

И.И. Смоланка
Я.В. Антоновская

Национальный институт
рака, Киев

Поликлиника
медицинской академии,
Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: дисгормональная дисплазия молочных желез, лечение, Фарестон, пролиферативные заболевания гениталий, репродуктивный возраст.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ГИПЕРЭСТРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. Проанализирована эффективность комбинации препарата Фарестон и гестагенов в лечении пациенток репродуктивного возраста с локализованными формами дисгормональных дисплазий молочных желез на фоне пролиферативных заболеваний гениталий.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы актуальность проблемы доброкачественных заболеваний молочных желез (МЖ) существенно возросла, так как по статистическим данным заболеваемость различными формами мастопатии составляет 30–50% в популяции, а среди женщин репродуктивного возраста с различными гинекологическими заболеваниями она достигает 36–95%. Процессы роста, развития и формирования МЖ находятся под сложным контролем эндокринной системы. Их состояние меняется в зависимости от гормонального фона как в результате физиологических процессов (в динамике менструального цикла и в различные возрастные периоды жизни женщины), так и при патологических состояниях репродуктивной системы. Сочетание заболеваний МЖ с патологией эндометрия составляет 60,5%, с хроническим сальпингоофоритом — 65,7%, генитальным эндометриозом — 85,7%, миомой матки — 86,3%.

В лечении дисгормональных заболеваний МЖ, в профилактике и лечении рака молочной железы (РМЖ) наиболее эффективными по праву считаются селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (РЭ) — SERM, действующие как тканеспецифические антагонисты и агонисты эстрогена: тамоксифен (Там) и торемифен (Тор). Однако применение Там ограничено серьезными побочными эффектами со стороны внутренних органов у женщин с сохраненной функцией яичников. Так, по данным литературы, в 3–7 раз повышается относительный риск развития рака эндометрия у пациенток, длительно принимающих Там при РМЖ, а также частоты возникновения рака пищеварительного тракта. Таким образом, маммологи и гинекологи до недавнего времени стояли перед выбором: проводить эффективное лечение с помощью SERM, что сопряжено с высокой вероятностью возникновения побочных эффектов, или отказаться от патогенетически обоснованного лечения диффузных форм мастопатии, профилактики и лечения РМЖ из-за возможных побочных эффектов такой терапии.

По данным многих исследований, Тор существенно более безопасен по сравнению с Там. По химическим

и фармакологическим свойствам Тор (SERM последнего поколения) близок Там, но имеет атом хлора, стабилизирующий молекулу, уменьшающий образование агрессивных метаболитов, вызывающих повреждение ДНК, благодаря чему Тор не обладает канцерогенным действием на эндометрий. К сожалению, использование SERM в этот возрастной период может приводить к образованию полипоза и гиперплазии эндометрия непосредственно влияя на матку и опосредованно — на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось.

Была предложена схема лечения локализованных форм дисгормональных гиперплазий МЖ с использованием препарата Фарестон (Тор, «Орион Корпорейшн», Финляндия) в постоянном режиме на фоне приема гестагенов (Дуфастон и Прожестожель) во второй фазе менструального цикла у женщин с сохраненной функцией яичников. Такая терапия является обоснованной с нескольких позиций: дисгормональные заболевания МЖ, в частности локальные формы, возникают при абсолютной или чаще относительной гиперэстрогении, то есть на фоне значительного снижения содержания прогестерона и усиления эстрогенного влияния на ткани МЖ. Фарестон является SERM, который в МЖ конкурентно связывается с РЭ и препятствует образованию эстрогенрецепторного комплекса (с 17-бета-эстрадиолом), ингибирует стимулированный эстрогеном синтез ДНК и подавляет пролиферацию клеток, содержащих РЭ; постоянный режим назначения фарестона, подавляющий уровень лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, исключает возможный ребаунд-эффект при циклическом применении препарата. Назначение гестагена позволяет корректировать дефицит прогестерона, устранять геста-гендефицитные состояния, в том числе в тканях МЖ (экзогенный прогестерон тормозит вызванную эстрадиолом пролиферацию эпителиальных клеток МЖ), проводить профилактику возникновения полипоза, гиперплазии эндометрия и функциональных кист яичников. Назначаемый гестаген должен обладать антигонадотропной активностью для подавления выброса ЛГ, который может последовать в ответ на прием Фарестона.

