

Влияние монотерапии эстрогенами на состояние молочных желез у женщин климактерического периода

О.В.Троханова[✉], М.В.Хитров, М.Д.Брянцев, Ю.А.Чижова

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России.

150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Для лечения генитоуринарных расстройств эффективным средством является назначение местных форм эстриола. В статье представлены результаты оценки влияния эстриола на молочные железы при помощи метода электроимпедансной маммографии. Показано отсутствие негативного влияния и изменений в состоянии молочных желез при использовании местных форм эстриола.

Ключевые слова: генитоуринарные расстройства, климактерический синдром, молочные железы, электроимпедансная маммография, эстриол.

[✉]trokhanova@yandex.ru

Для цитирования: Троханова О.В., Хитров М.В., Брянцев М.Д., Чижова Ю.А. Влияние монотерапии эстрогенами на состояние молочных желез у женщин климактерического периода. Гинекология. 2015; 17 (4): 9–15.

Influence of mono-estrogen therapy for state mammary glands in women of menopausal period

O.V.Trokhanova[✉], M.V.Hitrov, M.D.Bryancev, Yu.A.Chijova

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaya, d. 5

For the treatment of genitourinary disorders is an effective means of appointment of local forms of estradiol. The article presents the results of assessing the impact of estradiol on the breast using the method of electrical impedance mammography. The absence of negative impact and no change in the state of mammary glands using local forms of estradiol.

Key words: genitourinary disorders, menopausal period, mammary glands, electrical impedance mammography, estradiol.

[✉]trokhanova@yandex.ru

For citation: Trokhanova O.V., Hitrov M.V., Bryancev M.D., Chijova Yu.A. Influence of mono-estrogen therapy for state mammary glands in women of menopausal period. Gynecology. 2015; 17 (4): 9–15.

В последние годы отмечается возрастающий интерес к состоянию здоровья и качеству жизни женщин после завершения репродуктивного периода. Это объясняется увеличением продолжительности жизни в развитых странах и соответствующим увеличением контингента женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе, а значит, увеличением числа женщин, живущих в условиях эстрогенодефицитного состояния. Многообразие и вариабельность клинических симптомов, возникающих в этот период, приводят к частым обращениям за медицинской помощью к разным специалистам, что ведет к частым случаям утраты трудоспособности. А это проблема не только медицинской, но и социальная, так как лечение осложнений вследствие эстрогенного дефицита требует значительных материальных затрат.

Раннее проявление климактерического периода – вазомоторные нарушения, визитной карточкой которых являются приливы, повышенное потоотделение, головные боли, раздражительность, депрессия [1].

Вульвовагинальная атрофия в климактерическом периоде – комплекс вагинальных симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях, мочевые нарушения, включающие гиперактивность детрузора, дизурию и рецидивирующие инфекции мочевых путей, а также атрофический вагинит, характеризующийся явлениями воспаления, составляют средневременные атрофические изменения и трактуются как генитоуринарный менопаузальный синдром [1].

Обменные нарушения, среди которых артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, остеопороз, болезнь Альцгеймера, – поздневременные проявления климактерического синдрома [1].

Основная причина появления симптомов климактерического перехода – отсутствие стимуляции синтеза эстрогенов в яичниках из-за уменьшения числа рецепторов эстрогенов в клетках гранулы и теки фолликулов, уменьшения числа фолликулов, их резистентности к гонадотропной стимуляции. Кроме того, нарушается процесс фолликуло-

генеза, преобладает атрезия фолликулов и усиливается процесс апоптоза [2].

В отличие от ранних менопаузальных симптомов, которые имеют тенденцию к улучшению в течение некоторого времени даже без всякого лечения, проявления генитоуринарных расстройств обычно прогрессируют и не исчезают без врачебного контроля. Генитоуринарные менопаузальные симптомы оказывают крайне негативное воздействие на качество жизни женщин. От 20 до 45% женщин среднего и старшего возраста предъявляют жалобы на сухость влагалища, недостаток смазки, боли и кровянистые выделения во время половой жизни, чувство жжения при мочеиспускании и др. [1, 3]. Результаты проведенного в 6 странах интернет-опроса VIVA (Vaginal Health: Insights, Views&Attitudes) показали, что 45% женщин в постменопаузе испытывают те или иные симптомы вульвовагинальной атрофии [1, 4]. Данные наиболее крупного проведенного в США опроса REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), включавшего 3046 женщин с проявлениями вульвовагинальной атрофии, показали: 85% женщин отметили «некоторое снижение интимности», 59% – снижение удовольствия от сексуальных отношений, 47% – нарушение партнерских взаимоотношений и 27% – негативное влияние на общее благополучие [5, 6].

