



Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке

Обзор конференции

В начале марта этого года в Ялте состоялась научная конференция «Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке». Главным спонсором этого события стала немецкая компания «Бионорика SE», занимающая лидирующие позиции в производстве растительных лекарственных средств. Научно подтвержденная информация об эффективности и безопасности данных препаратов, применяемых, в частности, в лечении гинекологических заболеваний, приобретает все большее значение. Обсуждению этих тем и было посвящено проведенное мероприятие.

Со вступительным словом выступил А.Н. Рыбалка, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского. Он поприветствовал всех участников конференции и отметил чрезвычайную актуальность проблемы заболеваний женской репродуктивной системы, для решения которой необходимо внедрение самых передовых методик диагностики и лечения.

С докладом «Доброкачественные заболевания молочных желез с точки зрения гинеколога-эндокринолога» выступила Е.Н. Андреева, д.мед.н., профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ Российской Федерации.

Диспластические заболевания молочной железы (ДЗМЖ) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы (МЖ) с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Классификация

Существует множество классификаций фиброзно-кистозной болезни МЖ. Наибольшее распространение получила клинико-рентгенологическая классификация, согласно которой выделяют следующие формы мастопатии:

- диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ);
- диффузная ФКМ с преобладанием железистого компонента (аденоз);

- диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной ФКМ;
- узловая ФКМ.

Эпидемиология ФКМ

Общая частота ФКМ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 29 до 43%. Частота злокачественных опухолей МЖ составляет 19% (первое место среди злокачественных образований у женщин) и за последние 10 лет повысилась на 29%. Риск развития малигнизации при непролиферативных формах ФКМ составляет 0,9%, при умеренно выраженной пролиферации – 2%, при резко выраженной – 31%.

Факторы риска

Выделяют следующие факторы риска развития ДЗМЖ:

- отягощенная наследственность: наличие рака МЖ (РМЖ) у близких родственников, наследственные формы РМЖ и рака яичников (носительство патологических генов BRCA 1, BRCA 2);
- неблагоприятные факторы гинекологического анамнеза (нарушения менструального цикла [МЦ], ановуляторное бесплодие, миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, опухоли яичников);
- эндокринные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, метаболический синдром, синдром поликистоза яичников [СПКЯ], врожденная дисфункция коры надпочечников);
- острые воспалительные заболевания (маститы), травмы МЖ;
- неблагоприятная экологическая обстановка.

Этиология

Решающая роль в возникновении заболеваний МЖ отводится прогестерондефицитным состояниям, при которых развивающаяся относительная или абсолютная гиперэстрогения приводит к пролиферации эпителия альвеол, протоков, соединительной ткани МЖ, повышению активности фибробластов.



Неоднозначное действие прогестерона на ткани МЖ также связано с его влиянием на различные изоформы рецепторов прогестерона – А и В, отличающиеся наличием дополнительного 164-аминокислотного N-концевого участка у последней. Хотя обе формы рецептора связываются с прогестероном, функциональная активность у них различна. В то время как А-форма выполняет функцию ингибитора, В-форма является активатором транскрипции генов, чувствительных к прогестерону. В различных тканях-мишенях прогестерона соотношение различных форм рецепторов может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Как было установлено, в норме соотношение двух форм рецепторов равное, однако при развитии диспластических процессов МЖ в ее тканях начинает преобладать одна из форм рецепторов, обеспечивая тем самым чувствительность МЖ к воздействию прогестерона. При этом соотношение двух форм рецепторов варьирует среди пациенток.

Известно, что развитие гиперпластических процессов в МЖ отмечается у 52% больных с гиперпролактинемией. Патогенетическая роль гиперпролактинемии в развитии мастопатии до конца не уточнена. С одной стороны, повышение содержания пролактина в сыворотке крови может быть только маркером центральных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции. Однако, с другой стороны, избыток пролактина оказывает прямое стимулирующее влияние на пролиферативные процессы в тканях МЖ.

Вопрос о роли гипотиреоза в развитии дисплазии МЖ также недостаточно изучен. Однако доказано, что гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения этой патологии по сравнению со здоровыми женщинами в 3,8 раза. У большинства пациенток с гипотиреозом отмечается недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) МЦ или ановуляторные циклы, а также происходит повышенная стимуляция лактотрофов гипофиза тиротропином и, как следствие, возникает функциональная гиперпролактинемия. В конечном итоге это может приводить к развитию пролиферативных процессов в тканях МЖ.

Также одной из причин развития дисплазии МЖ может быть наличие метаболического синдрома, основными составляющими которого являются инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия активируют процессы пролиферации в тканях МЖ, обуславливая развитие мастопатии.

При ожирении, кроме инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, существует еще один патогенетический фактор развития дисплазии МЖ, а именно внегонадный синтез половых стероидов в жировой ткани.

При сахарном диабете 1-го типа механизм формирования мастопатии совершенно иной. При

длительно существующей гипергликемии в МЖ в 70% случаев развивается так называемая «диабетическая» мастопатия (склеротический лимфоцитарный лобулит), имеющая аутоиммунную природу. Гипергликемия приводит к экстрацеллюлярному накоплению продуктов неферментативного гликозилирования белков, обладающих неоантигенными свойствами. Это вызывает запуск аутоиммунных процессов и, как следствие, периваскулярную лимфоидно-клеточную инфильтрацию, склероз стромы, что представляет основной морфологический субстрат «диабетической» мастопатии.

При одном из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний половых органов – СПКЯ – доброкачественная дисплазия МЖ выявляется у каждой второй пациентки. Существуют две причины возникновения ФКМ при СПКЯ. С одной стороны, прогестерондефицитное состояние, характерное для этого заболевания, усугубляет процессы пролиферации в МЖ; с другой – при инсулинорезистентности у больных с СПКЯ имеет значение и действие инсулина на клетки МЖ опосредованно через инсулиноподобные факторы роста.

Клиническая картина ФКМ характеризуется наличием боли в МЖ, усиливающейся перед менструацией. Она может иметь различный характер и интенсивность и чаще всего проходит или уменьшается после окончания менструации. В ряде случаев боль становится очень интенсивной, распространяется на плечо, подмышечную область, лопатку. Иногда пациентки теряют сон, у них развивается канцерофобия, депрессивные состояния.

Клиническая картина мастопатии у эндокринных больных неспецифична.

Дифференциальную диагностику ДЗМЖ проводят, в первую очередь, с РМЖ. Кроме того, необходимо исключить доброкачественные опухоли МЖ (внутрипротоковая аденома, фибroadенома) и опухолеподобные поражения (эктазия протоков, воспалительные псевдоопухоли, гамартома).

Тактика лечения

Лечение доброкачественных ДЗМЖ необходимо проводить с учетом:

- возраста пациентки;
- формы заболевания;
- характера нарушения МЦ;
- репродуктивных планов женщины (необходимость применения контрацепции);
- наличия сопутствующих эндокринных, гинекологических заболеваний или экстрагенитальной патологии.

При наличии любых узловых форм мастопатии требуется консультация онколога.

Диффузные формы ФКМ подлежат консервативной терапии. В настоящее время общепринятого алгоритма лечения диффузных форм ДЗМЖ не существует. Каждый случай требует индивидуального подхода врача. Выбор препаратов определяется необходимостью коррекции основного



нейроэндокринного и гинекологического заболевания. При гиперпролактинемии применяют бромкриптин, каберголин (достинекс); при гипотиреозе – тироксин (эутирокс, L-тироксин); при СПКЯ, ожирении, сахарном диабете, метаболическом синдроме назначают патогенетическое лечение. Также используют витаминно- и энзимотерапию, иммуномодулирующие средства, нейролептики, фитопрепараты.

