

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2010 • Том 4 • № 2

**Клинико-фармакологические аспекты
применения дидрогестерона
для сохранения беременности**

**Оценка эффективности организационной
модели акушерской помощи
в Российской Федерации**

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Овсянникова Т.В.

д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПОВ ММА им. И.М. Сеченова

Доброкачественные изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин. При этом самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез является фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ). Одним из этиологических факторов развития заболеваний молочных желез считают состояния, обусловленные снижением уровня прогестерона на фоне избыточного уровня эстрогенов, что приводит к пролиферации тканей молочных желез и нарушению ее рецепторного аппарата. Для ФКБ наиболее характерными клиническими проявлениями является болезненность молочных желез (мастодиния) с возможной иррадиацией, ощущение увеличения их объема, нагрубание и отек. Часто симптомы мастопатии сочетаются с пременструальным синдромом. Методы терапии заболеваний молочных желез подбираются индивидуально, с учетом факторов развития патологии. Широкое применение в настоящее время нашли препараты, полученные из различных видов растений (Маммоклам и Мастодинон), а также трансдермальный препарат — Прожестожель. У женщин с ФКБ, длительно принимавших КОК с целью контрацепции, отмечается улучшение состояния молочных желез. Лечебный эффект обусловлен нормализацией гормональных показателей и менструального цикла, снижением частоты образования функциональных кист яичников и частоты воспалительных заболеваний гениталий.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, мастодиния, молочная железа

Доброкачественные изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин различных возрастных групп. Наибольшее внимания заслуживает высокая частота сочетания дисгормональной патологии молочных желез с гинекологическими заболеваниями.

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) является самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез. Частота мастопатии в популяции составляет 30–35%, увеличиваясь в несколько раз при некоторых гинекологических заболеваниях.

Большинство проблем встает перед гинекологами при решении вопроса о гормональной терапии таких гинекологических состояний, как гиперпластические процессы эндометрия, генитальный эндометриоз, миома матки и эндокринные нарушения менструально-репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

На функциональное состояние и строение молочных желез прямое или косвенное влияние оказывает ряд гормонов (ПРЛ, СТГ, стероидные гормоны яичников, гормоны щитовидной железы, коры надпочечников, поджелудочной железы) и факторы роста, в частности ЭФР. Циклические процессы, происходящие в молочных железах, тесно связаны с нейро-эндокринными изменениями, происходящими на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системы. Считают, что генез некоторых гиперпластических процессов, развивающихся в женских половых органах и молочных железах, обусловлен одинаковыми нейро-эндокринными нарушениями.

Развитие молочной железы обеспечивается нормальным уровнем и соотношением гормонов и

состоянием ее рецепторного аппарата. В ткани молочных желез имеется большое количество специфических рецепторов к гонадотропным гормонам, эстрогенам, прогестерону, инсулину и ЭФР. Рецепторы прогестерона и ПРЛ содержатся в большом количестве на эпителиальных клетках молочных желез. Причем эстрогены обладают прямым (стимуляция рецепторов прогестерона) и косвенным (индукция рецепторов ПРЛ) действием. Изучение особенностей действия гормонов на рецепторном уровне показало, что ПРЛ стимулирует развитие рецепторов эстрогенов и прогестерона и в 2-4 раза усиливает рост эпителиальных клеток. Количество рецепторов прогестерона возрастает при синергическом действии ПРЛ и эстрогенов.

К факторам риска, вызывающим дисгормональную патологию молочных желез, относятся:

- отягощенный наследственный анамнез;
- эндокринные нарушения менструальной функции;
- заболевания других эндокринных желез;
- стрессовые ситуации, приводящие к нарушению нейро-эндокринной регуляции;
- аборт и самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности;
- ожирение;
- отсутствие в анамнезе беременности и родов;
- первая беременность и роды после 30 лет;
- отсутствие, короткий или очень длительный период вскармливания;
- раннее менархе (до 12 лет) и поздняя менопауза (после 51 года);
- возраст женщины старше 40 лет.

