

Эффективность применения препаратов, оказывающих дофаминергическое действие, в комплексной терапии дисгормональной стрессиндуцированной патологии

Проблема сохранения репродуктивного здоровья как основы реализации детородной функции в дальнейшем, особенно у молодых социально активных женщин, во многих развитых странах, в том числе и в Украине, стоит особенно остро. Это связано прежде всего с неблагоприятной демографической ситуацией, сложившейся в нашей стране, и ростом эндокринной, часто стрессиндуцированной, патологии у молодежи, не реализовавшей свою репродуктивную функцию.

➔ Одним из главных пусковых механизмов развития дисгормональной патологии является хронический стресс, который особенно пагубно влияет в наиболее уязвимый период становления репродуктивной функции и представляет собой распространенное явление в современном обществе. На сегодняшний день доказано, что постоянно действующие стрессовые нагрузки наряду с другими факторами оказывают существенное прямое или опосредованное воздействие на нарушение репродуктивной функции женщины. Этот факт указывает на необходимость уделять соответствующее внимание влиянию

стрессовых факторов в процессе диагностики и лечения гинекологической патологии, а также на необходимость проведения антистрессовой терапии и коррекции стрессиндуцированных нарушений в схемы лечения.

В связи с этим возникает вопрос: антистрессовая терапия — излишество или необходимость? Естественно, необходимость, особенно для женщин в наиболее уязвимые периоды их жизни — становления и угасания репродуктивной функции. Поэтому умение контролировать свою реакцию на стресс, обеспечивать восстановление после перенесенного стресса и способность



Т.Ф. Татарчук

Д.м.н., профессор,
отделение эндокринной гинекологии,
Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

признать необходимость обращения за квалифицированной помощью можно считать гигиеной психической сферы современного общества.

Почему же стресс как приспособительная реакция организма стал опасным? Прежде всего потому, что изменилась структура стресс-факторов: на смену сильным физическим стрессорам пришло обилие психических и эмоциональных стрессоров низкой и средней интенсивности, действующих практически непрерывно, потенцирующих друг друга. Современный человек находится в состоянии постоянной активации системы стресс-реакции. На сегодня насчитывается около 100 стрессиндуцированных заболеваний; это связано прежде всего с тем, что человек как биологический вид эволюционирует намного медленнее, чем создаваемые им внешние условия.

Условия жизни современной женщины, повышение ее социальной роли и, следовательно, эмоционально-психических нагрузок, обилие психосоциальных конфликтов, неполноценное питание и нерациональные диеты как дань современной моде отодвигают вопросы репродукции на более поздний возраст. Гиподинамия, недостаток сна, прием медикаментозных препаратов, урбанизация, лавинообразное развитие информационных технологий, загрязнение окружающей среды приводят к неумению управлять стрессом и развитию патологических реакций в организме женщины, что, в свою очередь, с возрастом обуславливает снижение репродуктивного потенциала.

Клиническими проявлениями влияния стресса на репродуктивное здоровье и фертильность женщины являются:

- нарушение овариально-менструального цикла;
- бесплодие, невынашивание беременности;
- тяжелое течение предменструального синдрома;
- дисгормональные заболевания молочной железы;
- гиперпролиферативная патология эндометрия;
- эндометриоз и миома матки;
- гиперпролактинемия;
- раннее начало и тяжелое течение климактерического синдрома.

Проведенные исследования, в том числе и в нашей клинике, свидетельствуют о том, что в большей части случаев для стресса характерна функциональная гиперпролактинемия. Повышенное содержание пролактина вызывает нарушения функционирования репродуктивной системы на различных уровнях. В гипоталамусе под влиянием пролактина уменьшается синтез и высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРг), также снижается чувствительность гипоталамуса к эстрогенам. В яичниках пролактин тормозит гонадотропинзависимый синтез стероидов, снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам и секрецию прогестерона желтым телом, индуцирует ранний лизис желтого тела. Таким образом, стрессиндуцированная гиперпролактинемия является одним из компонентов подавления репродуктивной функции.