Основой консервативной терапии ДЗМЖ являются гормональные препараты. В качестве средств гормональной терапии применяют гестагены, оральные контрацептивы, ингибиторы секреции пролактина, антиэстрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Наиболее патогенетически обоснованным является применение препаратов гестагенового ряда. Наименьшими побочными эффектами обладают препараты натурального прогестерона – утрожестан, прожестожель; синтетический гестаген дидрогестерон, а также синтезированные гестагены нового поколения – дезогестрел, гестоден, дроспиренон, входящие в состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Стоит отметить, что показаниями для назначения прожестожеля, кроме диффузной ФКМ, является и мастодиния, связанная с предменструальным синдромом, приемом оральных контрацептивов, применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ), пубертатным периодом, пременопаузой. Высокая эффективность прожестожеля при лечении мастодинии доказана клинически и составляет 82-97% после 3-месячного курса лечения. Благодаря трансдермальному пути введения лечебный эффект достигается непосредственно в органе-мишени (концентрация прогестерона в тканях МЖ при этом в 10 раз выше, чем в системном кровотоке). Эффективность прожестожеля и Мастодинона при лечении мастопатии сопоставима, но при этом следует учитывать, что прожестожель имеет преимущество при дефиците прогестерона, а Мастодион – при латентной гиперпролактинемии. Имеется опыт успешного совместного применения двух препаратов, особенно учитывая то, что в генезе мастопатии, как правило, присутствуют несколько патогенетических факторов.

Механизм возможного влияния КОК на состояние МЖ заключается в блокаде выработки гонадотропинов и, как следствие, развитии децидуального некроза гиперплазированного эпителия долек и протоков МЖ и регресса пролиферативных процессов.

Препаратами выбора для гормональной контрацепции у пациенток с доброкачественными ДЗМЖ являются низкодозированные монофазные контрацептивы либо КОК, содержащий натуральный эстроген – эстрадиола валерат + диеногест (клайра). Предпочтение следует отдавать КОК, имеющим в своем составе гестагены со следующими свойствами:

- слабая антиминералокортикоидная активность (гестоден, дроспиренон). Данные гестагены уменьшают задержку жидкости в тканях организма, что снижает частоту возникновения симптомов мастодинии;
- натрийуретический эффект (дезогестрел), который приводит к устранению отека, нагрубания, болезненности МЖ.

При сочетании ФКМ с тяжелыми гиперпластическими процессами гениталий, такими как внутренний эндометриоз, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, требующими длительного выключения менструальной функции, и при отсутствии эффекта гестагенотерапии у больных с эндокринной патологией целесообразно назначение более мощных препаратов: диеногеста (визанна), антигонадотропинов (даназол) или антагонистов люлиберина (диферелин, золадекс и др.).

Препаратами выбора для лечения мастопатии у женщин в пери- и постменопаузе являются:

- эстрожель/дивигель/климара + утрожестан/дидрогестерон/мирена;
- фемостон (высоко- и низкодозированный в пери- и постменопаузе соответственно);
- любой другой таблетированный препарат ЗГТ + прожестожель; Мастодион (при мастодинии);
- анжелик, ливиал (в постменопаузе).

При тотальной гистерэктомии применяют только эстрогены (согласно рекомендациям International Menopause Society, 2011).

Применение КОК и риск развития РМЖ

Существует три основных исследования, посвященных вопросу применения КОК и риску возникновения РМЖ: The Oxford Study (1996), The woman's contraceptive and reproductive experiences (The Woman's CARE) (2002), The Pennsylvania Study (2006). На основании анализа результатов этих исследований выявлено, что:

- риск развития РМЖ не повышается при использовании КОК в течение 10 и более лет;
- применение КОК дополнительно не повышает риск развития РМЖ в перименопаузе, если он и так достаточно высок;
- семейный анамнез РМЖ не является противопоказанием к приему КОК;
- у пациенток, получавших в анамнезе КОК, РМЖ протекает легче, чем у женщин, не использующих данные препараты;
- применение КОК в анамнезе не повышает уровень смертности от РМЖ.

Заместительная гормональная терапия и РМЖ

Вопрос о влиянии ЗГТ на повышение частоты РМЖ остается дискуссионным до настоящего времени. Существует множество факторов риска возникновения РМЖ, а именно:

- отягощенный семейный анамнез по РМЖ, раку яичников, кишечника;
- наличие РМЖ у членов семьи первой степени родства, а также у матери;



- кистозная и атипичная мастопатия;
- раннее менархе и поздняя менопауза;
- ановуляторные циклы на протяжении длительного времени;
- СПКЯ;
- бесплодие;
- первая беременность в возрасте ≥ 25 лет;
- ожирение;
- метаболический синдром;
- прием эстрогенов в течение более 5 лет и др.

Существует ряд исследований, в которых изучали влияние ЗГТ на риск развития РМЖ. Целью исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI), в котором приняли участие 27 500 здоровых женщин, являлось изучение влияния гормональной терапии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, определяли зависимость частоты возникновения онкозаболеваний от применения ЗГТ. Однако использование комбинированных препаратов для ЗГТ в ходе исследования было досрочно прекращено в 2002 г. из-за очевидного повышения риска РМЖ, сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоза. Последующий анализ результатов WHI в 2003 г. показал, что статистически значимого возрастания заболеваемости РМЖ и сердечно-сосудистого риска не было, а наблюдаемое повышение показателей, в результате которого было остановлено исследование, произошло вследствие временного случайного снижения уровня заболеваемости в группе плацебо. Кроме того, в 2011 г. появилась информация, что у женщин, применяющих в ходе исследования WHI монотерапию эстрогенами, отмечалось некоторое снижение уровня заболеваемости РМЖ в сравнении с пациентками, получавшими плацебо.

В исследовании Million women's study (MWS) изучали состояние МЖ у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ. Существенное повышение риска РМЖ уже в первый год исследования указывает на то, что возрастание уровня заболеваемости раком стало результатом так называемого «наблюдательного уклона» и не было вызвано собственно приемом гормональных препаратов.

Следующее исследование – French cohort study on cancer risk factors (French E3N) – показывает взаимосвязь между риском развития РМЖ и формой введения эстрогенов (пероральная или трансдермальная). Риск развития заболевания зависит от типа гестагена в препарате и является наименьшим при использовании натурального прогестерона или дидрогестерона и трансдермальном пути введения.

Анализ данных 52 крупных эпидемиологических исследований, проведенных за последние несколько десятилетий в 21 стране мира, показал, что применение ЗГТ не повышало дополнительно риск заболеваемости раком у женщин с семейным анамнезом РМЖ. Через 5 лет после прекращения гормональной терапии риск РМЖ также не возрастал.

Следует отметить, что прогноз РМЖ, возникшего на фоне использования ЗГТ, является более благоприятным, поскольку при этом преобладают неинвазивные формы рака (*cancer in situ*), а инвазивные – протекают менее агрессивно. Также ЗГТ снижает смертность от РМЖ.

Назначение ЗГТ женщинам, имеющим в анамнезе РМЖ, должно быть четко дифференцированным в зависимости от стадии заболевания, безрецидивного промежутка, эстрогенрецепторного статуса. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования, проведенного с участием 1122 женщин с РМЖ в анамнезе, использование комбинированной ЗГТ у данной группы пациенток не повышает риск рецидива заболевания и не уменьшает продолжительность жизни.

Согласно обновленным практическим рекомендациям по применению ЗГТ в пери- и постменопаузе (2011), можно сделать следующие ключевые выводы:

- женщины в постменопаузе, впервые начинающие прием комбинированных препаратов для ЗГТ, должны быть информированы о том, что риск РМЖ не повышается в первые 7 лет терапии;
- у пациенток после гистерэктомии, принимающих монотерапию эстрогенами, не повышается риск развития РМЖ, а у некоторых из них отмечается даже снижение этого показателя.

Полученные данные дают возможность заверить женщин в безопасности применения ЗГТ, а задача медицинских работников – донести эту информацию до своих пациенток.

С.А. Ласачко, к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького (ДНМУ), заведующая отделением маммологии Донецкого регионального центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД) выступила с докладом «Диагностика и лечение заболеваний молочных желез. Опыт Донецкого регионального центра охраны материнства и детства».

