

# Поєднана патологія матки і грудних залоз у жінок перименопаузального віку

О.Ю. Круг

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

До найбільш поширених патологічних процесів у гінекологічній практиці у жінок у перименопаузальний період належить поєднана патологія матки і грудних залоз. Незважаючи на тривалу історію вивчення, ця проблема залишається у центрі уваги вітчизняних і закордонних дослідників через високий ризик злоякісного переродження. Особливої уваги заслуговують питання якісної своєчасної діагностики і розроблення тактики ведення хворих із поєднаною патологією у перименопаузі, оскільки саме у цей період життя жінки у клініцистів виникають найбільші труднощі під час вибору реального лікувального впливу.

**Ключові слова:** перименопаузальний період, міома матки, дисгормональні захворювання грудних залоз, мастопатія, естрогени, гестагени, фітотерапія, менопаузальна гормоно-терапія.

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

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

За літературними даними, існує велика кількість визначень як фізіологічного, так і патологічного перебігу клімактерію. Поняття «клімакс», «клімактеричний період» у минулому широко використовували і загалом визначали як перехідний вік жінки [5]. Нині, за результатами 10-річних когортних досліджень клініко-гормональних етапів старіння репродуктивної системи STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) виділяють 4 періоди клімактерію: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза [10]. Оскільки менструація є яскравим зовнішнім клінічним відображенням стану репродуктивної функції, а менопауза характеризує її відсутність, вочевидь, зручними у практичному використанні слід вважати терміни «перименопаузальний» (від 45 років до настання менопаузи) і «пе-

рименопаузальний» (менопаузальний перехід та 12 міс після останньої самостійної менструації) періоди, а патологічний перебіг перименопаузи – синонімом КС.

Якщо фізіологічний перебіг перименопаузального періоду генетично запрограмований і означає припинення репродуктивної функції з віковими змінами в усіх органах і системах жіночого організму, то патологічний його перебіг може бути зумовлений різними причинами, серед яких виділяють:

- соціально-економічні, побутові, сімейні труднощі;
- нейропсихічні стресові ситуації;
- генітальну патологію;
- екстрагенітальні захворювання;
- обмінні порушення;
- поєднання декількох факторів [4, 6, 11].

Важливу роль у розвитку патологічного КС відіграють спадкові, стресові та фактори зовнішнього середовища [5, 6]. На вік настання менопаузи впливають: паління, голодування, стрес, застосування комбінованих оральних контрацептивів і деяких лікарських препаратів. Так, у тих жінок, що палять, менопауза настає на 1–2 роки раніше, оскільки доведено пригнічувальну дію токсичних речовин тютюнового диму на фолікулярний апарат яєчників [9, 12]. Різке зниження маси тіла або важкі стресові ситуації, ендокринні і деякі соматичні захворювання, оперативні втручання та/або травми можуть призвести до більш раннього припинення менструації. З іншого боку, у жінок, які вживали естроген-гестагенні препарати з метою контрацепції, менопауза може настати значно пізніше [8, 9, 11, 13].

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

Вікові зміни, які проявляються патологічним станом певних органів і систем, а також існуючі екстрагенітальні захворювання супроводжуються так само поліморфною симптоматикою. Отже, оцінюючи причини КС, можна стверджувати, що це мультифакторне захворювання, у розвитку якого відіграють роль соматичні захворювання, спадкові фактори, стан навколишнього середовища, стресові та соціальні фактори [4]. Серед жінок перименопаузального віку КС діагностують у 20–14% випадків, причому частіше і з тяжчим перебігом – у мешканок великих міст (30–45%) порівняно з жінками сільської місцевості (20–25%). Це, вочевидь, пов'язано з більш високим темпом життя городянок, більшим стресовим навантаженням, а також несприятливими екологічними факторами [7].

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

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

Згідно із сучасними уявленнями, у жінок у перименопаузальний період відбуваються істотні зміни гомеостазу: знижується імунний захист, підвищуються неінфекційна захворюваність, частота аутоімунних хвороб, втрачається основа кісткової тканини і розвивається остеопороз, починаються дегенеративні зміни у серцево-судинній системі [4, 11, 12]. Усе це зумовлено зміною будови і функції гіпоталамуса. Старіння гіпоталамуса призводить до підвищення його порогу чутливості до естрогенів, внаслідок чого порушуються механізми негативного зворотного зв'язку і збільшується виділення гонадотропінів. Тому у перименопаузальний період процес загибелі ооцитів і агресії премордіальних фолікулів прискорюється. Через порушення механізму позитивного зворотного зв'язку не відбувається овуляторного викиду ЛГ і ФСГ, і, як наслідок, порушується процес овуляції. За відсутності жовтого тіла синтез менопаузального прогестерону різко знижується, і виникає прогестерондефіцитний стан – одна з причин клімактеричних розладів [6, 17].