Кроме того, именно гиперпролактинемия является причиной болезненного уплотнения молочных желез – так называемой мастодинии. На сегодняшний день лечение заболеваний молочных желез является одним из наиболее приоритетных проблем современной медицины.

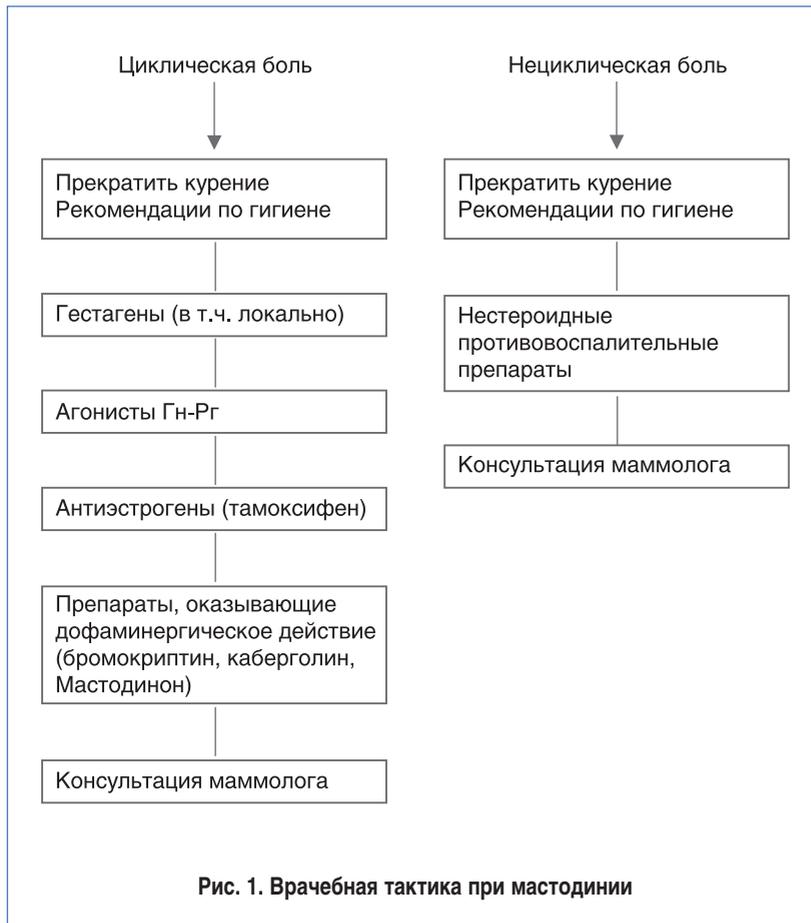
Это обусловлено прежде всего тем, что дисгормональные заболевания молочных желез вне периода лактации и беременности – наиболее распространенная патология репродуктивной системы женщины: ее частота в общей популяции, по данным различных авторов, составляет 50-72%. Наиболее частым клиническим проявлением дисгормональных заболеваний молочных желез является мастодиния – болезненное напряжение тканей молочной железы, пограничное состояние между нормой и патологией, морфологическим субстратом которого является гиперплазия железистых долек, венозная застой и отечность стромы.

В зависимости от патогенетических механизмов различают циклическую и нециклическую мастодинию, которые подлежат различной врачебной тактике: если нециклическая мастодиния требует применения симптоматической терапии, то при циклической необходима регуляция гормонального гомеостаза (рис. 1).

Именно циклическая мастодиния является одной из наиболее распространенных патологий в структуре заболеваний молочных желез у женщин репродуктивного возраста.

Актуальность изучения данной проблемы обусловлена не только частой встречаемостью и широким спектром клинических проявлений этой патологии, но и тем фактом, что на сегодняшний день не существует четких рекомендаций и схем лечения масталгии при гинекологических стрессиндуцированных заболеваниях.

