

Е.Ф.Кира, С.В.Бескровный,
А.Б.Ильин, О.М.Скрябин,
Ю.В.Цвелев

Кафедра акушерства и гинекологии
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГЕСТАГЕНОВОГО РЯДА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

**В статье описаны основные
эффекты гормонального
влияния гестагенов на
морфологию и функцию
молочных желез.**

Молочные железы относятся к органам репродуктивной системы женского организма, а ее ткани - мишени для активного воздействия половых стероидных гормонов яичников, тропных гормонов гипофиза и опосредованно - гормонов других эндокринных желез организма.

Отражением регуляторного влияния эндокринной системы на формирование молочных желез являются закономерные изменения продукции гонадотропных и половых стероидных гормонов в различные сроки периода полового созревания [21, 46]. Формирование молочных желез начинается на стадии раннего пубертата (в возрасте 9-13 лет). Под непосредственным влиянием ЛГ и эстрогенов происходит увеличение объема молочных желез (телархе) за счет роста железистого и соединительнотканного компонентов, стимуляция роста и развитие системы выводных протоков, пролиферация железистого эпителия. Сочетанное действие пролактина и прогестерона в позднем пубертате (в 14-17 лет) обеспечивает увеличение числа альвеол и долек молочных желез и секреторные преобразования железистой ткани.

Секреция молока стимулируется пролактином, под влиянием которого возрастает число рецепторов эстрогенов в молочной железе [21]. На протяжении беременности продукция пролактина увеличивается в 10 раз и сопровождается гиперплазией лактотрофов гипофиза. Под сочетанным влиянием плацентарных эстрогенов и гестагенов в молочных железах происходят закономерные морфофункциональные изменения, отра-

жающие подготовку к лактации. К концу беременности молочная железа превращается в сплошное "железистое поле" за счет увеличения числа долек и уменьшения междольковой соединительной ткани [28]. Падение уровня плацентарных стероидов в конце беременности по механизму обратной связи вызывает пиковый подъем пролактина, включающий механизм лактации. Сходным по амплитуде повышением уровня этого гормона сопровождается и начало любого акта кормления.

Молочная железа активно функционирует только в послеродовой лактационный период при кормлении грудью ребенка, но сохраняет высокую чувствительность к половым гормонам во все время жизни женщины. Практически молочная железа никогда не находится в состоянии функционального покоя, независимо от возраста женщины. Циклические изменения в репродуктивной системе на протяжении менструального цикла непосредственным образом отражаются на состоянии молочных желез. В конце фолликулярной фазы менструального цикла эстрогены совместно с фолликулостимулирующим гормоном вызывают гиперплазию железистых долек, которая затем усиливается под действием прогестерона. Это может проявляться предменструальным нагрубанием молочных желез. Секреторные преобразования железистого компонента на фоне нарушенной продукции прогестерона сопровождаются задержкой жидкости и перерастяжением ткани молочных желез, приводя к формированию болевого синдрома [21, 22, 28, 64]. Патологические формы этого со-



стояния, сопровождающиеся хроническими циклическими или постоянными болями в молочных железах, носят название масталгии.

Высокая чувствительность структур молочных желез к гормональным (как физиологическим, так и патологическим) факторам, циклический характер изменений в системе регуляции половой сферы, а также динамическая нестабильность морфо-функционального состояния желез предопределяют склонность к развитию различных патологических дисгормональных процессов. Это усугубляется неблагоприятным воздействием на репродуктивную систему как генитальной, так и экстрагенитальной патологии (соматической и эндокринной), психоэмоциональным статусом женщины и зависимостью от ее сексуального комфорта [28,29,31].

Дисгормональные диспластические заболевания молочных желез (мастопатия) характеризуются нарушением циклических метаболических процессов в них с последующим нарушением структуры диффузного или локального характера. Термин "мастопатия" не отличается точностью, отражая в определенной степени как патогенез, так и морфологические изменения. Некоторые исследователи в определение мастопатии предлагают включать доброкачественные заболевания молочных желез диффузного и узлового характера, выражающиеся в патологической пролиферации эпителия и возникающие вследствие дисгормональных нарушений в организме [37].

По определению ВОЗ (Женева, 1984), под мастопатией понимают дисплазию молочной железы, фиброкистозную болезнь, характеризующуюся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Эти изменения сочетаются в различных вариантах, что может выз-

вать появление пальпируемого узла.

Среди целого ряда классификаций мастопатии для клинической практики наиболее удобной является изложенная в методических рекомендациях МЗ РСФСР "Тактика комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в молочной железе" (1985):

1. Диффузная фиброкистозная мастопатия (ФКМ):

1.1. С преобладанием железистого компонента.

1.2. С преобладанием фиброзного компонента.

1.3. С преобладанием кистозного компонента.

1.4. Смешанная форма.

2. Узловая фиброкистозная мастопатия.

На практике чаще приходится иметь дело со смешанной формой диффузной мастопатии, при которой выражены в различной степени перечисленные выше морфологические изменения. Общая частота диффузной мастопатии в различных группах обследованных женщин репродуктивного возраста колеблется от 29,4 до 42,6% [24]. Узловые формы ФКМ носят локальный характер в виде одного или нескольких узлов. Источниками всех видов дисплазий являются долька и внутримолочковые выводные протоки [9,28].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных данной проблеме, этиология мастопатии на сегодняшний день остается до конца не выясненной. Многообразие форм диспластических процессов и доброкачественных опухолей молочной железы, имеющих различный гисто- и морфогенез, свидетельствует о полиэтиологичности их возникновения [24,26,29].

