Автор: Профессор А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин ММСУ имени Н.А. Семашко
07.02.2009 10:23 - Обновлено 07.02.2009 10:32

Длительное время в нашей стране проблемой патологии молочной железы занимались в основном хирурги, преимущественно онкологического профиля. Спектр заболеваний молочной железы в большинстве своем был ограничен тремя группами нозологий: предраковые заболевания, рак молочной железы и различные формы маститов. В связи с этим подавляющее число гинекологов не уделяли должного внимания обследованию и лечению патологии молочной железы, а в случае предъявления соответствующих жалоб пациенткой ограничивались направлением ее в онкодиспансер.

В последнее время ситуация в этом вопросе стала существенно улучшаться. В рамках курсов по повышению квалификации врачей-гинекологов стали читаться лекции, посвященные различной патологии молочных желез, не только органического, но и функционального характера. Все чаще женщины, вероятно, вследствие соответствующей просветительской деятельности общепопулярных печатных и электронных средств информации, уделяют внимание состоянию молочных желез, приходят на прием к гинекологу с просьбой обследоваться.

Безусловно, в большинстве случаев пациентки проявляют онкологическую настороженность, однако вопрос о качестве жизни, практически не поднимавшийся ранее, в настоящий момент играет существенную роль. С повышением социальной активности женщин, изменением качества жизни и условий труда любые заболевания, даже функционального характера, снижающие ее трудоспособность, не могут оставаться без внимания врачей.

Симптом "масталгия" представляет собой субъективные болевые ощущения в груди различной интенсивности, является проявлением различных функциональных и органических заболеваний молочной железы. Это прежде всего так называемая циклическая масталгия, мастопатия, масталгия, связанная с приемом оральных контрацептивов, беременностью, пубертатным и пременопаузальным периодом. Также масталгия может быть проявлением злокачественной опухоли молочной железы.

Циклическая масталгия - довольно распространенное функциональное патологическое состояние, проявляющееся нагрубанием и болезненностью молочных желез в предменструальный период, длящееся от 1 до 4 дней. Неприятные ощущения в молочных железах перед менструацией встречаются практически у всех женщин, однако интенсивность болей незначительна и практически не приносит существенного дискомфорта. Более выраженные болевые ощущения, имеющие длительную продолжительность, обычно отражают наличие функциональных нарушений. Истинная масталгия обычно билатеральна, хотя интенсивность болей часто бывает ассиметричной; обычно более выражена в местах наибольшего скопления соединительной ткани, то есть в верхненаружных квадрантах и аксиллярной области: как правило, боли имеют тянущий характер.

До сих пор не решен вопрос, входит ли циклическая масталгия в предменструальный синдром или нет. Данные на этот счет настолько противоречивы, что сказать, в пользу какого мнения склоняется большинство исследователей, не представляется возможным. Так же обстоят дела с этиологией и патогенезом этого состояния. Предполагается, что в основе патологического процесса лежат разного рода гормональные нарушения, проявляющиеся в относительном увеличении уровня эстрогенов при низком уровне прогестерона, нарушении метаболизма эссенциальных жирных кислот, а также психоэмоциональные и даже психиатрические нарушения.

Тем не менее роль недостаточности прогестерона в развитии масталгии представляется наиболее достоверной. 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 ФСГ вызывают гиперплазию железистых долек, которая затем усиливается под действием прогестерона. Это проявляется предменструальным набуханием молочных желез. Прогестерон противодействует возрастанию проницаемости капилляров, обусловленной эстрогенами и уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы молочной железы. Помимо этого, секреторные преобразования железистого компонента на фоне нарушенной секреции прогестерона сопровождаются задержкой жидкости и перерастяжением ткани молочных желез, что приводит к формированию болевого синдрома.

Вероятно, таков же механизм формирования болевого синдрома и при приеме оральных контрацептивов, а также в пубертатном, пременопаузальном периодах и во время беременности.

Однако в ряде случаев при указанных выше состояниях масталгия бывает связана с наличием у больной мастопатии. 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 вызвать появление пальпируемого узла.