Следует отметить, что отличительной особенностью заболеваний молочной железы является сложность четкой дифференциации физиологических и патологических изменений, поскольку



этот орган никогда не бывает в состоянии морфофункциональной стабильности из-за высокой чувствительности к гормональным факторам (физиологическим и патологическим), а также из-за влияния на ее структуру соматической, эндокринной патологии и психоэмоционального статуса. Это предопределяет склонность молочной железы к развитию различных патологических процессов, клиническим проявлением которых является болевой синдром и уплотнение тканей, что негативно отражается на состоянии здоровья, качестве жизни женщины и требует своевременной медикаментозной коррекции. Многие исследователи обращают внимание на тот факт, что мастодиния часто сочетается с эмоциональными

нарушениями (раздражительностью, депрессией, головной болью), что позволяет рассматривать мастодинию как один из симптомов психоэмоциональной дезадаптации в репродуктивном возрасте, т. е. клиническим проявлением хронического стресса.

В исследовании Р.А. Deuster и соавт. (2001) было установлено, что высокий уровень переживания стресса увеличивает риск развития мастодинии почти в 2 раза (относительный риск 1,7). Такая закономерность может быть объяснена полиморфизмом функций дофаминергических нейронов в организме. Дофаминергические нейроны нигростриарного и мезолимбического путей принимают участие в основном в регуляции двигательной активности и поведения, в то время как

нейроны тубероинфундибулярного пути обеспечивают регуляцию секреции пролактина (рис. 2). Следовательно, включение комплексной антистрессовой терапии в схемы лечения соматических заболеваний патогенетически обосновано и повышает их эффективность.

Нормализация уровня пролактина, с одной стороны, благоприятно воздействует на морфофункциональное состояние молочных желез, а с другой — способствует восстановлению нейрогуморальной регуляции, что обеспечивает нормализацию психоэмоционального состояния пациенток.

Все вышеизложенное дает нам основание для назначения препаратов, мягко снижающих уровень пролактина, таких как Мастодинон® («Бионорика АГ»), при циклической стрессиндуцированной мастодинии. Основным компонентом этого препарата является прутняк, который воздействует на D₂-рецепторы дофамина и снижает уровень пролактина. Кроме этого, растительные компоненты, которые входят в состав препарата, обладают способностью поддерживать желтое тело, оказывая положительное влияние на функцию яичников. Эффективность препарата Мастодинон® подтверждена результатами контролируемых исследований, проведенных в разных странах.

Учитывая, что применение препарата Мастодинон® значительно снижает интенсивность болевого синдрома при мастодинии, что было доказано в различных, в том числе и наших собственных, исследованиях, целью этой работы стало изучение его дофаминергического воздействия на психоэмоциональный статус женщин с мастодинией в состоянии хронического стресса.

Материалы и методы

На подготовительном этапе исследования у женщин репродуктивного возраста (25-34 лет), обратившихся в отделение эндокринной гинекологии по различным причинам, был определен уровень хронического стресса с помощью шкалы восприятия стресса Perceived Stress Scale (PSS) в адаптации ИПАГ НАМН Украины. Данная шкала является высокочувствительным и в то же время простым в использовании и удобным для подсчета методом определения уровня стрессового напряжения, характеризующимся доказанной в большом количестве исследований надежностью и адаптированным для украинских женщин. Показатель адаптивного уровня стресса (умеренного) для украинской популяции находится в пределах 18-28 баллов, показатель >28 баллов соответствует неадаптивному стрессовому напряжению (высокий уровень стресса).

При опросе женщин с высоким уровнем хронического стресса о наличии болевых ощущений в молочной железе была установлено, что

у 76,8% (122) обследованных наблюдаются проявления циклической мастодинии.

Женщины, не имеющие по данным клинического и ультразвукового исследования признаков органической патологии молочной железы, кроме фиброзно-кистозной мастопатии, и давшие согласие на дальнейшее участие в исследовании (n=70), были рандомизированы на 3 группы лечения: 1-я группа (n=36) получала Мастодинон® 30 капель 3 раза в день в течение 3 циклов; 2-я группа (n=34) – Мастодинон® 30 капель 3 раза в день, а также антистрессовую терапию в течение 3 циклов. Женщины с высоким уровнем стресса, не страдающие мастодинией, составили 3-ю группу (n=31); им была назначена только антистрессовая терапия в течение 3 циклов. Группы были сопоставимыми по возрасту, массе тела и социально-экономическому статусу.