Главной причиной возникновения дисгормональных заболеваний молочных желез является нарушение баланса эстрогенов и прогестерона в организме женщины, в результате которого развивается относительная (а позже - и абсолютная) гиперэстрогения, слу-

жащая базой формирования различных гиперэстрогенных заболеваний органов-мишеней половой системы, в том числе и молочных желез [4,8,43,47]. Конкретный механизм появления циклического болевого синдрома со стороны молочных желез реализуется через местное нарушение синтеза простагландинов [24,64]. Нарушенные соотношения продукции эстрогенов и гестагенов является закономерным результатом возрастного старения организма и появляется обычно после 30 лет [22,32]. Различная генитальная и экстрагенитальная патология ускоряет этот процесс. Исходное нарушение формирования половой системы может способствовать развитию данной патологии в молодом возрасте.

Роль гиперэстрогении в формировании гормонозависимых заболеваний молочных желез подтверждается как экспериментальными данными о способности эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол протоков, усиливать активность фибробластов и вызывать пролиферацию соединительной ткани молочной железы, так и многочисленными клиническими наблюдениями о наличии мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомой матки, эндометриозом, фолликулярными кистами, то есть при патологии, для которой характерна гиперэстрогения [7,30,36,44]. Вместе с тем, мастопатия наблюдается также у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией и даже при явных клинических проявлениях гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнь Иценко-Кушинга) [11,35,45].

Среди различных органов-мишеней репродуктивной системы, подверженных эстрогензависимым гиперпластическим процессам, молочные железы поражаются наиболее часто (до 60-95%) и, как правило, первыми манифестируют об этих расстройствах, что свя-

зано с анатомо-физиологическими особенностями их строения, характеризующимися преобладанием в структуре железистого компонента [29, 56, 67]. С этой позиции патологические изменения молочных желез следует рассматривать как маркер формирующихся общих гормональных нарушений в системе регуляции репродуктивных органов, безусловно, требующих корригирующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Интересно отметить, что прямой корреляционной зависимости между содержанием половых стероидов в сыворотке крови, состоянием эндометрия и состоянием молочных желез у женщин детородного возраста выявлено не было [28]. Остается неясным, почему диспластические процессы захватывают не всю молочную железу, а только отдельные участки. Поэтому большое значение в возникновении патологических изменений молочных желез, связанных с дефицитом гестагенов, придается наличию рецепторов к эстрадиолу и прогестерону. С учетом начала формирования мастопатии еще на фоне сохраненного менструального цикла и репродуктивной способности, по-видимому, решающую роль в развитии первичных этапов дисгормональных процессов молочных желез, как и других органов-мишеней половых гормонов, играет не абсолютная величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а локальное состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы [2, 17]. Считается, что именно активность рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса. Нарушение гормонального равновесия вызывает морфо-функциональную перестройку молочных желез, но у одних женщин эти изменения могут не выходить за рамки физиологических вариантов, а у других, при условии активации рецепторного аппарата желез, способны перейти в патологическую стадию [41].

Сведения о роли андрогенов в

развитии мастопатии противоречивы. В ряде публикаций отмечено увеличение содержания андростендиона и тестостерона в моче, АКТГ и кортизола в сыворотке крови при этой патологии [23, 44]. В то же время имеются и сообщения о снижении содержания андрогенов при мастопатии. Андрогены обладают как прямым, так и косвенным воздействием на органы-мишени половой системы [21]. Установлено, что в период половой дифференциации грудной железы последняя развивается по женскому типу только при отсутствии циркуляции в крови данных гормонов [24]. В репродуктивный период, вследствие изменений гормональных взаимоотношений в организме женщины, андрогены в той или иной степени снижают интенсивность циклических изменений в тканях молочной железы, создавая базис для формирования в них гормонозависимого патологического процесса. Диффузная ФКМ выявлена у 32% больных с синдромом поликистозных яичников, для которого характерна гиперандрогения [34].

В последнее время появляется все больше сообщений, посвященных роли пролактина в развитии мастопатии. С гиперпролактинемической недостаточностью яичников связывается до 30% центральных регуляторных расстройств менструальной функции и гормональных форм бесплодия [20, 21, 22]. Некоторые исследователи отмечали значительное повышение уровня пролактина в плазме крови в течение менструального цикла у женщин с мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами [23, 37, 50], по другим наблюдениям - уровень пролактина остается нормальным [11, 56]. По-видимому, противоречивость полученных данных связана как с характером нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе (степень заинтересованности дофаминергического механизма регуляции секреции пролактина), так и со сроками определения уровня пролактина в сы-

воротке крови. Последнее наиболее актуально для транзиторной формы гиперпролактинемии, для которой характерно повышение уровня пролактина только к концу менструального цикла [49]. Т.В. Овсянникова (1990) отмечает развитие гиперпластических процессов молочных желез у 52,3% больных с гиперпролактинемией. Повышенная чувствительность лактотрофов гипофиза к стимуляции тиролиберином установлена у 70% больных ФКМ [37]. Патогенетическая роль пролактина в развитии мастопатии до конца не уточнена [66]. С одной стороны, рост содержания последнего в сыворотке крови является только маркером центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции. Но с другой стороны - избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях половой системы, реализуемый путем усиления продукции эстрогенов яичниками. Возможно, также имеет значение и способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы [21, 50].