Все перечисленные симптомы приводят к дезадаптации в социуме, а именно нарушению привычного уклада жизни и работы, боязни «огласки», возникновению проблем в семье, связанных с интимной жизнью, сужению круга общения, а как следствие – к чувству неполноценности, депрессии, фокусировке на проблеме и снижению качества жизни женщины. Решение данной проблемы кроется в использовании менопаузальной гормональной терапии, внедрение которой в начале 1950-х годов позволило уменьшить клинические проявления климактерического периода и существенно улучшить качество жизни женщин. Но результаты многочисленных исследований не дают однозначного ответа о вреде или пользе используемых препаратов. Поэтому возникает закономерная боязнь

как со стороны некоторых врачей, так и со стороны пациентов в отношении приема гормональных препаратов. И особенно остро стоит вопрос влияния препаратов менопаузальной заместительной терапии на молочные железы, поскольку рак молочной железы занимает лидирующие позиции как по частоте встречаемости, так и по показателям смертности.

Многочисленные исследования чаще всего охватывают влияние системных комбинированных препаратов на молочные железы, и лишь немногочисленные учитывают влияние местной монотерапии эстрогенами, которая эффективна в отношении генитоуринарного синдрома. В крупномасштабном наблюдательном исследовании финских женщин ($n=18\ 314$), использовавших вагинальные формы эстрогенов, не было выявлено повышения риска рака молочной железы [1]. В нашумевшем исследовании WHI (Women's Health Initiative) не было обнаружено повышения риска рака молочной железы при назначении монотерапии эстрогенами даже в традиционных дозах [1]. Относительный риск рака молочной железы составил 0,79 (95% доверительный интервал 0,61–1,02) для интервенционной фазы (период лечения) и 0,79 (0,65–0,97) – для 13-летнего временного интервала, включающего период лечения плюс последующее наблюдение. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии какого-либо повышения риска этого заболевания на фоне монотерапии эстрогенами. Поэтому представляется маловероятным, что при назначении более низкой дозы вагинального эстрогена с минимальным системным влиянием будет оказываться неблагоприятный эффект в отношении риска рака молочной железы. Женщины, принимавшие участие в этих исследованиях, применяли: вагинальное кольцо Эстринг, выделяющее эстрадиол в дозе 7,5 мкг в день, Вагифем (таблетка с эстрадиолом 10 мкг 2 раза в день) и сравнимые дозы вагинальных кремов с эстрадиолом – Эстрейс или Премарин. Эти препараты считаются более безопасными, так как характеризуются незначительным повышением концентрации эстрогенов в крови или отсутствием такового [1].

Если низкодозированные вагинальные эстрогены используются в соответствии с предписанием, то концентрации эстрогенов в крови находятся в пределах среднего менопаузального уровня (менее 20 пг/мл). При назначении системных эстрогенов женщинам в постменопаузе уровень эстрогенов в крови значительно повышается. Так, при назначении в течение 12 нед перорального эстрадиола в дозе 1 мг в день средний уровень эстрадиола составляет 164 пг/мл (разброс от 86 до 243 пг/мл, т.е. повышается в 9,5 раза по сравнению с базальным менопаузальным уровнем) [1]. Таким образом, лечение системными эстрогенами приводит к повышению уровней гормона крови по сравнению с исходными значениями, тогда как на фоне низкодозированных вагинальных эстрогенов они остаются в пределах диапазона уровней, характерных для постменопаузы. В России на сегодняшний день зарегистрированы следующие препараты местного действия: эстриол в виде вагинального крема (эстриол 1,0 мг), микронизированный эстриол в виде вагинальных свечей (эстриол 0,5 мг), эстриол в виде вагинальных капсул (лиофилизированная культура лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* 341 мг, эстриол 0,2 мг, прогестерон 2,0 мг), эстриол в виде вагинальных таблеток (эстриол 0,03 мг, ацидофильные бактерии), эстриол в виде вагинальных свечей (эстриол 0,5 мг).

