F11.

ИРТ начинают за 1—2 дня до месячных, экспозиция игл 20—30 мин. Наиболее эффективные точки расположены в D₁₀ — S₄ дерматометрах, имеющих общий источник с мочеполовыми органами.

При наличии хронических рецидивирующих воспалительных процессов матки и придатков, лечение направлено на купирование заболевания, ухудшающей течение мастопатии. Стальные иглы вводят в активные точки общего воздействия и сегментарные — верхних грудных и поясничных сегментов и соответствующие аурикулярные точки. Всего на курс проводят 12—15 процедур [96].

Аппаратная физиотерапия

Для лечения доброкачественных заболеваний молочных желез используют **ТЭС-терапию (транскраниальная электростимуляция стволовых структур головного мозга)**. Проведение данной терапии требует исключения противопоказаний.

Количество процедур для проведения ТЭС-терапии составляет 8-10, продолжительность каждой — 30 минут. ТЭС-терапию проводят в среднюю фолликулиновую фазу (5 сеансов) и среднюю лютеиновую фазу (5 сеансов). У пациенток в пременопаузальном возрасте, с низким овариальным резервом, процедуры проводят с 6-го по 15-й день менструального цикла (10 сеансов). Так при проведении ТЭС-терапии было отмечено купирование клинических симптомов мастодинии у 63,4% больных, уменьшение их выраженности у 22,5% пациенток, нормализация психоэмоционального состояния у 26,7% пациенток. Кроме того, у 33,7% женщин через год после начала терапии имела место положительная динамика рентгенологической картины по данным мам-

мографии. Лучшие результаты получены в случаях смешанной диффузной ФКБ и диффузной мастопатии с преобладанием кистозного компонента. При контрольных динамических ультразвуковых исследованиях был отмечен регресс кист: уменьшение их количества и диаметра, а также их исчезновение; уменьшение диаметра протоков. Ни в одном случае наблюдений не отмечено ухудшения состояния молочных желез [88].

ЛЕЧЕНИЕ МАСТОПАТИИ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Одним из проявлений неблагополучия в молочных железах у подростков является масталгия. Как правило, она обусловлена ростом желез на стадиях Ма 1–2. Проявления мастодинии могут быть в виде моносимптомного течения либо в составе симптомокомплекса любой другой мастопатии. Чаще болевой синдром проявляется во вторую фазу цикла, при синдроме предменструального напряжения. Справиться с болезненными ощущениями в области молочных желез позволяет комплексное лечение: анальгетики, психотерапия и применение устройств, поддерживающих молочные железы. Если в основе мастодинии имеется отек, венозный стаз, показано назначение ингибиторов простагландин синтетазы — метиндола, ибупрофена или других (во второй фазе менструального цикла). В любом случае врач чаще всего имеет дело с неопасными, не угрожающими жизни состояниями, требующими лишь регулярного наблюдения [104,160,243].

Лечение диффузных мастопатий в подростковом возрасте, как правило, консервативное. Монотерапия или политерапия должна продолжаться не менее 3–4 мес. Через 1,5–2 мес. возможно проведение повторных курсов (аналогичные или в модификациях) [84].

Одновременно с витаминотерапией, назначением седативных средств осуществляется гормональная коррекция в виде монотерапии или в различных сочетаниях:

- антиэстрогены (кломифен, тамоксифен, торемифен и др.); регрессия в 60 % случаев; возможны побочные эффекты; хороший результат при аденозе;
- прогестагены с 21-го по 26-й дни цикла, препараты типа оргаметрила, норэтистерона, дидрогестерона, медоксипрогестерон ацетата, желательно сочетать с оральными контрацептивами по 21 — дневной схеме; гестагены по 2 таблетки в день. Наиболее эффективным лекарственным средством является прогестеронсодержащий гель, который непосредственно в виде аппликаций наносится на молочные железы. Особенно, как было установлено после проведен-

ных исследований для подростков в возрастных интервалах 12 – 17 лет и в активном репродуктивном возрасте от 18 до 30 лет. Обусловлено это и тем фактом, что при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим [106].

– Диане-35 (4–8 курсов) весьма эффективен при мастопатии развивающейся на фоне умеренной конституциональной гиперандрогении;

– антипролактинемические лекарства (парлодел по 2 табл. в день в течение 6 мес.), норпролак;

– витаминотерапия в циклическом режиме в течение 6 мес.; вит. Е (100 мг) и вит. А (3000 ЕД), назначаемые во второй фазе цикла; в легких случаях эффективность 70%;

– отвар листьев малины (6,0:200,0) по четверть стакана два–три раза в день в течение 3–6 мес.; эффективность 75–80%; проявляются антигонадо-тропные и антиэстрогенные свойства растения;

– мастодион по 30 капель 2 раза в день в течение 3 мес.; после 1–2-месячного перерыва курсы можно повторять многократно.

Мастодион, как поливалентный фитопрепарат, положительно воздействует на сопутствующие заболевания, поскольку обладает гепатопротективным действием, а кроме того, препарат нормализует соотношение между эстрогенами и прогестероном в пользу последнего [175].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультифакторность патогенеза заболевания не позволяет выработать единого стандарта лечения мастопатии. С учетом этого терапия должна быть патогенетически индивидуализированной в зависимости от возраста женщины, характера менструального цикла (овуляторного или ановуляторного), функции яичников, сопутствующих гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, поликистоз яичников), а также — от психоэмоционального статуса, питания и сбалансированного микроэлементного состояния всего организма.

Эффективность приведенной терапии для лечения доброкачественных заболеваний молочных желез достаточно высока, и колеблется от 40% до 90%. Однако гарантировать излечение или полный успех на длительное время невозможно по причине того, что меняется возраст, могут появляться новые болезни и обостряться старые. В системном лечебном подходе указаны основные позиции различных направлений терапевтического воздействия на состояние молочных желез: фитотерапия, витаминотерапия, лекарственное, гормональное, гомеопатическое и другие виды лечения. Представленные применяемые фармакологические группы лекарств и их комбинация тесно взаимодействуют и дополняют друг друга при различных состояниях, включая широкий спектр гинекологической патологии и дисфункции на уровне всего организма. Их применение оправдывает себя на практике, особенно если они используются в комплексном воздействии с учетом факторов питания, особенностей экологической среды, психоэмоционального состояния и т.д., а в основу заложен принцип — системный патогенетический подход.