На сьогодні у всьому світі відзначається невпинне зростання частоти захворювань жіночої сфери, які умовно можна поділити на дисгормональні, запальні і пухлинні. Серед дисгормональних захворювань у перименопаузальному віці часті поєднані патології. Дані різних досліджень свідчать про те, що внаслідок дефіциту прогестерону відбувається морфофункціональна перебудова і матки, і грудних залоз [4, 12, 15, 18]. Якщо у матці ці процеси супроводжуються гіперплазією ендометрія, то у грудних залозах – набряком і гіпертрофією внутрішньочасточкової сполучної тканини, а надмірна проліферація епітелію протока, яка призводить до їхньої обструкції, при збереженій секретії у альвеолах призводить до збільшення і розвитку кістозних порожнин [12, 18].

Іншим важливим патогенетичним ланцюгом, що впливає на розвиток доброякісної проліферації міометрія і залозистого епітелію грудних залоз, є зміна концентрації пролактину, який бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємодій, хоча його роль у розвитку доброякісної дифузної проліферації дотепер до кінця не вивчена [19]. З одного боку, підвищення вмісту пролактину у сироватці крові є маркером центральних гіпоталамо-гіпофізарних порушень у системі регуляції репродуктивної функції, але з іншого, його надлишок має прямий стимулювальний ефект на проліферативні процеси у периферійних органах-мішенях. Важливими є дані про те, що клітини міоми матки секретують пролактин [15, 17]. Донині немає єдиної моделі патогенетичної терапії, яка б дозволила надати рекомендації практикуючому лікарю щодо

вибору раціональних медикаментозних комплексів, а також адекватності тривалості терапії. Безсумнівно, лікування повинно бути комплексним, довготривалим, урахувати гормональні, метаболічні особливості пацієнтки, її вік і супутню патологію [20].

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

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

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

Високою також є частота внутрішнього ендометріозу у перименопаузальний період, яка, за даними авторів, дорівнює 11,3% [21, 27, 28]. Великий інтерес приділено поєднанню міоми матки з анедоміозом. Їхній одночасний розвиток спостерігається у 80–85% [29–31]. Серед кількості жінок, прооперованих із приводу міоми матки, поєднання її з анедоміозом виявлено у 46–85% [32], а поєднання внутрішнього ендометріозу і гіперпластичних процесів ендометрія спостерігалось у 16,2–25% обстежуваних [28]. За результатами скринінгового обстеження (УЗД, гістероскопія) пацієнток у період перименопаузи патологія ендо- і міометрія виявлена в 46,9% [31].

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

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

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

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

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

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

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

Доброякісна мастопатія характеризується порушенням диференціювання епітелію, його атипізмом, порушенням гістоструктури, але без інвазії базальної мембрани і з можливістю зворотного розвитку. Насамперед її виникнення пов'язане з порушенням балансу естрогенів. Дослідженнями стану грудних залоз у жінок з явищами гіпер- і гіпоестрогенії доведено значне переважання дифузних і вогнищевих змін при гіперестрогенії. За наявності гіпоестрогенних станів мастопатії кісти грудних залоз діагностують у 5% випадків, гіперплазії – у 7,5%, гіпоплазії – у 45% [19, 36].

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

Аналізуючи фактори ризику розвитку ДЗГЗ у жінок із гінекологічними захворюваннями, було встановлено, що до груп ризику щодо цієї патології насамперед належать жінки, у яких в анамнезі:

- раннє менархе,
- альгодисменорея,
- зниження частоти народжуваності,
- переривання першої вагітності,
- виконання понад трьох медичних абортів,
- відсутність післяпологової лактації або довготривале годування дитини груддю (більше року),
- наявність екстрагенітальних захворювань – хвороб органів травлення, кровообігу, ендокринної і кістково-м'язової систем, сполучної тканини, органів дихання і сечовидільної системи [38, 39].