В 1994 г. в ДРЦОМД был создан маммологический кабинет, который в дальнейшем был реформирован в маммологический центр. Задачи маммологической службы в акушерско-гинекологической клинике заключаются в следующем:

- улучшение показателей ранней диагностики РМЖ путем проведения и популяризации скрининга, внедрения современных методов диагностики;
- диагностика доброкачественных опухолевых заболеваний МЖ;
- диагностика дисгормональных заболеваний МЖ (ДЗМЖ), обследование пациенток, диспансерное наблюдение, лечение и реабилитация, в т.ч. после оперативного лечения по поводу узловых доброкачественных поражений МЖ;



- профилактика заболеваний МЖ, в т.ч. профилактика непланируемой беременности и гинекологических заболеваний у больных и женщин группы риска, поддержка грудного вскармливания;
- повышение информированности и онкологической настороженности среди медицинских работников и населения, привлечение общественных организаций, средств массовой информации.

В структуре патологии МЖ рак составляет всего 2%, остальные 98% – это доброкачественные формы патологии (диффузная ФКМ – 50%, узловые формы мастопатии – 20%, фиброаденомы – 18% и др.).

В пределах Украины заболеваемость РМЖ чрезвычайно неоднородна. Наиболее высокие показатели наблюдаются в Киевской, Днепропетровской, Донецкой областях и в АР Крым, в частности в г. Севастополе на протяжении уже 10 лет фиксируется самый высокий уровень заболеваемости РМЖ по Украине. В структуре онкопатологии органов репродуктивной системы РМЖ составляет 48,7%. Выявляемость РМЖ на поздних (III-IV) стадиях заболевания в нашей стране остается достаточно высокой и, по данным за 2010 г., составляет 23,4%.

Значимым показателем эффективности работы первичного звена медицинской помощи, отображающим качество проведения профосмотров, является уровень летальности до 1 года при РМЖ, который за 2010 г. в среднем по Украине составил 11,2%.

Для РМЖ крайне важна своевременная диагностика. Это отображают показатели пятилетней выживаемости больных в зависимости от стадии заболевания в момент диагностики. Так, пятилетняя выживаемость при I-II стадии в случае проведенного специализированного лечения составляет 80%, без лечения – 43%, при III – 40 и 15%, при IV стадии – 10 и 3% соответственно; в целом по Украине (все стадии) – 42%.

Для успешного лечения РМЖ, увеличения продолжительности жизни больных имеют значение два основных фактора: ранняя диагностика (проведение профилактических осмотров и маммографического скрининга после 40 лет), а также высокий уровень оказания специализированной онкологической помощи.

В ходе анализа причин запущенности РМЖ выявлено, что при наличии пальпируемого женщиной уплотнения длительная (в течение нескольких лет) необращаемость (70% случаев) была связана с чувством страха перед возможным диагнозом и методами лечения (для этих пациенток характерна психологическая реакция «отрицания проблемы»), а также с низким уровнем информированности. Понимание того, что при своевременном обращении за медицинской помощью возможно проведение органосохраняющей операции с хорошим эстетическим результатом, для таких пациенток очень важно.



В то же время в 30% случаев при обращении за медицинской помощью диагноз РМЖ не был установлен по причине:

- некачественного выполнения осмотра или проведения профосмотра без обследования МЖ (20%);
- диагностических ошибок (9%);
- сложных для диагностики случаев: сочетание с воспалительными процессами, диффузные формы рака (1%).

Таким образом, ранней диагностике и своевременному обращению за медицинской помощью мешают страх и низкая информированность женского населения, отсутствие широкомасштабных государственных программ по повышению информированности, а также недостаточный уровень онконастороженности и навыков диагностики среди медицинских работников.

В нашей стране существует Национальная программа скрининга заболеваний МЖ. Она регламентируется приказами МЗ Украины № 676 (от 31.12.2004 г.) и № 728 (от 27.08.2010 г.), а также № 417 (от 15.07.2011 г.). В соответствии с этими нормативными документами, в Украине женщинам в возрасте до 40 лет рекомендовано ежемесячное самообследование МЖ, клинический осмотр врачом 1 раз в год; для лиц старше 40 лет – ежемесячное самообследование, клинический осмотр врачом 1 раз в год и маммография 1 раз в 2 года. Как дополнительный метод обследования используется ультразвуковое исследование МЖ (в любом возрасте).

Сотрудниками ДНМУ было проведено исследование в период с марта по сентябрь 2010 г., которое включало анкетирование 654 женщин, в т.ч. медработников, а также 30 мужчин-врачей с целью изучения уровня осведомленности о заболеваниях МЖ, мерах профилактики и их выполнении. Опрос проводился на врачебных конференциях, консультативном, гинекологическом и маммологическом приеме в Донецкой, Запорожской, Хмельницкой и Киевской областях, АР Крым. В результате анкетирования выяснилось, что 67% женщин информацию о правилах самообследования МЖ получают от врача. Не существует образовательных государственных программ, отсутствуют общественные организации, которые могут помочь в проведении образовательных мероприятий.

Согласно результатам анкетирования, в случае наличия жалоб со стороны МЖ большинство женщин будут откладывать посещение врача. Как выяснилось, среди опрошенных женщин-врачей 40% не пойдут на обследование, а 70% женщин-медсестер обратятся к врачу. Сложившаяся ситуация отчасти объясняется наличием ранее существовавшей схемы междисциплинарного взаимодействия при заболеваниях МЖ: после первичного звена медицинской помощи (женская консультация, поликлиника, смотровой кабинет) пациентку направляли в онкодиспансер, куда женщины для обследования идут неохотно. Поэтому возникла необходимость

создания «фильтра дифференциальной диагностики» в виде оборудованного маммологического кабинета, который мог бы выявить 98% пациенток, не нуждающихся в онкологической помощи.

По результатам анкетирования наибольшую степень доверия у пациенток в вопросе диагностики заболеваний МЖ вызывают маммологи (60%), гинекологи (40%), затем онкологи, на четвертом месте хирурги, на пятом – терапевты. Перед посещением врача для обследования МЖ 65% женщин испытывают чувство страха.

Поскольку патология МЖ – это междисциплинарная проблема, необходимым является взаимодействие и взаимопонимание врачей разных специальностей (акушеров-гинекологов, онкологов, хирургов, семейных врачей).

На сегодня уже существует целый ряд нормативных документов, которые помогают в решении данного вопроса. Так, согласно Приказу МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи», профилактические осмотры проводят акушерки, врачи общей практики семейной медицины (в условиях реформирования) и акушеры-гинекологи. Однако при ответе на вопрос «Кто из врачей, к которым вы обращались в течение текущего года, осматривал МЖ?», – 80% женщин указали гинеколога, 14% – отметили других специалистов (терапевт, врач УЗИ, хирург), а 6% – ответили: «Никто».

В том же приказе существует положение о маммологическом кабинете, отражающее возможности взаимодействия врачей разных специальностей в маммологии, согласно которому на должность врача маммологического кабинета назначается лицо, имеющее высшее медицинское образование по специальности «Акушер-гинеколог» или «Хирург», после прохождения курсов тематического усовершенствования по маммологии и гинекологической эндокринологии. Диспансерное наблюдение за пациентками с доброкачественными узловыми новообразованиями МЖ осуществляют акушер-гинеколог, хирург; со злокачественными опухолями – врач-онколог.

Диагностика РМЖ в ДРЦОМД соответствует европейским показателям, ее эффективность составляет 90-94% на ранних стадиях заболевания. Количество посещений маммолога-гинеколога в ДРЦОМД увеличивается с каждым годом (с 2032 визитов в 1994 г. до 20 835 – в 2010 г.), что отражает востребованность подобных центров, так как женщины более охотно проходят профилактическое обследование у гинеколога, и уже при необходимости гинеколог направляет пациентку к онкологу.