Однако необходимо помнить и знать, что успех лечения обусловлен, прежде всего, тщательным обследованием женщины, который включает клинический, ультразвуковой, рентгенологический методы исследования с последующим подбором индивидуальной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Развитие молочных желез у девочек (обзор литературы) / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2012 — № 6. — С. 20 — 23.
2. Айламазян, Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство / Э.К. Айламазян [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 447 с.
3. Андреева, Е.А. Лечение заболеваний печени и желчного пузыря / Е.А. Андреева // Здоровый образ жизни и долголетие. — М.: Рипол Классик, 2008. — 64 с.
4. Андреева, Е.Н. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез / Е.Н. Андреева, М.Б. Хамошина // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2010. — № 1. — С.3—6.
5. Андреева, Е.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез» / Е.Н. Андреева [и др.]. — М., 2006. — 83 с.
6. Андреева, Е.Н. Опыт применения современного низкодозированного перорального контрацептива новинет у пациенток с диффузными формами фиброзно-кистозной мастопатии / Е.Н. Андреева, Е.В. Леднева // Акуш. и гин. — 2005. — № 3. — С.42—44.
7. Андреева, Е.Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Е.Н., Андреева, М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева // Гинекология. — 2012. — Т. 14, № 1. — С. 12—16.
8. Апанасевич, В.И. Синдромальная диагностика заболеваний молочной железы: Руководство для врачей / В.И. Апанасевич, С.В. Юдин. — Владивосток, 2003. — 121 с.
9. Ахмедова, Ш.А. Мастопатия у женщин с тиреотоксикозом // Диагностика и лечение узлового зоба: Матер. III Всерос. тиреоидологического конгресса / Ш. А. Ахмедова, Т. Х.-М. Хашаева, С. А. Абусуев. — М., 2004. — С. 83.

10. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек. — М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. — 176 с.
11. Балан, В.Е. Заместительная гормональная терапия и рак молочной железы: хронология научных доказательств и причина необоснованного устойчивого страха (обзор литературы) / В.Е. Балан, Е.Н. Андреева, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. — 2013. — №4. — С. 103—111.
12. Беспалов, В.Г. Изучение лекарственного препарата «Маммоклам» для лечения больных с фибroadеноматозом молочных желез / В.Г. Беспалов [и др.] // Вопр. онкол. — 2005. — №51(2). — С.236—241.
13. Беспалов, В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей / В.Г. Беспалов. — СПб.: Изд-во политехн. ун— та, 2005. — 160 с.
14. Беспалов, В.Г. Применение биоактивных пищевых добавок кламин и фитолон для профилактики предопухолевых заболеваний молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта: Методические рекомендации Минздрава РФ № 97/118 / В.Г. Беспалов [и др.]. — СПб.: Эскулап, 1998. — 20 с.
15. Богданова, Е.А. Практическая гинекология молодых / Е.А. Богданова. — М.: Триада, 2011. — 266 с.
16. Болтовская, М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М.Н. Болтовская. — М., 2002. — 49 с.
17. Бровин, Д.Н. Заболевания и нарушения формирования молочных желез у детей. Российский сборник научных трудов с международным участием «Детская эндокринная хирургия» / Д.Н. Бровин [и др.]. — Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2008. — С. 37—54.
18. Бурдина, Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез / Л.М. Бурдина // Терапевтический архив. —1998. — № 10(70). — С. 37 — 41.
19. Бурдина, Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с

нейроэндокринной патологией / Л.М. Бурдина. — Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 40 с.

20. Бурдина, Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом / Л.М. Бурдина // Лечащий врач. — 1999. — № 8. — С. 13—16.

21. Бурдина, Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом // Современные аспекты лечения заболеваний молочных желез / Л.М. Бурдина. — М., 2004. — С.4—11.

22. Бурдина, Л.М. Мастодином и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез / Л.М. Бурдина, И.И. Бурдина // Маммология. — 1998. — С.45—57.

23. Бурдина, Л.М. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы / Л.М. Бурдина [и др.]. — Маммология. — 1998. — №2. — С. 17—22.

24. Бурдина, Л.М. Радиотермометрия в алгоритме комплексного обследования молочных желез / Л.М. Бурдина [и др.] // Современ. онкол. — 2004. — № 6. — С.8—9.

25. Василевский, А.В. Возможные побочные эффекты и отдаленные последствия антиэстрогенотерапии тамоксифеном / А.В. Василевский, Л.А. Путьрский, Л.А. Семичковский // Рецепт. — №3. — 2001. — С.54—58.

26. Вершинина, С.Ф. Применение природных биорегуляторов в онкологии / С.Ф. Вершинина, Е.В. Потявина // Вопр. онкологии. — 2003. — Т. 49, № 2. — С. 145—151.

27. Волченко, Н.Н. Цитологическая характеристика гистологических форм рака молочной железы. Пособие для врачей / Н.Н. Волченко, З.Д. Гладунова, Е.Н. Славнова. — М., 2004. — 19 с.

28. Волченко, Н.Н. Цитоморфологическая характеристика дисплазий молочной железы / Н.Н. Волченко [и др.] // Рос. онкол. журн. — 2006. — № 1. — С. 21—24.

29. Высоцкая, И.В. Возможности гормональной терапии диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез / И.В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2012. — №2. — С. 2—7.
30. Высоцкая, И.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез / И.В. Высоцкая [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — № 2. — С. 45—52.
31. Габуня, М.С. Гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах в период перименопаузы / М.С. Габуня [и др.] // Рос. Вестн. акуш. и гин. — 2007. — №6. — С. 20—25.
32. Габуня, М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 39 с.
33. Габуня, М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Росс. Вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т.4, №6. — С. 55—58.
34. Габуня, М.С. Состояние молочных желез у больных генитальным эндометриозом и миомой матки при лечении антагонистами гонадотропинов / М.С. Габуня, А.В. Братик, О.И. Мишнева // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 3. — С. 76—79.
35. Гапеенко, Е. В. Опухолевые маркеры, факторы роста, регуляторы ангиогенеза в диагностике и мониторинге рака молочной железы / Е.В. Гапеенко, Л.А. Державец, Н.Н. Антоненкова // Онкол. журнал. — 2013. — Т. 7, №3(27). — С. 86—94.
36. Герасименко, И.И. Дооперационная морфологическая диагностика заболеваний молочной железы / И.И. Герасименко // Новости клинической цитологии. — М. — 2001. — Т.1—2. — С.54—55.
37. Гистологическая классификация опухолей молочной железы. — 1-е изд. ВОЗ, Женева, 1968. — 126 с.

