

МОЛОЧНА ЗАЛОЗА – ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

Рак молочної залози – одна з найважливіших проблем сучасної онкології. Це зумовлено тим, що в усьому світі щорічно реєструється близько 1 мільйона нових випадків раку молочної залози (РМЗ) і до 2010 року вчені прогнозують зростання захворюваності до 1,45 млн. осіб.

У США зафіксовано, що протягом життя одного покоління на РМЗ занеджує 1 з 8 жінок, у Канаді – 1 з 10 [1]. У Росії ймовірність занеджати на РМЗ протягом життя для новонародженої дівчинки становить 3,5%, а смерті від цієї патології – 1,8% [3]. В Україні в 2003 році виявлено 15653 випадків РМЗ, захворюваність склала 60,9 на 1 млн. жінок, причому світовий показник становить 38,2. Смертність склала 30,6 на 100 тис. жінок, при світовому показнику – 17,7. У 2004 році захворюваність склала 59,5 на 100 тис. жінок.

Наведені цифри означають, що кожні 35-37 хвилин у нашій країні виявляється новий випадок РМЗ і щогодини від даного захворювання вмирає одна жінка [2]. Не прожили 1-го року із числа вперше захворілих у 2003 році 13% (Національний канцер-реєстр України 2005 р.). Темпи збільшення захворюваності на РМЗ у м. Києві такі: 1985-2004 рр. +50,3%, 1994-2004 рр. +15,3%, 2003-2004 рр. + 6,3%.

Як свідчать статистичні дані, 75-80% жінок репродуктивного віку страждають на різні захворювання молочної залози. Це прояви тих або інших варіантів фіброзно-кістозної хвороби (ФКХ), більше відомої як "фіброзно-кістозна мастопатія". За визначенням ВООЗ (1984), ФКХ є "комплексом процесів, що характеризуються широким спектром проліферативних і регресивних змін у тканині молочних залоз із формуванням ненормальних співвідношень епітеліального й сполучнотканинного компонентів та утворенням у молочної залозі змін фіброзного, кістозного й проліферативного характеру, які часто, але не обов'язково, співіснують".

Доброякісні захворювання молочних залоз діагностуються в кожній 4-ї жінки віком до 30 років. У пацієнтів старше 40 років різні патологічні стани молочних залоз виявляються вже в 60% випадків. Структура захворюваності при цьому така:

- дифузна форма ФКХ – 50%;
- вузлова форма – 20%;
- фіброаденоми – 18%;
- РМЗ – 2%.

Згідно з сучасними даними, не виявлено жодного специфічного фактора ризику розвитку мастопатії й РМЗ, оскільки вони є мультифакторними захворюваннями, які пов'язані як з генетичними передумовами, так і з впливом навколишнього середовища.

Основні фактори ризику розвитку захворювань МЗ:

- спадковий;
- гормональний;
- фактори репродуктивного анамнезу;
- лактація;
- віковий фактор;

- органний;
- травматичний фактор;
- мастит;
- дієтичні фактори;
- психоневрогенний;
- паління.

Спадковий фактор пов'язаний з можливістю розвитку РМЗ у близьких родичів – I й II лінії спорідненості. Виділено дефектні гени, пов'язані з певною хромосомною патологією: BrCa-I типу перебуває на 17 хромосомі, BrCa-II – на 13 хромосомі.

Спадкові форми РМЗ характеризуються:

- відносно раннім віком розвитку або молодше 45 років;
- наявністю РМЗ у декількох поколінь родичів;
- часте двостороннє ураження МЗ;
- можливість розвитку пухлин інших локалізацій – яєчники, ендометрій, товста кишка.

Сучасні дані про вплив гормональних факторів, вагітності й лактації на молочну залозу

Гормональні впливи на молочну залозу відбуваються протягом усього життя жінки (рис. 1). Щитоподібна залоза та її гормони безпосередньо беруть участь у морфогенезі й функціональному диференціюванні МЗ. Зміна секреції тиреоїдних гормонів може сприяти прогресуванню порушень органогенезу гормонально-залежних тканин, модулює дію естрогенів на клітинному рівні й сприяє формуванню гіперпластичних процесів.

Гормони гіпофіза (ФСГ, ЛГ, пролактин, гормон росту) і яєчників (естрогени, прогестерон, андрогени та інгібін) в основному стимулюють проліферативні процеси в молочної залозі (табл. 1).

Вважають, що в молочної залозі відбувається саморегуляція її розвитку за допомогою ауто- і паракринних ефектів. У ній встановлений також локальний синтез факторів росту й деяких гормонів (естрогенів, андрогенів, пролактину). Повного розвитку молочна залоза досягає після перших пологів доношеною вагітністю. Згідно з даними американських дослідників J. Russo et al. Russo [12, 13, 14], існує морфологічна еволюція в процесі росту й розвитку молочної залози (рис. 2).

Дольки I типу. Найменш диференційовані дольки ("незаймані дольки") – представляють незрілі жіночі груди до віку менархе, містять від 6 до 11 проток.

Дольки II типу. Походять із дольок I типу – більш комплексна морфологічна картина, кількість проток – 4.

Дольки III типу. Походять із дольок II типу (містять 80 проток) – перебувають під впливом гормональної стимуляції під час вагітності.

Дольки IV типу. Цей тип дольок представлений тільки при лактації – максимальне диференціювання й розвиток жіночої МЗ (близько 120 проток).

