Автор: В.Н. Прилепская, О.Б. Швецова Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
07.02.2009 10:49 - Обновлено 22.01.2012 17:29

В помощь практическому врачу

ЧИТАЙ ТАКЖЕ - **Клиника предлагает спектр услуг**

Известно, что практически нет ни одного органа в женском организме, который бы не подвергался действию половых стероидов. В первую очередь это:

* матка и другие половые органы;
* молочные железы;
* уретра и мочевой пузырь;
* печень (метаболизм липидов, связывание с белками, коньюгирование стероидов и их метаболитов);
* мышечная система;
* сердечно-сосудистая система;
* кожа и волосы;
* желудочно-кишечный тракт;
* центральная нервная система;
* костная система и др.

Автор: В.Н. Прилепская, О.Б. Швецова Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
07.02.2009 10:49 - Обновлено 22.01.2012 17:29

Молочная железа начинает интенсивно развиваться в возрасте 12-16 лет, когда усил ивается функциональная активность коры надпочечников и половых желез. В репродуктивном периоде все процессы, связанные с ростом и развитием молочных желез (маммогенез), являются гормонально обусловленными (Л.А. Ли, П.А. Мартынюк, 1998). Основными гормонами, оказывающими действие на молочную железу, являются стероидные гормоны яичников

(эстрогены и прогестерон), участвуют в маммогенезе также гормоны гипофиза , щитовидной железы , надпочечников и другие биологически активные соединения . Функционирование молочных желез тесно связано с менструальной функцией и во многом обусловлено ее особенностями (Л.М. Бурдина , 1998).

Примерная схема маммогенеза следующая:

* Эстрогены вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани молочной железы .
* Прогестерон - железистую трансформацию альвеол.

* Пролактин способствует развитию лактоцитов, секреции молока, является основным гормоном, обеспечивающим лактацию.
* Гормоны щитовидной железы играют немаловажную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы.
* Инсулин действует на клетки молочной железы опосредованно через другие гормональные влияния.
* Кортизол способствует образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулирует рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином (Л.М. Бурдина, 1993).

Большое влияние на рост молочной железы в пубертатном периоде оказывают эстрогены. Первый ответ на повышение уровня эстрогенов - это увеличение размеров молочной железы и пигментация ареолы. Развитие эстрогеновых рецепторов невозможно без участия пролактина. Известно, что для полной дифференцировки молочной железы требуется синергизм в действии инсулина, кортизола, тироксина, пролактина и гормона роста (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 1994). По мере становления менструальной функции под влиянием циклически выделяемых гормонов (эстрогенов, прогестерона) изменяется морфологическая структура молочной железы. В лютеиновую фазу, главным образом под влиянием прогестерона, происходит разрастание протоков и эпителия, в клетках накапливается секрет (Л.М. Бурдина, 1983). Безусловно, большое значение имеет состояние рецепторного аппарата молочной железы, что особенно интенсивно изучается последние годы (J. Barrat, L. Marpeau и соавт., 1990, P. Tuochimaa, S. Pasanen и соавт., 1996).

В генезе развития молочных желез большую роль играет пролактин. Совместно с эстрогенами, прогестероном и другими гормонами пролактин контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочных желез, стимулируя лактацию. В опытах in vitro было показано, что пролактин способствует активному росту эпителиальных клеток, особенно в синергизме с прогестероном. Во время беременности эти гормоны потенциируют пролиферативную активность и дифференцировку тканей. Пролактин стимулирует синтез протеинов, липидов и углеводов молока. На фоне физиологического снижения уровня эстрогенов и прогестерона после родов резко усиливается лактогенный эффект пролактина. Вне беременности функциональная гиперпролактинемия обусловливает возникновение галактореи и ановуляции. Патологическое повышение уровня пролактина может явиться причиной напряжения, болезненности, увеличения объема молочных желез.

Важное влияние на секрецию пролактина оказывают эстрогены. Они активно связываются на мембранах нейронов яркуатного ядра гипоталамуса и ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина. Снижение дофаминергического тонуса способствует увеличению секреции пролактина. Кроме того, эстрогены можно считать непосредственными стимуляторами секреции пролактина, так как они активизируют экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина. Кроме того, эстрогены сенсибилизируют лактотрофы к стимулирующим влияниям других пролактин-рилизинг-факторов, например, к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРг). Пролактинстимулирующими свойствами

обладают не только натуральные эстрогены, но и их синтетические аналоги (И.А. Иловайская, Е.И. Марова, 2000). В настоящее время определено большое количество факторов, способствующих возникновению и развитию патологии молочных желез. К ним относятся:

