

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ГИПЕРПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

У больных с гинекологическими заболеваниями внутренних половых органов (эндометриоз, миома матки) частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. Целью исследования явилось изучение эффективности консервативной терапии с применением гестагенных препаратов (норколут и оргаметрил) при лечении доброкачественных гиперпластических процессов молочных желез у больных миомой матки. Установлена целесообразность применения по показаниям гестагенных препаратов (оргаметрил, норколут) у больных миомой матки в сочетании с дисгормональной гиперплазией молочных желез.

При миомах матки и эндометриозе, а также при их сочетании, наиболее часто обнаруживаются узловые формы [1, 3, 4]. При этом отмечается, что развитие миомы матки и мастопатии происходит одновременно. Дисгормональные гиперплазии молочных желез (ДГМЖ) являются фоновым процессом для возникновения РМЖ [2, 5]. В связи с этим практический интерес представляет разработка методов диагностики и терапии патологии молочных желез у гинекологических больных.

Проведено клинико-лабораторное обследование 155 женщин в возрасте от 30 до 45 лет, проходивших курс амбулаторного и стационарного обследования и лечения по поводу миомы матки. Основную исследуемую группу составили 125 больных миомой матки, у которых была выявлена ДГМЖ. В контрольную группу, для сравнения полученных результатов и определения их достоверности, вошли 30 больных миомой матки, у которых при обследовании патологии молочных желез выявлено не было. Гестагенные препараты (норколут и оргаметрил) применяли для лечения 89 женщин с сочетанием дисгормональных гиперплазий молочных желез и миомой матки величиной соответственно 6-10 недель беременности, не требовавшей хирургического лечения. Норколут получала 41 больная, оргаметрил - 49 больных. Показаниями для назначения гестагенных препаратов являлись: недостаточность второй фазы менструального цикла, ановуляторный менструальный цикл, уровень прогестерона в плазме крови ниже

нормативных показателей, гиперпластические процессы эндометрия, недостаточные секреторные преобразования эндометрия по данным гистологического исследования.

При обследовании больных проводились общеклинические исследования крови и мочи, биохимические исследования крови (общий белок, билирубин, креатинин, концентрация глюкозы в крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий), радиоиммунологическое определение гормонов в плазме крови. Кровь для исследования брали из локтевой вены в I (5-8-й день) и II фазу цикла (24-26-й день). Кроме того, проводилось обследование по тестам функциональной диагностики, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза, рентгеномаммография, гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки матки, ткани молочной железы; цитологическое исследование отделяемого из сосков, а также материала, полученного при пункционной биопсии молочных желез.

Основную исследуемую группу составили 125 больных миомой матки, не подлежащей хирургическому лечению, у которых при объективном обследовании была выявлена дисгормональная гиперплазия молочных желез.

Давая характеристику менструальной функции этой группы больных, нужно отметить, что у 79 % из них менархе укладывалась в пределы возрастной нормы ($12,2 \pm 0,8$ лет), у 21 % больных возраст менархе 14 лет. У 99 больных (79,2 %) выявлены различные нарушения менструальной

Характеристика функции яичников по данным тестов функциональной диагностики

Таблица 1

Функция яичников	Основная группа n=125	Контрольная группа, n=30
Недостаточность II фазы цикла, абс./%	52 / 41,6	8 / 26,6
Ановуляторный цикл, абс./%	37 / 29,8	2 / 6,7
Гиперплазия эндометрия, абс./%	58/46,4	3 / 10,0
Недостаточные секреторные преобразования эндометрия, абс./%	42 / 33,6	9 / 30
Без патологии, абс./%	36/28,8	19 / 63,3

Показатели уровня гонадотропных гормонов гипофиза

Таблица 2

Исследуемые гормоны	Норма, (I)	Основная группа n=70, (II)	Контрольная группа, n=22, (III)
ФСГ (МЕ/л)	I фаза	1-8	4,2±0,6 **;***
	II фаза	1-8	7,6±0,4**;***
ЛГ (МЕ/л)	I фаза	0,5-5,0	7,2±0,4**;***
	II фаза	0,5-5,0	3,4±0,9 **
Прл (нг/мл)	I фаза	3,6-13,4	7,2±0,8*;**,***
	II фаза	3,6-13,4	3,2±0,4**
	I фаза	3,6-13,4	5,6±0,6***
	II фаза	3,6-13,4	4,78±0,3***
	I фаза	3,6-13,4	7,3±0,8***
	II фаза	3,6-13,4	6,7±0,2***

Примечание: * - p I группа, II группа < 0.05; ** - p II группа, III группа < 0.05; *** - p I фаза, II фаза < 0.05.