Наиболее удобной является классификация, изложенная в методических рекомендациях МЗ РСФСР (1985 г.):

* Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) с преобладанием
    - о железистого компонента
    - о фиброзного компонента
    - о кистозного компонента
* Смешанная форма
* Узловая фиброкистозная мастопатия

На практике чаще приходится иметь дело со смешанной формой диффузной мастопатии. Общая частота диффузной мастопатии в обследованных группах женщин колеблется от 29, 4 до 42, 6%.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных данной проблеме, этиология мастопатии на сегодняшний день остается до конца не выясненной.

Все же большинство исследователей сходятся на том, что в основе развития мастопатии лежит дисбаланс между эстрогенами и прогестероном. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, в то время как прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности.

Кроме этого, прогестерон способен ограничивать действие эстрогенов на ткань молочной железы. Эпителий молочных протоков содержит фермент 17b-гидроксистероид-дегидрогеназу-2, который переводит более активный эстроген (эстрадиол) в менее активный - эстрон. Регулирует активность данного фермента прогестерон. Таким образом наряду со способностью прогестерона снижать экспрессию рецепторов эстрогенов, прогестерон уменьшает локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации тканей молочной железы.

В случае высокого эстроген/прогестеронового соотношения, наблюдаемого при мастопатии, недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы.

У некоторых женщин вследствие подобной пролиферации развивается обструкция протоков при наличии персистирующей секреции в альвеолах. С течением времени это приводит к увеличению альвеол и формированию кистозных полостей.

Морфологическая картина мастопатии часто коррелирует с возрастом пациентки. Так, в подростковом периоде и среди молодых женщин наиболее часто выявляется диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренной болезненностью в верхненаружном квадранте молочной железы. В 30-40-летнем возрасте чаще всего выявляются множественные мелкие кисты с преобладанием железистого компонента; болевой синдром обычно выражен значительно. Единичные большие кисты наиболее характерны для женщин в возрасте от 35 лет и старше.

При диффузных формах мастопатии интенсивность болевого синдрома со временем прогрессивно возрастает, начинаясь с незначительного дискомфорта в молочных железах перед менструацией (заканчивающегося с ее приходом), до длительных интенсивных болей, распространяющихся на плечо, подмышечную впадину, лопатку. В ряде случаев болезненность молочных желез достигает таких пределов, что у пациентки нарушается сон, появляются мысли о развитии у нее злокачественного заболевания, что приводит к социальной дезадаптации.

Безусловно, в зависимости от пролиферативных характеристик эпителия и степени атипии, мастопатия может рассматриваться как предраковое заболевание, особенно при узловых формах заболевания, в связи с чем перед началом терапии необходимо

тщательное морфологическое исследование пункционных биопсий, однако злоупотреблять инвазивными методами обследования не следует.

Таким образом, корреляция между мастопатией и масталгией очевидна. Кроме того, отмечено, что как мастопатия, так и масталгия регрессируют в постменопаузальном периоде и возникают вновь при изолированной терапии эстрогенами. Причем роль прогестерона в развитии этих патологических процессов также подтверждается уменьшением проявлений мастопатии при добавлении к эстрогенам прогестерона.

Для лечения масталгии, ассоциированной с мастопатией или вызванной другими причинами, применяются различные группы препаратов, анальгетики, бромокриптин, масло ночной примулы, гомеопатические препараты (мастодинон), витамины, йодид калия, оральные контрацептивы, фитопрепараты, даназол, тамоксифен, а также натуральный прогестерон для трансдермального применения.

Эффективность вышеназначенных средств разная, в большинстве случаев их терапевтический эффект проявляется косвенным путем. Наиболее патогенетически обоснованным средством лечения масталгии и мастопатии является прогестерон.

Хотя мы уже указывали, что прогестерон противодействует пролиферативной активности эстрогенов на ткани молочной железы, этот эффект неоднозначный, в основе его лежит сложный механизм регуляции локальных рецепторно-сигнальных взаимодействий.