Общими усилиями акушеров-гинекологов и онкологов ДРЦОМД удалось снизить долю запущенного РМЖ среди впервые выявленных случаев как в Донецкой области (в 2003 г. – 36,4%, в 2010 г. – 27,5%), так и в целом по Украине (27 и 21,6% соответственно). При этом следует помнить, что



повышение своевременной диагностики запущенных форм РМЖ на 5-7% способствует снижению смертности до 1 года только на 1%.

С 2010 г. в ДРЦОМД внедрена скрининговая маммография – метод диагностики непальпируемой доклинической формы рака размером менее 1 см, при применении которого выявляемость достигает 98%. Со времени появления маммографического аппарата выявлено 8 случаев РМЖ на доклинической стадии (T1N0M0) у молодых женщин в возрасте от 40 до 55 лет.

Однако, по словам С.А. Ласачко, даже при наличии самой лучшей аппаратуры нельзя полагаться только на проведение маммографии, поскольку у пациенток до 40 лет данный метод профилактического обследования не применяется, при этом отмечается тенденция к «омоложению» РМЖ. Необходимо также соблюдать онконастороженность при наблюдении беременных и женщин, кормящих грудью. В 2010 г. в Украине РМЖ установлен у 5% пациенток в возрасте до 40 лет, у 1,8% – до 35 лет. В 2-4% всех случаев РМЖ отмечено сочетание заболевания с беременностью или лактацией.

Указанные в приказе МЗ Украины № 417 индикаторы качества работы акушера-гинеколога женской консультации являются достаточно строгими: уровень выявления РМЖ в I-II стадии – 80% и более, летальность до 1 года при РМЖ – не более 8%.

Риск РМЖ повышается с возрастом женщины, а пик ДЗМЖ приходится на репродуктивный период жизни, что косвенным образом подтверждает их взаимосвязь с циклической стероидной деятельностью яичников. С наступлением менопаузы частота ДЗМЖ значительно снижается.

МЖ – это орган-мишень для многих гормонов, однако следует подчеркнуть, что у подавляющего числа больных с патологией МЖ при тщательном обследовании выявляются те или иные гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, патология шейки матки, гиперплазия эндометрия, кисты яичников, нарушения МЦ, воспалительные процессы). Только у небольшой части пациенток отсутствует какая-либо сопутствующая патология. Безусловно, начинать лечение в таком случае стоит с коррекции основной причины гормонального дисбаланса. При этом часто возникает вопрос о назначении гормональной терапии. В таких случаях необходимо помнить о том, что гормональная терапия или применение гормональных контрацептивов противопоказано при узловом процессе в МЖ или при подозрении на его наличие, а также пациенткам, лечившимся по поводу РМЖ. При диффузных ДЗМЖ гормональная терапия или использование гормональных контрацептивов не только не противопоказано, но является патогенетически обоснованным и необходимым (исключение составляет применение эстрогенсодержащих препаратов при гиперпролактинемии).

Очень важный аспект данной проблемы – это боль в МЖ – мастодиния, которая может быть

как симптомом проявления мастопатии, так и самостоятельным заболеванием, если в МЖ отсутствуют объективные изменения. Наиболее частыми причинами циклической мастодинии являются предменструальный синдром, гиперэстрогения (абсолютная и относительная), гиперпролактинемия (в т.ч. скрытая), нарушение функции щитовидной железы. Этиологическими факторами также могут быть нарушения функции печени (метаболизма стероидных гормонов), гиперандрогения, нарушение овуляции, вторичная прогестероновая недостаточность, нарушения функции надпочечников, а также при применении эстрогенов, прогестиннов и комбинированных гормональных препаратов.

Все дисгормональные состояния в организме женщины, приводящие к развитию пролиферативных процессов в МЖ, необходимо по возможности диагностировать и классифицировать. Чаще всего к ним относятся:

- абсолютная/относительная гиперэстрогения/НЛФ;
- гиперандрогения (СПКЯ), сопровождающаяся ФКМ в 32-85% случаев в связи с ановуляцией и недостаточностью второй фазы МЦ;
- гиперпролактинемия, которая способствует активному росту эпителиальных клеток МЖ, повышению чувствительности и увеличению количества рецепторов к эстрогенам;
- гиперпродукция гормонов надпочечников (кортизол, дезоксикортикостерон, альдостерон), индуцирующая рост эпителиальных клеток и протоков МЖ, увеличение количества рецепторов к пролактину;
- дисфункция щитовидной железы (при проведении скрининга на маммологическом приеме ДРЦОМД выявлена у 56% пациенток);
- ожирение;
- сахарный диабет.

В репродуктивном возрасте у женщин эпителий МЖ подвергается циклической клеточной пролиферации и апоптозу, которые являются вторичными по отношению к циклической функции яичников (Сметник В.П., 2001).

При нарушении нормального соотношения эстрогенов и прогестерона, циклические изменения в МЖ смещаются в сторону пролиферации, поскольку эстрогены стимулируют данный процесс и при недостаточном сдерживающем действии прогестерона пролиферация становится чрезмерной.

Механизм защитного действия прогестерона, оказываемого на клетки МЖ, заключается в следующем:

- стимуляция продукции ферментов, которые быстро окисляют эстрадиол, превращая его в эстрон, и затем, связывая его, – в неактивный эстрон-сульфат;
- созревание и дифференцировка эпителия альвеол;
- модуляция апоптоза клеток МЖ;



- даун-регуляция – уменьшение числа и снижение активности – эстрогеновых рецепторов в лютеиновой фазе цикла.

Применение прогестерона как системно, так и трансдермально является патогенетически обоснованным, и клиническая практика это доказывает, поскольку достигается хороший клинический эффект (уменьшение боли и нагрубания МЖ, улучшение эхогенности ткани при УЗИ и визуализации маммографических снимков). Если дефицит прогестерона носит вторичный характер, то при устранении симптомов, а не причины заболевания, можно достичь временного эффекта, в связи с чем необходимо проводить широкомасштабное детальное обследование.

Согласно приказу МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676 выделяют следующие группы препаратов, применяемых для лечения доброкачественной дисплазии МЖ:

- прогестерон (системно утрожестан, 1% трансдермальный гель прожестожель);
- дофаминергические средства – бромкриптин, каберголин, фитопрепараты (Мастодинон, Циклодинон);
- комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (лечение нарушений МЦ и других сопутствующих гинекологических заболеваний в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи; при этом следует исключить гиперпролактинемия);
- антиэстрогены (необходим контроль состояния эндометрия);
- агонисты и антагонисты ГнРГ (применение при сочетанной гиперпролиферативной патологии МЖ и органов малого таза в течение не более 6 мес);
- седативные препараты;
- фитотерапия (патогенетически обоснованная);
- витамины (группы А, В, Е).

Лечение должно быть многокомпонентным, этапным, с учетом возраста, степени выраженности и клинической симптоматики заболевания, формы ДЗМЖ, гормонального гомеостаза пациентки, репродуктивных планов, имеющих факторов риска, наличия сопутствующих заболеваний.

При гиперпролактинемии следует применять дофаминергические средства. Синтетические агонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин, каберголин) используются при высоких уровнях пролактина и при гиперпролактинемии опухолевого генеза. Стресс-индуцированное и функциональное повышение уровня пролактина (ближе к верхней границе нормы) предполагает в большинстве случаев применение фитопрепаратов, обладающих мягким дофаминергическим действием.

С.А. Ласачко отметила эффективность применения фитопрепаратов с экстрактом прутняка обыкновенного (Мастодинон, Циклодинон), которые нормализуют стероидную функцию яичников и устраняют гиперпролиферативные процессы в МЖ. Они также оказывают комплексное воз-

действие, поскольку содержат не только экстракт *Agnus castus*, но и целый ряд других веществ, обладающих спазмолитическим, обезболивающим, седативным эффектом, что чрезвычайно полезно для пациенток с мастопатией и мастодиной. Данные препараты отличаются наличием хорошей доказательной базы (проведение слепых плацебо-контролируемых исследований, характеризующихся наивысшим уровнем доказательности).