38. Глебова, Т.К. Физиология и патология молочных желез в практике акушера-гинеколога: Руководство для врачей / Т.К. Глебова, С.С. Селезнева. — М.: Минздравсоцразвития РФ, 2005. — 45 с.
39. Глузман, Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман [и др.]. — Киев: «Морион», 2003. — 155 с.
40. Головин, Д.И. Рак молочных желёз (вопросы гистологии, гистогенеза, классификации) / Д.И. Головин. — Л.: Медицина, 1972. — 32 с.
41. Горячева, Л.А. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез / Л.А. Горячева, Е.Г. Пинхосевич. — М., 1996. — 26 с.
42. Гридин, А.Ф. Возможности радиотермометрии в диагностике рака молочной железы. 3-я Научно-практическая конференция: «Состояние перспективы развития маммологической службы РФ и роль общественных организаций»: Материалы / А.Ф. Гридин [и др.]. — М., 2005. — С. 123-124.
43. Гуркин, Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей / Ю.А. Гуркин. — СПб.: Фолиант, 2000. — 574 с.
44. Гурьева, В.А. Современные методы консервативного лечения диффузных форм мастопатии и хронических дуктофоритов с синдромом патологической секреции / В.А. Гурьева, Е.С. Варнакова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — №2. — С. 124 — 129.
45. Гурьева, В.А. Фиброзно-кистозная болезнь (патогенез, классификация, диагностика, лечение) / В.А. Гурьева. — Барнаул, 2000. — 212 с.
46. Двенадцатова, О. И. Влияние гормональной терапии в циклах индукции овуляции на структуру молочных желез у женщин при бесплодии / О. И. Двенадцатова, О. Е. Озерова // Акуш. и гин. — 2003. — №2. — С. 15—17.
47. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. — М.: Колор ИТ Студио, 2002. — № 1. — 232.
48. Доброкачественные заболевания молочных желез: Руководство по диагностике и лечению / под ред. О.С. Филиппова. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 112 с.

49. Доценко, В.А. Диетическое питание. Справочник / В.А. Доценко, Е.В. Литвинова, Ю.Н. Зубцов. — СПб.: Нева; М.: Опма-Пресс, 2002. — 352 с.
50. Дуплий, Н.А. Хирургическое и комплексное лечение мастопатии с применением антиоксидантов: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Владивосток, 2012. — 23 с.
51. Дымарский, Л.Ю. Рак молочной железы / Л.Ю. Дымарский. — М.: «Медицина», 1980. — 200 с.
52. Ермилова, В.Д. Международная гистологическая классификация рака молочной железы ВОЗ (1968 г.) и ее прогностическое значение / В.Д. Ермилова // Архив патологии. — 1980. — Т. 42, № 4. — С. 13—19.
53. Ермилова, В.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы молочных желез // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей / под ред. Н.А. Краевского. — М.: «Медицина», 1993. — 4-е изд. — С. 162—197.
54. Жилка, Н.Я. Медицинские критерии приемлемости комбинированных оральных контрацептивов. Методические рекомендации / Н.Я. Жилка, И.Б. Вовк, В.В. Каминский. — Киев, 2005. — 14 с.
55. Заболотская, Н.В. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез / Н.В. Заболотская, В.С. Заболотский // Sono Ace International, 2000. — Вып. 6, русская версия. — С. 86—91.
56. Зайцев, В.Ф. Мастопатия (диагностика и лечение). Учебно-методическое пособие / В.Ф. Зайцев, В.В. Моисеенко. — Минск: МЗ РБ, 2009. — 72 с.
57. Зотов, А.С. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство / А.С. Зотов, Е.О. Белик. — М., 2005. — 128 с.
58. Зулькарнаева, Э.Т. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы / Э.Т. Зулькарнаева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2008. — № 3. — С.50—54.

59. Игнатков, В.Я. Лечение больных с нарушениями овуляторной функции центрального генеза препаратами, влияющими на адренергические механизмы / В.Я. Игнатков [и др.] // Акуш. и гин. — 1990. — №3. — С. 29—31.

60. Ильин, А.Б. «Эндокринотерапия в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез»: Матер. первой международной онкологической конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» / А.Б. Ильин, С.В. Бескровный, Е.В. Малахова. — СПб., 2004. — С. 73—77.

61. Ильин, А.Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин. Методические рекомендации / А.Б. Ильин, Ю.В. Цвелев, В.Г. Абашин. — СПб., 2005. — 43 с.

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

63. Ильин, А.Б. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины / А. Б. Ильин, С.В. Бескровный // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2000. — № 2. — С. 51—52.

64. Кампова-Полевая, Е.Б. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Е.Б. Кампова-Полевая, С.С. Чистяков. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2006. — 511 с.

65. Капанадзе, Н.М. Гиперпластические процессы в перименопаузе и состояние молочных желез: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2008. — С. 145.

66. Келер, Г. Гомеопатия / Г. Келер. — М.: Медицина, 2000. — 220 с.

67. Кира, Е.Ф. «Диагностика и лечение заболеваний молочных желез в гинекологической практике»: Матер. первой международной онкологической конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» / Е.Ф. Кира, А.Б. Ильин, О.Н. Скрыбин. — СПб, 2004. — С. 69—72.

68. Кириллов, В.С. Патогенетический подход к лечению различных вариантов мастопатии / В.С. Кириллов // Лечащий врач. — 2005. — № 1. — С. 69—71.

69. Ключкин, Л.М. Новый метод тепловой диагностики и мониторинга заболеваний молочных желез / Л.М. Ключкин, В.П. Игумнов // Радиология (практика). — 2003. — № 3. — С.56—58.
70. Коган, И.Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, диагностика, прогнозирование течения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2008. — 40 с.
71. Коган, И.Ю. Мастопатия: новые подходы к диагностике и патогенетической терапии / И.Ю. Коган // Журн. Акуш. и жен. болезней. — 2010 — № 1. — С. 66—70.
72. Коган, И.Ю. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие / И.Ю. Коган, М.А. Тарасова, М.О. Мясникова. — СПб. Изд-во Н-Л. — 2008. — 51 с.
73. Коган, И.Ю. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией / И.Ю. Коган, Е.В. Мусина // Акуш. и гин. — 2011. — № 2. — С. 102—105.
74. Коган, И.Ю. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза в эпителии молочной железы при ее фиброзно-кистозных изменениях / И.Ю. Коган // Молекулярная медицина. — 2008. — № 1. — С. 22—27.
75. Коган, И.Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция / И.Ю. Коган // Рос. вестник акуш.-гин. — 2009 — № 3. — С. 35—40.
76. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина. — М.: Фолиант, 2007. — 285 с.
77. Коколина, В.Ф. Детская и подростковая гинекология / В.Ф. Коколина. — М.: Медпрактика, 2006. — С. 92—117.
78. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при диффузной мастопатии в различные фазы менструального цикла / Л.И. Колесникова // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2007. — №4. — С.41—45.

79. Коломойцева, Т.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез. Возможности гормональной контрацепции. Метод. рекомендации / Т.Н. Коломойцева, О.А. Орлов. — Пермь, 2011. — 36 с.

80. Коновалова, В.Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез / В.Н. Коновалова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2009. — №6. — С. 6—12.

81. Корженевский, А.В. Электроимпедансная томографическая система для трехмерной визуализации тканей молочной железы / А.В. Корженевский [и др.] // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2003. — № 8. — С. 5—10.

82. Корсун, В.Ф. Фитотерапия в гинекологии: Метод. пособие / В.Ф. Корсун [и др.]. — М.: 2001. — 47 с.