Показатели уровня эстрадиола, прогестерона, тестостерона

Таблица 3

Исследуемые гормоны	Норма, (I)	Основная группа n=70, (II)	Контрольная группа, n=22, (III)
E ₂ (нг/мл)	I фаза	25-100	84±16***
	II фаза	70-220	62±11***
Прогестерон (нг/мл)	I фаза	0,1-1,2	210±18**;***
	II фаза	2,5-29	0,8±0,2 ***
Тестостерон (нмоль/л)	I фаза	0,3-3,0	2,6±0,4**;***
	II фаза	0,3-3,0	18,8±0,6**;***
	I фаза	0,3-3,0	1,8±0,2 **
	II фаза	0,3-3,0	1,2±0,1**
	I фаза	0,3-3,0	1,6±0,1
	II фаза	0,3-3,0	1,4±0,3

Примечание: * - p I группа, II группа < 0.05; ** - p II группа, III группа < 0.05; *** - p I фаза, II фаза < 0.05.

функции. Расстройства по типу меноррагий и кровянистых выделений до и после менструаций в основном были связаны с гиперпластическими процессами эндометрия. В анамнезе обращает внимание высокая частота кратковременной лактации у 63 пациенток (50,4 %) менее 5 месяцев. У 9 (7,2 %) женщин был лактационный мастит.

В структуре гиперпластичес-

ких процессов молочных желез ведущей являлась диффузная фиброкистозная мастопатия (ФКМ) с преобладанием фиброза: у 83 (66,4 %) женщин. Из них у 58 (69,9 %) ультразвуковые и рентгенологические данные соответствовали диффузной гиперплазии междольковой соединительной ткани. У 25 (30,1 %) пациенток этой группы диффузная ФКМ сочеталась с единичными кистами

различного диаметра (до 1 см).

У 17 (13,6 %) больных была выявлена диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента. Эту группу составили женщины, у которых на фоне диффузной гиперплазии междольковой соединительной ткани имелось большое количество кист различного калибра, располагавшихся на различной глубине от поверхности кожи.

У 10 (8 %) больных обнаружены локализованные формы мастопатии; у 9 (7,2) были крупные кисты 3 - 8 см в диаметре; фиброаденомы - у 6 (4,8 %) пациенток. 17 больным была выполнена эксцизионная биопсия в объеме секторальной резекции.

При изучении гематологических показателей у больных основной группы отмечалось достоверное ($p < 0.05$) снижение количества эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя, гематокрита, соответствовавшие постгеморрагической анемии легкой степени тяжести. Биохимические показатели находились в пределах нормы. Достоверного различия между основной и контрольной группами по лабораторным исследованиям выявлено не было ($p > 0.05$).

У 72% больных основной группы имелись нарушения функции яичников, выявленные по тестам функциональной диагностики. Они характеризовались гиперпластическими процессами и недостаточным секреторным преобразованием эндометрия, ановуляторными менструальными циклами, недостаточностью II фазы цикла (табл. 1). Это свидетель-

ствовало об абсолютной или относительной гиперэстрогении у пациенток основной обследуемой группы, что определяло целесообразность проведения гормональной коррекции.

С целью исследования функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, щитовидной железы, надпочечников нами определялись уровни гормонов в плазме крови. Показатели фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеонизирующего гормона (ЛГ), пролактина (Прл) в плазме крови представлены в табл. 2.

Из полученных данных следует, что у больных миомой матки в сочетании с ДГМЖ отмечается повышение уровня концентрации ЛГ в 1 и 2 фазу цикла (достоверно выше нормативных показателей и показателей контрольной группы). Содержание в плазме крови ФСГ не превышало нормативных показателей, однако, было достоверно выше в основной группе в 1 и 2 фазы менструального цикла. Уровень пролактина находился в пределах нормы в обеих группах.

В табл. 3 приведены результаты определения уровня эстрадиола (E_2), прогестерона (П) и

тестостерона (Т) в плазме крови.

Нами установлено достоверное повышение эстрадиола в основной группе во 2-ю фазу менструального цикла по сравнению с контрольной при пониженных или нормальных показателях прогестерона. Уровень прогестерона у больных основной группы во 2 фазу менструального цикла по сравнению с контрольной был достоверно ниже ($p < 0.05$). Содержание тестостерона в 1 фазу менструального цикла в основной исследуемой группе было достоверно выше.