Одним из *этиологических факторов* развития заболеваний молочных желез считают состояния, обусловленные снижением уровня прогестерона на фоне избыточного уровня эстрогенов, что приводит к пролиферации ткани молочных желез и нарушению ее рецепторного аппарата. Изучение гормонального статуса при дисгормональной патологии молочных желез свидетельствует о том, что при выраженной гиперплазии железистого компонента уровень эстрадиола и соотношение эстрадиола и прогестерона достоверно выше, чем у женщин с нормальным состоянием желез или инволютивными процессами.

Согласно определению ВОЗ (1984), ФКБ характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных процессов в ткани молочных желез с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. Термин «мастопатия» применяется только в России.

В клинической практике применяется классификация доброкачественных изменений молочных желез, основанная на данных клинико-рентгенологического исследования. С этой классификацией согласуются результаты ультразвукового, радиотермометрического и морфологического методов исследования.

Различают две формы дисгормональной патологии молочных желез, диффузную и узловую:

I. Диффузная кистозно-фиброзная мастопатия:

- аденоз с преобладанием железистого компонента;
- фиброзная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной кистозно-фиброзной мастопатии;
- аденоз

II. Узловая (локализованная) фиброно-кистозная мастопатия.

При обследовании молочных желез первичному клиническому осмотру предшествует тщательно собранный анамнез. Выясняется наследственная предрасположенность к дисгормональной патологии и раку молочных желез, уточняются жалобы, время и причины их появления.

При объективном обследовании отмечается симметрия молочных желез, наличие опухолевидных образований, ассиметричного втяжения сосков, присутствие рубцовых изменений, кожных втяжений, папиллом, родимых пятен на коже молочной железы. Определяется степень развития молочных желез и наличие выделений из сосков. Мануальное исследование включает поверхностную и глубокую пальпацию молочных желез. Определяется консистенция молочных желез, ее симметричность, наличие уплотнений и их характер. Особое внимание уделяется наличию узловых образований: размер, плотность, однородность, количество, подвижность, связь с подлежащими тканями, кожей. Проверяется возможность смещения кожи и образования кожной складки над зоной узла, определяется симптом «лимонной корки» и фиксация кожи даже на ограниченном участке, отмечаются любые кожные изменения в зоне образования и региональных отделах.

Обязательным является обследование аксиллярных зон с целью выявления увеличенных лимфатических узлов.

Инструментальными методами обследования являются УЗИ, которое проводится до 40 лет, маммография (проводится 1 раз в год с профилактической целью женщинам после 40 лет и 1 раз в два года — после 50 лет).

В том случае, когда возникает подозрение на очаговую или злокачественную патологию молочных желез, пациентка направляется на обследование к онкогинекологу. При диффузных формах мастопатии, особенно в сочетании с гинекологическими проблемами, вопрос решается в пользу консервативных методов лечения.

Для ФКБ наиболее характерными *клиническими проявлениями* является болезненность молочных желез (мастодиния), ощущение увеличения их объема, нагрубание и отек. Боли могут иррадиировать в

подмышечные области, плечо и лопатку. Часто симптомы мастопатии сочетаются с пременструальным синдромом.

Сложности дифференциальной диагностики болевого синдрома возникают в связи с многочисленными причинами его происхождения, т.к. боли могут возникать не только при дисгормональной дисплазии молочных желез, но и иметь внеорганный происхождение: банальная масталгия, нарушение развития и функции желез, острые и хронические воспалительные процессы. Боль может являться результатом психопатической реакции, а также проявлениями шейно-грудного остеохондроза, межреберной невралгии, плексита и др.

В ряде исследований установлено, что большинство больных с гинекологическими и, особенно, нейроэндокринными заболеваниями имеют ту или иную патологию молочных желез. Доказана связь между изменениями молочных желез при ФКБ с нарушением функционального состояния яичников и менструальной функции. Наиболее часто развитие гиперпластических изменений молочных желез выявляется у женщин с гиперпластическими процессами гениталий (генитальный эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия).