Собственное исследование

Наше исследование охватывает изучение влияния препарата Овестин, выпускаемого компанией Aspen Health, на молочные железы. Интерес к данному препарату обусловлен прежде всего описываемыми его фармакологическими свойствами: в отличие от других эстрогенов эстриол обладает коротким периодом действия и не вызывает пролиферации органов-мишеней, прежде всего эндометрия и молочных желез. Интравагинальное введение эстриола обеспечивает оптимальную биодоступность в месте действия и из-за попадания в общий кровоток обеспечивает системное влияние. В плазме почти весь (90%) эстриол связан с альбумином и в отличие от других эстрогенов практически

не связан с глобулином, связывающим половые гормоны. После вагинального применения 0,5 мг эстриола максимальная концентрация составляет приблизительно 100 пг/мл, минимальная – примерно 25 пг/мл, а средняя – примерно 70 пг/мл. После 3 нед ежедневной аппликации 0,5 мг вагинального эстриола величина средней концентрации уменьшается до 40 пг/мл. Эти свойства Овестина должны обеспечивать и местное, и системное влияние без максимального количества нежелательных побочных эффектов, в том числе и со стороны молочных желез, при достаточном купировании эстрогенодефицитного состояния климактерического периода.

Приведенные данные в современной литературе об изменениях в молочных железах на фоне использования любых препаратов базируются на оценке жалоб пациенток в отношении болевого симптома, данных ультразвукового исследования (УЗИ), рентгенологической маммографии, цитологического исследования отделяемого из сосков или пунктата при наличии очаговой симптоматики. Ценность каждого из перечисленных методов диагностики несомненна и многократно доказана, но для проведения динамического наблюдения за состоянием молочных желез преимущество имеет метод электроимпедансной маммографии. Это связано с реальной возможностью обнаружения минимальных изменений в молочных железах по данным электроимпедансной маммографии и способностью метода дать не только визуальную, но и количественную объективную оценку состояния молочных желез [7]. На базе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» проведена работа, цель которой – выявить изменения в молочных железах, возникающие на фоне приема Овестина у женщин климактерического периода, при помощи метода электроимпедансной томографии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 290 женщин-добровольцев от 55 лет и старше со стойкой менопаузой более 3 лет, которые были разделены на 3 клинические группы:

- 1-я – 70 женщин без патологии молочных желез, никогда не использовавшие препараты менопаузальной гормональной терапии, в том числе и Овестин, – группа контроля;
- 2-я – 87 женщин, у которых после использования вагинального крема Овестин (28 пациенток) или вагинальных суппозиторий Овестин (59 пациенток) прошло более 3 лет;
- 3-я – 133 женщины, использующие вагинальный крем Овестин (49 пациенток) или вагинальные суппозитории Овестин (84 пациентки) на момент исследования.

Клинические группы не отличались по возрасту, паритету, соматической и гинекологической патологии.

Использовались следующие методы диагностики:

- Общеклинические методы обследования молочных желез (сбор анамнеза, осмотр, пальпация).
- Изучение анамнестических данных для исключения гинекологической и соматической патологии, являющейся противопоказанием для использования препарата.
- Трансвагинальное УЗИ органов малого таза проводилось на аппарате Toshiba Nemio XG электронным влажным датчиком 7,5 МГц.
- УЗИ молочных желез проводилось на аппарате Toshiba Nemio XG электронным линейным датчиком 7,5 МГц.
- Спектральная доплерография и цветное доплеровское картирование медиальных и латеральных ветвей приводящих артерий. Для оценки кровотока использовали угол-независимые показатели: величины индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ).
- Рентгенологическая маммография проводилась на аналоговых маммографах Mammomat 3000 Nova фирмы Siemens, MammoDiagnost US фирмы Philips, Alfa III.
- Для визуализации тканей молочной железы использовалась электроимпедансная маммография с помощью многочастотного 256-электродного электроимпедансного маммографа, разработанного Институтом радио-

техники и электроники РАН, при частотах 10 и 50 кГц (рис. 1) [8–12].