Эти данные подтверждают роль повышенного содержания в плазме крови эстрадиола, особенно во вторую фазу менструального цикла, при пониженном уровне прогестерона в возникновении дисгормональных гиперпластических процессов молочных желез и матки

Основная группа больных была разделена нами на две подгруппы: в первую вошли 36 больных, которым проводилось лечение без применения гестагенных препаратов; вторую подгруппу составили 89 больных, которым по показаниям дополнительно к общей

Эффективность норколута и оргаметрила при гиперпластических процессах молочных желез

Таблица 4

Результат	Норколут (n= 41)		Оргаметрил (n=48)	
	абс.	%	абс.	%
Улучшение	25	60,9	33	68,75
Без эффекта	14	34,1	15	31,25
Переход в узловую форму	2	5	-	-

Частота побочных реакций при назначении гестагенов

Таблица 5

Побочные реакции	Норколут (n=41)		Оргаметрил (n=48)	
	абс.	%	абс.	%
Боли в молочных железах в первые 1-2 цикла приема	20	48,8	12	25
Диспептические расстройства	9	22,6	10	20,8
Кровянистые выделения до начала срока месячных	8	19,1	8	16,6
Боли в проекции печени	8	19,1	5	10,4
Головная боль	7	17,7	5	10,4
Увеличение массы тела (до 4 кг)	4	9,7	3	6,3
Снижение либидо	3	7,5	4	8,3
Изменение тембра голоса	2	4,8	-	-

терапии назначались гестагенные препараты.

Все больные получали витаминные препараты, адаптогены (элеутерококк, пантокрин, настойка женьшеня), транквилизаторы (седуксен, мезапам), энзимные препараты (вобэнзим), йодсодержащие препараты (кламин). Гестагенные препараты (норколут и оргаметрил) назначались во вторую фазу менструального цикла с 15-го по 25-й день по одной таблетке в сутки в течение от 6 мес. до 1 года с последующей оценкой результатов лечения.

В результате проведения указанной терапии у больных первой подгруппы отмечено значительное улучшение общего самочувствия, а также уменьшение уплотнений и болевых ощущений в молочных железах. Состояние молочных желез подтверждено объективными данными.

Эффективность лечения гестагенными препаратами (норколут и оргаметрил) определялась по исчезновению болей в молочных железах, уменьшению или исчезновению уплотнений, подтверждаемое при УЗИ молочных желез, исчезновению гиперпластических процессов эндометрия (подтверждаемое результатами гистологического исследования, нормализацией менструального цикла), регрессу миомы матки, подтверждаемое УЗИ органов малого таза.

Влияние норколута и оргаметрила на гиперпластические про-

цессы в молочных железах через 6 месяцев применения представлено в табл. 4.

Анализ эффективности применения препаратов показал, что через 6 месяцев от начала приема оргаметрила у 68% больных отмечалось улучшение течения гиперпластических процессов молочных желез (у больных, принимавших норколут, улучшение наступило в 60%). Среди больных, принимавших оргаметрил, не наблюдалось ухудшения течения гиперпластических процессов молочных желез, а через 12 месяцев у 85,4% из них отмечалось улучшение состояния молочных желез (при использовании норколута - у 65,8%). Положительного эффекта при лечении оргаметрилом не получено у 14,6% больных женщин, а при назначении норколута - у 34,2%. Следовательно оргаметрил представляется более перспективным для коррекции гиперпластических процессов молочных желез.

При включении в терапию гестагенных препаратов нами отмечались различные побочные реакции, частота которых представлена в табл. 5.

Появление побочных реакций, связанных с использованием гестагенных препаратов, требовало назначения соответствующей корректирующей терапии: при болях в печени применялись желчегонные препараты (холензим, холосас в среднетерапевтических

дозировках на весь период приема гормональных препаратов); при выраженных болях в молочных железах назначались мочегонные (лазикс, верошпирон) и препараты калия (аспаркам, панангин), нестероидные противовоспалительные средства (флугалин, индометацин, ибупрофен).

Возникновение межменструальных мажущих кровянистых выделений из половых путей при приеме норколута и оргаметрила (в 19,1% и 16,6% случаев соответственно) являлось следствием недостаточной индивидуальной дозировки гестагенных препаратов. Увеличение их дозировки (на 5 мг с 5-го по 25-й день менструального цикла) позволило добиться нормализации менструального цикла.

Действие препаратов на гиперпластические процессы матки оценивалось по результатам повторных гистологических исследований соскобов слизистой оболочки матки, ультразвуковым исследованием малого таза, общеклиническим данным. По нашим данным, эффективность норколута и оргаметрила на эндометрий практически одинакова (нормализация гиперпластических процессов установлена в 87,5% и 81,3% случаев соответственно).