Після закінчення лактації дольки IV типу регресують у дольки III типу. Таким чином, своєчасна вагітність сприяє справжній диференціації дольок, чого ніколи не відбувається у жінок, що не народжували.



РОЩІНА
Галина Федорівна, кандидат мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №1 НМАПО ім. П.Л.Шуплика



У жінок, що не народжували, в основному представлені недиференційовані структури — дольки I й II типів, рідко — III типу. У жінок, що народжували, молочні залози в основному представлені диференційованими дольками III типу й становлять 70-90% від їхньої загальної кількості. Після 40 років їх кількість знижується.

Russo J., Russo I. [12, 13] показали, що в протоках долек I типу можуть спостерігатися пренеопластичні зміни, подібні до атипової гіперплазії, які можуть прогресувати у рак протоки й інвазивний рак молочної залози (рис. 2). Встановлено, що в дольках II типу може розвиватися долькова атипова гіперплазія й рак дольки. У дольках III типу можуть виникати секреторні аденоми, фіброаденоми, склерозуючі аденози й апокринові кисти. Аналіз клітинної кінетики долек різних типів показав, що жінки, які народжували, менше піддані раку молочної залози. При застосуванні міченої ДНК показано, що дольки I й II типів мають більшу кількість мітозів і ростуть швидше, ніж дольки III типу [12, 13].

Після менопаузи інволюційні процеси в молочній залозі відбуваються як у жінок, що народжували, так і у тих, що не народжували. Це проявляється збільшенням кількості долек I й II типів. Наприкінці п'ятого десятиріччя життя в молочній залозі тих, що народжували й не народжували, представлені в основному дольки I типу. Здавалося б, молочні залози тих і інших мають ідентичну структуру. Однак молочні залози тих, що народжували несуть на собі відбиток попередніх фенологічних подій (насамперед, виношування вагітності й лактації), які знижують ризик виникнення пухлин [13].

Дані епідеміологічних досліджень показують, що в жінок, що не народжували, вища частота раку молочної залози, ніж у тих, що народжували. Той факт, що рак протоки виникає в дольках I типу, дозволив виявити біологічні розбіжності в схильності до раку долек I типу у тих, що народжували й не народжували [12, 13]:

- Ч-1 жінок, що не народжували, представлені активнопролиферуючою внутрішньодольковою стромою, мають низьку пропорцію клітин у фазі спокою клітинного циклу, не проходять через процес диференціювання, термінальні протоки Ч-1 є місцем акцепції канцерогенів;
- Ч-1 жінок, що народжували, містять гіалінізовану строму, пройшли процес диференціації, строма перебуває в стані регресії.

Таким чином, вагітність (гормони й фактори росту яєчників, плаценти, ембріона й плода), а також лактація довично залишають слід на біологічній характеристиці молочної залози [14].

Які механізми захисту від РМЗ у жінок, що народжували?

Встановлено, що людський хоріонічний гонадотропін (ЛХГ), що утворюється під час вагітності, впливає на тканину молочної залози. Він може чинити прямий інгібуючий вплив на епітелій молочної залози, що проявляється пригніченням клітинної проліферації. Опосередкований паракринний вплив ЛХГ здійснюється за допомогою активації синтезу інгібіну тканиною молочної залози. Інгібін впливає на клітинну проліферацію через активацію гена, що контролює клітинний цикл або запрограмовану загибель клітин (апоптоз) і впливає на зупинку клітинного росту.

Вплив статевих гормонів на молочну залозу

Регуляція нормального росту й розвитку молочної залози відбувається під впливом комплексної взаємодії між різними гормонами [1, 6, 9].

У фолікуліновій фазі менструального циклу відбувається клітинна проліферація в кінцевій протокодольковій структурі. У цей час пропонуються три однаково можливих, що не виключають один одного, механізми проліферативної дії естрогенів на молочну залозу:

- пряма стимуляція клітинної проліферації за рахунок взаємодії естрадіолу (E2), пов'язаного з естрогенним рецептором ядерної ДНК;
- непрямий механізм — за рахунок індукції синтезу факторів росту, що діють на епітелій молочної залози аутокринно або паракринно;
- стимуляція клітинного росту за рахунок негативного зворотного зв'язку, відповідно до якого естрогени нівелюють ефекти пригнічуючих факторів росту;
- ауто-, пара- й ендокринні фактори стимулюють і/або гальмують ріст клітин;