В одном из таких исследований изучали эффективность препарата Мастодинон при явлениях циклической мастодии. Применение данного фитопрепарата в течение 12 нед привело к существенному регрессу масталгии по сравнению с приемом плацебо.

В следующем исследовании было продемонстрировано, что назначение Мастодинона в качестве терапии сопровождения в сочетании с КОК и препаратами ЗГТ способствовало устранению нагрубания и боли в МЖ в период адаптации.

Рассматривая возможности профилактики заболеваний МЖ, стоит отметить, что к факторам, оказывающим защитный эффект, относятся роды в возрасте 20–25 лет, кормление грудью, количество родов (более двух) с полноценной лактацией (Lord et al., 2008). При этом снижение риска РМЖ составляет 7% на каждые роды без учета эффекта лактации (McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M., 2000). Риск РМЖ снижается на 5% с каждым дополнительным месяцем лактации (Tryggvadottir et al., 2001). При суммарной длительности грудного вскармливания 24 мес и больше защитный эффект наблюдался даже через 50 лет после последней лактации (Newcomb et al., 1999).

По данным В.А. Заболотнова, А.Н. Рыбалки, в одном из проведенных исследований при применении препарата Мастодинон в качестве негормональной реабилитации после медикаментозного прерывания беременности в течение 6 мес наблюдалось существенное снижение частоты возникновения нарушений МЦ и благоприятное влияние на состояние МЖ.

Полученные на практике данные послужили толчком для проведения исследования по профилактике ДЗМЖ после самопроизвольного аборта в I триместре беременности (Чайка В.К., Ласачко С.А., Квашенко В.П.). Как аборт, так и выкидыш являются одними из факторов риска развития ДЗМЖ. Было выявлено, что у многих пациенток, у которых в анамнезе за последние 2 года был самопроизвольный выкидыш, имелись жалобы на боль в МЖ. Как выяснилось, в течение 2 лет после самопроизвольного аборта в I триместре беременности и у рожавших, и у нерожавших пациенток вероятность наличия ДЗМЖ составляет 50%, что значительно выше, чем после искусственного прерывания беременности. Патогенетические факторы, которые могут привести к развитию ДЗМЖ после самопроизвольного аборта, включают активную пролиферацию эпителия МЖ, усиление



микроциркуляции во время гестации (Russo J., Russo I., 1996; Naccarato A.G., 2007), стресс и депрессивное состояние, связанные с потерей желанной беременности. Это так называемая биохимическая реализация, проявляющаяся повышением уровней пролактина и кортизола (Татарчук Т.Ф.; Kubista E., 2007). При этом сохраняется влияние факторов невынашивания беременности (инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, наличие тиреоидного гомеостаза и других эндокринных нарушений) (Чайка В.К., Демина Т.Н., 2006; Жук С.И., Татарчук Т.Ф., 2007) и возникает дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе после выкидыша (нарушение стероидогенеза, овуляции, наличие НЛФ, гиперпролактинемии) (Сидельникова Н.М., 2002; Квашенко В.П., Шаталова М.В., 2004). При комплексной профилактике после самопроизвольного аборта в I триместре беременности в течение следующих 2 лет наблюдается более низкий уровень пролактина в сыворотке крови в динамике. Поэтому профилактику ДЗМЖ необходимо проводить сразу после самопроизвольного аборта в любом случае, независимо от дальнейших репродуктивных планов женщины.

Медикаментозную профилактику ДЗМЖ после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре проводили путем назначения пациенткам основной группы препарата Мастодинон по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в день. Длительность лечения составила 3 мес, а период наблюдения – 2 года. Таким образом было определено, что данная профилактическая схема снижает риск развития ДЗМЖ после самопроизвольного аборта в I триместре беременности на 86,7%. (Чайка В.К., Ласачко С.А., Квашенко В.П., 2008).

Подводя итоги, С.А. Ласачко подчеркнула, что маммология находится на стыке специальностей и требует четкой организации взаимодействия врачей-онкологов, гинекологов и хирургов (в вопросах диагностики), а также эндокринологов (в вопросах лечения) для осуществления трехэтапной программы скрининга и диагностики.

Роль акушера-гинеколога заключается в первичном скрининге, диагностике, лечении дисгормональных заболеваний женской репродуктивной системы; в повышении информированности населения и медицинских работников; в осуществлении профилактических мер по предупреждению непланируемой беременности и нарушений лактации; в своевременном выявлении и лечении гинекологических заболеваний с целью профилактики развития заболеваний МЖ.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, д.мед.н. С.Р. Галич выступила с докладом «Недостаточность лютеиновой фазы как проблема женского здоровья».

Условия жизни современной женщины характеризуются повышением ее социальной роли,

усилением эмоционально-психических нагрузок, обилием психосоциальных меж- и внутриличностных конфликтов. Неполноценное питание и нерациональные диеты, гиподинамия, недостаток сна, прием медикаментов, используемых с целью самолечения, отрицательно влияют на здоровье женщины. Загрязненность окружающей среды, процессы урбанизации также играют немаловажную роль.

Современное общество находится в условиях стресса. В то же время человек как биологический вид эволюционирует намного медленнее, чем меняются создаваемые им внешние условия. Существует около 1 тыс. стресс-индуцированных заболеваний.

Стресс – это неспецифическая (общая) реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы (или организма в целом). В одних случаях он оказывает положительное влияние, повышая тонус организма и позволяя находить выход из сложившейся ситуации, в других – стресс является причиной дезадаптации. Таким образом, он имеет либо укрепляющую, либо разрушающую функцию. С целью сохранения гомеостаза в организме женщины существует неспецифическая стресс-реализующая система, состоящая из центрального (в гипоталамусе и ядрах ствола головного мозга) и периферического звена (вегетативная нервная система, симпато-адреналовая система). Стрессовая реакция у женщин реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, она более реактивная и «хрупкая», чем у мужчин. Стресс активизирует функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вследствие чего происходит угнетение женской репродуктивной системы на различных уровнях.

Стресс-индуцированные реакции женского организма часто способствуют развитию нарушений овариально-менструального цикла, приводят к бесплодию, невынашиванию беременности, тяжелому течению предменструального синдрома, раннему климаксу и тяжелому течению климактерического периода, могут быть факторами возникновения гиперпролиферативной патологии эндометрия, эндометриоза, миомы матки, доброкачественных заболеваний МЖ, а также гиперпролактинемии и НЛФ МЦ.

В гипоталамусе под влиянием гиперпролактинемии уменьшается высвобождение ГнРГ и снижается чувствительность к эстрогенам. В гипофизе снижается чувствительность к ГнРГ, в яичниках отмечается торможение синтеза стероидов вследствие снижения их чувствительности к фолликулостимулирующему (ФСГ) и лютеинизирующему (ЛГ) гормонам, поэтому снижается уровень прогестерона и происходит индукция раннего лютеолиза.

Дисфункция нейроэндокринной системы – это стресс-индуцированная реакция женского



организма. При этом следует помнить, что НЛФ — не заболевание, а синдром, который возможно диагностировать. Что касается регуляции МЦ, то в лютеиновую фазу происходит формирование желтого тела, выработка им прогестерона и секреторная трансформация эндометрия под его влиянием. Следовательно, гормон прогестерон принимает активное участие в данных процессах.

Главный механизм развития НЛФ заключается в отсутствии выработки прогестерона (отсутствие желтого тела), низкой концентрации прогестерона (гипофункция желтого тела) или укорочении периода выработки прогестерона (короткий период жизни желтого тела — лютеиновая фаза меньше 11 дней), в результате чего развивается недостаточная секреторная трансформация эндометрия или наблюдается ее отсутствие.

НЛФ ассоциировано с возникновением целого ряда нозологических форм гинекологических заболеваний: бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, предменструального синдрома, гиперплазии эндометрия, невынашивания беременности.