Среди гормонов других эндокринных желез, активно влияющих на половую систему, важное место занимают гормоны щитовидной железы и надпочечников. У женщин с гипотиреозом, развившимся в детородном возрасте, частота нарушений менструальной функции составляет, по данным различных авторов, от 44 до 80% [3, 39]. У трети больных менструальный цикл сохраняется. Однако по тестам функциональной диагностики яичников у большинства этих женщин имеется гормональная недостаточность, варьирующая от недостаточности лютеиновой фазы цикла до ановуляторного цикла. Недостаточность щитовидной железы оказывает прямое повреждающее действие как на яичники, так и на периферические органы-мишени

половой системы, т.к. тиреоидные гормоны являются главным регулятором метаболических процессов на уровне ядра клетки. Половая система первой реагирует на формирующийся дефицит этих гормонов в организме. Сложность диагностики данной проблемы заключается в стертости клинической симптоматики, связанной с высокой частотой скрытых и легких форм заболевания - до 60-64%. Патология щитовидной железы выявляется у 9-12,4% больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез [11, 23].

Как уже отмечалось выше, сочетание мастопатии с гиперпластическими заболеваниями других органов-мишеней половой системы является нередким совпадением. Мастопатия у гинекологических больных выявляется в 36-95% наблюдений [5,7,36]. У больных с гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, миома матки) частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. Наиболее часто узловые формы обнаруживаются при миоме матки и эндометриозе, а также при их сочетании [30]. Отличительной особенностью при гиперпластических процессах гениталий является высокая частота пролиферативных форм. Более того, наличие аденоза или железистой фиброзной мастопатии обнаруживается обычно при сочетании ее с одной из форм гиперплазии эндометрия [2,6,19,42].

У больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными заболеваниями яичников выраженные изменения в молочных железах отмечаются в 69% случаев. Наиболее часто гиперпластические процессы молочных желез возникают у больных с эндометриозными кистами яичников [1,19].

Распространенный характер поражения различных гормонозависимых органов-мишеней половой системы обусловлен еще более глу-

бокими патологическими изменениями в системе регуляции репродуктивной функции женщины. Установлено, что такие заболевания, как миома матки, эндометриоз, кисты яичников, хроническое воспаление матки и ее придатков, усугубляют тяжесть гиперпластических процессов в молочной железе и повышают риск развития рака молочной железы [25,29,59,62].

Частота и форма дисгормональных заболеваний молочных желез оказались зависимыми от характера оперативных вмешательств на матке и яичниках. Одновременное удаление матки и резекция яичников по поводу кист резко повышает процент дисгормональных заболеваний молочных желез и усугубляет их тяжесть. Удаление матки и одного из яичников с кистами снижает частоту дисгормональных заболеваний молочных желез по сравнению с группой, где яичники сохранялись. После удаления фибромиомы матки с придатками у подавляющего большинства женщин через 10-15 лет в молочных железах дисгормональные заболевания не были обнаружены [16].

У 41-72% больных мастопатией наблюдается ановуляторный или неполноценный овуляторный цикл (с недостаточностью второй или обеих фаз цикла) [11, 60, 66]. У пациенток в возрасте 20-39 лет с дисгормональной гиперплазией молочных желез на фоне сохраненного овуляторного цикла выявлена тенденция к снижению эстрогена и эстрадиола и увеличению эстриола. У женщин старше 40 лет отмечается снижение эстрогена и эстрадиола и увеличение процентного содержания эстриола [15].

Гиперпластические процессы молочных желез при олигоменорее обнаружены в 64,5% случаев, у больных дисфункциональными маточными кровотечениями - в 57,6%, а при вторичной аменорее - в 43,6% наблюдений. В последнем случае в эндометрии, как правило, выявляются атрофиче-

ские изменения. На фоне гипоталамической аменореи мастопатия встречается у 50%, гиперпролактинемической аменореи - у 32,1%, а при склерокистозе яичников - у 25% пациенток [20,27,63]. Чем старше возраст больной, тем меньше интервал от начала нарушений менструального цикла до возникновения предраковых изменений в молочных железах. При олигоменорее гиперпластические процессы в молочных железах возникают в 2 раза чаще, чем в эндометрии [18,27].

Таким образом, формирование дисгормональных гиперпластических процессов молочных желез отмечается в широком диапазоне нарушений менструальной функции: от клинически сохраненного цикла до длительной аменореи. При сохранении ритма менструаций у этих больных нарушения цикла колеблются от недостаточности только лютеиновой фазы до выраженной недостаточности обеих фаз цикла. Общей закономерностью указанных нарушений менструального цикла является развитие их на фоне изменения соотношения продукции половых стероидных гормонов яичников, проявляющегося в дефиците прогестерона и нарастании относительной, а позже и абсолютной гиперэстрогении [11,16,18,37,45].

Поскольку гиперэстрогения формируется в относительно узком диапазоне гормональных сдвигов, указанные выше закономерности динамики продукции половых стероидов определяют и возможные пути их коррекции: либо путем восстановления полноценного овуляторного менструального цикла, либо путем подавления гиперпродукции эстрогенов. Важная роль в этом принадлежит препаратам гестагенового ряда.

Долговременная и систематическая терапия гестагенами показана во всех случаях, когда мастопатия и мастодиния вызваны дисбалансом половых гормонов и относительной гиперэстрогенией, но желательно, чтобы они не обладали побочными андрогенными

эффектами. По единодушному мнению большинства современных авторов, заместительная гормональная терапия у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез понижает относительный риск заболевания раком молочной железы, за исключением случаев с изначальной клеточной атипией [13, 26, 53, 54, 55]. Известно, что рак молочной железы (РМЖ) возникает на фоне диффузных гиперпластических процессов в 2-3 раза чаще, а при локализованных формах мастопатии в 25-30 раз чаще, чем в интактных молочных железах [6, 10, 36].