Рис. 1. Ендокринна регуляція молочної залози

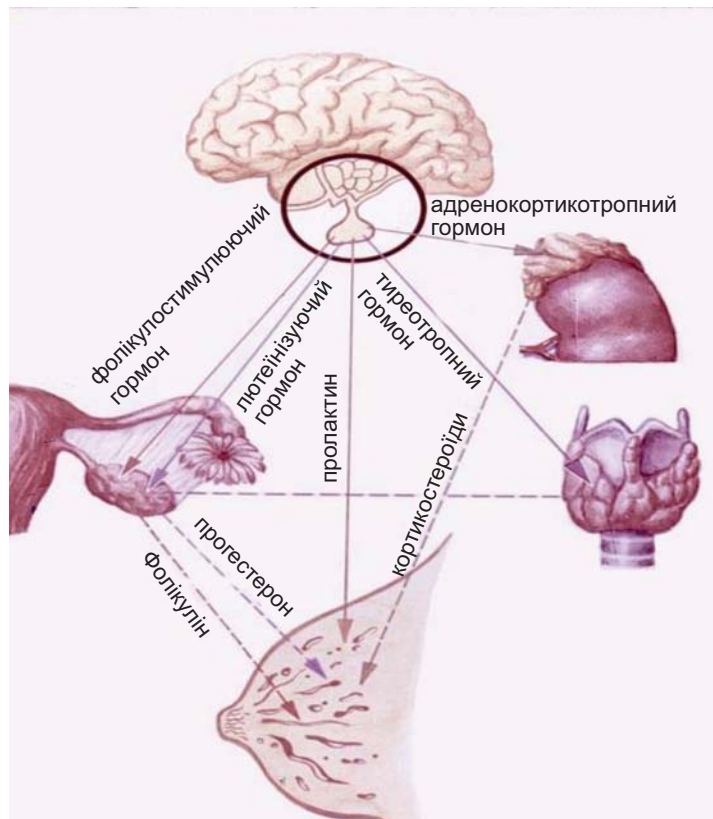


Табл. 1. Гормональний вплив на МЗ у віковому аспекті

| ЕВОЛЮЦІЯ |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Пубертат ● Ранній репродуктивний період |
| РЕПРОДУКЦІЯ |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Менструальний цикл (12-50 років) ● Вагітність (9 місяців) ● Лактація (6-18 місяців) |
| ІНВОЛЮЦІЯ |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Пізній репродуктивний період ● Пери- і постменопауза ● Геріатрія |

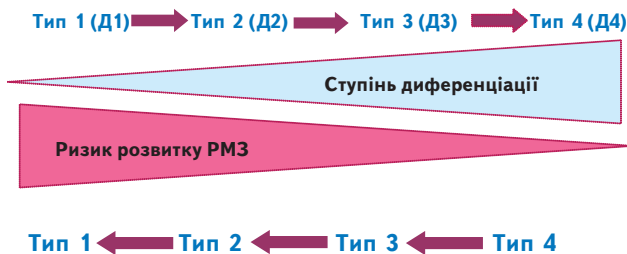
- існує також локальний синтез естрогенів у сполучній тканині молочної залози (концентрація естрогенів може бути у 2-20 разів вищою, ніж у плазмі крові).

Прогестерон відіграє основну роль у стимуляції дольково-альвеолярного розвитку й диференціації, при цьому відзначена пряма кореляція активності проліферації з рівнем прогестерону в крові. Порушення співвідношення між естрогенним і гестагенним компонентами викликає зміну співвідношення сполучнотканинного й залозистого компонентів і розвитку в них проліферативних процесів.

Залежно від дози й тривалості впливу прогестерон може потенційно видозмінювати відповідь як нормальних, так і ракових клітин молочної залози на різних рівнях:

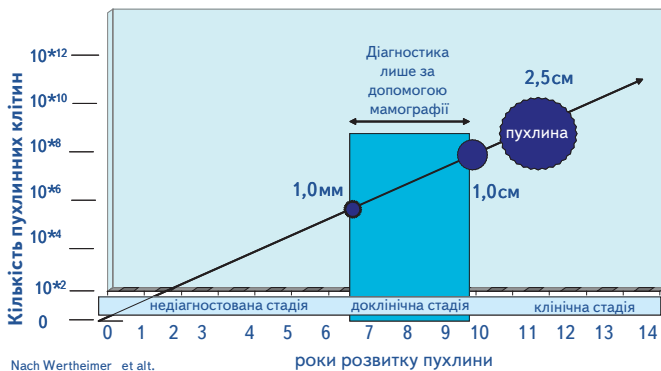
- стимуляція продукції 17 β -гідроксистероїддегідрогенази й естронсульфотрансферази, які швидко окисляють E2 і потім, зв'язуючи естрон (E1), перетворюють його в неактивний естрон сульфат;
- дозрівання й диференціація епітелію альвеол, що піддається подальшому клітинному розподілу;
- супресія естрогенних рецепторів в епітелії молочної залози;

Рис. 2. Диференціація часточок МЗ



Russo J. and Russo I., 1996

Рис. 3. Динаміка розвитку раку молочної залози



Nach Wertheimer et al.

- модуляція апоптозу клітин молочної залози за допомогою специфічного білка (p53) – супресора пухлини;
- модулювання мітогенних протоонкогенів, таких як С-мус і С- лос.

Наведені результати показують, що прогестерон підтримує циклічну проліферацію молочних залоз при нормальному менструальному циклі й протягом вагітності. Тому вважається загальноприйнятим, що прогестерон пригнічує проліферацію ендометрію, але стимулює проліферацію епітелію молочних залоз.

Украй важлива тривалість впливу прогестагену на молочну залозу. Результати клінічних спостережень свідчать, що тривале (але не циклічне) призначення прогестинів забезпечує їх пригнічуючий вплив на молочну залозу: комбіноване лікування сприяло зниженню кількості клітин з естрогенними й прогестероновими рецепторами.

Отримані низкою авторів [7, 14] дані дозволяють сформулювати концепцію єдності патогенетичних механізмів, що приводять до зміни в гормональнозалежних структурах репродуктивної системи (геніталіях і молочної залозі) при різних нейроендокринних порушеннях. Головна причина виникнення дисгормональних захворювань – порушення балансу естрогенів і прогестерону в організмі жінки, у результаті якого розвивається відносна (а пізніше й абсолютна) гіперестрогенія, що служить базою для формування різних гіперестрогенних захворювань в органах мішенях статевої системи й молочної залозі.