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

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

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

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

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

Печінка виступає як регулятор різних процесів, пов'язаних з метаболізмом гормонів: синтезу холестерину, гормонозв'язувальних білків крові, механізму інактивації естрогенів (виведення з жовчу у формі ефірів із сірчаною і глюкуроною кислотами). У 50–70% жінок з мастопатією виявляють захворювання гепатобіліарної системи, травного тракту [16].

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

У щоденній гінекологічній практиці поєднана патологія матки і грудних залоз спостерігається доволі часто. Багатьма сучасними дослідженнями виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок патології грудних залоз із такими гінеколо-

гічними захворюваннями, як міома матки (85%), аденоміоз (67%), гіперплазія ендометрія (82%) [33, 39, 41]. Окремі дослідження свідчать про значне підвищення частоти цієї патології саме у жінок у перименопаузальний період [42].

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

Пацієнтки перименопаузального віку потребують комплексного обстеження лікарями низки спеціальностей. У деяких жінок багато захворювань виявляють уперше тільки у клімактеричний період і, поєднуючись із КС, вони зумовлюють більш тяжкий, тривалий, а іноді й атиповий перебіг захворювання. Гінекологічне обстеження включає: гінекологічний огляд, цитологічне дослідження на атипові клітини, кольпоскопію, дослідження виділень із піхви [10]. Хворі мають потребу у спеціальному обстеженні для уточнення гормональної активності яєчників, визначення рівня естрогенних впливів і виявлення зв'язку між появою патологічних симптомів і клімактеричних змін менструальної функції [10, 15].

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

У разі консервативного лікування поєднаних патологій статевих органів і грудних залоз у жінок перименопаузального віку, що ґрунтується на розумінні етіопатогенезу захворювання, в основі якого – гормональний дисбаланс, слід визначити стан гормонально активних та гормонально залежних органів. По-перше, треба обстежити статеві органи. Якщо виявлено патологію яєчників чи матки, то лікувальну програму спрямовують на корекцію генітального апарату. Лікування дисгормональних захворювань грудних залоз проводять з урахуванням співвідношення між естрогенами та прогестинами, адже при збільшенні кількості естрогенів переважають проліферативні процеси в епітеліальній залозистій тканині, які зумовлюють розвиток аденом і кіст, а домінування прогестинів стимулює розростання сполучної тканини, призводить до розвитку фіброзу.

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

На думку низки авторів, для попередження розвитку потенційних ускладнень періоду клімактерія і як основу для проведення коригувального лікування жінкам перимено-

паузального віку рекомендується раціональний гігієнічний режим, регулювання дієтичного режиму, включення у харчовий раціон овочів, фруктів і вітамінних препаратів для поповнення природного дефіциту вітамінів, показані бальнеологічні та фізичні методи [36, 40, 41].

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

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

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

Нині на особливу увагу заслуговують комплексні гомеопатичні препарати, що діють на естрогенні рецептори, чинять естроген-рецептормодулювальну і навіть онкопротекторну дію [36, 42]. Доцільність комплексного підходу до ведення контингенту з поєднаною патологією матки і грудних залоз підтверджена частотою рецидивів вузлових форм ДЗГЗ: за відсутності консервативного лікування їхнє число майже у 2 рази перевищувало цей показник у пацієнток, які отримували комплексне лікування.

Медикаментозна негормональна терапія включає як засоби, що не діють, так і діючі на естрогенні рецептори [16]. До медикаментозних засобів, що не діють на естрогенні рецептори, належать:

- модулятори функції центральної і вегетативної нервових систем (психолептики, психоаналептики, центральні симпатолітики, холінолітики, антигістамінні препарати, вітаміни групи В та ін.);
- засоби, що підвищують неспецифічну резистентність організму (вітаміни, мікроелементи, ензимні препарати, адаптогени з антиоксидантним ефектом).

Для відновлення метаболічних процесів в організмі рекомендовано також застосовувати препарати, що поліпшують функцію печінки, чинять жовчогінну дію [11, 16, 42].

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

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

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

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

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

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

На практиці використовують два класи прогестагенів: прогестерон і його похідні, а також синтетичні прогестагени (прогестини) – похідні 19-нортестостерону. Під час вибору гормональних препаратів для лікування поєднаної патології у жінок перименопаузального віку слід враховувати можливість появи небажаних побічних впливів. Також слід пам'ятати, що, крім очікуваної дії на ендометрій, прогеста-

гени можуть різнитися за своїми можливими несприятливими ефектами на метаболізм або за асоційованим ризиком розвитку раку грудної залози за умов поєднання з терапією естрогенами протягом тривалого часу. Абсолютними протипоказаннями до застосування естрогенів є:

- тяжкі захворювання печінки,
- ензимопатії,
- тромбоемболічні захворювання,
- порушення мозкового кровообігу,
- дані в анамнезі щодо раку матки,
- грудних залоз і раку екстрагенітальної локалізації [10, 40, 42].

