

Эффективность использования Прожестожеля при лечении мастопатии

И.Ю. Коган, Е.В. Мусина

Целью исследования явилось изучение влияния микроинзированного прогестерона на клинические проявления мастопатии, биометрические характеристики паренхимы и интенсивность кровообращения молочных желез.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–40 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) 18,5–29,9;
- клинические признаки фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) (масталгия; неоднородность ткани молочных желез при физикальном обследовании);
- ультразвуковые признаки ФКБ.

Критерии исключения из исследования:

- подозрение или подтвержденный злокачественный процесс в молочной железе;
- беременность;
- послеродовой период;
- лактация;
- использование в течение последних 6 мес средств гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии;
- тяжелая экстрагенитальная патология;
- злокачественные новообразования.

Методы исследования

Клиническое исследование. Учитывали следующие жалобы со стороны молочных желез: боль (масталгию), выделения из сосков и изменение консистенции молочных желез.

Для объективной характеристики интенсивности болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу, представляющую собой линию длиной 10 см (рис. 1).

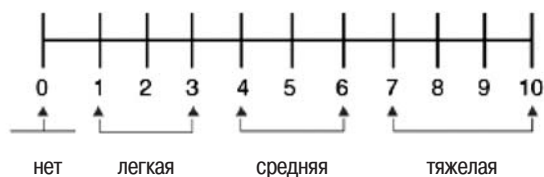


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала

При этом считали, что пациентка испытывает:

- боль легкой интенсивности при указании на отрезок от 1 до 3 см;
- боль средней интенсивности при указании на отрезок от 4 до 7 см;
- сильную боль – от 7 см и более.

При осмотре молочных желез оценивали: размер, контуры, симметричность, состояние их кожных покровов (цвет, наличие отека, изъязвлений), состояние соска и ареолы (размер, расположение, форма, выделения и/или изъязвления).

Пальпацию молочных желез осуществляли в положении пациентки лежа на спине и стоя. При пальпации оценивали консистенцию, эластичность, однородность, болезненность (чувствительность) молочной железы и наличие объемных образований. Кроме этого, исследовали состояние зон воз-

можного регионального метастазирования (подмышечные и надключичные области).

Ультразвуковое исследование молочных желез. Проводили на ультразвуковом диагностическом аппарате «Aloka SSD-1700» с использованием линейного датчика с частотой 7,5–10 МГц. Осмотр производили в положении пациентки лежа спиной на кушетке с поднятой и отведенной на стороне исследования рукой. Исследование осуществляли на 5–7-й день менструального цикла.

На обзорном этапе эхографического исследования оценивали следующие структуры молочной железы: сосок, кожу, премаммарную жировую клетчатку, связки Купера, паренхиму, млечные протоки, ретромаммарную область (ретромаммарную клетчатку, грудные мышцы, ребра, межреберные мышцы, плевру), зоны регионарного лимфооттока (подмышечная, над- и подключичная области). Обращали внимание на наличие и месторасположение локальных изменений структуры, участков с нарушением архитектоники. Все изменения, обнаруженные в одной молочной железе, сравнивали с симметричным участком в контрлатеральной молочной железе.

С целью количественного анализа изображения молочных желез осуществляли измерение толщины их паренхимы (фиброгландулярной зоны – ФГЗ). Его проводили в области ее наибольшей выраженности, то есть в верхнем наружном квадранте молочной железы вдоль радиальной линии, разделяющей квадрант пополам и сходящейся к соску. Измерение осуществляли от наружного контура переднего до наружного контура заднего листка расщепленной фасции молочной железы. После определения толщины ФГЗ в правой и левой молочной железе вычисляли ее среднюю величину.

Допплерография с ЦДК кровотока в артериях паренхимы молочных желез. Изучение кровообращения в молочной железе осуществляли с помощью ультразвукового диагностического прибора «Aloka SSD-1700» с доплеровским блоком, позволяющим осуществлять триплексное сканирование, включающее в себя ультразвуковое изображение в В-режиме, цветное картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Были исследованы кривые скорости кровотока в паренхиматозных артериях молочной железы.