Група найбільш високого ризику розвитку доброякісних захворювань МЗ – це пацієнтки з гіперпластичними захворюваннями внутрішніх статевих органів – ендометріоз, міома матки, гіперплазія ендометрію або їх поєднання. Частота патології МЗ при даних гінекологічних захворюваннях надзвичайно висока – 68-92%. Міоми матки, ендометріоз, доброякісні пухлини й пухлиноподібні утворення яєчників, хронічне запалення матки та її додатків збільшують тяжкість наявних гіперпластичних процесів у МЗ і підвищують ризик розвитку раку МЗ [10, 11].

Яєчникова гіперандрогенія – основна гормональна характеристика синдрому склерополікістозних яєчників (СПКЯ) – поєднується з високими показниками захворювань МЗ (до 85%). Обумовлено це ановуляторними циклами, оліго- й аменореєю. А на тлі недостатності лютеїнової фа-

зи має більш виражені клінічні прояви при поєднанні цієї патології з метаболічним синдромом.

Гіперпролактинемія – патологія, що зустрічається досить часто, має опосередкований вплив на менструальний цикл, процеси метаболізму, а також взаємозалежна з гіпофункцією щитоподібної залози (синдром Ван-Вік-Генес-Роуз). Гіпотиреоїдні стани й гіперпролактинемія підвищують ризик розвитку мастопатії більш ніж у 3 рази.

Фізіологічна роль пролактину:

- стимулює обмінні процеси в тканинах МЗ протягом усього життя жінки;
- разом з естрогенами й прогестероном контролює формування й функціональну активність МЗ, стимулює лактацію;
- разом із прогестероном сприяє активному росту епітеліальних клітин, підвищує чутливість до естрогенів;
- збільшує кількість рецепторів до естрогенів у МЗ;
- поза вагітністю й лактацією може бути ймовірною причиною циклічної мастодинії й масталгії.

Вплив гормонів наднирків (кортикостерону, дезоксикортикостерону й альдостерону) полягає в експресії рецепторного поля до пролактину, стимуляції росту епітеліальних клітин і проток разом із пролактиним.

Стан рецепторного апарату МЗ – має значення не абсолютна величина гормону в крові, а стан рецепторного поля: активація рецепторного апарату в тканині молочної залози на тлі порушеної гормональної рівноваги сприяє розвитку проліферативних процесів. Жирова тканина МЗ містить набагато менше рецепторів, але виконує роль депо естрогенів, гестагенів й андрогенів. Під впливом ароматази андрогени перетворюються в естрадіол та естрон. Цей процес із віком підсилюється, що є одним з факторів збільшення захворювань МЗ.

Порушення вуглеводного обміну – інсулін разом із прогестероном, пролактиним і кортикостероїдами впливає на розвиток і структуру проток.

Вплив дифузної ендокринної системи – АПУД-системи (апудоцити виявляються у всіх органах і системах):

- у злоякісних клітинах виявляється велика кількість апудоцитів;
- апудоцити продукують велику кількість біологічно активних речовин – серотонін, В-ендорфіни.

Вплив імунологічних процесів на апоптоз: апоптоз регулюється генем і виробленням специфічного протеїну – р-53, які у свою чергу активізуються естрогенами й прогестероном.

У виникненні всіх перерахованих вище ланок у патогенезі розвитку патології молочної залози надзвичайно велику роль відіграє репродуктивний анамнез [3, 4, 5, 15, 16].

Фактори репродуктивного анамнезу, які підвищують ризик виникнення мастопатії й РМЗ:

- раннє менархе;
- пізня менопауза – після 55 років;
- відсутність вагітності й пологів;
- пізня перша вагітність;
- вік жінки при наступних пологах;
- народження великої дитини (масою 4 кг і більше);
- штучне переривання вагітності: наявність в анамнезі 3-х і більше абортів підвищують ризик ФКХ у 7,2 раза.

На ранніх строках вагітності гормональні зміни викликають виражену перебудову й гіперплазію МЗ. Зупинка проліферативних процесів після штучного переривання вагітності приводить до нерівномірного зворотного розвитку цих процесів і формування дифузних або вузлових форм мастопатії.

Лактація як фактор ризику, а саме:

- тривалість лактації – дуже короткочасна (менше 1 міс.) і дуже тривала (більше 1 року);
- вік жінки при лактації – у віці 20-30 років має місце зменшення ризику розвитку захворювань МЗ, старше 35 років – ризик підвищується.

Віковий фактор серед причин розвитку РМЗ розглядається як надзвичайно важливий:

1. РМЗ серед всіх [3, 7, 17] (рис. 4,5 табл. 3) неопластичних процесів у багатьох країнах займає провідне місце:

- у Франції – 29%;
- Швеції – 24%;
- Японії – 13,9%.

2. Простежується зв'язок РМЗ із періодом гормональних перебудов:

- перший пік захворюваності у віці 45-50 років;
- 30-40 років – 80-100 випадків на 100000 жінок;
- 50 років – 180 випадків на 100000 жінок.

3. Простежується зв'язок РМЗ із процесами старіння й загальним розвитком канцерогенезу:

- другий пік захворюваності після 65 років;
- після 65 років – 250 випадків на 100000 жінок.

