

УДК 618.145-19

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И СОСТОЯНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

А.М. Доцанова

Анализируется состояние молочных желез в связи с высокой распространенностью эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз; гормональная терапия; молочные железы.

HORMONE THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS AND CONDITION OF MAMMARY GLANDS

A.M. Doshchanova

It is analyzed the condition of mammary glands in connection with high prevalence of endometriosis.

Key words: endometriosis; hormonal therapy; mammary glands.

В этиопатогенезе дисгормональных гиперплазий молочных желез значительная роль отводится гинекологическим заболеваниям, в частности эндометриозу. В связи с высокой распространенностью эндометриоза большое практическое значение при этой патологии имеет изучение состояния молочных желез. Известно, что эстроген- и прогестеронсвязывающие рецепторы в очагах эндометриоза биологически неактивны, поэтому молочные железы как органы-мишени стероидных гормонов принимают на себя «гормональный удар», что ведет к развитию и усугублению гиперпластических процессов в молочной железе. Отличительной особенностью фиброзно-кистозной мастопатии при гиперпластических процессах гениталий является высокая частота пролиферативных форм. Наиболее часто узловые формы фиброзно-кистозной мастопатии обнаруживаются при миоме матки и эндометриозе, а также при их сочетании [1–3].

В отношении гормональной концепции патогенеза эндометриоза необходимо подчеркнуть имеющиеся данные о повреждении функциональных связей в системе гипоталамус – гипофиз – яичники, обуславливающие нарушение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные выбросы ФСГ и ЛГ, уменьшение базального уровня прогестерона) [4–6].

Снижение лютеинизирующей функции гипофиза и активизации фолликулостимулирующей функции, приводит к неполноценности лютеиновой фазы на фоне относительной гиперэстрогении с преобладанием эстрогена и эстрадиола [7, 8].

При эндометриозе высока частота гиперпролактинемии и гиперандрогении, особенно среди больных с бесплодием [9]. Вследствие нарушения функции гипоталамуса повышается секреция гипофизом пролактина, происходит изменение уровня и суточных ритмов высвобождения ФСГ и ЛГ, в результате чего развивается вторичная яичниковая недостаточность, синтез эстрогенов в яичниках падает. Вследствие повышения уровня адренокортикотропного гормона гипофиза значительно повышается выработка надпочечниковых андрогенов, которые, подвергаясь ароматизации в жировой ткани, переходят в эстрон. Таким образом, гиперэстрогения экстраовариального генеза в совокупности с гиперпролактинемией приводят к пролиферации тканей молочной железы и, соответственно, к мастопатии.

Очаги эндометриоза различной локализации, независимо от причин возникновения, с прогрессированием заболевания сами становятся мощным раздражителем высших центров регуляции половой функции и могут приводить к срывам циклической регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – яичники. Произошедшие гормональные изменения, в свою очередь, стимулируют дальнейшую пролиферацию и гиперплазию эктопированной ткани эндометрия. Подтверждением роли гормональных изменений в патогенезе эндометриоза является его различная частота в возрастных группах. Эндометриоз может встречаться у женщин различных возрастных групп – с менархе (10–12–14 лет), до 50–60 лет и старше. Однако эндометри-

оз поражает преимущественно женщин детородного возраста, что связано с высокой гормональной активностью яичников, гиперэстрогенным фоном в организме.

Значительная распространенность эндометриоза и тенденция к увеличению его частоты, а также единство механизмов возникновения эндометриоза и дисгормональной гиперплазии молочных желез, диктует необходимость более тщательного обследования молочных желез у данной группы больных.

Дисгормональные гиперпластические заболевания молочных желез выявлены у большинства обследованных нами больных эндометриозом (89,6%), причем они были представлены фиброно-кистозной мастопатией во всех случаях. Преобладала диффузная фиброно-кистозная мастопатия, которая отмечена у 66,4 %. Узловая форма мастопатии выявлена у 23,2 % больных с изучаемой патологией.

Из диффузной формы железисто-кистозной мастопатии преобладала смешанная форма (48,0 %). Фиброно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзной ткани наблюдалась в 2,4 %, кистозной ткани – в 7,2 %, железистой ткани в 8,8 %. Как видно из представленных данных, преобладала диффузная фиброно-кистозная мастопатия, а именно, смешанная форма мастопатии.