Оценивали кровоток в данных сосудах при помощи качественного анализа кривых скоростей кровотока (КСК). При качественном анализе использовали величины систоло-диастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса. После определения величин качественных показателей в правой и левой молочных железах вычисляли их средние величины.

Пульсационный индекс (ПИ) рассчитывали как отношение разницы максимальной систолической (А) и конечной диастолической (В) скорости кровотока к средней скорости кровотока (М):

$$PI = A - B / M.$$

Индекс резистентности (ИР) представляет отношение разности максимальной систолической (А) и конечной диастолической (В) к максимальной систолической скорости кровотока:

$$IR = A - B / A.$$

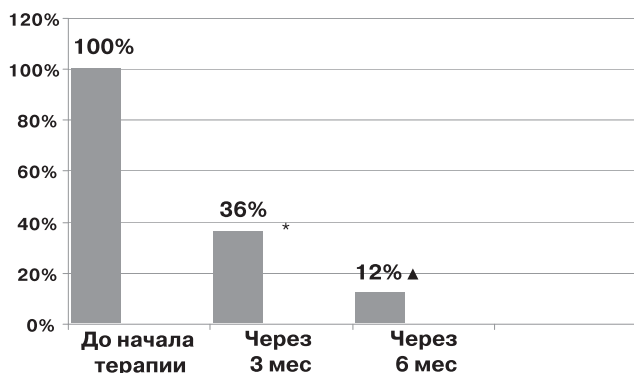


Рис. 2. Динамика частоты масталгии при трансдермальном применении микронизированного прогестерона у больных ФКБ

* – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 3 мес от начала терапии;
 ** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии;
 ▲ – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии

Систолю-диастолическое отношение соответствовало отношению между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями кровотока.
 $СДО = A/V$.

Объем исследования

Для лечения пациенток с ФКБ (у 42 больных) был применен микронизированный прогестерон в виде накожных аппликаций. Прогестерон был назначен во вторую фазу менструального цикла (с 16-го по 25-й день 2 раза в день по 2,5 г), в течение 6 мес.

Динамический контроль клинической картины заболевания, ультразвуковых и доплерометрических показателей сопротивления кровотоку в паренхиматозных артериях ткани молочной железы осуществляли через 3 и 6 мес от начала терапии.

Результаты исследования

Частота масталгии у пациенток с ФКБ при местном использовании микронизированного прогестерона снизилась через 3 мес в 2,5 раза (со 100% до 36%), а через 6 мес в 3 раза (с 36% до 12%). При этом у всех пациенток боль продолжала наблюдаться во вторую фазу менструального цикла и носить циклический характер (рис. 2).

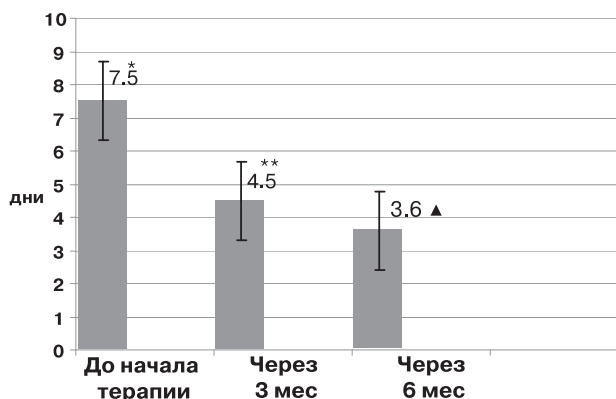


Рис. 3. Длительность масталгии при трансдермальном применении микронизированного прогестерона у больных ФКБ

* – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 3 мес от начала терапии;
 ** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии;
 ▲ – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии

Продолжительность масталгии сократилась в среднем через 3 мес терапии до $4,5 \pm 0,4$ дней, а через 6 мес – до $3,6 \pm 0,2$ дня. В результате продолжительность масталгии после 6 мес трансдермального применения микронизированного прогестерона сократилась в 2 раза (рис. 2).

