

УДК 618.19:616-007.61-053.6

© М. Ю. Сергиенко, 2011.

ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ПЕРИОД СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

М. Ю. Сергиенко

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО (зав. кафедрой – проф. В. К. Чайка),
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк.*

DISHORMONAL BREAST DISEASES DURING THE FORMATION OF REPRODUCTIVE SYSTEM AND COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

M. Yu. Sergienko

SUMMARY

The aim of this investigation was to study the effectiveness of microdosage monofase combined oral contraceptives Lindynet in the treatment of glandular and glandular-fibrous breast disease in teenage girls. The main group included 109 girls 13-18 years old. In the case of glandular breast disease the mastalgia symptoms decreased during the first course of therapy (after three months signs of hyperplasia of glandular tissue have not found during ultrasound investigation. Positive results were obtained after 6 months of therapy in cases of local adenosis and glandular-fibrous forms of breast disease. Results of research allowed to recommend Lindynet as first-line drug in the treatment of puberty breast disease in cases of inefficient effect of nonhormonal and gestagens treatment.

ДИСГОРМОНАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ В ПЕРІОД СТАНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ТА КОМБІНОВАНІ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

М. Ю. Сергієнко

РЕЗЮМЕ

Метою дослідження було вивчення ефективності мікродозованого монофазного комбінованого орального контрацептиву Ліндинет в терапії залозистої та залозисто-фіброзної мастопатії у дівчат-підлітків. Основну групу склали 109 дівчини 13-18 років. У випадку залозистої мастопатії симптоми масталгії зменшилися протягом першого курсу терапії, через три місяці УЗД не виявило ознак гіперплазії залозистої тканини. У випадках локального аденозу та залозисто-фіброзної форми мастопатії позитивні результати було отримано після 6 місяців терапії. Дослідження дозволили рекомендувати Ліндинет як препарат першої лінії в лікуванні пубертатних мастопатій у випадках неефективності негормональної терапії та гестагенів.

Ключевые слова: девочки-подростки, мастопатия, комбинированные оральные контрацептивы.

Частота дисгормональной гиперплазии молочных желез (МЖ) у девочек-подростков, по данным литературы, варьирует от 5,0 до 35,9%, в ходе наших исследований во время профилактических медицинских осмотров патология выявлялась в 7,3% [1, 2, 4].

Высокая вариабельность частоты подростковой мастопатии может свидетельствовать об отсутствии четких критериев физиологических и патологических состояний МЖ в период становления репродуктивной системы. Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в подростковом возрасте и в случае постановки диагноза «мастопатия» имеет своих сторонников и противников.

Целью нашего исследования было найти ответы на следующие вопросы: почему мы имеем такой большой размах частоты пубертатных мастопатий; насколько правомочен диагноз, если речь идет о девочках-подростках; совместимы ли понятия «КОК» и «лечение мастопатии», «КОК» и «девочки-подростки»?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2003 по 2010 гг. под нашим наблюдением находилось 628 девушек 13-18 лет с дисгормональными заболеваниями МЖ (ДЗМЖ). В большинстве случаев диагностирована диффузная форма – 586 (93,3%) патологии: в 433 случаях диагностирована смешанная форма мастопатии, в 195 – железистая. В ходе работы проанализированы журналы амбулаторного приема, амбулаторные карты, истории болезни отделения детской и подростковой гинекологии и «Молодежной клиники» Донецкого регионального центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД). Кроме общего клинического и гинекологического обследования, осмотра и УЗИ молочных желез, изучалось состояние психического статуса, секреция пролактина, тестостерона, тиреотропного гормона радиоиммунологическим методом. Уровень прогестерона определялся при железистой форме мастопатии. Терапия проводилась с учетом принципа «от

простого к сложному», от менее «агрессивных» препаратов – к «более агрессивным». Таким образом, на первом этапе лечения использовалась негормональная медикаментозная и фитотерапия, при ее неэффективности – гестагены (местно и перорально). И только в случаях неэффективности перечисленных методов решался вопрос о применении КОК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мастопатия (по определению ВОЗ, 1984) – это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях МЖ. В подростковом возрасте и среди молодых женщин наиболее часто выявляется диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренной болезненностью. Наиболее часто эти изменения обнаруживаются в верхне-наружных квадрантах и центральной зоне груди (в местах с наиболее развитой железистой тканью).

ДЗМЖ относятся к группе так называемых гормонально-зависимых заболеваний. Решающая роль в развитии мастопатии отводится прогестерондефицитным состояниям, т. е. абсолютной или относительной гиперэстрогении [5, 9]. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия стромы, в то время как прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности.

У девочек-подростков молочная железа представлена дольками второго типа, обладающими большей чувствительностью к влиянию эстрогенов, чем дольки третьего типа [9]. С другой стороны, для девочек-подростков характерным является более низкий уровень эстрадиола, чем у женщин репродуктивного возраста, что, возможно, компенсирует эту особенность.