Однако мы являемся категорическими противниками непродуманного назначения каких бы то ни было гормональных препаратов, в том числе и женщинам с заболеваниями молочных желез, ибо это, с одной стороны, может привести к непредсказуемым последствиям, а с другой - к дискредитации избранного метода лечения в случае неудачи при неправильном подборе препаратов [14].

Высокая частота сочетания патологии молочных желез с патологией гениталий [5, 7] определяет необходимость своевременного выявления дисгормональных гиперплазий молочных желез у гинекологических больных, нередко являющихся первым проявлением формирующихся общих нарушений в системе регуляции половой сферы. Данная проблема представляет собой важную практическую задачу. Согласно современным концепциям больные дисгормональной гиперплазией молочных желез подлежат включению в диспансерную группу наблюдения. Сложность осуществления этой программы обусловлена тем, что в настоящее время нет единой организационной системы, охватывающей весь контингент женщин с данной патологией. Так, часть больных находится под наблюдением онколога, другая - хирурга, третья - гинеколога, четвертая - терапевта [38].

Гормональная терапия гиперпластических процессов, в том

числе и молочных желез, требует обязательного предшествующего обследования больной с использованием совокупности клинических, инструментальных и лабораторных, в том числе и гормональных, методов исследования. Подобный подход способствует установлению точной этиологической и патогенетической модели заболевания, что существенно для проведения лечения [14, 40, 44].

Первым этапом клинического обследования является выявление заболеваний молочных желез, локализации и степени поражения их. В дальнейшем проводится дифференциальная диагностика доброкачественных, пограничных заболеваний и злокачественных новообразований молочных желез с использованием маммографии и/или УЗИ молочных желез, пункционной биопсии с цитологическим исследованием аспирата по показаниям. На этом этапе отбираются пациентки с заболеваниями молочных желез, требующими оперативного лечения [13, 14, 28].

Следующим шагом в обследовании служит выявление или исключение сопутствующих гиперпластических процессов половых органов (миомы матки, эндометриоза, гиперплазии эндометрия), наличие которых может повлиять на выбор метода терапии. Клинический осмотр дополняется инструментальными методами исследования: УЗИ органов малого таза, кольпоскопией, диагностическим выскабливанием полости матки, по показаниям - лапаро- и гистероскопией.

При анализе особенностей менструальной функции пациентки особое внимание обращается на степень выраженности и сроки реализации болевого синдрома при сохраненном цикле (овуляторный синдром, предменструальный синдром, альгоменорея). В качестве скрининговых методов оценки гормонального статуса используются тесты функциональной диагностики деятельности яичников (ректальная термометрия, кольпоцитодиагностика). При необхо-

димости углубленного гормонального исследования определяется содержание в крови гонадотропных и половых стероидных гормонов.

С учетом роли гиперпролактинемии в формировании мастопатии обязательным компонентом гормонального исследования является повторное определение уровня пролактина. Для исключения вторичного характера гиперпролактинемии одновременно измеряются уровни ТТГ, Т3, Т4, антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции.

Для исключения вторичного характера нарушения менструальной функции, связанного с патологией других эндокринных желез, определение уровня соответствующих периферических и тропных гормонов проводится по показаниям при наличии типичных клинических проявлений.

Таким образом, после проведенного обследования может быть сформировано несколько групп больных, которым показано разнонаправленное корригирующее гормональное лечение основного заболевания молочных желез с учетом возраста (репродуктивный или пременопаузы), характера нарушения менструального цикла (ановуляторный цикл или недостаточность 2-й фазы цикла; укорочение или удлинение 2-й фазы), заинтересованности в сохранении репродуктивной функции или, наоборот, в контрацепции, а также наличия сопутствующих заболеваний половой сферы и экстрагенитальной (соматической, эндокринной, психической) патологии.

Следует констатировать, что в настоящее время отсутствует единый, общепризнанный стандарт в лечении дисгормональных заболеваний молочных желез. Предложено множество препаратов, в том числе и гормональных, а также - вариантов схем и методов их применения. Более того, этой проблемой пытаются заниматься хирурги и терапевты, онкологи и гинекологи, врачи других специальностей и даже не врачи [29]. Назна-

чение гормональных препаратов проводится без учета очень многих составляющих, которые в комплексе принято обозначать как "гормональный статус женщины". Не принимается во внимание общее состояние женщины, ее психоэмоциональный фон, наличие сопутствующей соматической и эндокринной патологии. Неблагоприятные последствия подобного подхода к ведению и лечению данной патологии нетрудно предсказать.

Учитывая полиэтиологический характер развития мастопатии, обязательным является лечение экстрагенитальной патологии, коррекция функций важнейших органов и систем (в том числе печени), психоэмоционального статуса женщины.

В лечении больных мастопатией ведущее место занимает системный подход. Он должен охватывать все многообразие факторов, приводящих к развитию заболевания, учитывать все особенности гормонального уровня и процессов метаболизма и носить комплексный характер. В первую очередь следует устранить, при возможности, этиологические факторы, приведшие к изменениям в молочных железах. Следующий этап предусматривает проведение патогенетической терапии ФКМ, направленной на нормализацию нейроэндокринных нарушений. И, наконец, задачей последнего этапа является обеспечение длительной поддержки регуляции организма на физиологическом уровне [44].