В характере масталгии при использовании прогестерона также произошли изменения. Так, если до начала лечения преобладала боль распирающего характера (44,3%), то через 3 мес лечения чувство распирания исчезло у всех пациенток. При этом большинство (30,9%) женщин испытывали чувство тяжести и только 4,8% – ноющую боль.

Через 6 мес от начала применения микронизированного прогестерона трансдермально 11,9% больных с мастопатией отмечали наличие только чувства тяжести. Боль распирающего характера и ноющую боль не испытывала ни одна из пациенток с ФКБ (рис. 4).

Особенностью болевого синдрома до лечения явилось наличие его в покое у большинства больных (62,1%). При этом у 37,9% пациенток боль возникала при физической нагрузке. Через 3 мес от начала применения микронизированного прогестерона трансдермально масталгия проявлялась только при физической нагрузке у 35,7% больных, боль в покое отсутствовала. После 6 мес терапии микронизированным прогестероном в виде накожных аппликаций боль бес-

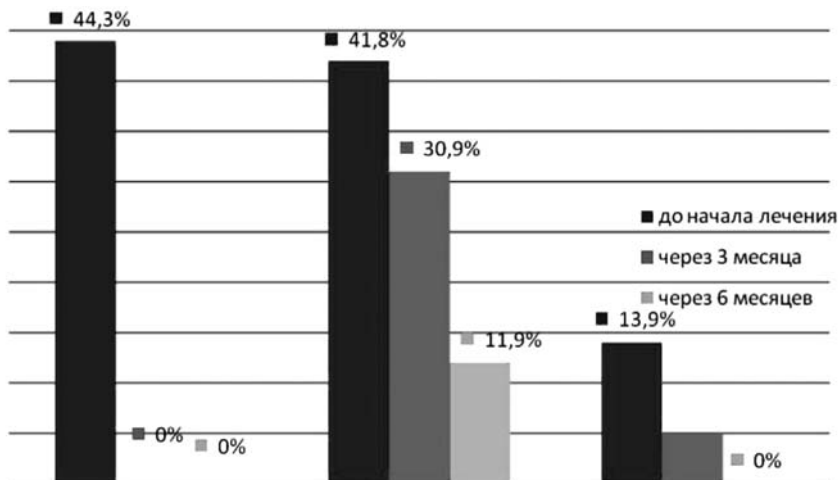


Рис. 4. Характер масталгии в динамике на фоне трансдермального применения микронизированного прогестерона, $p < 0,05$

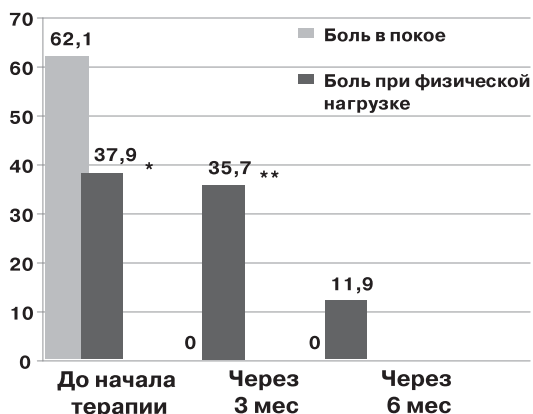


Рис. 5. Особенности болевого синдрома в молочных железах в динамике при трансдермальном применении микронизированного прогестерона, %

* – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 3 мес от начала терапии;

** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии

покоила при физической нагрузке только 11,9% больных (рис. 5).

Степень тяжести болевого синдрома в молочных железах до лечения и через 3 и 6 мес от начала терапии изображены на рис. 6. Видно, что до лечения масталгия в половине случаев была умеренной степени выраженности и каждая четвертая больная испытывала тяжелую масталгию.