Таким образом, цель нашего исследования — изучение эффективности препарата Фарестон при лечении пациенток с локализованными формами дисгормональных дисплазий МЖ, а также переносимости и частоты возникновения побочных эффектов со стороны органов половой системы в зависимости от схемы лечения у женщин с сохраненной функцией яичников.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 96 женщин с локализованными формами дисгормональных дисплазий МЖ и пролиферативных процессов матки в возрасте 38 лет—51 года с сохраненной овариально-менструальной функцией. Общая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток (n = 96) с локальными формами фиброаденоматоза МЖ при сохраненной функции яичников

Показатель	M ± m
Средний возраст, лет	42,3 ± 1,6
Масса тела, кг	76,4 ± 3,3
Рост, м	1,65 ± 0,03
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 ± 2,2
Клинические показатели	
Выраженность болевого синдрома в МЖ по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), баллов	7,3 ± 0,4
Средний размер локальных объектов в МЖ, см	2,7 ± 1,8
Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, мм	
Продольный размер матки	59,8 ± 2,8
Поперечный размер матки	49,0 ± 3,0
Высота эндометрия	10,8 ± 0,6
Продольный размер правого яичника	29,6 ± 1,1
Поперечный размер правого яичника	20,1 ± 0,9
Продольный размер левого яичника	30,1 ± 1,1
Поперечный размер левого яичника	21,8 ± 0,9
Данные гормональных исследований	
Эстрадиол (в норме 0,2–0,8 ммоль/л)	0,82 ± 0,02
Прогестерон (в норме на 21-й день менструального цикла – 58–78 ммоль/л)	54,7 ± 4,5
Тестостерон (в норме < 5 нмоль/л)	3,2 ± 0,2
Пролактин (в норме 1–25 нг/мл)	9,6 ± 0,6
ЛГ (в норме на 7-й день 0,8–27,1 МЕ/л)	8,5 ± 0,8
ФСГ (в норме на 7-й день менструального цикла > 2,24 5 МЕ/л)	10,4 ± 0,4

Все пациентки были распределены на 2 группы в зависимости от вида терапии: 1-я — 50 женщин, получавших Фарестон в дозе 20 мг/сут, Дуфастон 10 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла и Прожестожель (гель) на МЖ 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Пациенткам контрольной группы (46 человек) проведена такая терапия: Мастодинон (фитоантиэстроген) по 30 капель 2 раза в сутки и Прожестожель (гель) на МЖ 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Все больные были обследованы до лечения, а также через 3 и 6 мес после его начала. Применяли клинические (изучение жалоб и гинекологического анамнеза, определение сопутствующих заболеваний, осмотр и пальпация МЖ, осмотр гинекологом), объективные (УЗИ МЖ, маммография, УЗИ органов малого таза) и лабораторные (определение уровня гормонов крови) методы. Через 3 и 6 мес от начала лечения больных повторно осматривали маммолог, гинеколог, проводили УЗИ МЖ, трансвагинальное исследование органов

половой системы. При изучении данных УЗИ МЖ, которое проводили на 5–8-й день менструального цикла, учитывали плотность МЖ, размеры локальных объектов МЖ. УЗИ органов малого таза выполняли на 20–22-й день менструального цикла с использованием влагалищного датчика на одном аппарате. Учитывали размеры матки, яичников, толщину эндометрия. Выраженность болевого синдрома в МЖ (пик наиболее выраженной диффузной болезненности в течение всего менструального цикла) оценивали с помощью ВАШ, где на 10-сантиметровой шкале отмечены 6 градаций выраженности боли: 0 — отсутствует, 2 — слабо выраженная; 4 — средней интенсивности; 6 — выраженная; 8 — резко выраженная; 10 — невыносимая