Вітчизняними і закордонними дослідженнями було доведено значні переваги і високу ефективність трансдермального введення естрогенів під час лікування поєднаної патології матки і грудних залоз у перименопаузальний період [43, 44, 45]. При трансдермальному застосуванні відповідно до результатів отриманих гормонограм фіксують повільне зростання рівня естрогенів у крові жінок [45]. Це можна пояснити фармакодинамікою препарату: більша частина естрадіолу через шкіру потрапляє до системного кровообігу безпосередньо, деяка кількість затримується у підшкірно-жировій клітковині і вивільняється у системний кровотік поступово. Така властивість трансдермальних препаратів дозволяє без різких коливань коригувати рівень естрогенів. Оптимістичним є той факт, що у разі зовнішнього застосування естрадіол не піддається дії «першого проходження», що забезпечує більш високу його концентрацію у плазмі крові порівняно з пероральними формами [44]. Аналізуючи біохімічні показники, насамперед коагулограми, до та під час лікування, можна зробити висновок, що трансдермальний шлях введення естрадіолу має менший вплив на гемостаз, тобто шлях надходження гормону через шкіру безпечніший, ніж пероральний. При трансдермальному використанні естрогенів тривалістю 12 міс, за результатами УЗД, не було виявлено впливу на збільшення діаметра ендометрія та змін в ехографічній картині грудних залоз [45].

Незважаючи на успіхи у розробленні терапевтичних програм для лікування поєднаної патології матки і грудних залоз у жінок у період перименопаузи, існує ще багато запитань щодо застосування МГТ, шляхів введення гормонів, термінів їхнього використання та ін. Це вимагає проведення коректних наукових досліджень стосовно розроблення алгоритму діагностики і обов'язкової корекції гормональних і дисбіотичних процесів в організмі з об'єктивним оцінюванням як тяжкості клімактеричних розладів, так і лікувальних рекомендацій з урахуванням оцінки співвідношення «ризик–користь» для покращення якості життя жінок у цей період.

## Сочетанная патология матки и грудных желез у женщин перименопаузального возраста О.Ю. Круг

К числу наиболее распространённых патологических процессов в гинекологической практике у женщин перименопаузального периода относятся сочетанная патология матки и грудных желез. Несмотря на длительную историю изучения, эта проблема продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей из-за высокого риска злокачественного перерождения. Особого внимания заслуживают вопросы своевременной качественной диагностики и разработки тактики ведения больных с сочетанной патологией в перименопаузе, поскольку именно в этот период жизни женщины у клиницистов возникают наибольшие трудности при выборе реального лечебного воздействия.

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

## Combined pathology of the uterus and breasts in women of perimenopausal age O.Yu. Krug

Among the most common pathological processes in gynecological practice in women of the perimenopausal period are the combined pathology of the uterus and mammary glands. Despite the long history of the study, this problem continues to be the focus of attention of domestic and foreign researchers because of the high risk of malignant degeneration. Particular attention deserves attention to timely quality diagnostics and the development of tactics for the management of patients with combined pathology in perimenopause, since it is during this period of life that women clinicians have the greatest difficulty in choosing the real therapeutic effect.