На фоне трансдермального лечения микронизированным прогестероном через 3 мес у 64% больных боль в молочных железах исчезла. Тяжелая степень масталгии сократилась с 25,3 до 2,3% (в 11 раз) ($p < 0,05$). Умеренная степень масталгии сократилась с 54,4% до 4,8% (в 11 раз) ($p < 0,05$).

Через 6 мес лечения у 88% больных болевой синдром не наблюдали. Только 9,5% пациенток испытывали масталгию легкой степени и 2,4% – умеренной степени выраженности. Сильная степень масталгии после 6 мес применения трансдермального прогестерона не наблюдалась.

Таким образом, применение микронизированного прогестерона в виде накожных аппликаций с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес приводит к снижению частоты болевого синдрома со 100% до 12% его продолжительности с 7,5 до 3,6 дня и изменению его структуры.

Динамика ультразвуковых показателей при трансдермальном применении микронизированного прогестерона у женщин с ФКБ

При выполнении ультразвукового исследования через 3 мес использования микронизированного прогестерона трансдермально толщина железистого слоя составила $14,28 \pm 0,53$ мм, что в 1,2 раза меньше, чем до начала терапии ($p < 0,05$).

Через 6 мес толщина железистого слоя уменьшилась до $10,78 \pm 0,47$ мм, что в 1,3 раза меньше, чем при определении ФГЗ через 3 мес терапии ($p < 0,05$) (рис. 7).

При ультразвуковом исследовании оценивали динамику изменения диаметра млечных протоков. Результаты представлены на рис. 8.

Установлено, что диаметр млечных протоков уменьшился с $1,79 \pm 0,06$ до $1,31 \pm 0,05$ через 3 мес применения и до $1,14 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), через 6 мес.

Достоверных изменений экзогенности ткани молочных желез, а также степени жировой трансформации при трансдермальном применении микронизированного прогестерона выявлено не было.

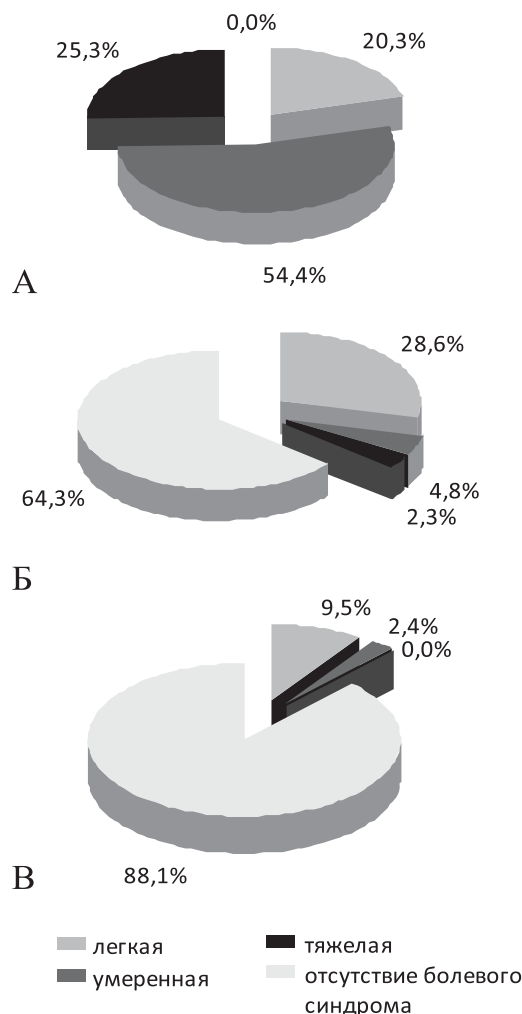


Рис. 6. Степень тяжести масталгии

А – до начала лечения; Б – через 3 мес от начала трансдермального применения прогестерона; В – через 6 мес от начала трансдермального применения прогестерона, $p < 0,05$