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки жаловались на боль и чувство напряжения в МЖ в разные дни менструального цикла (7,3 ± 0,4 балла по ВАШ). По данным гинекологического обследования у 40% пациенток выявлена лейомиома тела матки, у 15% — фиброматоз и/или эндометриоз матки, у 35% — гиперплазия эндометрия (высота эндометрия при трансвагинальном УЗИ составляла 12–15 мм, по заключению гистологического исследования соскобов из полости матки выявляли простую и железистокистозную гиперплазию эндометрия), у 10% — полипоз эндометрия. У 10% пациенток беременностей не было, среднее количество родов составило 1,5 ± 0,2, искусственных и самоаборт — 3,2 ± 0,6, средняя длительность лактации — 5,9 ± 0,8 мес. Из сопутствующей патологии наиболее часто отмечали хронические заболевания пищеварительного тракта (у 60%), остеохондроз позвоночника (у 50%), патологию щитовидной железы без нарушения функции (у 25%), вегетососудистую дистонию (у 25%), варикозную болезнь (у 15%); средний индекс массы тела составил 23,7 ± 2,2 кг/м². Прогностически важного изменения уровня гормонов в периферической крови не отмечено (см. табл. 1).

У основной группы спустя 6 мес лечения было установлено, что полный клинический, маммографический, сонологический регресс локализованных пролиферативных процессов в МЖ был достигнут у 84% пациенток, у 16% — частичный регресс. При этом осложнений применения антиэстрогенов в высоких дозах со стороны органов половой системы не отмечено.

У контрольной группы после 3-месячного курса не было определено объективных данных, свидетельствующих об уменьшении локальных образований в МЖ, хотя субъективно некоторые пациентки отмечали незначительное улучшение в МЖ в предменструальный период, а также менее выраженной стала другая симптоматика. Было принято решение о смене схемы лечения: Фарестон 20 мг/сут и прогестина во второй половине цикла.

При оценке гинекологического статуса следует особо подчеркнуть, что несмотря на применение антиэстрогенов (в 1-й группе) у пациенток за время лечения ни в 1-й, ни во 2-й группе не наблюдалось существен-

ное изменение отрицательной динамики уже имевшейся гиперплазии эндометрия, роста миом матки, эндометриоза. При УЗИ малого таза не выявлена динамика признаков фиброматоза и/или аденомиоза матки, толщины эндометрия (табл. 2). По результатам гистологических исследований соскобов через 6 мес от начала лечения Фарестоном по поводу гиперплазии эндометрия выявлены те же изменения в эндометрии (железистая или железисто-кистозная гиперплазия). Назначение Фарестона не влияло на восстановление менструального цикла, задержки носили тот же характер, что и до лечения.

Таблица 2
Динамика размеров (мм) матки и яичников по данным УЗИ органов малого таза (M ± m)

Органы, ткани		1-я группа (n = 50)		2-я группа (n = 46)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Матка	продольный	61,6 ± 3,4	56,8 ± 3,5	63,5 ± 4,7	62,9 ± 5,3
	поперечный	49,8 ± 4,1	50,8 ± 4,2	50,3 ± 5,9	50,8 ± 5,7
Эндометрий		11,0 ± 1,0	11,4 ± 1,0	10,6 ± 1,0	8,1 ± 0,4*
Правый яичник	продольный	31,3 ± 1,3	33,5 ± 0,9	28,6 ± 2,2	29,0 ± 1,6
	поперечный	19,0 ± 1,6	22,1 ± 1,4**	21,1 ± 1,6	22,3 ± 1,6
Левый яичник	продольный	30,6 ± 2,4	34,0 ± 2,2	30,5 ± 1,6	30,8 ± 1,6
	поперечный	21,8 ± 1,6	23,5 ± 1,0	21,3 ± 1,4	22,3 ± 1,6

Различия показателей в группе до и после лечения: *p < 0,05; **0,05 < p < 0,1.

Таким образом, в обеих группах отмечено улучшение: уменьшение/исчезновение боли, чувства тяжести в области МЖ. В 1-й группе — уменьшение размеров локальных компонентов, уменьшение плотности МЖ (по данным УЗИ и маммографии), что свидетельствует о высокой эффективности Фарестона у таких больных. В 95% случаев переносимость Фарестона была хорошей и очень хорошей. Только 1 пациентка жаловалась на незначительные приливы в течение первых 2 нед приема Фарестона, что не потребовало отмены препарата.

