

Лечение кистозной формы дисгормональной гиперплазии молочных желез на фоне нормального и повышенного уровня пролактина агонистами дофаминовых рецепторов (Достинексом)

С.А. Ласачко
Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Введение

Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез (МЖ) являются чрезвычайно распространенными и включают различные по клиническим и морфологическим признакам процессы. По данным различных авторов, они встречаются у 30–60% женщин [2, 3]. Среди них диффузная кистозная мастопатия (шифр N 60.1 согласно X Международной классификации болезней) имеет место у каждой третьей – четвертой пациентки [5, 7]. До настоящего времени не существует единой терминологии. Термины «кистозная болезнь», «фиброзно-кистозная мастопатия», «доброкачественная дисплазия МЖ» являются синонимами. Используемый в данной работе термин «дисгормональная гиперплазия молочных желез» (ДГМЖ) является, на наш взгляд, наиболее точным отражением патогенеза этого заболевания.

Факт дисгормональной обусловленности этой патологии на сегодняшний день подтвержден множеством отечественных и зарубежных исследований [6, 8, 11]. Роль повышения пролактина (ПРЛ) в патогенезе ДГМЖ изучена недостаточно, однако имеющиеся работы указывают на его непосредственное влияние на пролиферативные процессы в МЖ [8, 10].

Целью данного исследования явились обобщение опыта и оценка эффективности использования каберголина (Достинекса) при кистозной форме ДГМЖ на фоне как повышенного, так и нормального уровня ПРЛ.

Материал и методы исследования

Проводилось обследование 212 женщин в возрасте 19–52 лет с кистозной формой ДГМЖ. Всем женщинам, помимо сбора анамнеза и клинического обследования, выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, щитовидной железы (ЩЖ), цитологическое исследование (ЦИ) отделяемого из сосков, пункционно-аспирационная биопсия (ПАБ) кист под контролем УЗИ с последующим ЦИ аспириата. Женщинам старше 40 лет выполнялась маммография. Гормональное обследование включало определение уровня пролактина (ПРЛ) и тиреотропного гормона (ТТГ). При повышении уровня ПРЛ также выполняли рентгенографию черепа с проекцией на турецкое седло, компьютерную томографию или ядерно-магнитно-резонансное обследование. Кроме того, дополнительно проводилась проба с метоклопрамидом. Пациентки, у которых была диагностирована аденома гипофиза (20 человек), не были включены в исследование, схемы их лечения принципиально отличались в отношении дозировки и длительности. При наличии симптомов нарушения функции ЩЖ, обнаружении изменений ЩЖ на УЗИ или изменении уровня ТТГ пациентки направлялись на консультацию к эндокринологу.

Все пациентки были разделены на три группы: в I группу были включены 86 женщин, у которых уровень ПРЛ был в пределах нормы. Во II группу вошли 64 пациентки с повышенным уровнем пролактина. III группу составили 42 женщины с нормальным уровнем пролактина, которые в качестве лечения по-

лучали фитопрепарат мастодион, также обладающий слабым дофаминэргическим действием и, таким образом, снижающий уровень пролактина. Все группы больных были сопоставимы по возрасту и степени выраженности ДГМЖ, которая определялась по количеству и среднему диаметру кист и по пролиферативным изменениям при ЦИ.

Результаты исследований и их обсуждение

Из 212 обследованных женщин с кистозной формой ДГМЖ повышенный уровень ПРЛ имел место у 84 (39,6%) пациенток. Такой симптом, как выделения из сосков молозивного или серозного характера, наблюдался у 43 (67,2%) пациенток с повышенным уровнем ПРЛ и у 57 (44,5%) женщин с показателем ПРЛ в пределах нормы (38 женщин в I группе и 19 – в III группе). Сопутствующая патология со стороны ЩЖ обнаружена у 6 (9,4%) пациенток II группы и у 24 (16,2%) – при неизменном уровне ПРЛ. Средний уровень ПРЛ составил $12,5 \pm 1,8$ нг/мл в I группе, $26,3 \pm 2,7$ нг/мл во II и $11,9 \pm 0,9$ в III группе. Пациентки I группы получали каберголин (Достинекс) в дозе 0,5 таблетки 2 раза в неделю. Пациентки II группы также получали Достинекс, подбор дозировки препарата проводился индивидуально под контролем уровня ПРЛ. Большинство пациенток этой группы принимали Достинекс по 1 таблетке 2 раза в неделю, что позволяло добиться