83. Кравец, Е.Б. Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатии / Е. Б. Кравец [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2004. — № 1. — С. 110—115.

84. Кузнецова, И.В. Современная терапия предменструального синдрома (обзор литературы) / И.В. Кузнецова, В.А. Коновалов // Гинекология. — 2013. — Т. 15., №3. — С. 20—25.

85. Кузнецова, М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления. Руководство по эндокринной гинекологии / М.Н. Кузнецова; под ред. Вихляевой. — М: МИА, 2006. — С. 214—342.

86. Кулаков, В.И. Тактика ведения больных с сочетанными доброкачественными гиперплазиями молочных желез и женских половых органов / В.И. Кулаков [и др.] // Маммолог. — 2005. — № 3. — С. 4—7.

87. Куртасанов, Р.С. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез / Р.С. Куртасанов, И.А. Гилязутдинов, Г.В. Хамитова // Вестник рентгенологии и радиологии. —1996. — Материалы 7-го Всероссийского конгресса. — № 4. — С.99.

88. Кустаров, В.Н. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии: Учеб. пос. по ТЭС терапии / В.Н. Кустаров, В.П. Лебедев, С.В. Трусов. — СПб.: Издательский дом МАПО, 2003. — 35 с.

89. Лабцкий, И.И. Методика и тактика клиничко-рентгенологического обследования молочных желез в условиях диспансерного наблюдения / И.И. Лабцкий // Маммология. — 1996 — № 2. — С. 45—49.

90. Летьягин, В.П. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни / В.П. Летьягин, И.В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. - №1-2. — С. 45—46.

91. Летьягин, В.П. Мастопатия / В.П. Летьягин // Рус. мед. журнал. — 2000. — № 11. — С. 468—472.

92. Ли, К. Молочная железа от А до Я / Пер. с англ. Л.Л. Берштейна; под общ. ред. В.Ф. Семиглазова. — СПб.: «Норинт», 2000. — 80 с.: (Советы врача).

93. Линденбратен, Л.Д. Успехи и тенденции развития лучевой маммологии / Л.Д. Линденбратен // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1994. — № 4. — С. 68—71.

94. Литвина, И. И. Основы правильного питания / И.И. Литвина. — СПб.: Комплект, 1994. — 340 с.

95. Макаренко, Н.П. Мастопатия / Н.П. Макаренко // Рус. мед. журнал. — 1999. — № 10. — С. 451—454.

96. Малевич, К.И. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях / К.И. Малевич, П.С. Русакевич. — Минск: Выш. шк., 1994. — 368 с.

97. Маммология: национальное руководство / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. — изд. 2-е, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 328 с.

98. Манушарова, Р.А. Лечение диффузной фиброзно-кистозной мастопатии / Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова // Медицинский совет. — 2009. — №2 — С.18—22.

99. Масленникова, М.Н. Эффективность комплексного лечения больных с доброкачественными дисплазиями молочных желез и миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / М.Н. Масленникова; каф. акушерства и гине-

кологии с курсом перинатологии Российского Университета Дружбы Народов — М., 2010. — 21 с.

100. Матыцина, Л.А. Гестоден — стандарт безопасности среди прогестинов комбинированных оральных контрацептивов. Обзор литературы / Л.А. Матыцина // Акуш. и гин. — 2005. — № 4. — С. 79—82.

101. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2006. — 1206 с.

102. Медицина молочной железы: на стыке специальностей. Пост-релиз и материалы научной программы II Междисциплинарного форума (Москва, февраль 2012). — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2012. — 24 с.

103. Международная Гистологическая классификация опухолей человека. Опухоли молочной железы. — Lion, 2003. — С. 328—360.

104. Михель, М.А. Особенности патологии молочных желез у подростков / М.А. Михель, С.И. Зудикова // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России: сб. науч. тр. V Всеросс. науч.-практ. конф. — СПб., 2003. — С. 214 — 216.

105. Мусина, Е.В. Лечебное действие дезогестрела при масталгии у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез / Е.В. Мусина, И.Ю. Коган, М.А. Тарасова // Проблемы репродукции. — 2013. — №2. — С. 42—46.

106. Мустафин, Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы / Ч.К. Мустафин // Лечащий врач. — 2009. — № 11. — С. 7—11.

107. Мустафин, Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы / Ч.К. Мустафин // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2010. — № 6 (12). — С.4—11.

108. Мустафин, Ч.К. Применение витаминов-антиоксидантов при мастопатии / Ч.К. Мустафин // Гинекология. — 2011. — Т.13., №4. — С.70—72.

109. Неумывакин, И. П. Чайный гриб — природный целитель. Мифы и реальность. СПб.: ДИЛЯ, 2007. — 160 с.

110. Овсянникова, Т. В. Дисгормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога. Доброкачественные заболевания молочных желез / Т.В. Овсянникова. — М., 2006. — 22 с.

111. Овсянникова, Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез, сочетающейся с гинекологическими заболеваниями / Т.В. Овсянникова // Рус. мед. журнал. — 2009. — Т.17, №18. — С. 1—4.

112. Огнерубов, И.А. Мастопатия: возможности консервативной терапии / И.А. Огнерубов. — Воронеж, 2001. — 136 с.

113. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003—2012) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. — 373 с.

114. Пасман, Н.М. Дроспиренон — гестаген XXI века с антиминералокортикоидной активностью / Н.М. Пасман // Гинекология. — 2004. — №2. — С.92—96.

115. Перминова, С.В. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / С.В. Перминова [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — № 1. — С. 70—77.

116. Пономарева, Н.А. Оценка состояния гормонального фона при доброкачественных заболеваниях молочных желез / Н.А. Пономарева [и др.] // Маммология. — 1996. — №3. — С.49—50.

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

118. Прилепская, В.Н. Диеногест (фармакологические клинические и лечебные аспекты) / В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова. — М., 2005. — 64 с.

119. Прилепская, В.Н. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии / В.Н. Прилепская, А.В. Ледина // Лечащий врач. — 2012. — № 11. — С. 31—34.

120. Путырский, Л.А. Основные направления организации работы маммологической помощи в республике Беларусь. ГУ «НИИ ОМР им.

Н.Н.Александрова», БГМУ, Минск. (Радиология в медицинской диагностике [современные технологии] / Л.А. Путырский, Ю.Л. Путырский. — 2003: 21—26).

121. Радзинский, В.Е. Лекарственные растения и биологические активные добавки в акушерстве и гинекологии / В.Е. Радзинский, Е.Т. Михайленко, К.А. Захаров; под ред. В.Е. Радзинского. — 4-е изд., перераб. и доп. — Элиста: Джангар, 1998. — 288 с.

122. Радзинский, В.Е. Мастопатия: Учебно-методическое пособие. Для студентов и клинических ординаторов/ В.Е. Радзинский [и др.]. — М.: Изд-во РУДН, 2001. — 24 с.