Терапия ФКМ может носить как консервативный, так и хирургический или, нередко, комбинированный характер. Консервативное лечение мастопатии предусматривает сочетанное применение витаминно- и энзимотерапии, иммуномодулирующих и нейролептических средств, антигистаминов и антипростагландинов, гормональных и спазмолитических препаратов, фитотерапии и ряд методов новейших технологий (лазерореконструкция, аппаратная психокоррекция) [12].

В едином комплексе медикаментозных воздействий гормонотерапия мастопатии должна занимать ведущее место, так как обеспечивает прямое влияние как на ликвидацию (устранение) заболевания молочных желез, так и на нормализацию взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе регуляции половой функции.

Только начальные формы диффузной мастопатии адекватно (68 - 85%) отвечают на восстанавливающий полноценный менструальный цикл режим лечения гестагенами [45,48]. Препараты прогестеронового ряда (на фоне недостаточности 2-й или, реже, обеих фаз цикла) назначаются во второй фазе с постепенным отходом от цикла подбором суточной дозировки гестагена. Лечение проводится циклами до 6 месяцев с индивидуально обусловленными интервалами между ними. Постепенный отход от проводимой терапии с уменьшением суточной дозировки препарата способствует закреплению установившихся нормальных взаимоотношений в системе половой регуляции. Такой подход наиболее целесообразен у женщин молодого возраста с сохраненным циклом, особенно заинтересованных в беременности. При отсутствии наступления последней в дальнейшем возможно дополнительное применение стимуляторов овуляции.

Гораздо чаще первый этап терапии начинается с непрерывного или циклического введения гестагенов в подавляющем режиме с последующим восстановлением полноценного цикла по ликвидации явлений мастопатии. Особенно это касается распространенных форм заболевания, сочетающихся с гиперпластическими процессами других органов-мишеней половой системы. Большую часть этого контингента больных составляют женщины репродуктивного возраста старше 30 лет и в периоде ранней менопаузы. Степень распространения и тяжесть гиперпластического процесса обуславли-

вают как особенности режима, так и суточную дозу вводимого гестагена. Выбор режима лечения нередко определяется прежде всего характером поражения половых органов и при таких формах, как эндометриоз или железистая гиперплазия эндометрия, требует длительного выключения менструальной функции (эффект псевдобеременности). При отсутствии эффекта гестагенотерапии показан переход на более мощные препараты: антигонадотропины (даназол), антиэстрогены (тамоксифен) или агонисты люлиберина (золадекс) [24,28,65]. Исчезновение сопутствующих гиперпластических процессов в матке на фоне оптимально подобранного режима терапии может достигать 80 - 87% [11].

Вместе с тем, изолированное заболевание молочных желез чаще позволяет ограничиться щадящим циклическим вариантом лечения гестагенами (на протяжении 21 дня цикла) или их комбинацией с микродозами эстрогенов. Продолжительность курса лечения должна составлять не менее 6 месяцев [45,66]. У больных в менопаузе длительный курс терапии гестагенами в ряде случаев способствует ускоренному наступлению менопаузы, позволяя избежать осложнений, характерных для гиперпластических процессов органов-мишеней половой системы в этот период, включая формирование новообразований.

Локализованные формы дисгормонального поражения молочных желез в первую очередь требуют хирургического лечения с последующим переходом на корригирующий режим консервативной терапии гестагенами [24,28].

Профилактика рецидива ФКМ обеспечивается в дальнейшем подключением комбинированных синтетических гестаген-эстрогенных препаратов, поддерживающих нормальный режим работы системы регуляции половой сферы. У девушек и молодых женщин, заинтересованных в последующей беременности, целесообразно приме-

нение трехфазных оральных контрацептивов с нормальным балансом половых стероидов. Для рожавших женщин старше 30 лет предпочтительно использование монофазных - со сниженным эстрогенным компонентом. Возможно и применение чисто гестагенных контрацептивов: таблетированных мини-пили или пролонгированных инъекционных. Для профилактики РМЖ в постменопаузе и одновременной коррекции постменопаузальных расстройств показано назначение специальной комбинированной терапии с минимально активной дозировкой натуральных компонентов [22,33,52,67,68].

Различные способы введения гормональных препаратов, в том числе при лечении мастопатии, имеют ряд как положительных моментов, так и недостатков. Выбор характера препарата и способа его введения должны определяться тяжестью основного заболевания, степенью распространения гиперпластического процесса в половой системе, а также общим состоянием организма. Непродуманное применение гормональной терапии малоопытным специалистом чревато осложнениями со стороны как половой системы, так и важнейших органов и систем организма (сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта и печени, углеводного обмена, почек) [13,28,29].

Так, пероральный путь ведения в ряде случаев приводит к функциональным нарушениям со стороны желудка и печени, нарастанию массы тела. Одновременно заболевания этих органов затрудняют всасывание лекарственного вещества или ограничивают объем разово вводимой дозы. Метаболизация гормонального препарата в печени снижает его терапевтический эффект. Изолированное применение больших доз гестагенов может нарушать липидный спектр крови и неблагоприятно влиять на сосудистую стенку, способствуя развитию атеросклероза, гипертонической и варикоз-

ной болезней, особенно у лиц старше 30 лет. Одновременная добавка малых доз эстрогенов снижает неблагоприятный эффект чисто гестагенных препаратов. Хроническое применение гестагенов с целью исключения менструальной функции при распространенном гиперпластическом процессе органов-мишеней половой сферы создает эффект синдрома дефицита эстрогенов в организме по типу возрастной менопаузы, хотя и имеющий временный характер (синдром гиперторможения яичников).