В механизме развития НЛФ большую роль играют стресс, травма, инфекция, ятрогения. Среди причин, на фоне которых развивается НЛФ, выделяют следующие: гиперпролактинемия, гипотиреоз, периоофорит, синдром оперированного яичника, спаечный процесс органов малого таза, эндометриоз, хронический эндометрит, контролируемая гиперстимуляция яичника, чрезмерные физические или эмоциональные нагрузки.

Классическим тестом функциональной диагностики при НЛФ является определение базальной температуры (Van de Velde, 1904), причем разница между самым низким значением базальной температуры в первую фазу и самым высоким во вторую должна составлять более 0,4 градуса. Данный метод используют на первом этапе оказания медицинской помощи, и он может быть информативным при выявлении короткой лютеиновой фазы или ановуляторного МЦ. Важным методом диагностики НЛФ является определение соотношения ФСГ/ЛГ. Так, при явлениях НЛФ соотношение ФСГ/ЛГ в фолликулярной фазе (6-7-й день МЦ) составляет 1 : 2 (при норме 1,5 : 1; 2 : 1). В перiovуляторный период (12-14-й день МЦ) происходит снижение уровня эстрогенов (норма 400 нг/мл) и ЛГ (в норме ЛГ повышается), а в лютеиновую фазу (21-22-й день МЦ) максимальный уровень прогестерона начинает снижаться. Уровень прогестерона в первую фазу МЦ должен в 10 раз превышать его значение во второй фазе.

УЗИ также является важным методом диагностики НЛФ, с помощью которого помимо оценки структуры можно получить информацию о состоянии фолликула (фолликулометрия) на 7-8-й, 9-10-й, 11-12-й, 13-14-й, 15-17-й дни МЦ (в норме диаметр доминантного фолликула составляет 18-21 мм перед овуляцией). К ультразвуковым признакам НЛФ

относятся: отсутствие доминантного фолликула диаметром 18-21 мм, овуляции; уменьшение отношения объема желтого тела к объему яичника (при норме 0,3 и больше); наличие кистозной полости в проекции желтого тела, составляющей 1/4-1/2 его объема (в норме желтое тело имеет звездчатую форму, а кистозная полость отсутствует); уменьшение толщины стенки желтого тела (в норме 0,5-2,5 мм); лютеинизация без овуляции.

Прогестерон подготавливает слизистую оболочку матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки путем децидуальной трансформации, поэтому еще одним важным диагностическим критерием НЛФ и показателем функционального состояния гормональной системы является толщина эндометрия, которая также оценивается при проведении УЗИ во вторую фазу МЦ. Вероятность наступления беременности зависит от состояния эндометрия, при этом данный показатель достоверно выше при толщине эндометрия ≥ 11 мм ($p < 0,01$). При оценке структуры эндометрия по результатам УЗИ в норме наблюдается повышение эхогенности всего эндометрия, а о НЛФ свидетельствует наличие следующих критериев: толщина эндометрия < 9 мм, повышение эхогенности только в периферических отделах или трехслойное строение эндометрия.

Для диагностики НЛФ также проводят гистологическое исследование эндометрия, при этом определяется отсутствие секреторной трансформации (эндометрий соответствует пролиферативной фазе), отставание перестройки эндометрия во второй фазе приблизительно на 5-6-й дней по отношению к изменениям уровня гормонов.

Далее С.Р. Галич более подробно остановилась на причинах нарушения МЦ, связанных с секрецией гормонов прогестерона и пролактина.

Наличие в организме человека гормона пролактина выявлено относительно недавно. На сегодняшний день известно, что это полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот с молекулярной массой 23,5 кДа. Пролактин выполняет более 300 функций: стимулирует рост МЖ, лактогенез, лактацию, ингибирует секрецию ФСГ и ГнРГ (торможение овуляции), поддерживает функцию желтого тела, снижает секрецию эстрогенов и прогестерона, принимает участие в анальгезии и ангиогенезе. Также известно, что пролактин участвует в процессах созревания сурфактанта легких во внутриутробном периоде, в обеспечении иммунологической толерантности при беременности и активации иммуносупрессии. Имеются сведения об участии пролактина в стимуляции первичных олигодендроцитов, т.е. в процессе миелинизации.

Еще одним гормоном, определяющим многие психоэмоциональные характеристики, является прогестерон, играющий чрезвычайно важную роль на всех этапах жизни женщины. Недостаток прогестерона, стрессовые условия, гиперпролактинемия как возможные причины развития НЛФ не всегда



требуют назначения препаратов прогестерона, антистрессорных средств или ингибиторов дофамина. Патогенетическая терапия НЛФ достаточно простая при условии понимания факторов, принимающих участие в данном патологическом процессе. Принимая во внимание разнообразие причин, приводящих к развитию НЛФ, алгоритм диагностики предполагает прежде всего определение этиологического фактора, его устранение с последующим восстановлением собственно лютеиновой фазы путем коррекции гормональных нарушений. При этом в каждом конкретном случае терапию следует проводить индивидуально и дифференцированно, необходимо лечить пациентку, а не ее анализы, даже если они указывают на наличие признаков НЛФ.

Вопрос о целесообразности использования гормональных препаратов при НЛФ остается открытым. Безусловно, проблемы гормонотерапии существуют. Общая частота осложнений, вызванных применением лекарственных средств, составляет 18-39%, при этом удельный вес осложнений при гормонотерапии достигает 5%, к тому же гормонотерапия имеет ряд противопоказаний. В этом случае врач попадает в «лабиринт сомнений»: назначать гормональные препараты или не назначать? При дисгормональных нарушениях, в частности при НЛФ, особенно если речь идет о стресс-индуцированных состояниях, начинать лечение с гормонотерапии не стоит. В таких ситуациях лучше отдать предпочтение фитотерапии. Издавна известно, что *Angus castus* (прутняк обыкновенный) воздействует на лактотропные клетки гипофиза, подавляет избыточную секрецию пролактина (спонтанную и индуцированную), способствует обратному развитию патологических процессов в МЖ, купирует болевой синдром, устраняет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, восстанавливает менструальную функцию.

При этом существует необходимость контроля над количеством растительного лекарственного вещества, получаемого пациенткой. Большой выбор фитопрепаратов в данном аспекте очень помогает, однако не все производители растительных препаратов придерживаются правил, касающихся изготовления любых лекарственных средств. Фитопрепарат обладает наилучшими свойствами, если он разработан в соответствии с концепцией фитониринга – это замкнутый цикл производства фитопрепаратов, заключающийся в селекции семян, подготовке почвы, выращивании максимально стандартизованных растений, разработке мельчайших деталей всех звеньев производственного процесса и, как следствие, в достижении максимально прогнозируемого эффекта.

Если речь идет о лекарственных средствах растительного происхождения, которые способствуют нормализации МЦ, то с полной уверенностью можно рекомендовать к использованию препарат, содержащий экстракт *Agnus castus* (Циклодинон). Это негормональный растительный препарат спе-

циального экстракта прутняка обыкновенного ВНО 1095 с доказанной эффективностью, который применяют для коррекции гиперпролактинемии и связанных с этим нарушений МЦ.

Российские авторы проводили исследование по изучению влияния Циклодинона и бромокриптина на секрецию пролактина у пациенток с умеренной гиперпролактинемией, по результатам которого клинический эффект исследуемых препаратов был сопоставим. Однако у 12,5% лиц, использующих бромокриптин, наблюдались выраженные побочные реакции (рис. 1).

Еще в одном исследовании у женщин с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией была доказана эффективность применения препарата Циклодинон. Это проявлялось в повышении циклической секреции прогестерона, что способствовало нормализации ритма менструации (рис. 2).