123. Радзинский, В.Е. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии грудных желез: реалии и перспективы / В.Е. Радзинский, И.М. Ордианц // Здоровье женщины. — 2011. — № 1 (57). — С. 71—75.

124. Раммер, Е. Энзимотерапия в лечении мастопатии, рандомизированный двойной слепой клинический опыт / Е. Раммер // Маммология. — 1997. — №3. — С.13—17.

125. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / под ред. А.С. Павлова. — М.: Медицина, 1993. — 224 с.

126. Решетникова, А. В. Лечение растениями / А. В. Решетникова, Е. И. Семчинская. — Киев: Феникс, 1993. — 36 с.

127. Рожкова, Н.И. Последние достижения в инвазивной диагностике и лечении заболеваний молочной железы / Н.И. Рожкова, С.П. Прокопенко, Е.В. Меских // Клиническая маммология; под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. — Тематический сборник. — М. — Вып.1. — 2005. — С. 152-155.

128. Рожкова, Н.И. Основные направления патогенетической терапии мастопатий / Н.И. Рожкова, В.П. Сметник, Е.В. Меских // Лечащий врач. — 2011. — №3. — С. 33—37.

129. Рожкова, Н.И. Возможности соноэластографии в уточняющей диагностике злокачественных заболеваний молочной железы / Н.И. Рожкова [и др.] // Вестн. Рос. Научн. Центра рентгенорадиологии. — 2011. — №11(1-2). — С. 19—25.

130. Рожкова, Н.И. Интервенционная радиология в клинической маммологии / Н.И. Рожкова. — М.: Стром, 2006. — 106 с.
131. Рожкова, Н.И. Маммологическая служба Российской Федерации / Н.И. Рожкова // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 2002. — № 5. — С. 56—61.
132. Рожкова, Н.И. Мастодион: возможности применения при различных формах мастопатии / Н.И. Рожкова, Е.В. Меских // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2008. — №4. — С. 46—47.
133. Рожкова, Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочных желез / Н.И. Рожкова. — М., 1993. — 224 с.
134. Рожкова, Н.И. Современные технологии скрининга рака молочной железы / Н.И. Рожкова, В.К. Боженко // Вопр. онкологии. — 2009. — Т. 55, № 4. — С. 495—500.
135. Розин, Д.Л. Пневмомаммография в диагностике заболеваний молочной железы / Д.Л. Розин // Вопр. онкологии. — 1975. — Т. 21, № 2. — С. 612.
136. Руднева, Т.В. К вопросу о лечении больных с фиброзно-кистозной мастопатией / Т.В. Руднева, В.А. Синицин, С.В. Руднев // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2009. — № 1. — С. 69—70.
137. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 763—793.
138. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 464 с.
139. Савельева, И.С. Молочные железы и гормональная контрацепция / И.С. Савельева // Гинекология. — 1999. — Т.1, №2. — С. 14—16.
140. Самойлова, Т.Е. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии / Т.Е. Самойлова // Акуш. и гин. — 1988. — №2. — С. 3—6.
141. Свирина, Ж.А. Влияние верошпирона на процессы маммогенеза в норме, в условиях гиперэстрогении и при кистозной мастопатии: автореф. дис. канд. мед. наук / Ж.А. Свирина. — Рязань, 2002. — 24с.

142. Семиглазов, В. Ф. Опухоли молочной железы — ранняя диагностика / В.Ф. Семиглазов // Мир медицины. — 1997. — № 7. — С. 30—33.

143. Семиглазов, В.В. Клинико-морфологические особенности и методы лечения неинвазивного рака молочной железы / В.В. Семиглазов, В.Ф. Семиглазов // Вопр. онкологии. — 2001. — Т. 47, №3. — С. 278—289.

144. Семиглазов, В.Ф. Ранняя диагностика опухолей молочной железы / В.Ф. Семиглазов. — Ташкент: Медицина, 1989. — С.83—89.

145. Семичковский, Л.А. Диагностика и дифференцированная фармакотерапия диффузных мастопатий / Л.А. Семичковский. — 2-е изд. испр. и доп. — Минск, 2011. — 84 с.

146. Семичковский, Л.А. Использование антиоксидантного комплекса витаминов С, Е, А и витаминов «VITUS-M» и «АОК+Селен» в комплексном лечении больных с дисгормональной гиперплазией молочной железы / Л.А. Семичковский, Л.А. Путырский // О роли биоантиоксидантов в лечении и профилактике различных патологических состояний: Сб. трудов науч. — практ. семинара. — Гомель, 1999. — С. 34—36.

147. Семичковский, Л.А. Первый опыт использования антиоксидантного комплекса витаминов С, Е, А в комплексном лечении больных с дисгормональной гиперплазией молочной железы / Л.А. Семичковский, Л.А. Путырский // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: Сб. науч. работ. — Минск: НИИ онкологии и мед. радиологии МЗ РБ, 1996. — С. 111—117.

148. Сергеева, Н.И. Участие пролактина в формировании фиброзно - кистозной мастопатии. Пролактин и нормопрولاктинемическая галакторея / Н.И. Сергеева [и др.] // Акуш. и гин. — 2005. — № 2. С 13—15.

149. Серов, В.Н. Доброкачественные заболевания молочных желез. // Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, Т.Т. Тагиева. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 380 с.

150. Серова, О.Ф. Факторы риска развития фиброзно-кистозной мастопатии в репродуктивном возрасте и современные подходы к ее лечению / О.Ф.

Серова, Е.Г. Антонова // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* — 2003. — Т.2, №4 — С. 75—79.

151. Сидоренко, Л.Н. Мастопатия психосоматические аспекты / Л.Н. Сидоренко. — Л: Медицина, 1991. — 264 с.

152. Сидоренко, Л.Н. Мастопатия: монография / Л. Н. Сидоренко. - Изд. 3-е, перераб. и доп. — СПб.: Гиппократ, 2007. — 432 с.

153. Сидорова, И.С. Состояние молочных желез у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия в постменопаузе / И. С. Сидорова [и др.] // *Акуш. и гин.* — 2000. — №1. — С. 53—56.

154. Силенко, С.Г. Гинекологическое здоровье женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез в пременопаузе: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / С. Г. Силенко; [Рос. ун-т дружбы народов]. — М., 2004. — 27 с.

155. Синчихин, С.П. Антиоксидантная витаминотерапия при фиброзно-кистозной мастопатии у гинекологических больных / С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев // *Гинекология* — 2008. — Том. 10, №1. — С.33—36.

156. Системная энзимотерапия в гинекологии: Сборник науч. тр. / под ред. М.А. Репиной. — СПб.: Человек, 2002. — 112 с.

157. Сметник, В.П. Половые гормоны и молочная железа / В.П. Сметник // *Гинекология*. — 2000. — №2 (5). — С.13—16.