* наследственный фактор (наличие доброкачественных и злокачественных новообразований у родственниц по материнской линии);
* нейроэндокринные нарушения (нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально зависимых органах, в том числе в тканях молочных желез);
* возраст старше 40 лет;
* искусственное прерывание беременности. На самых ранних сроках беременности гормональное влияние вызывает выраженную перестройку железы, гиперплазию железистого компонента. Искусственное прерывание беременности прерывает пролиферативные процессы в молочных железах, в связи с чем гиперплазированная ткань подвергается обратному развитию. Эти регрессивные изменения происходят неравномерно, развитие желез может приобрести патологический характер и явиться пусковым моментом для формирования диффузных и узловых мастопатий;
* ожирение. Известно, что при сочетании ожирения с диабетом и артериальной гипертензией риск рака молочных желез повышается втрое;
* длительный психический стресс, который, как известно, приводит к изменению секреторной функции эндокринных желез;
* поздняя первая беременность;
* отсутствие, короткий или продолжительный период грудного вскармливания;
* возраст первых родов (женщины, родившие двоих детей до 25 лет, имеют втрое меньший риск развития заболеваний молочных желез по сравнению с имевшими только одного ребенка);
* раннее менархе и поздняя менопауза.

Следует отметить, что решающая роль в развитии заболеваний молочных желез в настоящее время отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых избыток эсгрогенов вызывает пролиферацию тканей молочной железы и нарушение рецепторного аппарата.

Клиническая практика подтверждает то, что большинство больных с гинекологическими, а особенно с гинекологическими эндокринными заболеваниями страдают теми или иными заболеваниями молочных желез. При этом наиболее высокую группу риска тяжелой патологии молочных желез составляют женщины с гиперпластическими заболеваниями половых органов. Структура патологии молочных желез у больных с нейроэндокринной генитальной патологией представлена следующим образом (Л.М. Бурдина, 1995 г.):

1. Гиперпластические заболевания - 65,4%.
2. Преждевременные инволютивные изменения - 32,5%.
3. Узловые пролифераты - 6,5%.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости обращения гинекологами особого внимания на состояние молочных желез и проведение соответствующей патогенетически-обоснованной терапии как гинекологических заболеваний, так и патологии молочных желез.

Мастопатия

Наиболее часто в практике акушера-гинеколога встречается фиброзно-кистозная мастопатия. Мастопатия (по определению ВОЗ, 1984) - это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительно-тканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы.

Существует большое число классификаций мастопатий. В клинической практике наиболее часто используют клинико-рентгенологический вариант классификации (Н.И. Рожкова, 1983):

1. Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатий:

    - диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
    - диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
    - диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента;
    - смешанная форма диффузной мастопатии;
    - склерозирующий аденоз

2. Узловая форма фиброзно-кистозной мастопатий

Клиническая картина

Наиболее часто мастопатия клинически проявляется предменструальным синдромом, обычно возникающим во вторую (лютеиновую) фазу менструального цикла или за несколько дней до менструации. Он включает в себя комплекс физических, вегетативных и эмоциональных симптомов, при этом на первый план выступают боли в молочных железах, ощущение увеличения их объема, нагрубания (мастодиния). Мастодиния часто сочетается с головными мигренеподобными болями, отеками, неприятными ощущениями и области живота (метеоризм, запоры, ощуще-ния переполнения), повышенной нервной возбудимостью, бес-покойством, страхом. Обычно с началом менструации симптомы предменструального синдрома исчезают.

Если при обследовании пациентки выявляются узлы или узел в том или ином отделе молочной железы, то в этих случаях показано обследование у специалиста (маммолога или хирурга) с проведением пунктуационной биопсии и других методов обследования для решения вопроса об оперативном лечении, только диффузные формы мастопатии подлежат консервативному лечению.

Лечение

Общепринятого алгоритма лечения фиброзно-кистозной мастопатии нет. Каждый случай требует индивидуального подхода врача. Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение с назначения диеты, так как существует тесная взаимосвязь, в частно-сти, между употреблением метилксантинов (кофеин, теофиллин, теобромин) и развитием фиброзно-кистозной мастопатии. Существует мнение, что эти соединения способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах. Поэтому ограничение содержащих метилксантины продуктов (кофе, чай, шоколад, какао, кола) или полный отказ от них может существен-но уменьшить боли и чувство напряжения в молочных железах.