Уменьшение неблагоприятного влияния гестагенов обеспечивается правильным выбором препарата в каждом конкретном случае и способом его применения [32,33]. Наименьшим побочным влиянием обладают натуральный прогестерон и его производные (дидрогестерон-дюфастон, медроксипрогестерон ацетат и др.). Недостатком синтетических гестагенов - производных 19-нортестостерона (норэтистерон ацетат, левоноргестрел, норгестрел, дезогестрел) является частичная андрогенная активность, снижающая синтез липопротеинов, обеспечивающих профилактику атеросклероза, а также неблагоприятное влияние на периферические сосуды (сосудистый спазм, уменьшение кровотока, отеки). Производные 17-гидроксипрогестерона (оксипрогестерон капронат) обладают очень низкой андрогенной активностью. Гестагены нового поколения (дезогестрел, гестаден, норгестимат) также не влияют на обмен липопротеинов.

Парентерально введенные препараты, депонируясь в организме, создают высокую концентрацию гормона, но при внутримышечном пути введения не обеспечивают поддержания равномерного постоянного уровня гестагена в организме. Этого недостатка лишен трансдермальный способ ведения гестагена, например - прожестожель. Подобным образом введенные гормональные препараты достигают органов-мишеней, не разрушаясь в печени и не оказывая неблагоприятного действия, свойственного пероральным. Абсорбция прогестерона при кожном применении составляет около 10% дозы [61]. Как установлено, системный эффект при кожном применении гестагена отмечается при ежедневной абсорбции 20-30 мг прогестерона, то есть при нанесении на кожу не менее 200-300 мг препарата. Кожные аппликации на область молочных желез применяются с целью повысить концентрацию натурального прогестерона на рецепторах тканей молочной железы и таким образом воздействовать на состояние железистого эпителия и сосудистой сети. Периферический эффект прогестерона реализуется секреторными преобразованиями в лактоцитах - клетках, вырабатывающих молоко, и долях желез; проявляется снижением проницаемости капилляров, а следовательно, и уменьшением степени отека, вызванного избытком прогестерона и, наконец, в рамках профилактики рака молочной железы - блокадой циклов быстрых эпителиальных митозов, стимулируемых эстрогенами. Локальное применение позволяет, с одной стороны, уменьшить применяемую дозу препарата, а с другой - создать высокую концентрацию его в зоне действия (в 10 раз выше, чем в системном кровотоке) [60].

Установлено, что применение трансдермального препарата прожестожель (Besing-Iscovesco, Франция) в дозе 5 мг/сутки ограничивается исключительно местным периферическим действием и позволяет оказать терапевтический эффект при лечении начальных стадий ФКМ без какого-либо неблагоприятного системного влияния. На этот факт указывали исследования Mauvais-Jarvis et al. (1974), Canon-Yanotti M. et al. (1978), Lafaye C. a. Aubert W., (1978), Rindt W. (1980). Это объясняется тем, что при прохождении через кожу раствора прогестерона 80% его метаболизируется в коже и только 20% проникает в кровь [60]. При необходимос-

ти сочетанного воздействия на матку и молочные железы трансдермальную терапию целесообразно дополнять системным путем введения прогестерона.

В то же время некоторые вопросы требуют обсуждения с учетом описанного системного эффекта на фоне транскутанной терапии прогестероном у больных с лактореей и при распространенном предменструальном синдроме [58, 65]. Следовательно, эффективность изолированного трансдермального применения прогестерона в целях терапии патологии молочных желез, как и представление об отсутствии влияния гестагенных препаратов, наносимых на кожу, на гормональный статус организма в целом, остаются до настоящего времени до конца не исследованными. Этот вопрос требует тем более углубленного изучения, что в последние годы мы являемся свидетелями производства все большего числа гормональных мазей, многие из которых рекомендовано применять для лечения ФКМ. Наиболее перспективным препаратом этой группы для дальнейшего исследования является прожестожель.

Наша принципиальная позиция в отношении подходов к ФКМ сводится к следующему:

1. Лечение доброкачественных гиперпластических заболеваний молочных желез должно находиться в компетенции гинекологов, которые занимаются этой проблемой в содружестве с онкологами, хирургами, психотерапевтами и др.

2. Гормональная терапия не может назначаться без учета гормонального статуса женщины.

3. Лечение мастопатии и мастодинии должно быть многокомпонентным, иметь этиотропную, патогенетическую и симптоматическую направленность.