Дієтичні фактори й вага тіла. Збільшення маси тіла значно збільшує ризик розвитку РМЗ – на 150% відносно пацієнок з нормальними ваговими показниками. Дані порушення завжди поєднані зі змінами ліпідного спектра крові й метаболізмом глюкози. За даними Цюріхського дискусійного клубу (2003), серед найбільш значущих факторів ризику розвитку РМЗ можна виділити (табл. 3): вік, наявність ожиріння та вік настання менопаузи. Вплив якісного складу й кількості уживаних з їжею жирів також можна простежити в динаміці статистичних показників. Харчові уподобання населення європейських країн і США призводять до високого споживання тваринних жирів – до 40% калорій в організм поставляється у вигляді жиру, в Японії – всього 19%.

Вплив травматичного фактора й маститу пов'язують із розвитком рубцевих змін, явищ фіброзу й порушенням трофіки тканин, що збільшують імовірність малігнізації при поєднанні з комплексом інших канцерогенних факторів.

Психоневрогенний фактор. Наявність в анамнезі нейропсихічної травми збільшує захворюваність молочних залоз у 6 разів. Тяжкий або тривалий психоемоційний стрес може привести не тільки до виражених порушень нейроендокринної регуляції менструального циклу, але й викликати зміни в імунному статусі.

Фіброзно-кістозну мастопатію (ФКМ) у цей час визначають як дисгормональну гіперплазію молочної залози, що супроводжується різними за вираженістю процесами: фіброзною реакцією сполучної тканини, кістоутворенням, проліферацією епітелію й/або відносною регресією альвеол і дольок.

Сучасні підходи до тактики лікування ФКМ:

- Лікування доброякісних гіперпластичних захворювань МЗ [3, 4] повинно бути в компетенції гінекологів, які займаються цією проблемою в аспекті виявлення й лікування основної гінекологічної патології.
- Лікування доброякісних гіперпластичних захворювань МЗ повинно проводитися гінекологами разом з онкологами, хірургами, психотерапевтами й іншими фахівцями.
- Гормональна терапія повинна призначатися з урахуванням гормонального статусу й віку жінки.
- Лікування мастопатій повинно бути багатокомпонентними та мати етіопатогенетичну й симптоматичну спрямованість.
- Повноцінне обстеження жінок перед призначенням лікування сприяє більш точному підбору препаратів, режиму їхнього прийому й поліпшенню результатів лікування.

ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мамографія – діагностична цінність методу досягає 92-95%:

- Виконання рентгенологічних знімків у 2 проекціях – у ранній проліферативний період при збереженому менструальному циклі або в будь-який день у постменопаузі.
- Можливість розпізнавання на доклінічній стадії пухлини розміром від

1 мм до 1 см у жінок віком 40 років і старше (рис. 3.). У жінок більш молодого віку при добре розвинутій залозистій паренхимі (висока паренхіматозна щільність) можливості виявлення пухлинних утворень помітно знижуються.

- Рекомендації ВООЗ (1984) – з 40 років мамографія 1 раз на 2 роки, після 50 років – 1 раз на рік, на тлі прийому гормонотерапії (ГТ) – 1 раз на рік або за рекомендаціями мамолога.

- Можливість виконання прицільної мамографії – при великих розмірах МЗ або у випадках, коли пальповане утворення не виявляється.

УЗД молочної залози:

- Висока точність розпізнавання вузлових утворень (особливо кіст) і оцінка дифузних змін, у поєднанні з мамографією точність діагностики підвищується до 97%.
- Дає можливість багаторазового проведення досліджень молочної залози в молодих пацієнок як протягом одного менструального циклу, так і наступних.

Дуктографія або контрастна мамографія:

- Застосовується при наявності виділень із сосків, коли не встановлюється причина за допомогою клінічних методів і звичайної мамографії (серозні й серозно-геморагічні виділення можуть свідчити про внутрішньопротокову папілому, рідше про РМЗ).

- Є можливість оцінки діаметра, напрямку й контурів проток.

Цитологічний метод – дослідження особливостей будови клітин, характеру міжклітинних зв'язків і загальної мікроскопічної картини:

- Прицільна тонкоголково аспіраційна біопсія під візуальним контролем УЗД.

- Пункція кіст із обов'язковим захопленням пристінкових утворень – місце проліферативних змін зляклого (1-3%) або доброякісного характеру.

Гістологічний метод – метод трепанбіопсії, який дозволяє одержати стовп тканин в ділянці патологічно змінених структур МЗ.

Численними морфологічними дослідженнями встановлено, що РМЗ на тлі дифузних гіперпластичних процесів виникає в 2-3 рази частіше, при локалізованих формах – в 25-30 разів частіше, ніж в інтактних молочних залозах [7, 16]. Частота малігнізації при непроліферативній формі ФКМ становить 0,8%; при виявленні помірної проліферації – 2,3%; при різко вираженій проліферації – 31,4%. Процес ініціації неопластичного процесу завершується при численних ушкодженнях і змінах генетичного апарату клітини молочної залози, які не ліквідовані включенням й/або відновленням клітинних механізмів захисту (3-7 незалежних випадкових впливів, кожне з яких має низьку ймовірність). Імовірність успішної ініціації невисока, але якщо вона виникла, то естрогени забезпечують реплікацію ушкодженої клітини до того моменту, поки ці ушкодження не будуть відвернені. Ендогенним естрогенам необхідно зв'язатися зі специфічними рецепторами клітини для забезпечення своєї стимулюючої дії. Існує гіпотеза про "естрогени, підсилені прогестином", яка передбачає, що комбінація естрогену з гестагеном підсилює мітоз епітеліальних клітин МЗ більше, ніж тільки естроген [7, 13, 14, 17].