По данным многочисленных исследований Фарестон — эффективное средство для профилактики и лечения РМЖ, способствует сохранению плотности костной ткани, улучшает липидный спектр крови, а в сочетании с гестагенами оказывает благоприятное, физиологически обоснованное влияние на эндометрий не только в постменопаузальный период, но и в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды, то есть отличающихся пиком заболеваемости диффузными формами мастопатии.

Выводы

1. Фарестон активно блокирует ЭР в тканях МЖ, благодаря чему за короткий срок (6 мес) удается ликвидировать локализованные формы дисгормональных дисплазий МЖ, болезненное нагрубание МЖ, предотвратить появление новых фиброзных образований.

2. Высокая эффективность Фарестона в отношении локальных объектов МЖ, по сравнению с фитоантиэстрогенами, сочетается с хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций со стороны пролиферативных процессов половых органов.

3. Предлагаемая нами схема дает возможность физиологично скорректировать опасное влияние эстрогенов на МЖ и восполнить «гестагенную брешь»

у женщин этого возраста, обеспечивая таким образом профилактику гиперпластических изменений в эндометрии и индуцируя регулярные необильные безболезненные менструации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева ЕН, Леднева ЕВ. Акушерство и гинекология 2002; (6): 7–9.
2. Бурдина ЛМ. Терапевт архив 1998; 10: 37–41.
3. Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру України 2004; (5). 94 с.
4. Вихляева ЕМ. Руководство по эндокринной гинекологии. Москва: МИА, 2002: 347–9.
5. Тагиева ТТ. Гинекология 2001; 3 (3): 107–10.
6. Летягин ВП, Лактионов КГ, Высоцкая ИВ и др. Рак молочной железы. Москва, 1996. 257 с.
7. Дильман ВМ. Эндокринологическая онкология. Ленинград, 1983. 389 с.
8. Miller WR, Ingle JN. Endocrin Ther Breast Cancer 2002. 323 p.
9. Табунья МС. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез. [Автореф дис ...докт мед наук]. Москва, 2001. 35 с.
10. Горюшина ОГ. Вестн новых мед технол 2002; 9 (4): 20–2.
11. Летягин ВП. Маммология 1998; (1): 34–7.
12. Wfesh JA. Proc Am Assoc Cancer 1997; 38: 450–5.
13. Carthew P, et al. Carciogenesis 1996; 17: 1577–82.
14. Riitqvist LE, et al. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 645–51.
15. Mereutsa I, et al. Azerbaijan J Oncol Relat Scienc 2003; 1: 51.
16. Bnm JL, Le Tome O, Leng JJ. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30 (Suppl): S41.
17. Biijan MM, Mahutte NG, Dean N, et al. J Assist Reprod Genet 1998; 15 (10): 599–604.
18. Cohen I, Figer A, Tepper R, et al. Gynecol Oncol 1999; 72 (2); 202–7.
19. Viniker DA. Human reproduct 1996; 11: 1435–9.
20. Летягин ВП, Высоцкая ИВ, Легков АА и др. Лечение доброкачественных злокачественных заболеваний молочной железы. Москва: Рондо, 1997. 288 с.
21. Семглазов ВФ, Нургазиев КШ, Арзуманов АС. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алмата, 2001. 344 с.
22. Практическая гинекология / Под ред: ВИ Кулакова, ВН Прилепской / Москва: МЕД-пресс, 2001: 125–76.

THE MODERN THERAPY POSSIBILITIES IN REPRODUCTIVE AGE OF WOMEN WITH CONSEQUENCES OF HYPERESTROGENITY

I.I. Smolanka, Y.V. Antonovskaya

Summary. The efficacy of combination of Fareston and Gestagens in treatment of patients in reproductive age with localized forms of mammary dysgormonal dysplasia on the background of proliferative diseases is analyzed.

Key Words: mammary dysgormonal dysplasia, treatment, Fareston, genital proliferative diseases, reproductive age.

Адрес Представительства Орион Фарма в Украине: 04116, Киев, ул. Шолуденко, 3, офис 309 www.orionpharma.com.ua