В результате множества исследований, посвященных оценке влияния циклических гормональных изменений во время менструального цикла на синтез ДНК в нормальном эпителии молочной железы, было установлено, что максимальный синтез ДНК в клетках эпителия наблюдается в лютеиновую фазу цикла. Возрастание синтеза ДНК соотносится с циклическим возрастанием митотической активности в клетках эпителия, пик которой приходится на конец лютеиновой фазы. Однако противоположные данные были получены при исследовании пролиферации тканей молочной железы у пациенток, получавших трансдермальные аппликации прогестерона и эстрадиола и подвергшихся в дальнейшем хирургическому вмешательству. Выяснилось, что количество митозов в эпителии и индекс метки PCNA (маркер клеточной пролиферации) в группе женщин, получавших трансдермальные аппликации прогестерона, - наименьший по сравнению с теми, кто получал эстрадиол и контрольной группой, не подвергавшейся какому-либо предоперационному лечению.

Таким образом, при стабильном, предсказуемом эффекте эстрогенов на ткани молочной железы прогестерон проявляет различные противоположные эффекты. Все попытки окончательно прояснить вопрос о разнонаправленном действии прогестерона до сих пор не увенчались успехом, хотя было выявлено множество факторов, позволяющих предположить вероятный механизм подобного феномена.

Было обнаружено, что рецепторы прогестерона бывают двух типов: А и В. Хотя оба типа рецепторов связываются с прогестероном, функциональная активность у них

различается. В то время как В-тип рецептора обеспечивает эффекты прогестерона на клетку, А-тип супрессирует его активность. В различных тканях-мишенях прогестерона соотношение различных типов рецепторов может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Как было установлено при исследовании некоторых тканей органов-мишеней, в норме соотношение этих двух типов рецепторов равное, однако при развитии патологических процессов доброкачественного и злокачественного характера в ткани начинает преобладать один из типов рецептора, обеспечивая тем самым ее чувствительность к воздействию прогестерона, причем соотношение двух типов рецепторов варьирует среди пациентов.

Проявление эффектов прогестерона на ткани-мишени регулируется не только преобладанием того или иного типа рецептора, экспрессируемого клетками этой ткани, но также зависит от паракринных факторов, опосредующих действие прогестерона. К таким факторам относятся EGF (эпидермальный фактор роста), TGFa и TGFb (трансформирующие факторы роста альфа и бета) и IGF-I (инсулино-подобный фактор роста I). Это полипептидные молекулы с паракринным типом действия, медиирующие эффекты прогестерона на ткани органов-мишеней. Прогестерон повышает экспрессию EGF и TGFa и снижает экспрессию TGFb и IGF-I. Указанные выше факторы преимущественно вырабатываются стромой молочной железы под воздействием прогестерона. Установлено, что EGF, TGFa и IGF-I вызывают пролиферацию эпителия, в то время как TGFb ингибирует ее. Свой эффект факторы роста проявляют отсроченно, а не сразу же после воздействия прогестерона, причем между самими факторами роста существуют взаимодействия, проявляющиеся изменениями их экспрессии и связи с рецепторами. Имея разнонаправленное действие на пролиферацию, индуцируемые прогестероном факторы роста, вероятно, и обусловливают противоположные эффекты прогестерона на ткани. Отмечено, что избыточная экспрессия факторов роста может проявиться транзиторным возрастанием пролиферации с последующим ее ингибированием.

Итак, как отмечалось выше, при трансдермальном применении прогестерона наблюдается ингибирование пролиферативных процессов в ткани молочной железы. Можно предположить, что подобный эффект достигается тем, что при таком способе введения гормона локально в ткани достигается максимальная концентрация прогестерона. Подобная гиперпрогестеронная среда приводит, как описано выше, к активации паракринных факторов, которые вследствие избытка стимулирующего воздействия прогестерона обеспечивают ингибирующее воздействие на пролиферацию, а также нивелируют процессы, обусловленные его недостаточностью. Безусловно, мы можем только предполагать подобный эффект высоких концентраций прогестерона на ткани молочной железы, поскольку тонкие механизмы регуляции активности гормонов в тканях-мишенях до сих пор изучены недостаточно.