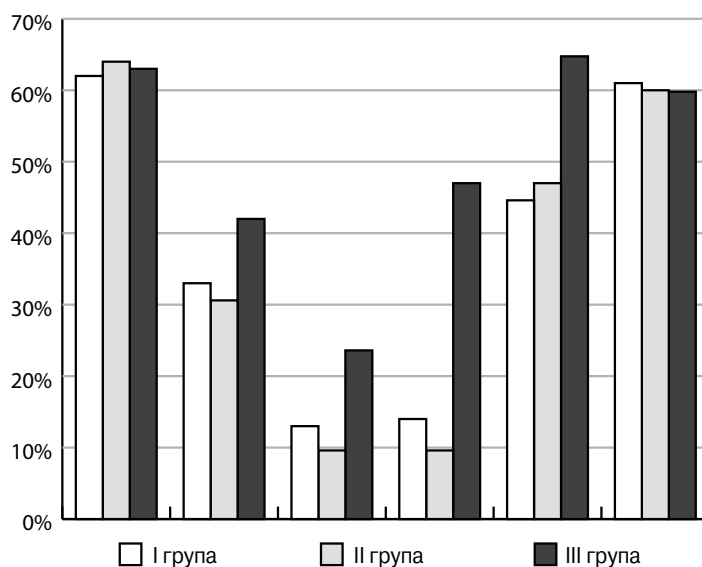


Рис. 1. Количество (%) больных, предъявлявших жалобы на болезненность и нагрубание МЖ.

снижения уровня пролактина до минимальных значений нормы. В I и II группах средние показатели ПРЛ через 4 недели лечения составляли, соответственно, $1,2 \pm 0,2$ нг/мл и $0,9 \pm 0,3$ нг/мл. В III группе этот показатель равнялся $9,7 \pm 1,2$ нг/мл. Длительность терапии составила от 19 до 24 нед. Клиническая эффективность лечения оценивалась на 12 и 24 неделях лечения и через 6, 12 и 18 мес. после его отмены.

Эффективность лечения оценивалась по следующим показателям: болезненность и нагрубание МЖ, наличие выделений из сосков, наличие пролиферативных изменений эпителия при ЦИ, количество кист, средний диаметр кист, частота рецидивов кист после ПАБ.

Выделения из сосков через 12 и 24 недели лечения имели место, соответственно, у 29 (33,7%) и 21 (24,4%) пациентки I группы, у 21 (32,8%) и 14 (21,9%) – II группы и у 17 (40,5%) и 14 (33,3%) III группы. При ЦИ чаще всего описывались мозолистые тельца, ксантомные клетки, единичные лейкоциты, лимфоциты, клетки эпителия протоков. Признаки клеточной пролиферации до лечения имели место в 8 (9,3%) случаях в I группе, в 8 (12,5%) – во II и в 4 (9,5%) – в III группе. Эти показатели составили, соответственно, 2 (2,3%), 1 (1,6%) и 3 (7,1%) через 24 недели лечения.

Одним из основных критериев оценки эффективности лечения явилось уменьшение среднего диаметра кист. Эти данные представлены на рисунке 2 (различие между I и III, II и III группами достоверны через 12 и 24 недели лечения, а также через 6 и 12 мес. после отмены. Через 18 мес. после отмены лечения достоверно также различие между II и III группами ($p < 0,05$)).

В целом в группе пациенток с повышенным уровнем пролактина (II) улучшение клинической картины имело место в 59 (92,2%) случаях, стабилизация процесса – у 5 (7,8%). У 48 (75%) пациенток положительный эффект от лечения сохранялся не менее года после его прекращения. В I группе улучшение наступило у 75 (87,2%) пациенток, стабилизация – в 11 (12,8%) случаях. Положительный эффект в течение года после отмены лечения сохранялся у 57 (66,3%) пациенток.