Эндометриоз – заболевание, которое требует длительного применения гормональных препаратов. Минимальная продолжительность терапии эндометриоза составляет 6–9 месяцев.

Современный подход к лечению больных эндометриозом заключается в применении гормонотерапии как монотерапии или в комбинации с хирургическим методом, направленным на максимальное удаление эндометриодных очагов, и гормональной терапии как адьюванта в предоперационном периоде и послеоперационной гормонотерапии [3].

Хирургический метод лечения генитального эндометриоза позволяет удалить механически или уничтожить с помощью энергий сам морфологический субстрат эндометриоза. Однако при оперативном вмешательстве удаляются или уничтожаются лишь видимые или доступные очаги, в то время как микроскопически невизуализируемые гетеротопии могут быть оставлены либо случайно, либо в связи с угрозой возникновения тяжелых осложнений или нецелесообразностью расширения объема операции у молодых женщин.

Даже при полном удалении яичников регресс очагов эндометриоза происходит крайне медленно (в течение 2–3 лет и более). Столь медленный регресс обусловлен выделением надпочечниками эстрогенов. Сочетание дисфункции иммунной

системы с небольшим количеством эстрогенов надпочечникового происхождения оказывается достаточным для активного клинического течения эндометриоза. Поэтому современный подход к лечению больных эндометриозом состоит в комбинации хирургического метода, направленного на максимальное удаление эндометриодных очагов и гормонотерапии.

Хирургическая терапия не оправдана при невыраженном болевом синдроме наружного эндометриоза, при малых формах эндометриоза у женщин с реализованной детородной функцией. При этих клинических ситуациях назначается гормональная терапия.

Для лечения эндометриоза используют комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, антиэстрогены, агонисты релизинг-гормонов, антигонадотропины. Наиболее часто врачи используют низкодозированные оральные контрацептивы и гестагены. Лечение мастопатии также предполагает применение гормональных средств, лечение которыми считается патогенетическим методом терапии, учитывая гормональную регуляцию молочной железы.

Для лечения мастопатии наиболее часто используются антиэстрогены (тамоксифен), механизм действия которых заключается в конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочных желез [10]. Последние публикации ведущих специалистов свидетельствуют о том, что использование этого препарата будет идеальным средством лечения эндометриоза [10].

С целью лечения диффузной фиброно-кистозной мастопатии используют гонадотропин, в частности даназол. Механизм действия препарата заключается в прямом действии на ядерные стероидорецепторы с нарушением транскрипции тканево-специфических генов. Лечение эндометриоза длительное, не менее 6 месяцев, поэтому применение даназола не рекомендуется из-за ятрогенного побочного эффекта. Эффект заключается в том, что при применении даназола в течение 6 месяцев на 25 % снижается уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и на 20 % повышается уровень холестерина липопротеидов низкой плотности [11].

Гонадотропин-релизинг-гормоны – новый класс препаратов, применяемых при лечении эндометриоза с начала 1980-х гг. В настоящее время наиболее изучены и чаще применяются 6 препаратов – декапептиды (нафарелин, гозерелин, трипто-релин) и нонапептиды (бузерелин, лейпролерин, гисторелин). Эндогенные гонадолиберины синтезируются в гипоталамусе и порциями поступают в гипофиз через воротную вену. Они обладают

специфичностью, взаимодействуя преимущественно с соответствующими рецепторами передней доли гипофиза и лишь с очень небольшим количеством других белков. Синтетические гонадотропин-релизинг-гормоны в несколько раз активнее эндогенных. Вследствие этого передняя доля гипофиза лишается чувствительности к пульсирующим выбросам эндогенного пептида. Поэтому после первоначальной фазы активации, продолжающейся 7–10 дней, наступает его десенситизация, что сопровождается снижением уровня ФСГ и ЛГ, прекращением стимуляции яичников. Уровень эстрогенов в крови соответствует содержанию этих гормонов после кастрации или в постменопаузе. Снижается также синтез прогестерона и тестостерона яичниками. Сообщения о применении агонистов ГнРг у больных с мастопатиями немногочисленны, однако авторы отметили их эффективность у больных с мастопатией при ряде гинекологических заболеваний. По данным Л.В. Адамян и В.И. Кулакова, клиническая стабилизация наблюдалась у 41 % пациенток, применявших ГнРг с целью лечения эндометриоза. При введении аналогов гонадолиберина, особенно длительном, возникает реальная картина кастрации в результате резкого снижения уровня эстрадиола в организме, что подтверждают многочисленные исследования. Это не позволяет длительно использовать препарат для лечения эндометриоза.