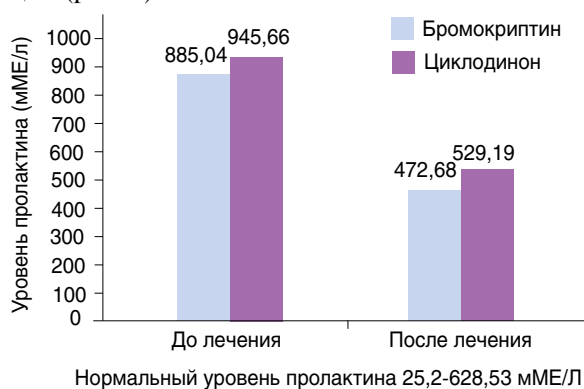


Рис. 1. Влияние препаратов Циклодинон и бромокриптин на секрецию пролактина у пациенток с умеренной гиперпролактинемией (Kincdog E.B. et al., 2004)

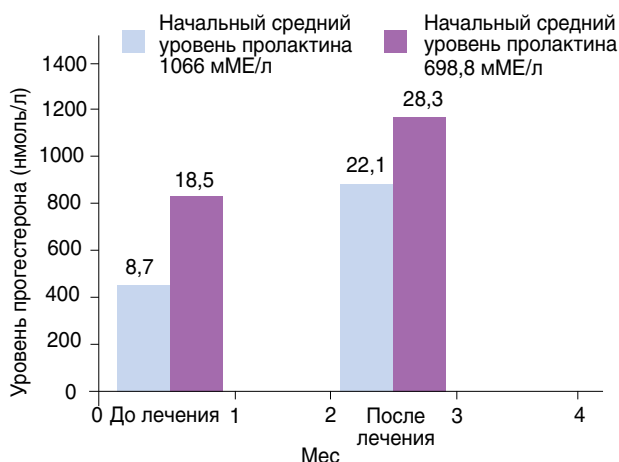


Рис. 2. Эффективность применения препарата Циклодинон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией (Сметник В.П., Бутарева Л.Б., 2005)

Согласно результатам исследования, представленным С.Р. Галич, при доказанной стресс-индуцированной гиперпролактинемии после прерывания беременности по медицинским показаниям прием препарата Циклодинон существенно снижает



уровень пролактина. Значимый эффект проводимого лечения отмечался уже через 1 мес от начала использования данного препарата, достоверное снижение гиперпролактинемии – через 3 мес.

Антистрессовое влияние препарата Циклодинон изучали в исследовании с участием пациенток с диагностированной анэнцефалией плода после прерывания беременности на поздних сроках с высоким показателем реактивной тревожности. Основная группа получала препарат Циклодинон, во второй группе использовали транквилизаторы, в контрольной группе терапию не проводили. Трехмесячный курс применения Циклодинона привел к значительно большему снижению реактивной тревожности, чем прием транквилизаторов. Сохранение эффекта от лечения отмечалось спустя 6 мес и через 1 год наблюдения.

В случае необходимости проведения гормонотерапии необходимо четко определить ее стратегию. Выбор гормональных средств для коррекции прогестероновой недостаточности достаточно большой, однако сегодня актуальной является проблема натуральности и синтетичности препаратов прогестерона. В данном аспекте важна идентичность химической формулы препарата формуле натурального прогестерона, поскольку именно строение молекулы лекарственного средства определяет его биологический эффект.

С целью коррекции НЛФ применяют препарат утрожестан (идентичный формуле натурального прогестерона). При пероральном или вагинальном пути введения используется суточная доза 200-400 мг с 16-17-го дня МЦ в течение 8-10 дней (при гиперплазии эндометрия – с 1-го по 26-й день цикла), курс лечения составляет от 4 до 6 мес.

Преимущества при интравагинальном пути введения прогестерона таковы:

- создание высокой концентрации гормона в эндометрии;
- прогестерон не подвергается первичному метаболизму в печени;
- создается благоприятное соотношение концентраций прогестерона и его метаболитов в плазме;
- сводится к минимуму число возможных побочных эффектов;
- возможность использования при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта;
- удобное безболезненное применение;
- отсутствие влияния на липидный профиль.

Интравагинальный путь введения позволяет избежать негативных последствий перорального и внутримышечного применения и при этом создать высокие концентрации гормона в матке.

При планировании беременности утрожестан применяют с 16-го дня МЦ до наступления беременности и далее до 34 нед беременности.

Данный препарат используют как при высоком риске невынашивания беременности в I триместре в случае отсутствия объективных признаков угрозы

прерывания беременности, так и при наличии клинической картины угрозы прерывания беременности (боль, кровянистые выделения).

Подводя итоги, С.Р. Галич привела рекомендации по ведению пациенток с невынашиванием беременности и эмбрионическими потерями в анамнезе. Так, перед следующей беременностью необходимо проводить обследование системы гемостаза и состояния эндометрия, в т.ч. исследование микробного пейзажа (согласно приказу МЗ Украины № 624). Прегравидарная подготовка должна включать коррекцию нарушений системы гемостаза, подготовку эндометрия, что предполагает назначение антибактериального, противовоспалительного лечения на фоне фазовой гормонотерапии, при проведении которой средством выбора должен быть препарат микронизированного натурального прогестерона (утрожестан).

Результаты патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки препаратом прогестерона свидетельствуют о снижении:

- частоты гестационных осложнений в 6-8 раз;
- частоты неудачных исходов беременности (спонтанных аборт и преждевременных родов) в 4-4,5 раза;
- частоты перинатальной патологии в 5-6 раз.

Прогестерон оказывает нейропротекторное действие, уменьшает церебральный отек путем уменьшения вазогенного и цитотоксического отека, нормализует содержание воды в мозговой ткани, блокирует воспалительный каскад и синтез провоспалительных цитокинов в ответ на нейротравму, уменьшает свободнорадикальное и липидное окисление и выраженность апоптоза.

Анксиолитический эффект прогестерона заключается в воздействии его метаболита 5 α -прегнанола на ГАМК-ергические структуры головного мозга. Такое анксиолитическое действие утрожестана подобно физиологическому прогестерону и отличает его от многих синтетических прогестинов, вызывающих нарушения со стороны эмоциональной сферы (Magos A.L. et al., 1986). Нейропротекторное действие прогестерона обеспечивает защиту клеток мозга плода, профилактику натальной травмы, а также гестационную адаптацию ЦНС матери, снижая тревожность, депрессивность и повышая стрессоустойчивость. Было проведено несколько сотен исследований, подтверждающих нейропротекторный эффект прогестерона.

При дисгормональных заболеваниях у женщин как стрессовых реакция организма наиболее обоснованной терапевтической стратегией является последовательное применение консервативных методов лечения, использование безопасных фитопрепаратов, имеющих основательную доказательную базу (Циклодинон), проведение локальной гормонотерапии и назначение натурального микронизированного прогестерона. Как отметила С.Р. Галич, именно природа является гениальным творцом и лучшим фармацевтом.



В.А. Заболотнов, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского представил вниманию аудитории доклад на тему «**Особенности менструальной функции у девочек с ожирением**».

В Украине, по самым скромным подсчетам, от лишнего веса страдает каждая четвертая женщина и каждый шестой мужчина. Всего ожирением страдает около 15% населения нашей страны. На сегодняшний день особую озабоченность у специалистов вызывает проблема детского ожирения, которая приобретает глобальный масштаб.

Ожирение является серьезной медицинской проблемой, что в первую очередь связано с метаболическими нарушениями, которые приводят к развитию многих патологических изменений в организме ребенка. Осложнения, связанные с детским ожирением, включают недостаточное физическое развитие, склонность к сахарному диабету 2-го типа, метаболическому синдрому, повышенный уровень холестерина, артериального давления, развитие астмы и других нарушений со стороны дыхательной системы, расстройства сна. На фоне увеличенной массы тела происходит ранняя инициация полового созревания и начало менструации. Очень часто при этом наблюдается нарушение МЦ. Доказанным фактом является повышение риска и частоты возникновения РМЖ у девочек с ожирением.