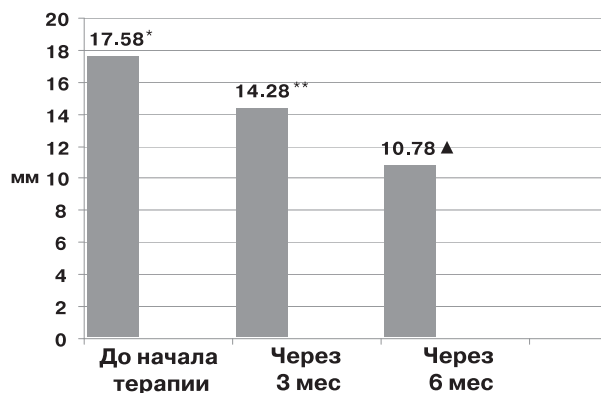


Рис. 7. Динамика толщины слоя железистой ткани при трансдермальном применении микронизированного прогестерона

* – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 3 мес от начала терапии;

** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии;

▲ – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии

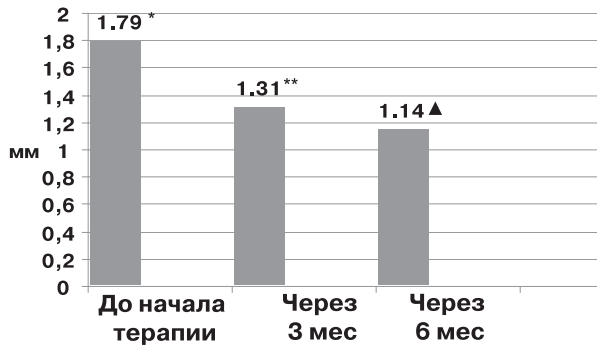


Рис. 8. Изменение диаметра млечных протоков при трансдермальном применении микронизированного прогестерона

* – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 3 мес от начала терапии;
 ** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии;
 ▲ – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии

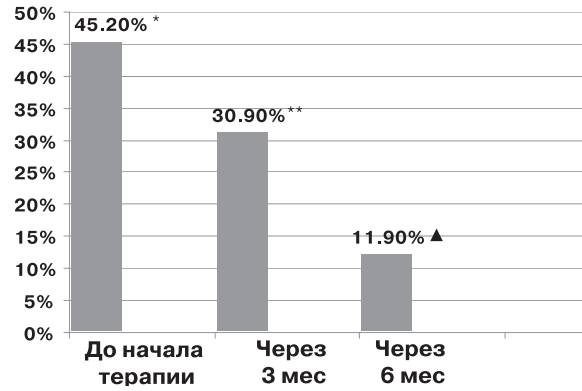


Рис. 9. Частота выявления кист в молочных железах у пациенток с ФКБ при применении микронизированного прогестерона трансдермально

* – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 3 мес от начала терапии;
 ** – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии;
 ▲ – $p < 0,05$ по сравнению с частотой через 6 мес от начала терапии

В группе больных, использовавших прогестерон трансдермально оказались 19 (45,2%) женщин с кистами до 10 мм в диаметре. Через 6 мес применения микронизированного прогестерона трансдермально частота больных с кистами уменьшилась до 11,9% (рис. 9).

Таким образом, при трансдермальном использовании микронизированного прогестерона в течение 6 мес отмечается достоверное уменьшение слоя железистой ткани, уменьшение диаметра млечных протоков и снижение частоты встречаемости кист.

Динамика качественных доплерометрических показателей при трансдермальном применении микронизированного прогестерона у женщин с ФКБ

Качественные доплерометрические показатели в группе женщин, получающих микронизированный прогестерон трансдермально, были оценены через 3 и 6 мес от начала терапии. Данные представлены в таблице.

Анализируя доплерометрические показатели через 3 мес лечения, мы получили достоверное увеличение пульсационного индекса (ПИ) в 1,8 раза (с 0,80 до 1,44; $p < 0,001$), а индекса резистентности (ИР) в 1,6 раза (с 0,46 до 0,76; $p < 0,001$). Увеличение систоло-диастолического отношения (СДО) было недостоверным.

Через 6 мес выявлено достоверное увеличение в 2 раза ПИ (с 0,80 до 1,64; $p < 0,001$), ИР (с 0,46 до 0,90; $p < 0,001$), СДО – в 1,5 раза (с 2,89 до 4,39; $p < 0,05$).