Через 6 и 12 месяцев после окончания проведенного лечения нами изучались отдаленные результаты терапии: возобновление жалоб, характер патологи-

Клинические проявления гиперпластических процессов молочных желез и матки после окончания лечения через 6 и 12 месяцев

Таблица 6

Клинические признаки	Через 6 месяцев после окончания лечения, n (%)			Через 12 месяцев после окончания лечения, n (%)		
	терапия без гестагенов n=36	норколут n=41	оргаметрил n=48	терапия без гестагенов n=36	норколут n=41	оргаметрил n=48
Появление болей в молочных железах	6 (16,6)	9 (22)	7 (14,5)	15 (41,6)	26 (63,4)	29 (60,4)
Выраженность уплотнений в молочных железах	12 (33,3)	14 (34,1)	11 (23)	15 (41,6)	15 (36,6)	18 (37,5)
Увеличение размеров миомы матки	-	-	-	-	3 (6,2)	2 (4,1)
Менометроррагия	-	12 (29,3)	14 (29,1)	-	20 (48,7)	26 (54,1)

ческих изменений в молочных железах и гиперпластических процессов в матке (результаты представлены в табл. 6).

Обращает на себя внимание возобновление жалоб пациенток на боли в молочных железах, нарушение менструального цикла по типу менометроррагии, а также объективные данные усиления гиперпластических процессов в молочных железах. Так, через 6 месяцев субъективное и объективное ухудшение состояния отмечалось в среднем в 35%, а через год достигало 60-70 %.

У всех больных с ановуляторными циклами, недостаточностью второй фазы до лечения через год после проведения курса терапии вновь выявлялась указанная патология. По данным тестов функциональной диагностики, после прекращения приема гестагенных препаратов функция яичников принимала прежний патологический характер, что, в свою очередь, объясняет возобновление жалоб пациенток и прогрессирование гиперпластических процессов молочных желез и матки. Следовательно, лечение этих больных должно проводиться регулярно, курсами по 6 циклов. Интервал между курсами определяется индивидуально по появлению прогрессирования гиперпластических процессов молочных желез и матки.

В подгруппе больных, которым проводилась терапия без применения гестагенных препаратов, через 12 месяцев в 41% случаев возобновились боли в молочных железах и увеличилась выраженность уплотнений в молочных железах, что потребовало повторных курсов ранее применяемого лечения.

Выводы

1. У больных миомой матки в возрасте 30-45 лет дисгормональная гиперплазия молочных желез установлена в 80,6% случаев.

2. Гиперпластические процессы молочных желез у больных миомой матки выявляются в виде

диффузной ФКМ с преобладанием фиброза (66,4 %), диффузной ФКМ с преобладанием кистозного компонента (13,6 %), локализованной ФКМ (8 %), крупных кист (7,2 %), фиброаденом (4,8 %).

3. В комплексное обследование больных миомой матки необходимо включать ультразвуковое исследование молочных желез и рентгеномаммографию с целью дифференциальной диагностики гиперпластических процессов.

4. У больных гиперпластическими процессами молочных желез в сочетании с миомой матки выявлено достоверное повышение уровня эстрадиола (210 ± 18 нг/мл) в плазме крови во 2-ю фазу менструального цикла при пониженных или нормальных показателях прогестерона ($2,6 \pm 0,4$ нг/мл); повышение содержания в плазме крови фолликулостимулирующего гормона во 2-ю фазу ($7,2 \pm 0,4$ МЕ/л) менструального цикла, по сравнению с контрольной группой ($5,4 \pm 0,6$ МЕ/л); достоверно выше нормативных показателей уровень лютеинизирующего гормона в 1-ю ($5,6 \pm 0,4$ МЕ/л) и 2-ю ($7,2 \pm 0,8$ МЕ/л) фазы менструального цикла; содержание тестостерона не превышает норму, однако достоверно выше в 1-ю фазу ($1,8 \pm 0,2$ нмоль/л) менструального цикла в основной исследуемой группе, чем в контрольной ($1,2 \pm 0,1$ нмоль/л).

5. Больным миомой матки в сочетании с ДГМЖ показана дифференцированная терапия с учетом выраженности гиперпластических процессов эндометрия. Применение по показаниям гестагенных препаратов (оргаметрил, норколут) приводит к улучшению течения гиперпластических процессов матки и молочных желез (уменьшение выраженности уплотнений, снижение болевого синдрома).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров М.Я., Лапенкова Н.Б. Выявляемость дисгормональных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // *Акушерство и гинекология*. - 1977. - №7. - С.28-30.
2. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // *Маммология*. - 1993. - №1. - С.4-11.
3. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 20 с.
4. Сидорова И.С., Пиддубный М.И., Макаров И.О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // *Акушерство и гинекология*. - 1995. - №2. - С.46-48.
5. Стрижова Н.В., Ованесян Д.Р. Состояние молочных желез у больных миомой матки по данным тепловизионного метода исследования // *Акушерство и гинекология*. - 1984. - №12. - С.46-49.