Ці дані знайшли своє відображення в дослідженнях **Лангакра і Бартоу** [16], які вивчали морфологію МЗ протягом менструального циклу й виявили, що в II його фазу на тлі фізіологічного збільшення рівнів прогестерону **у МЗ збільшується обсяг дольок, зростає кількість термінальних структур проток і підвищується рівень мітозів.**

В експерименті прогестерон мав як стимулюючий, так і інгібуючий ефект у плані впливу на ріст експериментальних пухлин. Можливий різний ефект залежно від циклічного або тривалого безперервного комбінованого режиму, оскільки імовірно за швидким, ефектом прогестерону, що стимулює мітоз, наступає пригнічення росту й більш високий ступінь клітинної диференціації.

Тестостерон і гестагени норстероїдного походження мають більш високу спорідненість із секс-стероїдзв'язуючим глобуліном, що забезпечує

Рис. 4. Вплив різних факторів на ризик смерті від РМЗ

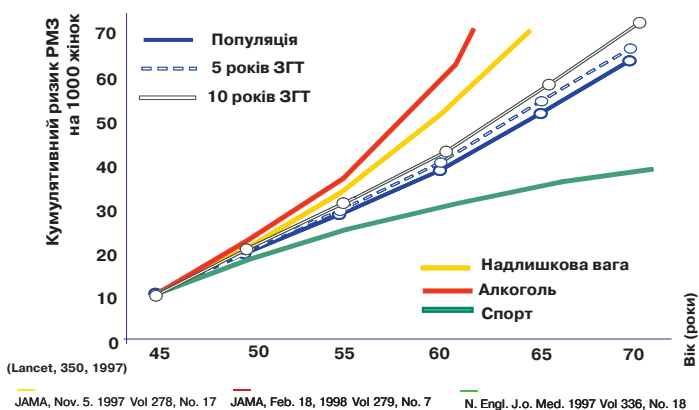
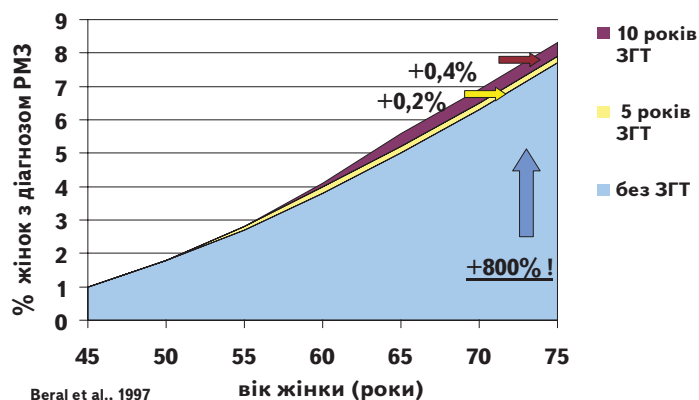


Табл. 2. Залежність віку первинного призначення ЗГТ і ризику РМЗ

| Вік початку застосування естрогенів (років) | Смертність від РМЗ (відносний ризик) |
|---|--------------------------------------|
| до 40 | 0,59 (95% ДІ – 0,40–0,87) |
| 40–49 | 0,79 (95% ДІ – 0,65–0,95) |
| Старше 50 | 0,92 (95% ДІ – 0,76–1,11) |

Рис. 5. Рак молочної залози, вік і ЗГТ



більш високу біодоступність естрогенів. Таким чином, опосередковано підвищується естрогенна дія, що приводить до посиленого поділу клітин, проліферації в тканинах МЗ, що, у свою чергу, провокує ризик виникнення клітинних мутацій. Цим, можливо, пояснюється підвищення ризику розвитку РМЗ при комбінованій ГТ, до складу якої входить прогестин андрогенного походження.

Парадоксальний той факт, що ймовірність розвитку гормонально-залежного раку МЗ збільшується в постменопаузі, коли функція яєчників згасає й циркулюючі рівні гормонів знижуються. У даний час вважається, що тривале пригнічення рівнів оваріальних гормонів провокує розвиток РМЗ за рахунок появи підвищеної, зміненої чутливості тканини МЗ до власних естрогенних гормонів або до екзогенних препаратів у складі комбінованої ГТ.

У світлі цих даних гормональна терапія в жінок з дисгормональними захворюваннями молочної залози **знижує відносний ризик захворювання на рак МЗ, за винятком випадків з клітинною атипією, що вже розпочалася** (рис. 3).

У всіх країнах світу, в тому числі й в Україні, питома вага людей старшого покоління й навіть довгожителів неухильно зростає. Тому поряд із профілактичними заходами, що включають зміни стилю життя, підвищення раціонального фізичного навантаження та якісного збалансованого харчування, гормонотерапія залишається важливим інструментом у попередженні багатьох захворювань і підтримки належної якості життя.

СТАТИСТИЧНІ ДАНІ ЗАСТОСУВАННЯ ГТ у популяції віком 45-54 роки (1991-1992 рр.):

- США – 46-49%, з них 31% – комбінована ГТ;
- Англія й скандинавські країни – 20-35%;
- у цілому по Європі – 1-15%.