Установлено, что как фиброзно-кистозная мастопатия, так и рак молочной железы имеют связь с нарушением деятельности кишечника, хроническими запорами, измененной кишечной микрофлорой и недостаточным количеством клетчатки в ежедневном рационе. Возможно, что при этом происходит реабсорбция из кишечника уже выведенных с желчью эстрогенов. Поэтому пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией некоторые авторы рекомендуют употребление пищи, богатой клетчаткой, и адекватное употребление жидкости (не менее 1,5-2 л в день). Так как утилизация эстрогенов происходит в печени, любые нарушения диеты, затрудняющие или ограничивающие нормальную деятельность печени (холестаз, богатая жиром пища, алкоголь, другие гепатотоксичные вещества) со временем могут оказывать влияние на клиренс эстрогенов в организме (Л. Балтиня, Л. Сребный, 1999).

Не вызывает сомнения, что в комплекс лечения фиброзно-кистозной мастопатии следует включать витаминотерапию, так как она обладает лечебно-профилактическим эффектом. Витамины усиливают терапевтическую активность действующих лекарственных средств, устраняют или ослабляют их побочные эффекты, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунную систему организма. Для лечения мастопатии наиболее часто применяют витамины групп А, В, Е. Витамин А (обладает антиэстрогенным действием, уменьшает явления пролиферации эпителия и соромы. Как правило, доза составляет 50000 ед в день, курс - 6 мес. Витамин Е - антиоксидант, который потенциирует действие прогестерона. Его рекомендуют назначать по 50-100 мг в день на протяжении 6-12 мес. Витамин В6 снижает уровень пролактина, нормализует состояние нервной и сердечно-сосудистой систем. Его следует принимать по 10-40 мг в день, в течение 6-12 мес. Рекомендуется также использовать витамины Р и С (аскорутин) и содержащие их продукты (цитрусовые фрукты, плоды шиповника, черные смородину, черноплодную рябину, вишню, малину) для улучшения микроциркуляции и уменьшения локального отека молочной железы. В зависимости от психоэмоционального состояния женщины в схему комплексного лечения мастопатии целесообразно включать успокаивающие средства, преимущественно препараты растительного происхождения.

В Московском маммологическом диспансере накоплен многолетний положительный опыт лечения мастопатии настойками и отварами специальных сборов лекарственных трав, фито- и гомеопатическими препаратами (Е.Г. Пинхосевич, Л.М. Бурдина, 1996).

Наиболее патогенетическим методом терапии, учитывая гормональную регуляцию молочной железы, следует считать использование гормональных средств. Онкологами, маммологами, гинекологами, хирургами накоплены данные о возможности эффективного применения тех или иных гормональных методов лечения доброкачественной патологии молочных желез.

В настоящей статье изложены данные о наиболее часто используемых в клинической практике гормональных препаратах. С целью лечения мастопатии, в частности, используются антиэстрогены - тамоксифен, механизм действия которого основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочных желез. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении рака молочной железы. С внедрением антиэстрогенов в клиническую практику появилась реальная возможность не только лечения определенных стадий рака молочной железы, но и ее доброкачественных заболеваний. Рекомендуемая доза 10-20 мг в сутки на курс продолжительностью от 3 до 6 мес. Устиновлено, что после 2-недельного приема препарата отмечается снижение уровня гонадотропинов и соответственно подавление функции яичников. После 10-12-недельного приема препарата уменьшаются симптомы масталгии, рентгенологически отмечается уменьшение участков уплотнения в железе. Противопоказания к его применению: тромбофлебит, беременность, нарушения свертывающей системы крови.

Бромокриптин (парлодел) - полусинтетическое производное алкалоида спорыньи - эргокриптина, снецифический агонист дофаминовых рецепторов. Ввиду стимулирующего действия на дофаминовые рецепторы гипоталамуса бромокриптин тормозит секрецию пролактина (ПРЛ) и соматотропного гормона уже через несколько часов после введения. Бромокриптин нашел широкое применение в гинекологической, неврологической, нейрохирургической практике. Весьма эффективно и патогенетически обосновано применение бромокриптина у больных с пролактиномами гипофиза, а также при функциональной гиперпролактиновой аменорее и бесплодии. При мастопатии препарат назначают с целью коррекции проявлений латентной (скрытой) гиперпролактинемии. Противопоказаниями к применению препарата являются: сердечно-сосудистая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, психические заболевания. Препарат применяют в дозе 1/2 или 1 таблетка в день, курс лечения от 3 до 6 мес (В.И. Прилепская, 2000).