На определенном этапе становления репродуктивной системы отмечается физиологическая гипогестагения. По данным литературы, правильный ритм менструаций устанавливается с первой менструации не более, чем у 76,5% девочек, у остальных – через 1-1,5 года после менархе. В каждом пятом случае первые полгода с менархе могут наблюдаться задержки менструаций от 1,5 до 3 мес. В это время могут наблюдаться болезненность, нагрубание, неоднородность структуры молочных желез, которые не требуют специального лечения и самостоятельно купируются через 3-6 мес. При наличии факторов риска развития мастопатии (патологии гепато-билиарной системы, ЖКТ, психо-эмоциональных расстройств, нарушении менструального цикла) проводится коррекция этих состояний [6]. Если жалобы сохраняются или впервые возникли у девочки, гинекологический возраст которой превышает 1-1,5 года, можно

думать о мастопатии. Указанные цифры достаточно условны, в каждом случае подход к решению вопроса должен быть индивидуальным с учетом сроков начала и темпов полового созревания.

Средний возраст пациенток, находившихся под нашим наблюдением, составил 15,0 лет, гинекологический возраст – от 6 мес. до 5 лет, в среднем – 2,6 года.

Менархе пришлось на возраст 11-15 лет, средний возраст менархе составил 12,4 года (средний возраст менархе по Донецкой области – 12,7 года). У 189 (32,3%) девочек менструальный цикл установился сразу, у каждой второй (49,3%) – носил характер олигоменореи, у 30 (5,1%) – пройоменореи, у 83 (14,2%) периоды олигоменореи чередовались пройоменореей. На момент установления диагноза ДЗМЖ более половины (58,9%) обследованных имели регулярный менструальный цикл, 182 (31,1%) – нарушения по типу олигоменореи, 13 (2,2%) – пройоменореи, 46 (7,8%) – чередование периодов редких и частых менструаций. У 49 (8,4%) девочек диагностирована галакторея, 36 (6,1%) имели острый мастит в анамнезе. Проявления гирсутизма, гипертрихоза отмечены у 79 (13,5%) подростков, акне вульгарис – у 86 (14,7%), сочетанные проявления гиперандрогении – у 102 (17,4%). Стрии разной интенсивности и оттенков (от багрового до белого) определялись у каждой десятой девочки – 55 (9,4%)

При пальпаторном исследовании изменения в МЖ в 275 (46,9%) случаях локализовались в верхне-наружном квадранте, в 49 (8,4%) – верхне-внутреннем, 104 (17,7%) – в области верхних квадрантов, 78 (13,3%) – субареолярной области, 80 (13,7%) – во всех отделах. Патологический процесс у каждой второй пациентки носил двусторонний характер – 301 (51,4%), у 165 (28,2%) девочек локализовался в правой МЖ, в левой – у 120 (20,5%).

При исследовании гормонального профиля мы не выявили нарушений в секреции тиреотропного гормона. Вероятно, наши пациентки нуждались в более углубленном обследовании функции щитовидной железы, нарушение которой, по данным литературы, встречается у каждой третьей женщины с патологией молочной железы. В 79 (13,5%) случаях была диагностирована гиперандрогения, в 105 (17,9%) – транзиторная гиперпролактинемия. Уровень секреции прогестерона определялся при железистой форме ДЗМЖ, в случаях нерегулярных менструаций выявлено его резкое снижение, при регулярном менструальном цикле – умеренная недостаточность.

В лечении ДЗМЖ у девочек-подростков чрезвычайно важным является правильный подход к выбору препарата, режимов назначения и путей введения. При назначении терапии следует учитывать следующие факторы: возраст; характер менструального цикла; наличие гиперандрогении, гиперпролактинемии, нарушений секреции гормонов щитовидной железы; наличие сопутствующей гинекологической

патологии, необходимость эффективной контрацепции; наличие экстрагенитальной патологии, психоэмоциональных расстройств; эффективность негормональной терапии, способствующей нормализации гормонального гомеостаза [3, 8]. Следовательно, назначение патогенетической терапии ДЗМЖ сводится к устранению нарушений метаболизма, инфекций, гормонального дисбаланса, психосоматических нарушений и т. п. в каждом конкретном случае [7].

В каких случаях в лечении мастопатии назначались КОК и какие?

В наших наблюдениях это были пациентки с железистой и железисто-фиброзной формами патологии, которая не поддавалась коррекции перечисленными методами и девушки, имеющие показания к назначению КОК.

Таким образом, были определены следующие показания для назначения КОК девочкам-подросткам с ДЗМЖ:

- отсутствие надежной современной контрацепции у сексуально активных подростков;
- отсутствие эффекта от негормональной терапии и терапии гестагенами;
- отсутствие эффекта от негормональной коррекции гиперандрогемии;
- сочетание мастопатии с проблемами кожи (себорея, акне), которые снижают качество жизни пациентки;
- наличие сопутствующей гинекологической патологии, в лечении которой могут быть использованы неконтрацептивные эффекты препарата;
- операции на органах малого таза в анамнезе;
- наличие фиброаденомы МЖ до 1 см в диаметре или с целью профилактики рецидива после удаления фиброаденомы.