Наприклад, у такій невеликій країні, як Норвегія, третина жінок віком 60 і старше років застосовувала раніше або приймає в цей час ГТ. У найближчі десятиріччя очікується значне зростання кількості пацієнтів, що приймають ГТ, причому вірогідно буде зростати кількість жінок, що використовуватимуть безперервний комбінований режим. Особливо це стосується тієї групи пацієток, яким внаслідок вимикання функції яєчників (хірургічна менопауза) показане призначення гормональних препаратів із замісною метою.

Позиція МІЖНАРОДНОЇ АСОЦІАЦІЇ З МЕНОПАУЗИ (від 13 лютого 2004 р.) полягає в наступному:

своєчасне призначення ГТ при виниклих показаннях дає можливість забезпечити протекторну дію на всі органи й системи за рахунок входження в так зване "терапевтичне вікно", тривалість якого в даний момент визначена як 5-7 років.

СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ГТ

1. Своєчасність призначення – забезпечує протекторну дію й тривалу післядію стосовно:

- серцево-судинної системи;
- уrogenітальної системи;
- кістково-м'язового апарату;
- психоемоційної сфери й показників функції мозку.

2. Індивідуальний підбір дози, складу й режиму прийому:

- низька доза естрогенного й гестагенного компонентів;
- тип естрогенного й гестагенного компонентів;
- режим приймання.

3. Щорічний контроль:

- оцінка ефективності/необхідності застосування ГТ;
- оцінка безпеки застосування ГТ.

Сучасні вимоги до гормональної терапії:

- Створення низькодозованих препаратів, приймання яких забезпечує терапевтичний рівень естрадіолу в сироватці крові, необхідний для захисту кісткової тканини, судинного ендотелію, мозку, але в той же час знижує ризик розвитку небажаних ефектів ГТ.

- Використання естрогенного компонента, ідентичного натуральному естрогену (17 β -естрадіол, естрадіолу валерат).

- Використання метаболічно нейтральних прогестинів.

При застосуванні комбінованої ГТ має значення походження гестагену. Позитивний вплив на стан МЗ мають гестагени, які під час свого метаболізму в організмі не набувають залишкових (парціальних) ефектів – андрогенних та естрогенних. Такими властивостями володіють сучасні гестагени – дієногест і дроспіренон, які входять у склад гормональних препаратів для постменопаузи "Клімодієн", "Анжелік". На можливості мамографічного контролю також впливають компоненти ГТ – комбіновані естроген-гестагенні препарати збільшують паренхіматозну щільність МЗ, тобто підвищується мамографічна щільність (табл. 4). Прогестини з залишковим андрогенним ефектом самостійно підвищують мамографічну щільність. Збільшення мамографічної щільності знижує діагностичну цінність мамографії. Доказана залежність підвищення паренхіматозної щільності МЗ і ризику виникнення раку МЗ.

- Перехід на безперервний прийом препаратів, що забезпечує постійну підтримку організму естрадіолом.

Масштабне дослідження, що охопило більше 290 тис. жінок, виявило, що ризик смертності нижче в жінок, які вживають гормони, порівняно з тими, хто їх не

Табл. 3. Фактори ризику розвитку РМЗ (2003 р., Цюрихський дискусійний клуб)

| Фактори ризику | Відносний ризик | Відсоток ризику |
|--|-----------------|-----------------|
| Вік: 25 років : 45 років | 1:20 | + 1900 % |
| Вага тіла: нормальна вага : ожиріння | 1:2,5 | + 150% |
| Вік менопаузи: 42 роки : 52 роки | 1:2,0 | + 100% |
| Ліпіди в сироватці: у нормі : підвищені | 1:1,6 | + 60% |
| Вік при перших пологах: 20 років : 35 років | 1:1,4 | + 40% |
| Вік менархе: 14 років : 11 років | 1:1,3 | + 30% |
| Кількість пологів: кілька : немає | 1:1,3 | + 30% |
| Гормоназаміщення: ніколи : 5 і більше років | 1:1,3 | + 30% |
| Вживання алкоголю: немає : 20 г на день | 1:1,3 | + 30% |

вживає. Зниження ризику смертності виражалось сумарним зниженням декількох окремих факторів ризику: ризик смерті внаслідок серцево-судинних захворювань (найбільш часта причина смерті), ризик розвитку колоректального раку (на 40%), раку ендометрію, яєчників, легень і шлунка. Це особливо важливо, оскільки вважають, що ризик виникнення раку молочних залоз може трохи підвищуватися на тлі тривалого застосування — після 10 років використання гормонів, при цьому не підвищується ризик смертності від даного захворювання. Причин декілька: при застосуванні гормонів може розвиватися менш агресивний тип раку; жінки, що вживають гормони, перебувають під кращим медичним спостереженням, тому виявлення змін у молочних залозах відбувається на ранньому етапі під час чергового маммографічного контролю.

Табл. 4. Частота підвищення маммографічної щільності МЗ через 6 місяців застосування різних видів ЗГТ

| Вид ЗГТ | % жінок з ущільненням молочної залози |
|---|---------------------------------------|
| Кон'юговані естрогени+медроксипрогестерону ацетат | 33% |
| Кон'юговані естрогени+норетистерону ацетат | 30% |
| Трансдермальні естрогени (50 мкг) | 2% |
| Естрадіолу валерат | 2% |

Все це необхідно брати до уваги в момент, коли жінка та її лікар ухвалюють рішення щодо застосування гормональної терапії.