158. Сметник, В.П. Патофизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы / В.П. Сметник, В.Н. Коновалова, Н.Ю. Леонова // *Пробл. репродукции*. — 2009. — №1. — С. 93—99.

159. Солнцева, И.А. Новые подходы к эхографии молочной железы при диффузной мастопатии // *Лучевая диагностика на рубеже столетий: Сб. статей, посвященный 80-летию кафедры рентгенологии СПб МАПО* / И.А., Солнцева, Т.Н. Трофимова. — СПб., 1999. — С. 199 — 201.

160. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (настольная книга детского гинеколога) / под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. — М.: Триада-Х, 2004. — 136 с.

161. Стариков, В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия / В.И. Стариков // Межд. мед. журн. — 2002. — №1—2. — С. 144—148.
162. Стуруа, Н.Т. Эндокринные аспекты фиброзно-кистозной мастопатии: Автореф. дис. канд. мед. наук / Н.Т. Стуруа. — М., 1983. — 20 с.
163. Суконко, О.Г. Состояние и перспективы развития онкологии в Республике Беларусь / О.Г. Суконко // Онкол. журнал. — 2011. — Т.5, №4(20). — С. 5—18.
164. Сургери, С. Влияние диеты, не содержащей кофеина, на доброкачественные заболевания молочных желез / С. Сургери // Маммология. — 1982. — Т.41, №3. — С.263—267.
165. Суркова, Л.В. Молочная железа как орган-мишень для полипептидных и стероидных гормонов / Л.В. Суркова, Е.В. Уварова, И.П. Белоконь // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — № 3. — С. 45—51.
166. Тагиева, Т.Г. Мастопатия: негормональные методы лечения / Т.Г. Тагиева // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 228—230.
167. Тагиева, Т.Г. Связь гормона жировой ткани лептина с развитием пролиферативных процессов в узловых образованиях молочных желез / Т.Г. Тагиева, Н.Е. Кушлинский // Вестн. Российского университета дружбы народов. — 2008. — №5. — С.281—288.
168. Тарасова, М.А. Физиология лактации, фертильность и контрацепция после родов / М.А. Тарасова, К.А. Шаповалова // Гинекология. — 2011. — Т.4, №13. — С. 66—69.
169. Тарутинов, В.И. Опыт применения «Достинекса» в лечении дисгормональных дисплазий молочных желез у женщин с гиперпролактинемией / В.И. Тарутинов, П.П. Носа // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 1(21). — С. 81—83.
170. Татарчук, Т.Ф. Мастодиния на фоне хронического стресса у женщин репродуктивного возраста / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.Н. Турченко // Здоровье женщины. — 2009. — №10 (46). — С. 50—54.

171. Татарчук, Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Клиническая лекция / Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давыдова // Межд. эндокринолог. журнал. — 2007. — №3(9). — С. 66—70.

172. Тиканова, В.В. Дифференцированное лечение больных с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения: Автореф. дис...канд.мед. наук / В.В. Тиканова. — М., 2005. — 18 с.

173. Тихомиров, А. Л. Клостилбегит и индукция овуляции / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Акуш. и гин. — 2001. — №5. — С. 49—51.

174. Тихомиров, А.Л. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез, сопровождающихся масталгией / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Рус. мед. журнал. — 2000. — № 18. — С. 768—771.

175. Уварова, Е.В. Новые возможности применения препарата Мастодинон в практике детского гинеколога / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2005. — №2. — С. 21—24.

176. Урманчеева, А.Ф. Онкологические вопросы гормональной контрацепции и заместительной гормонотерапии / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2001. — №4. — С.83—89

177. Усов, В.Ю. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-Технетрилом в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы [Текст] / В.Ю. Усов [и др.]; Сибирский медицинский университет (Томск) // Медицинская визуализация: Ежеквартальный журнал. — 2002. — №2. — С. 86—93.

178. Филиппов, О.С. Патология молочной железы / О.С. Филиппов, Э.Л. Нейштадт, О.А. Воробьева. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.

179. Филиппов, О.С. Доброкачественные заболевания молочных желез / О.С. Филиппов. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 112 с.

180. Фисенко, Е.П. Ультразвуковая диагностика рака молочной железы с оценкой по шкале BI-RADS / Е.П. Фисенко, Л.А. Митина // Медицинская визуализация. — 2013. — №6. — С. 19—25.

181. Франк, Г.А. Морфологическая диагностика инвазивных форм рака молочной железы. Метод. реком. / Г.А. Франк, Н.Н. Волченко. — М., 1997. — 24 с.
182. Хамошина, М.Б. Болезни молочной железы в практике гинеколога и эндокринолога / М.Б. Хамошина, Е.Н. Андреева // Гинекология. — 2009. — № 6(50). — С. 46—52.
183. Харченко, В. П. Новые технологии в диагностике и консервативном лечении кист молочных желез / В.П. Харченко, Н.И. Рожкова, С.П. Прокопенко // Маммология. — 1999. — №4. — С. 55—58.
184. Харченко, В.П. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение, реабилитация: Практическое руководство / В.П. Харченко, Н.И. Рожкова. — М.: «Стром», 2000. — Вып. 3. — 166 с.
185. Цвелев, Ю.В. Диагностика и лечение дисгормональных гиперплазий молочных желез у больных миомой матки / Ю.В. Цвелев, А.Б. Ильин // Акуш. и гин. — 1999. — №2. — С. 30—34.
186. Чагунова, О.Л. Мастопатия: диагностика, лечение / О.Л. Чагунова // Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости. — 2005. — №2 — С. 57—61.
187. Чайка, В.К. Лечение больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез с позиции эндокринологической гинекологии / В.К. Чайка, М.Ю. Сергиенко, Л.В. Желтоноженко // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 1. — С. 70—75.
188. Чайка, В.К. Молочная железа от 0 до 18 / В.К. Чайка, М.Ю. Сергиенко, С.А. Ласачко. — Донецк: Альматео, 2006. — 120 с.
189. Чечулина, О.В. Патогенетическая терапия мастопатий / О.В. Чечулина // Лечащий врач. — 2013. — №11. — С. 30—33.
190. Чистяков, С.С. Онкологические аспекты заболеваний молочных желез / С.С. Чистяков, З.Р. Габуня, О.И. Гребенникова // Маммолог. — 2005. — № 2. — С. 5—7.
191. Чумаченко, П.А. Молочная железа и эндокринный гомеостаз / П.А. Чумаченко, О.К. Хмельницкий, И.П. Шлыков. — Воронеж. — 1987. — 128 с.