Для лечения дисгормональных дисплазий молочных желез используются низкодозированные гормональные контрацептивы, обладающие лечебно-профилактическим действием. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов заключается в подавлении гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом релизинг-гормонов, что приводит к торможению функции яичников. Доказано и непосредственное тормозящее действие КОК на функцию яичников, секреция эстрогенов снижается в 2 раза. Симптомы мастопатии уменьшаются или даже полностью исчезают уже в течение первых 2-х месяцев приема КОК, наблюдается прогрессивное снижение (40 %) частоты фиброзно-кистозной мастопатии. В США использование гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 2000 женщин. Снижая частоту доброкачественных заболеваний молочных желез, гормональные контрацептивы способствуют уменьшению риска развития рака молочных желез в 2 раза.

Результаты многих исследований, проведенных среди женщин моложе 50 лет, применяющих КОК, не показали увеличения риска возникновения рака молочной железы в случае наличия в анамне-

зе доброкачественных опухолей молочных желез. Считается установленным, что, снижая частоту доброкачественных заболеваний молочных желез, гормональные контрацептивы уменьшают риск развития рака молочных желез в 2 раза. Вместе с тем, не следует назначать гормональную контрацепцию женщинам, оперированным по поводу заболеваний молочных желез, при узловатой форме мастопатии, требующей хирургического лечения.

По данным материалов 3-й Европейской конференции, посвященной раку груди (Барселона, март 2002 г.), не выявлено связи между оральными контрацептивами и раком молочной железы в зависимости от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела, а также от длительности, возраста, начала приема комбинированных оральных контрацептивов, продолжительности приема до первой завершенной беременности. Однако есть данные о повышенном онкологическом риске у женщин старше 45 лет, продолжающих употребление комбинированных оральных контрацептивов.

При выборе контрацептива большое значение имеют свойства и дозы его составных компонентов. Учитывая потенциальную роль эстрогенов в развитии мастопатии, предпочтительны низкодозированные КОК, содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола.

Низкодозированные оральные контрацептивы широко применяются и для лечения эндометриоза. При длительном назначении гормональных препаратов в гетеротопических очагах прекращаются циклические процессы пролиферации и возникает своеобразное состояние псевдобеременности с децидуализацией эндометрия, с последующей атрофией в очагах эндометриоза.

С учетом высокой частоты мастопатии при эндометриозе предпочтение отдается монофазным препаратам, содержащим прогестерон с низкой андрогенной активностью.

Использование нами КОК, содержащего дезогестрел, для лечения эндометриоза показало, что через 12 месяцев частота больных с нагрубением молочных желез уменьшилась в 3,5 раза с $7,3 \pm 2,7$ % до $2,1 \pm 1,5$ %, отмечено снижение частоты четвертого типа плотности молочных желез с $11,7 \pm 4,1$ до $5,0 \pm 2,8$ %, третьего типа – с $31,3 \pm 6,7$ до $14,6 \pm 5,1$ %.

Учитывая патогенез развития мастопатии, наиболее патогенетически обоснованным является использование прогестагенов. Поступая в кровь, все прогестагены оказывают биологическое действие прямым путем, связываясь с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогену, минералокортикоидам и др., и непрямым – изменяя функцию яичников путем торможения циклической

секреции гонадотропинов, что приводит к уменьшению выработки эстрогенов яичниками, повышается активность 17-β оксистероиддегидрогеназы, которая способствует превращению неактивного эстрогена в активный.

Для лечения мастопатии в настоящее время преимущество отдается прогестагенам с отсутствием андрогенного эффекта. К ним относится диеногест. Этот препарат является препаратом выбора и для лечения эндометриоза. Диеногест – «гибридный» гестаген, объединяющий преимущества 19-норэтистероида и прогестерона.