Не менее важными являются социальные и эмоциональные аспекты данной проблемы. Так, у детей с ожирением может развиваться депрессия, формироваться низкая самооценка, наблюдаются изменения в поведении и проблемы в обучении. Часто они подвергаются отрицательному психологическому воздействию со стороны сверстников.

Детское ожирение и раннее половое развитие имеют два основных механизма развития, один из которых не зависит от функционирования гонадотропин-рилизинговой оси, второй – является гонадотропин-зависимым. Рассматривая указанные патогенетические механизмы, следует отметить наличие высокого содержания уровня ароматазы в жировой ткани, под действием которой происходит синтез эстрогенов из предшественников андрогенов. Отмечается замедление метаболизма эстрогенов в печени, что в итоге приводит к гиперэстрогении. Вследствие повреждения печени на фоне инсулинорезистентности наблюдается снижение продукции глобулина, связывающего половые стероиды. Так возникает патологический механизм повышения уровня эстрогенов, формируются вторичные половые признаки, однако при этом иногда не происходит активация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. С началом нормального пубертатного периода начинает функционировать физиологический гонадотропин-зависимый механизм. Часто на-

чало функционирования указанных механизмов происходит одновременно, они идут параллельно друг другу.

Гиперинсулинемия, часто сочетающаяся с гипергликемией, свойственной ожирению, способствует нарушению синтеза андрогенных гормонов. В процессе пубертата отмечается повышенное содержание свободного и связанного тестостерона и снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды. Гиперандрогения вследствие указанных патологических изменений имеет определенное патогенетическое значение, однако достоверные причины ее возникновения неизвестны. В то же время доказано, что гиперинсулинемия и относительная инсулинорезистентность играют ключевую роль в инициации гиперандрогении. Указанные патофизиологические механизмы приводят к нарушению менструальной функции и формированию фенотипа, свойственного СПКЯ. Безусловно, процессы в гипоталамо-гипофизарной системе не могут происходить изолированно от нарушения синтеза других половых стероидов, в частности пролактина.

Согласно результатам исследования Д.Е. Шилина, Н.И. Цветковой, к факторам риска развития гиперпролактинемии у детей и подростков относятся:

- патология полового созревания (менструальная дисфункция, задержка полового развития, патология МЖ в виде преждевременного изолированного телархе и/или галактореи);
- церебрально-диэнцефальные нарушения (нейроэндокринное ожирение, хроническая внутричерепная гипертензия);
- тиреогенные и другие факторы (патология щитовидной железы с установленным или предполагаемым гипотиреозом, употребление лекарственных средств, являющихся стимуляторами секреции пролактина).

Целью данного исследования было изучение особенностей менструальной функции у подростков с ожирением и возможностей коррекции ее нарушений.

Пролактин выполняет разнообразные функции. Существует достоверная связь изменения уровня секреции данного гормона с увеличением массы тела. В то же время при ожирении отмечается патологическое повышение синтеза пролактина, уровня глюкозы и снижение содержания гормона роста (Kopelman P.G., 2000).

Основную группу проведенного исследования составили 68 пациенток с ожирением (индекс массы тела > 95-го перцентиля) в возрасте 14-17 лет, в контрольную группу вошли 35 соматически здоровых девочек аналогичного возраста с нормальным индексом массы тела. В ходе исследования применяли клинические методы обследования, изучали менструальную функцию, проводили УЗИ яичников, определяли содержание инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). В результате было установлено, что первичная аменорея к 16 годам



Таблица. Динамика изменения уровня гормонов в процессе лечения

Сроки исследования	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нг/мл	Пролактин, нг/мл
Исходные значения	84,23 ± 6,21	8,63 ± 3,31	22,49 ± 3,42
Через 6 мес	47,16 ± 4,78	14,75 ± 4,37	13,91 ± 3,35
Через 9 мес	39,73 ± 5,19	15,21 ± 3,14	14,06 ± 4,17

диагностирована у 8,5% пациенток контрольной группы. В основной группе к 14 годам во всех случаях наблюдалась инициация регулярной менструальной функции. Вторичная аменорея зафиксирована у 14,7% лиц в основной группе и у 2,9% – в контрольной.

Кроме того, ожирение влияет на регуляцию менструальной функции, в частности при проведении данного исследования у каждой третьей пациентки основной группы была диагностирована олигоменорея.

Факторы роста также имеют очень важное значение, поскольку регулируют дифференциацию, рост клеток и тканей. К ним относится ИПФР-1, оказывающий влияние на половую систему. Установлено, что данный фактор вызывает рост фолликулов и увеличение количества лютеинизирующих рецепторов в клетках гранулезы, а также повышение чувствительности к ФСГ. В проведенном исследовании аномальный уровень ИПФР-1 наблюдался примерно у трети пациенток, что значительно превышает значение аналогичного показателя в контрольной группе. Самый низкий уровень секреции ИПФР-1 отмечен в группе девочек с вторичной аменореей и ожирением. Установлено, что сниженная секреция ИПФР-1, сочетающаяся с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, приводит к повышению уровня ФСГ и формированию СПКЯ. Ввиду этого был проведен учет трех ультразвуковых признаков, характерных для СПКЯ: увеличение среднего объема яичников, наличие более восьми фолликулов до 9 мм в диаметре в одном эхосрезе и утолщение капсулы яичников. Самая высокая частота указанных признаков наблюдалась в группе пациенток с ожирением, сочетающимся с нарушением менструальной функции (n = 20), и составила 86,4; 56,0; 31,8% соответственно. Более низкая частота отмечена во второй группе девочек с ожирением (n = 68) – 31,4; 22,1; 17,6% по сравнению с 5,7; 2,9; 2,9% соответственно в контрольной группе (n = 35).

Касательно лечения ожирения В.А. Заболотнов отметил первоочередную необходимость изменения образа жизни (диета и физическая активность), а также возможность применения хирургических методов (вживление электродов, блокирующих центр голода, в головной мозг) и использования фармакотерапии.

Всем пациенткам помимо назначения специфической терапии нарушений менструальной функ-

ции проводили коррекцию увеличенной массы тела. На первом этапе лечения у 10 девочек применяли эстроген-гестагенные препараты на протяжении 3 мес в сочетании с Мастоудином в течение 9 мес. Во всех случаях удалось иницировать менструальную функцию, однако у двоих пациенток регулярный МЦ не установился в связи с невозможностью снизить вес.

Применение препарата Мастодинон обусловлено его влиянием на регуляцию уровня пролактина, в частности наличием допаминергического эффекта, который заключается в снижении повышенного уровня пролактина, регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, нормализации гормонального баланса и устранении нарушений МЦ. Таким образом, проведенное лечение можно считать патогенетически обоснованным.

Далее докладчик представил показатели динамики изменения уровня гормонов в крови у пациенток, получавших Мастодинон в сочетании с эстроген-гестагенным препаратом (табл.).

Первоначально установлено значительное повышение содержания эстрогенов и пролактина, находящегося на уровне верхней границы нормы. В процессе лечения удалось достоверно снизить содержание пролактина и эстрогенов в крови. Вместе с тем незначительно возросла концентрация прогестерона, однако представленные изменения не дают возможности считать данный результат достоверным.

При проведении данного исследования с назначением гормональных препаратов побочные эффекты гормонотерапии не наблюдались.

В заключение В.А. Заболотнов отметил, что у девочек на фоне ожирения с проявлениями олиго- и аменореи удалось восстановить МЦ в 80% случаев, в то же время возобновление репродуктивной функции возможно только у 29% таких пациенток. Лечение препаратом Мастодинон с запатентованным допаминергическим эффектом зарекомендовало себя наилучшим образом. Проведение сбалансированной терапии, а также назначение препарата Мастодинон на заключительном этапе лечения (3 мес) привело к восстановлению гормонального баланса в организме девушек и сохранению хорошего лечебного эффекта в дальнейшем.

Подготовили Инна Субботина
и Александр Шмерхлев