С целью лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии используют гонадотропины, в частности, даназол. Даназол - изоксалоновое производное синтетического стероида 17-а-этинилэстрадиола. Механизм действия препарата многофакторен. Он оказывает прямое действие на ядерные стероидо-рецепторы с нарушением транскрипции тканево-специфических генов. Препарат вызывает снижение частоты пульсирующих выбросов гонадотропин-рилизинг-гормонов в гипоталамусе; оказывает прямое действие на стероидогенез в яичниках, конкурентно связывая ряд ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов.

Одна из схем лечения даназолом: начальная доза 200-300 мг/сут на протяжении 1 мес, затем в течение 2 мес по 100 мг ежедневно и в течение 2 мес по 100 мг с 14-го по 18-й

дни менструального цикла. Среди побочных эффектов даназола может отмечаться аменорея, увеличение массы тела, изменение артериального давления, акне и др. Противопоказания к применению препарата - беременность, лактация, порфирия.

Агонисты ГнРг (нафарелин, декапептил-депо и др.) блокируют гонадотропную (функцию гипофиза и подавляют секрецию ЛГ, ФСГ. Вследствие этого уменьшается содержание в крови половых гормонов. Сообщения о применении агонистов гонадотропинов немногочисленны, однако многие авторы отметили их эффективность у больных мастопатией при лечении ряда гинекологических заболеваний. Так, по данным Л.В. Адамян и В.И. Кулакова (1998), клиническая стабилизация мастопатий наблюдаласьу 47% пациенток, применявших ГнРг с целью лечения эндометриоза.

Одним из современных синтетических препаратов является ливиал. Ливиал (тиболон) обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами, уменьшает скорость пролиферации клеток молочной железы, оказывает антиэстрогенное действие на эпителиальный компонент, способствуя апоптозу. В дозе 2,5 мг подавляет секрецию гонадотропинов, не стимулируя пролиферацию эндометрия, ингибирует овуляцию. Применяют по 2,5 мг/сут на протяжении 1-3 месяцев. Противопоказания к применению препарата: беременность, гормонально-зависимые опухоли, тромбозы, кровотечения из половых путей неясной этиологии.

Всеми исследователями признается то, что правильно подобранная низкодозированная гормональная контрацепция обладает лечебно-профилактическим действием в отношении дисгормональных дисплазий молочных желез. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции. Доказано и непосредственное тормозящее действие КОК на функцию яичников, секреция эстрогенов снижается почти в 2 раза. Симптомы мастопатии нередко уменьшаются или даже полностью исчезают уже в течение первых 2 мес приема КОК, при этом наблюдается прогрессивное снижение частоты (40%) фиброзно-кистозной мастопатии. В США, например, применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20000 женщин. Считается установленным, что, снижая частоту доброкачественных заболевании молочных желез, гормональные контрацептивы уменьшают риск развития рака молочной железы в 2 раза (И.С. Савельева, 1999).

При выборе контрацептивного средства важное значение имеют свойства и дозы его составных компонентов. Учитывая потенциальную роль эстрогенов в развитии мастопатии, предпочтительны низкодозированные КОК, содержащие не более 0,035 мг этинилэстрадиола, такие как марвелон, мерсилон, фемоден, логест, силест, регулон, новинет и др. Кроме того, нужно всегда помнить о так называемых фитоэстрогенах или природных эстрогенах, которые обладают потенциальной противораковой биологической активностью. Типичные фитоэстрогены (лигнан и изофлавоны) в большом количестве присутствуют в сое, проросших зернах пшеницы, семенах и ягодах.

Чаще всего в терапии мастопатии используются гестагены. Учитывая патогенез развития мастопатии, эта терапия по существу является наиболее патогенетически обоснованной. С фармакологической точки зрения гестагены подразделяются на синтетические и натуральные. К натуральным гестагенам относится только прогестерон. Синтетические прогестагены являются производными прогестерона либо тестостерона. Производные прогестерона (дегидрогестерон, хлормадинон ацетат, мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат, ципротерон ацетат) нейтрализуются в желудке, поэтому для их применения используют парентеральные пути введения. Производные тестостерона используют наиболее часто. Их подразделяют на две группы - производные норстероидов и левоноргестрела. Производные норстероидов:

* Примолют - норэтистерон, используют в дозе 5-10 мг в сутки с 16-го по 25-й дни менструального цикла в течение 3-6 мес.
* Норколут - норэтистерон, применяют по 5 мг/сут, с 16-го по 25-й дни менструального цикла. Противопоказания: беременность и лактация, злокачественные новообразования половой системы, тромбозы, острые гепатиты.
* Медроксипрогестерон ацетат - дериват прогестерона. Назначают по 5-10 мг в сутки во 2-й фазе менструального цикла на срок от 3 до 6 мес.
* Дюфастон (дидрогестерон) - аналог природного прогестерона, не обладает андрогенной, эстрогенной или кортикоидной активностью. Не противопоказан при беременности. Назначают в дозе 5-10 мг в сутки также во 2-й фазе менструального цикла.