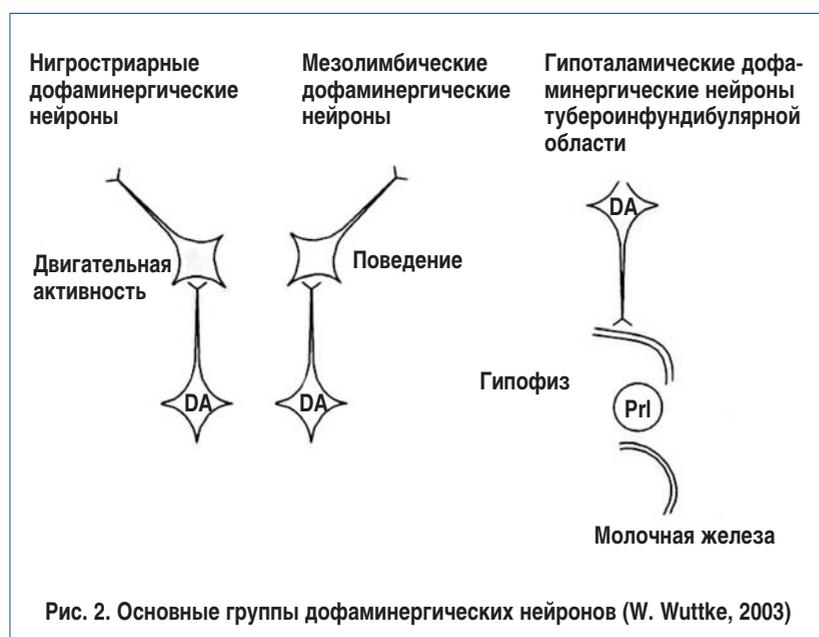
Для оценки начальных уровней стрессового напряжения и выраженности масталгии, а также отображения динамики этих показателей использовали опросник

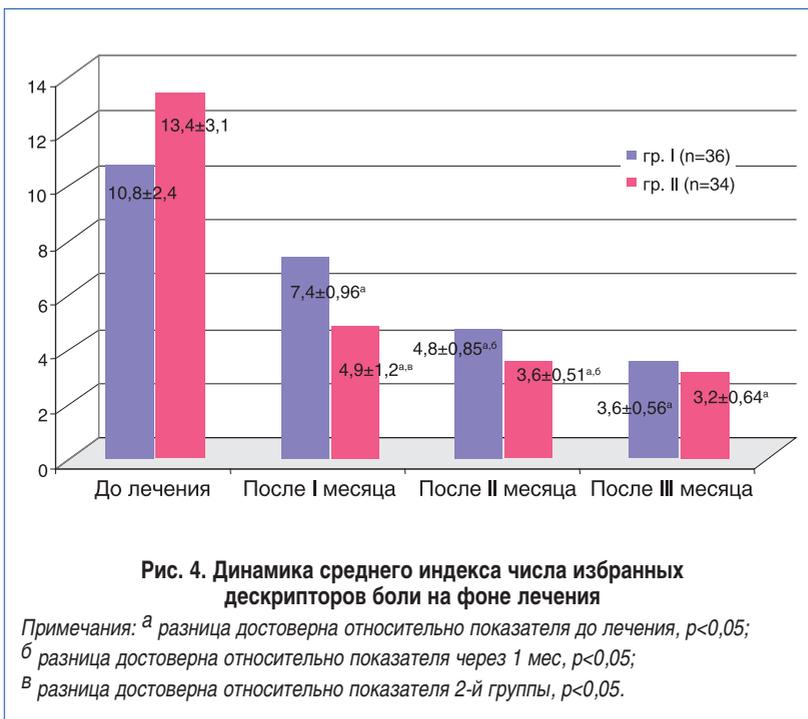
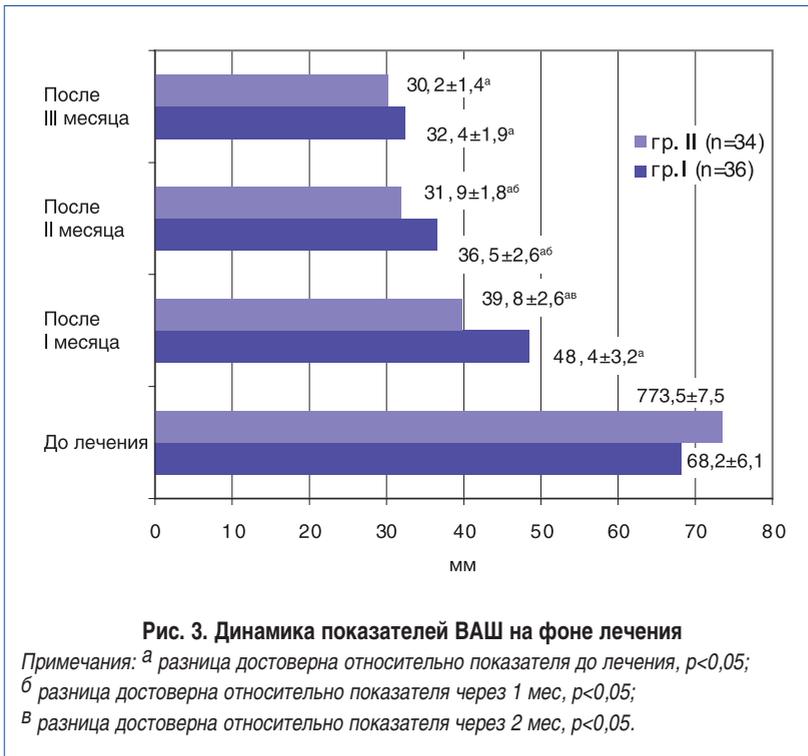
«Определение нервно-психического напряжения» Немчина (ОНПН), визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) и метод многомерной семантической дескрипции с использованием Мак-Гилловского опросника. Обследуемые женщины заполняли опросники до лечения, после 1, 2-го и 3-го месяца лечения.