В Україні прийнята програма з профілактики та ранньої діагностики раку молочної залози.

Напрямки програми профілактики й ранньої діагностики РМЗ:

1. Первинна (патогенетична) профілактика.
2. Вторинна профілактика — діагностика й лікування передпухлинних захворювань, виділення груп із передпухлинними станами й своєчасне їх лікування:

- самообстеження пацієнткою;
- систематичне лікарське спостереження;
- проведення скринінгу й діагностики патології молочної залози, спостереження й лікування передпухлинних станів;
- надання кваліфікованої медичної допомоги, створення індивідуального плану лікування, спостереження й реабілітації залежно від виявленої патології;
- своєчасне направлення в онкологічну лікарню при діагностиці або підозрі на РМЗ;
- формування груп ризику розвитку патології МЗ;
- розробка й впровадження в систему охорони здоров'я комплексної програми жіночого здоров'я;
- інформаційне забезпечення з даної проблеми медичних працівників і населення.

Хочеться сподіватися, що спільні зусилля лікарів-фахівців (гінекологів і маммологів), а також відповідальне, усвідомлене ставлення жінок до свого здоров'я приведуть до того, що молочна залоза — цей важливий у репродуктивному й естетичному плані орган — буде радувати жінку протягом усього її життя.



1. Генетический полиморфизм и вариабельность метаморфизма стероидных гормонов. Связь с риском развития рака молочной железы: обзор. / V.N. Kostensen, H Nagada, N.T., N. T. Kostensen и др. -Вопросы онкологии-2001ю-ию42.-№2.-С.156-159.
2. Зотов А.С, Велик Е.О., Чешук В.Е. Мастопатия и рак з молочной железы.- Киев. — 2004.-87с.
3. Ильин А.Б., Бескровный СВ., Малахова Е.В. Эндокринотерапия и лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез.- Матер. Первой между. Онкологической конф."Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы".- С.-Петербург.-2004.-с.73-77.
4. Кира Е.Ф., Ильин А.Б., Скрыбин О.Н. Диагностика и лечение заболеваний молочных желез в гинекологической практике. Матер. Первой между. онкологической конф."Проблемы диагностики и лечения рака

- молочной железы".- С-Петербург.-204.-с.69-72.
5. Сметник В.П., Новикова О.В., Леонова Н.Ю. Рентгенологическая плотность молочных желез на фоне длительного использования различных режимов заместительной гормональной терапии в постменопаузе.- Рос. Онкол. Журн.-2003.-№2.-с.26-32.
6. Cline JM, Soderqvist G, Von Schoultz, et al. Am J Ostet Gynecol 1996; 174: 93-100.
7. Compel A, Chaoudt M, Lery D, et al. Maturitas, 2000; 3 5(supp. I): 343.
8. Ferguson DP, Anderson TJ. Br Cancer 1988; 44: 177.
9. Foidart J-M, Colin C, Denoo X, et al. Fertil Sieril 1998; 69: 963-9.
10. GrahamJD, Clarke CL EndocrRev 1997; 18: 502-19.

ЛІТЕРАТУРА:

11. Pasqualini JR, Chetrite GJ. Gynec Endocrin 1996; 11 (suppl. I): 69- 75.
12. Russo IH, Russo Environ. Health Perspect 1996; 104-i 938-69.
13. Russo, Russo IH. In the Progress in the management of the menopause, BG Wren (td-r), the Parthenon Publist 1996; 184-93.
14. Russo IH, Russo IV Europ Congress on menopause. Eds M Birkhauser, И Rosenbaum, Vienna, ESKA 1998; 133-42.
15. Sabounn JC, Martin A, Baruch JB, et al. Int Cancer 1994; 59:1 -6.
16. Spicer DV, Krecker EA., Cancer Invest 1995; 13: 495-504.
17. Wren BG. Europ Menopause J 1995:2: 13-9.5.

ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА МОЛОЧНА ЗАЛОЗА. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ
Рощіна Г.Ф.

У статті представлена фізіологія молочної залози, епідеміологія, основні фактори ризику розвитку захворювань молочної залози, насамперед раку. Акцентована увага на сучасних підходах до діагностики та лікування захворювань, що з нею пов'язані. Представлені сучасна концепція і вимоги до замісної гормональної терапії, напрямки програми профілактики й ранньої діагностики РМЗ.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
Рощіна Г.Ф.

В статье представлена физиология молочной железы, эпидемиология, основные факторы риска развития заболеваний молочной железы, в первую очередь рака. Акцентируется внимание на современных подходах к диагностике и лечению заболеваний, которые с ней связаны. Представлены современная концепция и требования к заместительной гормональной терапии, направления программы профилактики и ранней диагностики РМЖ.

REPLACEABLE HORMONAL THERAPY AND MAMMARY GLAND. AGE FEATURES.
Roshchina G.F.

In the article physiology of a mammary gland, epidemiology, main risk factors of mammary gland diseases, most of all breast cancer, are represented. Attention is inverted to modern methods of diagnostics and treatment of diseases concerned with it. Modern conception and HRT requirements, directions of program of prevention and early recognition of breast cancer are represented.