Нарушения в сложной цепи гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы вызывают формирование патологии молочных желез, которая в зависимости от характера гормональных нарушений проявляется в виде гипер- или гипопластических процессов.

Так, у женщин репродуктивного возраста с олигоменореей II, обусловленной гипоталамо-гипофизарной дисфункцией на фоне гипоэстрогении при нормальном уровне пролактина, имеется тенденция к развитию ранних инволютивных процессов молочных желез. У пациенток с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью на фоне аменореи I и снижения стероидогенеза наиболее часто диагностируется недоразвитие структурных элементов молочных желез.

У пациенток с гиперпролактинемией характерными признаками является нарушение менструального цикла и галакторея. Боли и нагрубание желез появляются редко, а в структуре заболеваний преобладают инволютивные изменения на фоне нормального строения желез или остаточных явлений ФКБ, что зависит от уровня ПРЛ и вида гиперпролактинемии.

Одним из условий начала терапии является четко поставленный диагноз, учитывающий широкий спектр клинических проявлений, данные анамнеза, гормонального, неврологического и гинекологического статуса, психоэмоционального состояния женщины, а также результатов УЗИ, и/или маммографии.

В настоящее время придерживаются следующей тактики лечения доброкачественных заболеваний молочных желез:

1. При очаговых образованиях и кистах — дообследование у онколога-маммолога и решение вопроса о хирургическом лечении.

2. При диффузных формах ФКБ использование общеукрепляющих средств, витаминотерапии, фитотерапевтических и лекарственных препаратов. Лекарственные и гормональные препараты при гинекологической патологии назначают индивидуально с учетом выявленной патологии.

Методы терапии заболеваний молочных желез подбираются индивидуально, с учетом факторов развития патологии. Перед назначением терапии следует исключить заболевания желудочно-кишечного тракта и печени, как факторов развития ФКБ. В ряде случаев лечение начинается с соблюдения диеты, ограничения таких продуктов, как кофе, чай, шоколад, какао и введение в рацион пищи, богатой клетчаткой.

В комплекс лечения мастопатии включается витаминотерапия, в частности, витамины группы А, В, Е, которые усиливают терапевтическую активность действующих лекарственных средств, устраняют или ослабляют побочные эффекты, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунную систему.

Для лечения всех видов мастопатии применяется фитотерапия — специально подобранные сборы лекарственных трав, которые нормализуют обмен веществ, способствуют быстрому выведению шлаков и стимулирующие защитные реакции организма. Многолетний опыт фитотерапии свидетельствует о том, что ее можно рекомендовать не только при различной патологии молочных желез, но и при сопутствующих заболеваниях других органов и систем.

Широкое применение в настоящее время нашли препараты, полученные из различных видов растений, а также трансдермальный препарат прогестерона.

Онкологами, маммологами, гинекологами на сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о возможности применения различных гормональных средств у женщин с ФКБ и сопутствующей гинекологической патологией. Считают, что гормонотерапия наиболее эффективна и показана у пациенток с генитальным эндометриозом, гиперплазией эндометрия, СПКЯ и эндокринными формами бесплодия в сочетании с диффузными формами ФКБ.

Однако, назначение гормональных препаратов только с целью лечения мастопатии, по мнению Л.М. Бурдиной (1998), нецелесообразно и может проводиться только в тех случаях, когда другие методы оказались неэффективными.

Наиболее часто перед гинекологами встает вопрос о возможности применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у женщин с ФКБ, которым необходима контрацепция или лечение ряда гинекологических заболеваний. Наиболее эффективной является одновременно назначаемая терапия гинекологической патологии и изменений молочных желез.

Согласно исследованиям последних лет, посвященным влиянию КОК на состояние молочных желез, не выявлено достоверного увеличения рака молочных

желез у женщин с дисгормональной патологией в анамнезе длительно принимающих препараты с целью контрацепции. Отечественными учеными установлено, что прием монофазных низкодозированных КОК снижает риск развития ФКБ на 50-75% и защитные свойства препаратов проявляются по мере увеличения длительности их применения.