Возрастание величин показателей сопротивления кровотоку в артериях паренхимы молочных желез (ПИ, ИР, СДО)

Качественные доплерометрические показатели сопротивления кровотоку в артериях паренхимы молочных желез при трансдермальном применении микронизированного прогестерона (M±m)

Показатель	До начала терапии	Через 3 мес. от начала терапии	Через 6 мес. от начала терапии	p
	1	2	3	
ПИ	0,80±0,06	1,44±0,07	1,64±0,06	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,001$
ИР	0,46±0,03	0,76±0,02	0,90±0,03	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,001$
СДО	2,89±0,47	3,29±0,13	4,39±0,39	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,05$

в результате использования микронизированного прогестерона свидетельствует о снижении интенсивности кровообращения в органе, что, возможно, обусловлено вазоактивными эффектами прогестерона.

Выводы

Применение микронизированного прогестерона трансдермально (Прожестожель, BESINS HEALTHCARE) у больных с мастопатией приводит к снижению частоты (в 8 раз), продолжительности (в 2 раза) масталгии, уменьшению величин биометрических характеристик паренхимы молочных желез (толщины – на 39%; диаметра протоков – на 63%, частоты выявления кист – в 3,8 раза) и снижению интенсивности ее кровообращения (в среднем по всем индексам сосудистого сопротивления в 1,8 раза).

Наибольшие темпы снижения выраженности масталгии, величин биометрических характеристик паренхимы молочных желез и интенсивности органного кровообращения наблюдаются через 3 мес от начала трансдермального применения микронизированного прогестерона.

Таким образом, применение трансдермальной формы микронизированного прогестерона является патогенетически обоснованным для терапии различных форм ФКБ. Местное применение микронизированного прогестерона оказывает положительное влияние не только на субъективные симптомы мастопатии (масталгия и мастодиния), но и позволяет в значительной степени нормализовать биометрические и функциональные изменения в тканях молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган И.Ю. Гиперпластические процессы в молочных железах у женщин (патогенез, прогнозирование течения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 35 с.
2. Семиглазов В.Ф. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение) /Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 240 с.
3. Сидоренко Л.Н. Мастопатия: психосоматические аспекты/ Сидоренко Л.Н. – 2-е изд. – Л.: Медицина, 1991. – 264 с.
4. Чумаченко П.А. Молочная железа и эндокринный гомеостаз /Чумаченко П.А., Хмельницкий О.К., Шлыков И.П. – Воронеж, 1987. – 128 с.
5. Чумаченко П.А., Панкратова Е.С. Дисгормональная патология молочных желез у женщин зрелого и пожилого возраста //Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Рязань, 1996. – С. 153–155.
6. Clarke C.L. Progestin regulation of cellular proliferation /Clarke C.L., Sutherland R.L. //Endocr. Rev. – 1990. – Vol. 11, № 2. – P. 266–301.
7. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast //Maturitas. – 2003. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S59–S69.
8. Foidart J.M. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells./ Foidart J.M., Colin C., Denoo X. [et al.] // Fertil. Steril. – 1998. – Vol. 69. – P. 963–969.
9. Lange C.A., Richer J.K., Horwitz K.B. Hypothesis: Progesterone Primes Breast Cancer Cells for Cross-Talk with Proliferative or antiproliferative Signals //Mol. Endocrinol. – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 829–836.
10. Pasqualini J.R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes //Maturitas. – 2003. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S45–S54.
11. Pike M.C. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk/ Pike M.C., Spicer D.V., Dahmouh L. [et al.]// Epidemiol. Rev. – 1993. – Vol. 15, № 1. – P. 17–35.
12. Schindler A.E. Mechanism of action of danazol, personal clinical experiences and guidelines for the treatment of benign breast diseases. / Schindler A.E., Schindler E.M. // Gynakologe – 1989. – Vol. 22, № 4. – P. 271–273.