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

Круг Ольга Юрьевна – Кафедра онкологии Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1; тел.: (0352) 52-44-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Hammad AE. Women and health security. *Wld Hlth Statist. Quart.* 2016;49(2):74-7.
- Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development; 2017. 88 p.
- Розподіл постійного населення України за статтю та віком (на 1 січня 2017 року). Статистичний збірник. Державна служба статистики України. – К.: ТОВ Видавництво Август Трейд, 2017. – 345 с.
- Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Исламова АО. Менопауза: новый взгляд на старую проблему. *Репродуктивная эндокринология.* 2013;1(9):7-12.
- Радзинский ВЕ [редактор]. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2011. – 727 с.
- Вольф М. фон, Петра Шлуте. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / пер. с нем. под общ. ред. проф. Е.Н. Андреевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.
- Lole di Francisc Menopause State of the art. 2011. 540 p.
- De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013;16:316-37.
- Gold EB, Crawford SL, Avis NE et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178:70-83.
- Тобі де Вільєрс, Татарчук ТФ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *Здоровье женщины.* 2016;4(110):17-27.
- Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Манухин ИБ, Радзинский ВЕ [редакторы]. Гинекология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
- Кирилюк МЛ. Менопауза: сучасні уявлення про безпеку та ефективність лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2014;2(47):63-75.
- Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception.* 2017;76(6):418-24.
- Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MFR et al. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(3):746-54.
- Радзинский ВЕ [редактор]. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: StatusPraesens, 2017. – 345 с.
- Запорожан ВМ [відп. редактор] та ін. *Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник.* – К.: ВСВ Медицина, 2013. – 1032 с.
- Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА, Карданова ВВ. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. *Репродуктивная эндокринология.* 2017;4(36):86-9.
- Подзолкова НМ, Фадеев ИЕ, Полетова ТН, Сумятина ЛВ. Заболевания молочных желез в гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 80 с.
- Филиппов ОС. Доброкачественные заболевания молочных желез. – М.: МЕДПресс-информ, 2008. – 112 с.
- Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2016;3(12):43-52.
- Сагиндыкова РР. Патогенетическое обоснование хирургического метода лечения гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального возраста [диссертация]. – М., 2015. – 114 с.
- Адамян ЛВ [редактор]. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных (проект). – М., 2015. – 100 с.
- Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. *Здоровье женщины.* 2013;7:51-7.
- Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;34(1):1-11.
- Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;78(1):7-15.
- Сенчук ЯА, Покровенко ОБ. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия. *Охрана материнства и детства.* 2015;1(21):64-7.
- Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом. *Здоровье женщины.* 2017;3(119):32-5.
- Czernobilsky B. Endometriosis. *Obstetrical and Gynecological Pathology.* H. Fox (ed.) New York: Churchill Living stone. 2015. P. 763-77.
- Прудніков ПМ. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування. *Здоровье женщины.* 2017;7(123):132-34.
- Поліщук ТП. Поєднання міоми матки та аденоміозу: тактика хірургічного лікування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика.* 2017;28(1):173-8.
- Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(4):113-7.
- Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-78.
- Yao JP, Hao YZ, Chang Q, Geng CY, Chen Y, Zhao WP, Song Y, Zhou X. Value of Ultrasonographic Features for Assessing Malignant Potential of Complex Cystic Breast Lesions *J Ultrasound Med.* 2017;36(4):699-704.
- Carauleanu A, Socolov R, Rugina V, Gabia O, Carauleanu DM, Lupascu IA, Socolov D. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(2):321-7.
- Мініна ОЮ. Сучасні ендоскопічні технології у діагностиці та лікуванні поєднаної патології матки у жінок старшого віку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика.* 2017;28(2):74-9.
- Черенков ВГ, Петров АБ, Тверезовский СА, Строженков ММ. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. *Российский онкологический журнал.* 2014;5:47-51.
- Парашук ЮС, Грищенко МГ, Парашук ВЮ, Сафонов РА. Оперативна гінекологія: навч. посібник. – Харків: ХНМУ, 2017. – 132 с.
- Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. *Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез.* – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
- Sturdee DW, Pines A. Update IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for medlife health. *Climacteric.* 2011;14:302-20.
- Громова АМ, Ляховська ТЮ, Добровольська ЛМ, Громова ОЛ, Бакланова ОЛ. Рання діагностика та профілактика доброякісних захворювань молочної залози в практиці акушера-гінеколога. *Світ медицини та біології.* 2012;3:76-80.
- Жабченко ІА. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: самостійне захворювання чи віддзеркалення негараздів жіночого організму? [Інтернет] Слово о здоровье. 2018; 15 (червень). Доступно: <http://ozdorovie.com.ua/fibroznokisto-zahvoroba-molochnih-zaloz-samostiynnezahvoryuvannya-chi-viddzerkalennya-negarazdiv-zhinochogo-organizmu/>
- Масленникова МН. Эффективность комплексного лечения больных с доброкачественными дисплазиями молочных желез и миомой матки [авторреферат диссертации]. – М., 2010. – 96 с.
- Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedox ifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric.* 2013;16:618-28.
- Simon JA. What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead? *Menopause.* 2014;21:769-83.
- Герасимова ТВ. Позитивні ефекти трансдермальної менопаузальної гормонотерапії. Тези до Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенко В.І.), 20-21 вересня 2018 року, м. Київ // МОЗ України. – 2018. – С. 13-14.

Статья поступила в редакцию 21.11.2018