Клинические исследования трансдермального пути введения прогестерона также показали высокую эффективность. Во-первых, при накожном применении препарата его абсорбция составляет только 10% от дозы, при этом прогестерон практически не попадает в системный кровоток, то есть ограничивается местным действием, причем концентрация прогестерона в молочной железе в 10 раз превышает таковую в плазме.

Кроме этого, значительная часть абсорбированного гормона достигает системного кровотока не в виде активного прогестерона, а в виде метаболита, инактивирующегося непосредственно в ткани молочной железы.

Отсутствие системного воздействия прогестерона при трансдермальном пути введения является очень важным, поскольку довольно часто доброкачественные заболевания молочной железы сочетаются с другими заболеваниями репродуктивной системы женщины, в частности, с лейомиомой матки.

В результате последних исследований патогенеза миомы матки было выявлено, что прогестерон играет одну из ключевых ролей в развитии и последующем росте миоматозного узла. В клинических исследованиях было показано, что прогестерон стимулирует пролиферацию клеток лейомиомы, опосредуя свой эффект через EGF, IGF-I. Помимо этого, прогестерон способен повышать экспрессию онкопротеина Bcl-2, защищающего клетки от апоптоза, что приводит к увеличению интервала жизни клетки и накоплению клеток с хромосомными нарушениями, в норме подлежащих элиминации.

Как отмечалось выше, в нормальных тканях соотношение двух типов рецепторов прогестерона равное, в лейомиоме, в особенности на периферии узлов, наблюдается превалирование В-типа рецептора, преобладание которого обеспечивает высокую чувствительность ткани к действию прогестерона.

Накопление все больших доказательств роли эндометриоза в патогенезе лейомиомы матки также должно ограничивать системное применение прогестерона, поскольку его действие может способствовать активации патогенетических механизмов формирования миоматозного узла.

Таким образом, трансдермальные формы прогестерона, применяющиеся для терапии доброкачественных заболеваний молочной железы, являются наиболее приемлемыми для пациенток с сопутствующими заболеваниями репродуктивной системы, в особенности с лейомиомой матки.

Значительное количество клинических исследований эффективности трансдермального прогестерона проводились с использованием препарата Прожестожель. Гель применялся в дозе 2, 5 мг на каждую молочную железу по различным схемам, в зависимости от времени проявления симптомов. Были проведены следующие программы: открытое неконтролируемое, слепое перекрестное, двойное слепое рандомизированное, двойное слепое рандомизированное с параллельными группами и открытое рандомизорованное параллельное исследования. Они проводились среди женщин, страдающих изолированной масталгией различного генеза, масталгией на фоне мастопатии и мастопатией (различные формы, включая узловые). Всего в исследованиях приняла участие 6481 женщина.

Значительное уменьшение болевого синдрома отмечалось в среднем у 90% женщин (от 65% до 100%) к концу 3-го месяца применения Прожестожеля.

Автор: Профессор А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин ММСУ имени Н.А. Семашко
07.02.2009 10:23 - Обновлено 07.02.2009 10:32

При диффузных формах мастопатии улучшение пальпаторной картины наблюдалось в 35-40% случаев, в то время как узловые формы реагировали на лечение существенно слабее. Так, в среднем узлы уменьшались лишь в 20-40% случаев, однако болевой синдром нивелировался полностью.

При применении Прожестожеля ни в одном случае не было отмечено побочных эффектов.

Подводя итог, хочется еще раз отметить, что терапии доброкачественных заболеваний молочной железы необходимо уделять внимания не меньше, чем онкологическим или воспалительным. Безусловно, они не представляют серьезной угрозы жизни, однако качество жизни пациенток в ряде случаев страдает существенно. Современной науке еще не удалось до конца установить причину развития этих заболеваний и создать узконаправленные патогенетические лекарственные средства, однако существующие уже сейчас препараты позволяют с достаточной эффективностью воздействовать на основные симптомы, существенно снижая социальный дискомфорт, вызываемый этими заболеваниями. Одним из таких препаратов является Прожестожель.