4. Полноценное обследование женщин перед назначением лечения способствует более точному подбору препаратов, режиму их приема и, в конечном итоге, улучшению результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Торганова И.Г., Лукин В.А. Состояние фолликулярного аппарата яичников при доброкачественных опухолях матки и придатков // Акушерство и гинекология. - 1986. - № 2. - С. 8-10.
2. Адамян Л.В., Оразвалиева Д.Р., Бурдина Л.М., Озерова Е.О. Состояние молочных желез и эндометрия у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Акушерство и гинекология. - 1989. - № 4. - С. 21-24.
3. Бескровный С.В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у женщин с бесплодием, обусловленным гипофункцией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1981. - 22 с.
4. Бехтерева Э.П. Антиэстрогенные свойства сигетина // Акушерство и гинекология. - 1977. - № 7. - С. 23-25.
5. Бобров М.Я., Лапенкова Н.Б. Выявляемость дисгормональных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. - 1977. - № 7. - С. 28-30.
6. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1993. - 30 с.
7. 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.
8. Вихляева Е.М., Фанченко Н.Д., Запорожан В.П. и др. Состояние эстроген-рецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия // Акушерство и гинекология. - 1982. - № 6. - С. 11-15.
9. Гистологическая классификация опухолей молочной железы: Пер. с англ. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1984. - 31 с.
10. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. - М., Медицина, 1980. - 200 с.
11. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 20 с.
12. Кира Е.Ф., Роман Л.Д., Кайдун С.П., Скрябин О.Н. Новые медицинские технологии в лечении больных дисгормональными гиперплазиями молочных желез // Малоинвазивная хирургия в гинекологии: Материалы науч.-практ. конф. - М., 1998. - С. 37-40.
13. Кира Е.Ф., Скрябин О.Н., Цвелев Ю.В. и др. Диагностика и лечение фиброкистозной мастопатии // Метод. пособие для врачей. - СПб., ВМА, 1999. - 32 с.
14. Кира Е.Ф., Скрябин О.Н., Бескровный С.В. Комплексное обследование женщин с мастопатией и мастодинией перед назначением им корригирующей гормональной терапии // Актуальн. вопр. гинекологич. эндокринолог.: Материалы науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. - М., МО РФ-ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 1999. - С. 42-47.
15. Кожназарова Ю.С. Функциональное и анатомическое состояние полового аппарата при дисгормональных гиперплазиях молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1973. - 24 с.
16. Корепанов Ю.Н. Дисгормональные заболевания молочных желез и фолликулярные кисты яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1964. - 16 с.
17. Левченко Р.Г., Бескровная Н.И., Савченко О.Н., Арутюнян Н.А. Рецепция эстрадиола у женщин с различными клиническими формами лютеиновой недостаточности // Акушерство и гинекология. - 1989. - № 4. - С. 18-21.
18. Мануилова И.А., Алиходжаева А.С., Фролова Р.А. Дисгормональные заболевания молочных желез при нарушениях менструального цикла // Сов. медицина. - 1978. - № 6. - С. 64-68.

19. Наговицина Л.И. Дисгормональные изменения молочных желез у больных внутренним эндометриозом // Генитальный эндометриоз / Сб. науч. тр. под ред. Шинкаревой Л.Ф. - Горький, С.п., 1980. - С. 38-43.
20. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин с патологией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1990. - 36 с.
21. Репродуктивная эндокринология / Ред. С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе - М., Медицина, 1998, Т.1. - 703 с.
22. Руководство по эндокринной гинекологии / Ред. Е.М.Вихляева. - М., МИА, 1997. - 766 с.
23. Самойлова Т.А. Роль функционального состояния репродуктивной системы у больных мастопатией для выбора лечебной тактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1987. - 25 с.
24. Самойлова Т.А. Современные представления о фиброзно-кистозной мастопатии (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. - 1986. - № 2. - С. 3-6.
25. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Харикова Р.С. и др. Факторы риска рака молочной железы (проспективное контрольное исследование) // Вопросы онкологии. - 1992. - Т.38, № 1. - С. 34-42.
26. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. - СПб., Гиппократ, 1992. - 240 с.
27. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Самойлова Т.Е. Мастопатия у больных аменореей // Акушерство и гинекология. - 1986. - № 11. - С. 13-15.
28. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. - М., Русфармамед, 1995. - 427 с.
29. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. - 2-е изд. испр. и доп. - Л., Медицина, 1991. - 264 с.
30. 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.
31. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - 2-е изд. - СПб., Сотис, 1995. - Т.1. - 223 с.
32. Сметник В.П. Принципы заместительной гормонотерапии при климактерических расстройствах // Акуш. и гин. - 1995. - № 3. - С. 15-17.
33. Сметник В.П. Перименопауза - от контрацепции до заместительной гормонотерапии // Ж. акуш. и женск. бол. - 1999. - № 1. - С. 89-93.
34. Сметник В.П., Атанязова О.А. Синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия // Факторы риска, влияющие на здоровье женщины. - Таллин, 1987. - Т.2. - С. 324-5.
35. Соколова З.П. Гормональные соотношения при миоме матки, внутреннем эндометриозе и диффузной мастопатии у больных с сохраненным двухфазным менструальным циклом // Акушерство и гинекология. - 1982. - № 6. - С. 15-19.
36. 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.
37. Стурау Н.Т. Эндокринные аспекты фиброзно-кистозной мастопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1983. - 20 с.
38. Терентьев И.Г., Комов Д.В., Ермилова В.Д. и др. Радиометрия как нетрадиционный метод динамического контроля за пациентками с дисгормональными гиперплазиями молочных желез // Маммология. - 1998. - № 1. - С. 19-21.
39. Ткаченко Н.Н., Потин В.В., Бескровный С.В. и др. Патогенез гормональной недостаточности яичников у женщин с первичным гипотиреозом // Вестн. Рос. ассоц. акуш. - гин. - 1997. - № 3. - С. 37-39.
40. Филатов А.А. Гормональные нарушения при мастопатии и их коррекция // Сов. медицина. - 1978. - № 6. - С. 107-110.
41. Хасханова Л.Х., Пиддубный М.И., Гуриев Т.Д. Мастопатия и гинекологические заболевания // Акушерство и гинекология. - 1998. - № 1. - С. 57-61.
42. Шинкарева Л.Ф., Наговицина А.И., Шулакова Р.Т. Состояние молочных желез у больных генитальным эндометриозом после лечения инфекундином // Казан. мед. журнал. - 1979. - Т.60, № 4. - С. 36-37.
43. Широкова Т.А. Особенности функции яичников у больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез различного ядерного поля: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1970. - 15 с.
44. Цвелев Ю.В., Ильин А.Б. Патология молочных желез в гинекологической практике // Ж. акуш. и женск. бол. - 1999. - № 1. - С. 63-71.
45. Цвелев Ю.В., Ильин А.Б. Диагностика и лечение дисгормональных гиперплазий молочных желез у больных миомой матки // Ж. акуш. и женск. бол. - 1999. - № 2. - С. 30-34.
46. Щедрина Р.Н., Фанченко Н.Д., Кокolina В.Ф. Становление эндокринной функции репродуктивной системы женского организма // Нарушение репродуктивной системы в период детства и полового созревания. - М., 1986. - С. 22-39.
47. Ayers J.W.T., Gedwan G.P. The "luteal breast": hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia // Fertil. Steril. - 1983. - Vol. 40, № 5/6. - P. 779-784.
48. Bauer M. // Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse / Hrsg. H.J. Frischbier. - Stuttgart, 1982. - S. 176-8.
49. Beskrovniy S., Kira E., Potin V., Tsvelev Yu. Hyperprolactinemia and early pregnancy: criteria of Parlodel therapy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1997. - Vol. 76, suppl. 167:5. - P. 74.
50. Botiga J., Vilar E., Maestre J. et. al. Influencia de la prolactina en las