192. Шелепова, В.М. Опухолевые маркеры в современной клинической практике / В.М. Шелепова [и др.] // Вестн. Московского Онкологического Общества. — 2007. — №1. — С. 56—59.
193. Шиков, А.Н. Растительные масла и растительные экстракты: Технология, стандартизация, свойства / А.Н. Шиков, В.Г. Макаров, В.Е. Рыженков. — М.: ИД «Русский врач», 2004. — 264 с.
194. Эндокринология: национальное руководство / под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008. — 870 с.
195. American College of Radiology. ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Website. www.acr.org.
196. Athanasiou, A. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging in preliminary results / A. Athanasiou [et al.] // Radiology. — 2010. — Vol. 256. — P.297—303.
197. Bai, M. Virtual touch tissue quantification using acoustic radiation force impulse technology: initial clinical experience with solid breast masses / M. Bai [et al.] // J. Ultrasound. Med. — 2012. — Vol. 31. — P.289—294.
198. Barr, R.G. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial / R.G. Barr [et al.] // J. Ultrasound. Med. — 2012. — Vol. 31. — P.281—287.
199. Barr, R.G. Initial results of breast real-time elasticity imaging to characterize lesions [abstr.] // Radiological society of North. America scientific assembly and annual meeting program. — Oak Brook, IL: RSNA, 2006. — P. 644.
200. Barr, R.G. Shear wave imaging of the breast: still on the learning curve / R.G. Barr. — J. Ultrasound Med. — 2012. — Vol. 31. — P.347—350.
201. Barr, R.G. The utility of the “bull’s-eye” artifact on breast elasticity imaging in reducing breast lesion biopsy rate / R.G. Barr, A.E. Lackey // Ultrasound Q. — 2011. — Vol. 27. — P.151—155.
202. Barret, T.A. Detection of breast cancer by microwave radiometre / T.A. Barret, P.C. Myers, N.L. Sadowsky // Radio Sci. — 1977. — Vol. 12, № 68. — P.167—171.

203. Bercoff, J. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping / J. Bercoff, M. Tanter, M. Fink // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control. — 2004. — Vol.51. — P.396—409.

204. Bloomers, J. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized double-blind controlled trial / J. Bloomers [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 187, №5. — P. 1389—1394.

205. Bradlow, H.L. Indole-3-carbinol. A novel approach to breast cancer prevention / H.L. Bradlow [et al] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1995. — Sept. 30; Vol.768. — P.180—200.

206. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). <http://www.acr.org>.

207. Brinton, L.A. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs / L.A. Brinton [et al.] // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19, № 9. — P. 2005—2013.

208. Brinton, L.A. Ovulation induction and cancer risk / L.A. Brinton [et al.] // Fertil. Steril. — 2005. — Vol. 83, № 2. — P.261—274.

209. Chen, E.J. Young's modulus measurements of soft tissues with application to elasticity imaging / E.J. Chen // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. — 1996. — Vol.43. — P.191—194.

210. Chiou, S.Y. Sonographic features of non palpable breast cancer: a study based on ultrasound-guided wire localized surgical biopsies / SY. Chiou [et al.] // Ultrasound Med. Biol. — 2006. — Vol.32. — P.1299—1306.

211. Chlebowsky, R.T. Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer / RT. Chlebowsky, GC. Anderson // J. Natl. Cancer Inst. — 2012. — Vol. 104. — P.517—527.

212. Clinton, S.K. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease / S.K. Clinton // Nutr. Rev. — 1998, Feb. — Vol. 56 (2 Pt 1). — P.35—51.

213. Colditz, G.A. Estrogen, Estrogen Plus Progestin Therapy, and Risk of Breast Cancer / GA. Colditz // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol.1. — P. 909—917.

214. de Villers, T.J. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T.J. de Villers [et al.] // *Climacteric*. — 2013. — Vol. 16. — P. 316—337.

215. Dupont, W.P. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease / W.P. Dupont, D.L. Page // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 312. — P. 146—451.

216. Endrikat, J.A. Canadian multicentre prospective study on effects of an oral contraceptive containing 3 mg drospirenone and 30 mg ethinyl oestradiol on somatic and psychological symptoms related to water retention and on body weight / J. Endrikat [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. — 2007. — Vol. 12(3). — P. 220—228.

217. Escobar, P.F. Long-term follow-up of isolated pathologic, thermographic, and physiologic abnormalities preceding breast cancer / P.F. Escobar, I. Keith, V. Reeves // *Int. J. Fertil. Womens Med.* — 2005. — Vol.50, №6. — P.278—280.

218. Evans, A. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses / A. Evans [et al.] // *Breast Cancer Res.* — 2010. — Vol.12 (6). — P.104.

219. Fentiman, I.S. The pathophysiology and therapy of benign breast disease. *Reproductive Medicine: molecular, cellular and genetic fundamentalis* / I.S. Fentiman; Ed. B. Fauser. Parthenon Publishing, 2003. — P. 487—494.

220. Fink, M. Multiwave imaging and super resolution. *Phys Today* / M. Fink, M. Tanter. — 2010. — Vol.63. — P.28—33.

221. Frey, H. Real time elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity / H. Frey // *Radiologe*. — 2003. — Vol.43. — P.850—855.

222. Ginat, D.T. US elastography of breast and prostate lesions / D.T. Ginat [et al.] // *Radiographics*. — 2009. — Vol.29. — P.2007—2016.

223. Giuseppetti, G.M. Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report / G.M. Giuseppetti [et al.] // *Radiol. Med.* — 2005. — Vol. 110(1–2). — P.69–76.
224. Goddi, A. Real-time tissue elastography for testicular lesion assessment / A. Goddi [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2012. — Vol.22(4). — P.721–730.
225. Goddi, A. Transrectal real time elastography of the prostate: normal patterns / A. Goddi // *J. Ultrasound.* — 2011. — Vol.14. — P.220–232.
226. Gong, C. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia / Gong C. [et al.] // *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141, №1. — P.43–47.
227. Hoyt, K. Real-time shear velocity imaging using sonoelastographic techniques / K. Hoyt, K.J. Parker, D.J. Rubens // *Ultrasound Med. Biol.* — 2007. — Vol.33. — P.1086–1097.
228. Hulley, S. Noncardiovascular Disease Outcomes During 6,8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) for the HERS Research Group / S. Hulley [et al.] // *JAMA.* — 2000. — Vol.288. — P.58–64.
229. Insana, M.F. Viscoelastic imaging of breast tumor microenvironment with ultrasound / M.F. Insana [et al.] // *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia.* — 2004. — Vol. 9(4). — P.393–404.
230. Itoh A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh [et al.] // *Radiology.* — 2006. — Vol.239. — P.341–350.
231. Krouskop, T.A. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue / T.A. Krouskop, D.R. Dougherty, F.S. Vinson // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 1987. — Vol.24(2). — P.1–8.
232. Kumm, T.R. Elastography for the characterization of breast lesions: initial clinical experience / T.R. Kumm, M.M. Szabunio // *Cancer Control.* — 2010. — Vol. 17(3). — P.156–161.
233. Lacquemant, M.A. Positive predictive value of the breast imaging reporting and data system / M.A. Lacquemant, D. Mitchell, A.B. Hollingsworth // *J. Am. Coll. Surg.* — 1999. — Vol.189. — P.34–40.