С одной стороны, во всем мире КОК применяются в терапии ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста, раннее вступление подростков в сексуальные отношения, существование абортотворения у подростков требует назначения надежной, приемлемой и доступной контрацепции. С другой стороны, отрицательной стороной приема КОК может быть появление болей, напряжения, выделений из МЖ. Некоторыми исследователями высказывается определенная онконастороженность относительно развития рака МЖ в дальнейшем при применении КОК в подростковом возрасте.

Потому, первым важным требованием, предъявляемым к КОК, является низкая доза эстрогенов, вторым – наличие высокой селективности входящих в их состав гестагенов, третьим – наличие дополнительных профилактических эффектов. Перечисленным требованиям отвечает комбинация 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена (Линдинет 20).

20 мкг – это минимальная дозировка этинилэстрадиола в современных КОК. Гестоден – высокоселективный гестаген третьего поколения. Несмотря на

то, что прогестагены норгестостеронового ряда последнего поколения обладают очень слабой остаточной андрогенной активностью, присутствие эстрогенного компонента КОК повышает синтез ГСПС, связывающего свободный тестостерон. Поэтому, КОК, содержащие гестоден, не только не проявляют андрогенного влияния, но обладают антиандрогенной активностью.

Для гестодена, в отличие от других синтетических прогестинов, выявлен антиминералокортикоидный эффект, что объясняет меньшую частоту таких побочных эффектов как головная боль, напряжение молочных желез, изменение артериального давления, массы тела. Еще одним преимуществом гестодена является то, что он, как липофильное соединение, очень быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, не подвергаясь метаболическим преобразованиям в печени. Это очень существенно, поскольку в наших исследованиях у девочек ДЗМЖ патология гепато-билиарной системы встречалась в 23,1%.

В плане опасения развития рака молочной железы следует сказать, что гестоден подавляет экспрессию эстрогеновых рецепторов в клетках-мишенях, тем самым предупреждая чрезмерную стимуляцию этих клеток эстрогенами. Подтверждением этому могут быть данные относительно способности гестодена дозозависимым образом подавлять рост клеток рака молочной железы человека.

Линдинет 20 получали 109 (55,9%) девочек с железистой или смешанной (железисто-фиброзной) мастопатией. Лучшие результаты получены при железистой форме: симптомы масталгии стали уменьшаться уже на первом курсе препарата, через три месяца при УЗИ признаков гиперплазии железистой ткани выявлено не было. В случаях локального аденоза, железисто-фиброзной формы положительные результаты, подтвержденные эхографически, зарегистрированы спустя 6 месяцев терапии Линдинетом.

ВЫВОДЫ

1. Особенности гормонального статуса девочек-подростков, характеризующегося относительной или абсолютной гипогестагемией, создают условия для развития гиперпластических процессов в молочной железе.

2. Реализация этой возможности зависит от многих факторов: состояния психо-эмоционального статуса, функции гепато-билиарной системы, ЖКТ, характера менструального цикла, длительности его нарушений.

3. Назначение микродозированного КОК Линдинет 20 позволяет проводить эффективную терапию железистой гиперплазии молочных желез у девочек-подростков. Рекомендуемая длительность приема должна составлять не менее 6 курсов.

4. При назначении гормональной контрацепции девочкам-подросткам с явлениями масталгии и мастопатии препаратом первой линии является Линдинет 20.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков / Богданова Е. А. – М.: МИА, 2000. – 332 с.
2. Данкович Н. О. Стан молочних залоз у дівчат-підлітків із порушеннями менструального циклу / Н. О. Данкович // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6. – С. 50–52.
3. Матыцина Л. А. Диагностика и лечение дисгормональных заболеваний молочной железы у девушек / Л. А. Матыцина Л. А., Сергиенко М. Ю. // Гинекологическая эндокринология девочек и девушек ; под. ред. В. К. Чайка, Л. А. Матыциной. – Донецк, 2004. – С. 115–139.
4. Матыцина Л. А. Роль детского и подросткового гинеколога в диагностике и лечении заболеваний молочной железы у девочек и девушек / Л. А. Матыцина, М. Ю. Сергиенко // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 2. – С. 79–83.
5. Пак Д. Мастопатия / Д. Пак // Врач. – 2002. – № 8. – С. 25–27.
6. Сергиенко М. Ю. Заболевания молочной железы в практике детского гинеколога / Л. Б. Маркин, Э. Б. Яковлева // Лекции по избранным главам детской гинекологии. – Донецк, 2005. – С. 284–301.
7. Сергиенко М. Ю. Фитотерапия в лечении фиброзно-кистозной мастопатии у девочек-подростков / М. Ю. Сергиенко, С. А. Ласачко : Международный региональный научно-практический семинар [«Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы у детей и подростков»], (Славянгорск, 2000). – Славянгорск-Донецк, 2000. – С. 29–30.
8. Станкевич В. В. Диагностика патологии молочных желез и щитовидной железы в пубертатном периоде / В. В. Станкович // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 74–76.
9. Татарчук Т. Ф. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога / Т. Ф. Татарчук, О. А. Єфименко, Н. В. Рось // Эндокринная гинекология. – К., 2003. – С. 147–181.