ОНПН Немчина позволяет оценить как субъективные, так и объективные показатели стрессового напряжения на момент обследования, а также определить их направленность. Кроме того, этот опросник дает возможность оценивать в динамике нарастание или снижение стрессового напряжения за счет отдельных компонентов («наличие физического дискомфорта», «наличие болевых ощущений», «восприимчивость к внешним раздражителям», «чувство уверенности в себе и своих силах», «настроение», «особенности сна», «особенности эмоционального состояния в целом», «помехоустойчивость», «умственная работоспособность» и т. д.). Опросник состоит из 30 пунктов. Минимальное количество баллов – 30, максимальное – 90. Диапазон слабого, или деинтенсивного, нервно-психического напряжения соответствует промежутку от 30 до 50 баллов; умеренного, или интенсивного, – от 51 до 70 баллов; чрезмерного, или экстенсивного, – от 71 до 90 баллов.

Результаты и обсуждение

Средний показатель по шкале восприятия стресса PSS в адаптации ИПАГ НАМН Украины в группе женщин с мастодинией (n=70) составил $37,2 \pm 5,8$ балла, что соответствует высокому уровню хронического стресса. Исходные значения стрессового





напряжения по опроснику Немчина в группах исследования составили: в 1-й группе — 78,6±8,1 балла, во 2-й группе — 82,1±6,6 балла, в 3-й группе — 74,2±7,5 балла. Выраженность масталгии до лечения в 1-й

и 2-й группах по данным ВАШ составляла 68,2±6,1 мм и 73,5±7,5 мм соответственно. Средний индекс числа избранных дескрипторов Мак-Гилловского опросника составил в 1-й группе 10,8±2,4

балла и 13,4 ±3,1 балла во 2-й группе.

На фоне лечения достоверное снижение интенсивности масталгии прослеживалось в 1-й и 2-й группах как по показателям ВАШ, так и по изменению среднего индекса числа избранных дескрипторов боли (рис. 3, 4). У пациенток 1-й группы достоверное снижение показателя ВАШ было зарегистрировано уже по истечении 1-го месяца монотерапии; стабильная регрессия симптомов масталгии продолжалась до конца лечебного курса. Так, через 1 мес у женщин 1-й группы показатель ВАШ снизился с 68,2±6,1 до 48,4±3,2 мм ($p < 0,05$). Через 2 мес монотерапии средний показатель масталгии по ВАШ достоверно уменьшился (по сравнению с показателями до лечения и через 1 мес) — до 36,5±2,6 мм ($p < 0,05$) и к концу лечения составил 32,4±1,9 мм (рис. 3).