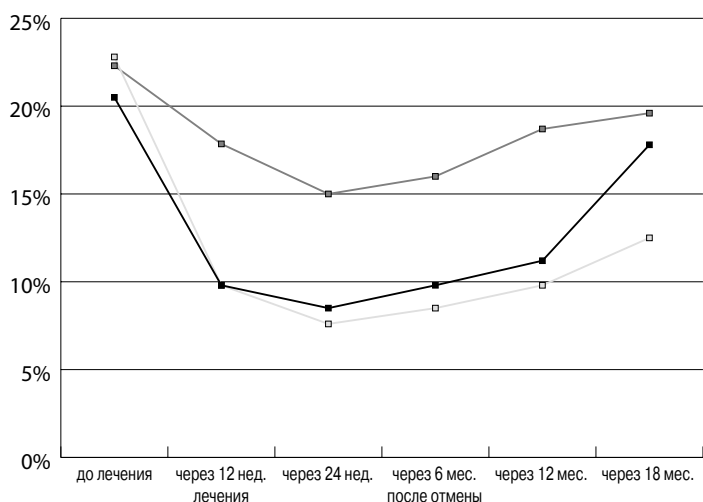


Рис. 2. Уменьшение среднего диаметра кист на фоне лечения

В I и II группах не имелось ни одного случая отрицательной динамики в течении заболевания за 2 года наблюдения. В III группе, где в качестве основного лечения применялся мастодинон, улучшение в течении заболевания наблюдалось у 15 (35,7%) пациенток, стабилизация – у 20 (47,6%). Несмотря на проводимое лечение, у 7 (16,7%) женщин этой группы имела место отрицательная динамика.

Выводы

Каберголин (Достинекс) может с успехом применяться для лечения кистозной формы ДГМЖ. Наблюдается как уменьшение субъективных симптомов заболевания (боль, нагрубание МЖ), так и объективное уменьшение количества, среднего диаметра кист и степени цитологической пролиферации. Эффективность каберголина (Достинекс) наибольшая при наличии исходной гиперпролактинемии. Однако при исходном уровне ПРЛ в пределах нормы эффективность Достинекса (в дозировке 1 таблетка в неделю) также достаточно высока в сравнении с использованием фитотерапии. Некоторые исследователи [1, 4] предполагают существование биологически активных изоформ ПРЛ, не определяемых обычными методами, но влияющих на МЖ. Возможно также повышение чувствительности рецепторов ткани МЖ к гормону или периодические колебания секреции гормона, которые достаточно трудно подтвердить на практике при обследовании пациентки. Представленное исследование косвенно подтверждает эти версии, однако данная тема нуждается в дальнейшем, более углубленном изучении.

Литература

1. Бондаренко Л. І. Дослідження ефективності препарату достинекс (каберголін) у жінок з парлоделрезистентною формою гіперпролактинемії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000, №6. – С. 132–135.
2. Бурдина Л. М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез (лекция) // Терап. арх. – 1998. – №10. – С. 37–41.
3. Диспансеризація жінок із доброякісними захворюваннями молочної залози: метод. рекомендації / Венцківський Б. М. та співавт. – К., 1999. – 29 с.
4. Губернаторов Е. Е., Герасимов Г. Л. Дофаминергический контроль регуляции секреции пролактина (обзор экспериментальных и клинических исследований) // Пробл. эндокр. – 1994. – Т. 40. – С. 55–59.
5. Прилевская В. Н., Швецова О. Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии // Гинекология. – 2000. – №6. – С. 201–201.
6. Сметник В. Л., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2001. – С. 556–574.
7. Дисгормональні гіперплазії молочних залоз (мастопатії): метод рекомендації / Тарутінов В. І. та співавт. – К., 2001. – 20 с.
8. Татарчук Т. Ф., Сольський Я. П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Ч. 1. – К., 2003. – С. 147–180.
9. Эффективность и переносимость длительной терапии каберголином гиперпролактинемических заболеваний: открытое неконтролируемое многоцентровое исследование / J. Webster et al. // Clin. Endocrinol. – 1993. – V. 39. – P. 323–329.
10. Eskin B.A., Asbell S. O., Jardines L. Breast disease for primary care physicians // New-York-London: Parthenon Publishing Group, 1999. – P. 6575.
11. Rose D. P., Berke B., Cohen L. A., Lahti H. A comparison of serum and breast duct fluid-immunoassayable prolactin and growth hormone with bioassayable lactogenic hormones in healthy women and patients with cystic breast disease // Endocrinology. – 1987. – V. 25(4). – P. 209–215.