234. Landfeldt, E. Patient preferences for characteristics differentiating ovarian stimulation treatments / E. Landfeldt [et al.] // *Human Reprod.* — 2012. — Vol. 27, № 3. — P.760—770.
235. Liang S.-J. Klinikal and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40 / S.-J. Liang Hsu, C.-S. Tzug G.-H. Chem // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26, № 12. — P. 3443—3450.
236. Love, S.M. Fibrocystic disease of the breast: a non-disease / S.M. Love, R.S. Gelman, W. Silen // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307. — P.1010—1014.
237. Mansel, R.E. European randomized multi-center study of Gozerelin (Zoladex) in the management of mastalgia / R. Mansel [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol.191, №:6. — P.1942—1949.
238. Maria C. Bell. Placebo-controlled trial of indol-3-carbinol in the treatment of CIN / Bell C. Maria [et al. // *J. Gynecologic Oncology.* — 2000. — Vol.78. — P.123—129.
239. Meng, W. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions / W. Meng [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* — 2011. — Vol.37(9). — P.1436—1443.
240. Messinis, I. E. Ovulation induction: a mini review / I. E. Messinis // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, №10. — P. 2688—2697.
241. Murphy R. Homeopathic Medical Repertory / R. Murphy. — Hahnemann Academy of North America, 1993. — 224 p.
242. Nightingale, K. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging / K. Nightingale Bentley, R.G. Trahey // *Ultrason. Imaging.* — 2002. — Vol.24. — P.129—138.
243. Olawaiye, A. Mastalgia a review of management / A. Olawaiye [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 2005. — Vol.50, №12. — P.933—939.
244. Ophir, J. Elastography:a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir [et al.] // *Ultrason. Imaging.* — 1991. — Vol.13. — P.111—134.

245. Otto, C. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate / C. Otto [et al.] // *Endocrinology*. — 2008. — Aug; Vol.149 (8). — P. 3952-3959.

246. Rajesh, L. Fine needle aspiration cytology of lobular breast carcinoma. Comparison with other breast lesions / L. Rajesh, P. Dey, K. Joshi // *Acta cytol.* — 2003. — Mar. — Ahr. — Vol.47(2). — P.177—182.

247. Rizzatto, G. Characterization of breast lesions with real-time sonoelastography: results from the Italian multicenter clinical trial / G. Rizzatto [et al.]: Abstract-RSNA, 2006 (Chicago, USA).

248. Rossouw, J.E. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women / J.E. Rossouw [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol.288. — P.321—333.

249. Rozenbaum, H. Progestins and endometrial safety / H. Rozenbaum // *Drugs Today*. — 1996. — Vol. 32; Suppl. H. — P. 15—23.

250. Saarenmaa, I. The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultrasonography / I. Saarenmaa [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2001. — Vol. 67. — P.117—123.

251. Santen, R.J. Postmenopausal Hormone therapy. An Endocrine Society Scientific Statement / R.J. Santen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2010. — Vol. 95; suppl 1. — P.1—66.

252. Schindler, A.E. Classification and pharmacology of progestins / A.E. Schindler [et al.] // *Maturitas*. — 2003. — Vol.46 (1). — P. 7—16.

253. Seeger, H. Breast cancer risk during HRT: influence of estradiol metabolites on breast cancer and endothelial cell proliferation / H. Seeger [et al.] // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 49, № 3. — P. 235—240.

254. Shapiro, S. Does hormone therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies. Part 3. The women's Health Initiative: estrogen plus progestogen / S. Shapiro [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. — 2011. — Vol.37. — P.165—172.

255. Sharma, A.C. Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo breast masses / A.C. Sharma [et al.] // *Ultrasonics symposium*. — IEEE, 2004. — Vol.1. — P.728—731.
256. Sharoni, Y. The role of lycopene and its derivatives in the regulation of transcription systems: implications for cancer prevention / Y. Sharoni [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 96(5). — P.1173—1181.
257. Shiina, T. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method / T. Shiina. — *J. Med. Ultrason.* — 2002. — Vol.29. — P.119—128.
258. Silverman, J.F. The triage role of fine needle aspiration biopsy of palpable breast masses: Diagnostic accuracy and cost effectiveness / J.F. Silverman [et al.] // *Acta cytol.* — 1987. — Vol. 31. — P.731—736.
259. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins / R. Sitruk-Ware // *Maturitas*. — 2008. — Vol. 61. — P. 193—200.
260. Tanner, J.M. Clinical longitudinal standarts for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty / J.M. Tanner, R.H. Whitehouse // *Arch. Dis. Child.* — 1976. — Vol. 51 (10). — P. 170—179.
261. Tanter, M. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging / M. Tanter [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* — 2008. — Vol.34. — P.1373—1386.
262. Tozaki, M. Pattern classification of shear wave elastography images for differential diagnosis between benign and malignant solid breast masses / M. Tozaki, E. Fukuma // *Acta Radiol.* December. — 2011. — Vol.52. — P.1069—1075.
263. Tozaki, M. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology / M. Tozaki, S. Isobe, E. Fukuma // *Eur. J. Radiol.* — 2011. — Vol.80(2). — P.182—187.
264. Tozaki, M. Ultrasonographic elastography of the breast using acoustic radiation force impulse technology: preliminary study / M. Tozaki [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* — 2011. — Vol. 29(6). — P.452—56.

265. Trichopoulos, D. Hormon replacement therapy and breast cancer: a qualitative review / D. Trichopoulos [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol.98. — P.498—508.

266. Ursin, G. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. / G. Ursin [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1998. — Vol. 50, №2. — P. 175—184.

267. Williams, C.L. Estrogens and progestins // *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics.* — 9th ed. / J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff et al. eds. / C.L. Williams, G.M. Stancel. — NY: McGraw-Hill, 1996. — P. 1411—1476.

268. Yahara, T. Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer / T. Yahara [et al.]. — 2003. — Vol. 33. — P.243—248.

269. Yerli, H. Qualitative and semiquantitative evaluations of solid breast lesions by sonoelastography / H. Yerli [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* — 2011. — Vol. 30. — P.179—186.

270. Zech, N. Индукция суперовуляции в программах вспомогательной репродукции / N. Zech, H. Zech // *Проблемы репродукции.* — 1998. — № 5. — С.59—65.

271. Zhi, H. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions / H. Zhi [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* — 2007. — Vol. 26. — P.807—815.

Учебное издание

Кириленко Виктор Петрович
Русакевич Петр Сергеевич
Поддубный Александр Александрович
Семичковский Леонид Анатольевич

**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ
ЖЕЛЕЗ В ПРАКТИКЕ
АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В.П. Кириленко

Подписано в печать 02. 10. 2014. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 18,88. Уч.- изд. л. 14,38. Тираж 100 экз. Заказ 227.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.