Механизм действия диеногеста при лечении эндометриоза связан с прогестагенным, антипролиферативным (нормализация вызванных имплантатами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных поражений) эффектами, подавлением ангиогенеза. Последние два его механизма действия являются основными с учетом патогенеза развития изучаемой патологии. Опосредованно воздействуя через образование специфических белков, цитокинов, факторов роста, экспрессию генов и восстанавливая соотношения процессов пролиферации и апоптоза, диеногест способствует не только блокаде овуляции и усилению атрофических процессов эндометриозных очагов, но и нормализации иммунных нарушений, характерных для эндометриоза.

На основании доказательной базы, диеногест на сегодняшний день признан препаратом выбора для лечения эндометриоза. Приведен ряд рандомизированных исследований клинической эффективности диеногеста для лечения эндометриоза, где показана его высокая эффективность. Так, по результатам исследования С. Мооге и соавт., применивших этот препарат для лечения эндометриоза у 267 женщин в дозе 2 мг в течение 6 месяцев, при повторной лапароскопии у 85 % женщин отмечено полное исчезновение или частичная регрессия эндометриозных гетеротопий. Эффективность диеногеста в лечении эндометриоза сравнима с даназолом и агонистами рилизинг-гормона при лучшей переносимости и высокой безопасности. Это делает возможным его длительное применение, что очень важно при гормональной терапии эндометриоза. Хорошая переносимость и высокая безопасность связаны с его антиандрогенным эффектом, подобным натуральному прогестерону.

С учетом описанных выше характеристик гормональных препаратов, характера побочных эффектов при использовании антагонистов гонадотропинов, агонистов рилизинг-гормона, особенности состояния молочных желез у больных

с эндометриозом целесообразным является использование эстроген-гестагенных препаратов с антиандрогенным эффектом, либо гестагенов. С этим связан выбор комбинированных препаратов, применяемых для лечения эндометриоза: низкодозированный эстроген-гестагенный препарат с усиленным гестагенным компонентом диеногестом и гестаген-диеногест.

Правильный подбор гормональных препаратов в практике гинеколога с учетом исходного состояния молочных желез может не только предупредить возможные пролиферативные осложнения, но и снизить заболеваемость молочных желез.

Литература

1. *Габуня М.С.* Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.С. Габуня. М., 2001. 210 с.
2. *Доцанова А.М.* Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики эндометриоза / А.М. Доцанова // Вестник КазНМУ. Алматы, 2004. С. 3–10.
3. *Дашмир О.А.* Ультразвуковая компьютерная маммография в диагностике новообразований молочных желез: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Дашмир. М., 1990.
4. *Ищенко А.И.* Эндометриоз, диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. М.: ИД «Гэотар-мед», 2002. 104 с.
5. *Куанов Т.О.* Особенности распространения и скрининг рака легкого и молочной железы в Алматинской области: автореф. ... канд. мед. наук / Т.О. Куанов. Алматы, 2006. 124 с.
6. *Поморцев А.В.* Гормональный профиль больных наружным генитальным эндометриозом в различные фазы менструального цикла / А.В. Поморцев, Г.В. Гудков, А.М. Дегтярев // Акушерство и гинекология. 2002. № 1.
7. *Atiomo W.U., Pearson S., Shaw S.* Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome // *Ultrasound Med Biol.* 2000. № 26 (7). С. 977–980.
8. *Burry K.A., Patton P.E., Iillingworth D.R.* Metabolic changes during medical treatment of endometriosis nafarelin acetate versus danazol // *Amer. J. Obstetr. Gynecol.* 1999. V. 160. P. 1454–1459.
9. *Beskrovniy S., Kira E., Potin V., Tsvetlev Yu.* Hyperprolactinemia and early pregnancy: criteria of Par/odel therapy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1997. Vol. 76, suppl. 167:5. P. 74.
10. *C. Magnusson, J.A. Baron, N. Correia, R. Bergstrom, N.O. Adami, I. Persson.* Breast-cancer risk following longterm oestrogen – and oestrogen-progestin replacement therapy, *Int. J / Cancer* 81, 1999. 339–334.
11. *Grabam J.D., Clarke C.I.* // *Endocr. Rev.* 1997. № 18. С. 502–919.