У женщин с ФКБ, длительно принимавших КОК с целью контрацепции, отмечается улучшение состояния молочных желез. Лечебный эффект обусловлен нормализацией гормональных показателей и менструального цикла, снижением частоты образования функциональных кист яичников и частоты воспалительных заболеваний гениталий. Таким образом, уменьшение степени влияния ряда патогенетических факторов способствует снижению частоты развития дисгормональной патологии молочных желез.

Клинико-рентгенологическое исследование показало, что более чем у 40% женщин состояние молочных желез не только стабилизируется, но и в значительной мере улучшается, что регистрируется при контрольном маммографическом исследовании. Положительное влияние этой группы препаратов заключается в уменьшении нагрубания молочных желез, отека, особенно в предменструальный период, чувства тяжести и плотности тканей молочной железы. Рентгенологическое обследование указывает на уменьшение плотности структур, повышение четкости деталей железы за счет снижения отека, уменьшение объема железистого компонента и нарастание жировых включений.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что суммарная частота развития рака молочных желез у женщин в возрасте 60 лет, применявших и не применявших КОК, практически одинакова. Также показано, что женщины с семейными формами рака молочных желез, применяющие КОК, не имеют достоверного увеличения случаев заболевания по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты.

В настоящее время препаратами выбора для лечения предменструального синдрома, лютеиновой недостаточности, дисменореи, гиперпластических процессов эндометрия и др. в сочетании с ФКБ являются низко- и микродозированные монофазные препараты, содержащие гестагены III поколения (гестоден и дезогестрел). Считают, что именно эти прогестагены, обладающие высокой степенью сродства к рецепторам прогестерона, снижают пролиферативную активность клеток молочной железы.

Одним из наиболее эффективных микродозированных монофазных препаратов последнего поколения является Линдинет 20, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена.

Гестоден, благодаря высокой селективности к рецепторам эндометрия и 100% биологической активности в сочетании с выраженным гестагенным эффектом, обладает антианδροгенным действием. У препарата отмечена минимальная печеночная трансформация, относительно высокая аффинность к тканям-мишеням и высокая биодоступность, что обеспечивает его высокоэффективные прогестагенные свойства. Сочетание Гестодена с минимальной дозой эстрогенного компонента обеспечивают надежный контрацептивный эффект (индекс Перля 0,15) и лечебное воздействие при дисменорее, генитальном эндометриозе, бесплодии на фоне неполноценной лютеиновой фазы, гиперплазии эндометрия у женщин без патологии молочных желез и при ФКБ. Исследования, проведенные у женщин с дисменореей, принимающих Линдинет 20, показали, что препарат эффективно снимает симптомы первичной и вторичной дисменореи, подавляя овуляцию и снижая уровень простагландинов. Отмечено положительное влияние некоторых КОК, в частности Линдинет 20, на такие симптомы предменструального синдрома, как отечность, масталгия, вегето-сосудистые реакции.

Антиандрогенное действие Линдинет 20 обусловлено повышением связывающей активности гестодена с СССГ, что вызывает снижение концентрации свободного тестостерона и уменьшение клинических признаков гиперандрогении. Этот эффект особенно следует учитывать при назначении женщинам с повышенным уровнем андрогенов и гирсутизмом, в частности при регуляции менструального цикла и лечении бесплодия у женщин с СПКЯ.

Частота межменструальных кровянистых выделений, что наиболее часто беспокоит женщин, составляет не более 12% и прекращается в течение первых 3 месяцев приема Линдинет 20.

Таким образом, хороший контрацептивный эффект микродозированного монофазного препарата Линдинет 20, доказанные лечебные свойства при ряде гинекологических заболеваний позволяют его рекомендовать для клинического применения с учетом показаний и противопоказаний у женщин с диффузными формами дисгормональной патологии молочных желез.