- displasia guísticas de mama en pacientes postmenopausicas // *Rev. Esp. Obstet. Ginecol.* - 1984. - Vol.43, № 291. - P. 436-440.
51. Canon-Yanotti M., Limouzin-Lamothe M.A., Sureau C. // *Vie medicale.* - 1978. - P. 1383-6.
52. Dhont M. *Current perspectives on hormonal therapy during the menopause.* - London, 1992. - P. 19-27.
53. Dupont W.D., Page D.L. *Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease* // *New Engl. J. Med.* - 1985. - Vol.3/2, № 3. - P. 146-151.
54. Gambrell R.D. *Hormone in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer* // *Obstet. and Gynecol.* - 1983. - Vol.62, № 4. - P. 435-443.
55. Hilka B. S., Chambless L. E., Deubner D. C. et al. *Breast cancer end estrogen replacement therapy* // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* - 1982. - Vol. 143, № 6. - P. 638-644.
56. Kubista E., Muller G., Spona J. *Die konservative therapie der Mastopathie* // *Zbl. Gynecol.* - 1983. - Vol. 105, № 18. - S. 1153-1162.
57. Lafaye C., Aubert B. // *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* - 1978. - Vol.7. - P. 1123-39.
58. Mac Fadyen I.J., Raab G.M., Macintyre C.C.A., Forrest A.P.M. *Progesterone cream for cyclic breast pain* // *Br. Med. J.* - 1989. - V.298. - P. 931.
59. Mac Mahon B., Cole P., Brown J. *Etiology of human breast cancer: a review* // *J. Nat. Cancer Inst. (Wash.)*. - 1973. - Vol.50. - P. 21-42.
60. Mauvais-Jarvis P., Baudot N., Bercovici J.P. *Progesterone metabolism in human skin* // *J. Clin. Endocr.* - 1969. - Vol.29. - P. 1580-6.
61. Mauvais-Jarvis P., Kuttan F., Ohlgiesser C. *Resultats du traitement de mastodynies et de mastopathies par la progesterone percutanee* // *Nouv presse med.* - 1974, Vol.3, № 16. - P. 1027-28.
62. Miller A. A. *Etiology and risk factors in breast cancer / Current respectives in breast cancer.* - S.I. : New Deli, 1988. - P. 91-96.
63. Obsson H. *Permanent alterations induced in plasma prolactin and estrogen receptor concentration in benign and malignant tissue of women who started oral contraceptive use at an early age* // *Anticancer Res.* - 1987. - Vol.7. - P. 853-856.
64. *Premenstrual syndrome and dysmenorrhea* / Eds. M.Y. Dawood, J.L. McGuire, L.M. Demers. - Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg, 1985. - P. 237.
65. Presl J. *Tamoxifen v lecbe mastalgie* // *Chesk. Gynecol.* - 1989. - Vol.54, № 6. - P. 466-7.
66. Rindt W. *Hormonale alternativbehandlungen bei mastopathie und mastodynie* // *Munch. Med. Wschr.* - 1980. - Bd.122, Nr. 26. - S. 973-4.
1. Robin C., Jungers J. *Epidemiologie des affections mammaires* // *Rev. med. Bruxelles.* - 1982. - Vol.3, № 9 - P. 629-636
68. Ross R. K., Paganini-Hill A., Gercins V. R. et al. *A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer* // *JAMA.* - 1980. - Vol.243, № 16. - P. 1635-1639.

Вопросы заочной школы по доброкачественным заболеваниям молочных желез:

- | | |
|---|--|
| <p>1. Какие классификации мастопатии вы знаете?</p> <p>2. Какие этиологические факторы наиболее значимы при развитии мастопатии?</p> <p>3. Какова роль гиперэстрогении в развитии мастопатии?</p> <p>4. Какое значение в патогенезе мастопатии имеют андрогены?</p> <p>5. Какова патогенетическая роль пролактина при мастопатии?</p> | <p>6. Какие наиболее частые нарушения менструального цикла при мастопатии вы знаете?</p> <p>7. Сформулируйте показания к назначению гестагенов при мастопатии.</p> <p>8. Какова эффективность гестагенов при лечении мастопатии?</p> <p>9. Какие этапы при лечении мастопатии гестагенами существуют?</p> <p>10. Какие препараты рекомендуются больным с мастопатией при неэффективности гестагенов?</p> |
|---|--|