Поступая в кровь, все прогестагены оказывают биологическое действие прямым путем, связываясь с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогену, минералокортикоидам и др., и непрямым - изменяя функцию яичников путем торможения циклической секреции гонадотропинов, что приводит к уменьшению выработки эстрогенов яичниками; снижают активность 17b-оксистероиддегидрогеназы, которая способствует превращению неактивного эстрогена в активный (A. Schindler, C. Campagnoli, 1998). К сожалению, препараты для перорального применения, учитывая первичный эффект прохождения через печень, могут обладать теми или иными метаболическими свойствами, которые могут проявляться влиянием на систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему, обмен липидов, углеводов. При этом, чем выше процент связывания стероидов с белками, тем большее число побочных реакций. (J. Grahain, C. Clarke, 1997; G. Shyamala, 1999).

С этой точки зрения перспективны препараты местного действия, не обладающие системными побочными эффектами.

Препарат "Прожестожель" (лаборатория Besins-Incovesko, Франция), зарегистрирован с 1990 г. во многих странах мира (Франция, Германия, Швейцария, Испания и др.), в России реко-мендован для клинического применения с 1999 г.

Прожестожель - это гель, содержащий натуральный прогестерон, в количестве 1 г прогестерона в 100 г геля. Это препарат ме-стного действия для перкутанного применения на область мо-лочных желез. Накожные аппликации применяют с целью

повы-шения концентрации натурального прогестерона в тканях мо-лочной железы. Воздействуя на состояние эпителия и сосудистой сети, прожестожель не влияет на уровень прогестерона в плазме крови, и концентрация гормона в ткани в 10 раз больше, чем в системном кровотоке, что позволяет уменьшить по сравнению с пероральным путем введения применяемую дозу препарата. Под-кожное расположение молочной железы определяет преимуще-ства использования такого рода терапии. Препарат назначают по 2,5 г геля на кожу каждой молочной железы 1 или 2 раза в день в непрерывном или с 16-го по 23-й дни менструального цикла в циклическом режиме. Показания к применению препарата: мастопатия и масталгия, обусловленная различными причинами (прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная тера-пия, нарушение эндогенной секреции гормонов и др.). Противо-показаний к применению прожестожеля не выявлено.

К настоящему времени в мире накоплен достаточно большой опыт использования этого препарата с целью лечения доброка-чественной патологии молочной железы. Так, W. Schroeder (1984) наблюдал 5449 женщин репродуктивного возраста, леченных прожестожелем: 4114 больных с масталгией и 1033 - с масталгией в сочетании с галактореей. Через 3 мес выявлен клинический эффект у 82-97% пациенток с масталгией и у 24% больных с га-лактореей. Побочных эффектов при применении препарата не наблюдали.

C. Lafaye и B. Aubert (1978) наблюдали 674 пациентов с доброкачественной патологией молочных желез - мастодинией, фиброаденомами, кистами и фиброзно-кистозной болезнью молоч-ных желез. Через 3 мес лечения прожестожелем отмечено значи-тельное улучшение в 73-78% случаев, эти данные были подтверж-дены результатами термографического исследования.

В научно-поликлиническом отделении НЦАГиП РАМП получе-ны данные об эффективном лечении прожестожелем фиброзно-кистозной мастопатии, сопровождающейся масталгией. Боль-шинство женщин отметили исчезновение субъективных симпто-мов заболевания уже на 1-м месяце приема препарата, через 3-5 мес выявлена положительная динамика при ультразвуковом исследовании молочных желез.

Таким образом, в арсенале врача имеется немало средств для лечения диффузной доброкачественной патологии молочных желез.

Однако необходимо помнить, что успех лечения обусловлен прежде всего тщательным обследованием женщины, включаю-щим клинический, ультразвуковой, рентгенологический методы исследования; индивидуальным выбором метода терапии. Чрезвычайно важна профилактика заболеваний молочных желез.

Основными задачами гинекологов в профилактике заболева-ний молочных желез, безусловно, являются:

1. Профилактика абортов, особенно повторных абортов.

2. Своевременное лечение гинекологических заболеваний.
3. Рациональная контрацепция.
4. Раннее выявление патологии молочных желез.
5. Правильное ведение беременности, родов и послеродового периода.

В ведении пациенток с заболеваниями молочных желез большую роль играет преемственность между врачами различных специальностей (акушерами-гинекологами, маммологами, хи-ургами, онкологами).