Список литературы:

1. Асриян Я.Б., Овсянникова Т.В., Озерова О.Е. Особенности состояния молочных желез при эндокринных формах бесплодия у женщин. // Проблемы репродукции. - 2009. Т.15. - №1-С.100-103.
2. Бурдина Л.М. Мастодинон и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез. - Маммология, 1998, с. 45-47.
3. Корнеева И.Е. Диагностика и лечение бесплодия у пациенток с функциональной гиперпролактинемией
4. Макарова И.И., Асриян Я.Б. Принципы терапии предменструального синдрома. // Сборник «Репродуктивное здоровье семьи: Материалы Второго Международного конгресса по репродуктивной медицине». - Москва, 2008. - С. 209-210.

5. Мустафин Ч.Н., Кузнецова С.В.//Дисгормональные болезни молочной железы. - Москва, 2009,С. 127
6. Овсянникова Т.В., Асриян Я.Б., Ардус Ф.А. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // Русский Медицинский журнал.-2008-Т.16.- №17-С.10-64-10-67.
7. Практическая маммология //под. ред. М.И. Давыдова, В.П.Летягина. Практическая медицина, 2007, стр. 8-53.
8. Филиппов О.С.//Доброкачественные заболевания молочных желез. – МЕДпресс, Москва, 2008, С.106.
9. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003, v. 362, p.1160-1167. 112
10. Greiser C.M., Greiser E.M., Do ren M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. Hum.Reprod. Update. 2005, v.11, p.561–573.

ABILITIES OF THERAPY FOR DYSHORMONAL MAMMARY GLAND PATHOLOGY IN FEMALES WITH GYNECOLOGICAL DISEASES

Ovsyannikova T.V.,

D. Med. Sci., professor

Department of Obstetrics and Gynecology, FPPOV of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Benign alterations of mammary glands are the most common diseases in women. The fibrocystic breast disease (FCBD) is the most common benign disease of mammary glands at that. One of the etiologic factors of breast disease occurrence are believed to be conditions which are due to reduced progesterone level at the backdrop of excess estrogen level, which brings about proliferation of mammary gland tissue and disorders of its receptor apparatus. The most characteristic clinical manifestations of FCBD are breast tenderness (mastodynia) with possible irradiation, sensation of breast size enlargement, breast engorgement and swelling. Often, the mastopathy symptoms are combined with pre-menstrual syndrome. Methods of treatment of mammary gland diseases are selected individually, taking into account factors affecting the pathological condition. Currently, the plant-derived medications are widely used for treatment, such as Mamoclam and Mastodion, as well as a transdermal preparation Progestogel. In the FCBD females on a long-term COC treatment an improved mammary gland condition is observed. This treatment effect is due to normalization of hormonal parameters and menstrual period, reduction of rate of functional ovarian cysts' formation and frequency of inflammatory genital diseases.

Key words: fibrocystic breast mastopathy, mastodynia, mammary gland

Подписной купон Бесплатная подписка на журнал «Акушерство, гинекология и репродукция»

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Адрес* _____

Контактный телефон** _____

Номер основного документа, удостоверяющего личность
(паспорт, военный билет), кем и когда выдан _____

Данным письмом я разрешаю учредителю издания ООО «Ирбис» и его правопреемникам, уполномоченным представителям, агентам, подрядчикам и иным третьим лицам, связанным с ним договорными отношениями, осуществлять обработку вышеуказанных персональных данных с целью проведения с помощью средств связи рассылок информационных материалов, приглашений на семинары и другие мероприятия, распространения иной информации и рекламы. Обработка данных может осуществляться с использованием средств автоматизации и иными способами. Данное согласие действует со дня подписания до момента отзыва. Согласие может быть отозвано в любое время в письменной форме.

Дата _____ Подпись _____

125 190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66, офис 401, ООО «ИРБИС»

* адрес, на который удобно получать почтовую корреспонденцию

** лучше указывать мобильный телефон (как правило, входящие вызовы – бесплатно)