У пациенток 2-й группы, получавших комбинированную терапию с включением антистрессового препарата, средний показатель ВАШ после 1-го месяца лечения также достоверно снизился относительно показателя до лечения — с 73,5±7,5 до 39,8±2,6 мм ($p < 0,05$). При этом степень регрессии масталгии по данным ВАШ во 2-й группе была достоверно более выраженной, чем в 1-й (39,6±2,8 против 48,4±3,2 мм; $p < 0,05$), уже через 1 мес лечения. Через 2 мес терапии у пациенток 2-й группы наблюдалось дальнейшее достоверное снижение показателей ВАШ как относительно значений до лечения, так и относительно показателей после 1-го месяца (рис. 3). К концу периода терапии средний показатель ВАШ составил 30,6±1,4 мм, что, также как и в 1-й группе, свидетельствует о более чем 50%

снижении интенсивности болевых ощущений.

Аналогичным образом изменялся средний индекс числа избранных дескрипторов боли в 1-й и 2-й группах. Так, в 1-й группе через 1 мес лечения наблюдалось достоверное снижение среднего индекса числа избранных дескрипторов боли относительно исходного показателя с $10,8 \pm 2,4$ до $7,4 \pm 0,96$ ($p < 0,05$), через 2 мес этот показатель составил $4,8 \pm 0,85$ ($p < 0,05$). К концу лечения средний индекс избранных дескрипторов в 1-й группе был минимальным и составил $3,6 \pm 0,56$. В то же время у женщин 2-й группы средний индекс избранных дескрипторов уже после первого курса лечения был достоверно ниже не только относительно исходного показателя, но и по сравнению с показателем 1-й группы и составил $4,9 \pm 1,2$. Следует отметить, что пациентки 1-й группы достигли такого показателя лишь по окончании 2-го месяца

лечения (рис. 4). К моменту окончания терапии средний индекс избранных дескрипторов в 1-й и 2-й группах был минимальным и составил $3,2 \pm 0,64$.

Согласно опроснику ОНПН после трехмесячного курса терапии степень нервно-психического напряжения достоверно снизилась во всех группах исследования (рис. 5). При этом обращают на себя внимание различные темпы снижения нервно-психического напряжения между группами. Так, только во 2-й группе достоверное снижение этого показателя по сравнению с исходным наблюдалось через 1 мес терапии (с $82,1 \pm 6,6$ до $60,4 \pm 5,4$ балла ($p < 0,05$)). В 3-й группе достоверное снижение степени нервно-психического напряжения было зарегистрировано лишь через 2 мес анксиолитической терапии. В 1-й группе через 1 и 2 мес лечения наблюдалась тенденция к снижению нервно-психического напряжения,

однако достоверное снижение среднего балла имело место лишь через 3 мес (с $78,1 \pm 8,1$ до $58,6 \pm 4,4$ балла; $p < 0,05$) (рис. 5).

При анализе составляющих опросника нервно-психического напряжения в динамике лечения в 1-й и 2-й группах было отмечено, что снижение общего количества баллов через 1 мес терапии происходило в основном за счет улучшения таких показателей, как «наличие физического дискомфорта», «наличие болевых ощущений», «особенности сна», а через 2 и 3 мес – также за счет улучшения показателей «настроение», «чувство уверенности в себе и в своих силах», «помехоустойчивость», «восприимчивость к внешним раздражителям», чувствительность», «внимание».

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что наличие масталгии является весомой составляющей стрессового напряжения, а ее устранение в значительной мере способствует нормализации общего психоэмоционального состояния, трудовой деятельности, а также улучшению когнитивных способностей.

Вывод

Проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность и целесообразность введения в схемы лечения сочетанной гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста на фоне хронического стресса препарата Мастодион®, который не только способствует значительному регрессу болевого синдрома при мастодинии, но и положительно воздействует на симптомы психоэмоциональной дезадаптации. ■

Список литературы находится в редакции.