Программное обеспечение предоставлено старшим научным сотрудником ИРЭ РАН, кандидатом физико-математических наук В.Н.Корниенко и руководителем группы электромагнитной томографии ИРЭ РАН доктором физико-математических наук, старшим научным сотрудником А.В.Корженевским. С целью реализации метода электроимпедансной маммографии разработаны измерительная система и алгоритм реконструирования изображений, которые позволяют, используя набор 256 электродов, располагающихся в виде двумерной матрицы на плоской поверхности, визуализировать статические распределения электропроводности среды, прилегающей к поверхности с электродами. Ток, протекая через ткани молочной железы, создает объемное распределение электрического потенциала. Потенциал уменьшается вдоль линии тока по мере удаления от инжектирующего ток электрода. Падение напряжения на единицу длины пропорционально величине тока I и сопротивлению среды ΔR в соответствии с законом Ома. Измеряя падение напряжения ΔV и зная величину тока, можно вычислить величину сопротивления. Во время обследования матрица прижималась к молочной железе в направлении ребер, а два отводящих электрода, один из которых использовался как общий электрод источника тока, а второй – как опорный электрод измерителя разности потенциалов, были состыкованы между собой и располагались на запястье пациентки. Измеритель разности потенциалов подключался мультиплексором к первому электроду матрицы, а затем источник тока последовательно подключался к каждому из оставшихся электродов матрицы и производились измерения (при частоте 50 кГц сила тока составляла 0,5 мА, при частоте 10 кГц – 0,13 мА). После этого цикл повторялся для другого регистрирующего электрода. Полный набор данных, используемых для получения изображения, состоял из 65 280 результатов измерений. Обработка материала осуществлялась с помощью персонального компьютера, соединенного с прибором через стандартный USB-порт. Результатом реконструирования являлись электроимпедансные изображения 7 поперечных сечений исследуемой среды, параллельных плоскости с электродами, взятых с шагом 0,7 см по глубине. Показатели средней электропроводности оценивались на втором уровне сканирования (рис. 2).

Пункционная биопсия проводилась по стандартной методике.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием проверки выборки на соответствие законам нормального распределения вероятностей признака в сравниваемых группах и равенства генеральных дисперсий. При наличии нормального распределения оценка достоверности различий проводилась по t-критерию Стьюдента. В качестве доверительной использовали вероятность $p=0,05$. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере Pentium 4 с использованием систем анализа данных Microsoft Excel, Statistica for Windows Ver. 6.0. Проводилось вычисление среднего показателя (M) и стандартного отклонения (SD). В табли-

Рис 1. Многочастотный электроимпедансный маммограф. Методика проведения электроимпедансной маммографии.



цах приведены средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для словесного описания величины коэффициента корреляции использовались следующие градации: до 0,2 – очень слабая корреляция, до 0,5 – слабая корреляция, до 0,7 – средняя корреляция, до 0,9 – высокая корреляция, свыше 0,9 – очень высокая корреляция [13, 14].

Для выявления истинного влияния эстриола на молочные железы в клинические группы отбирались пациентки без каких-либо заболеваний молочных желез в анамнезе и на момент исследования. Критериями отбора явились:

- Отсутствие жалоб со стороны молочных желез и выделений из соска.
- Отсутствие визуальных и пальпаторных изменений.
- Постменопаузальный тип строения молочных желез при проведении УЗИ и отсутствие очаговых образований.
- Отсутствие патологических изменений молочных желез при проведении рентгенологической маммографии.
- Отсутствие противопоказаний для использования препарата: эстрогензависимых опухолей в анамнезе и на момент исследования, кровотечений из влагалища неясной этиологии, гиперпластических процессов эндометрия, тромбофилии, венозных и артериальных тромбозов, заболеваний печени, желтухи, желчнокаменной болезни, бронхиальной астмы, сахарного диабета, системной красной волчанки, эпилепсии и др.
- Отсутствие приема препаратов менопаузальной заместительной терапии в анамнезе – для 1-й клинической группы.
- Использование местных форм препарата Овестин на момент исследования или в анамнезе – для женщин 2 и 3-й клинических групп.

Показанием для назначения Овестина были генитоуринарные менопаузальные симптомы разной степени выраженности у всех женщин 3-й клинической группы (133 пациентки) и у 79 женщин 2-й клинической группы и предоперационная подготовка – у 8 женщин 2-й группы. Выбор формы препарата был спонтанным с учетом удобства введения для пациенток.

Рис. 2. Электроимпедансная маммография. Уровни сканирования.

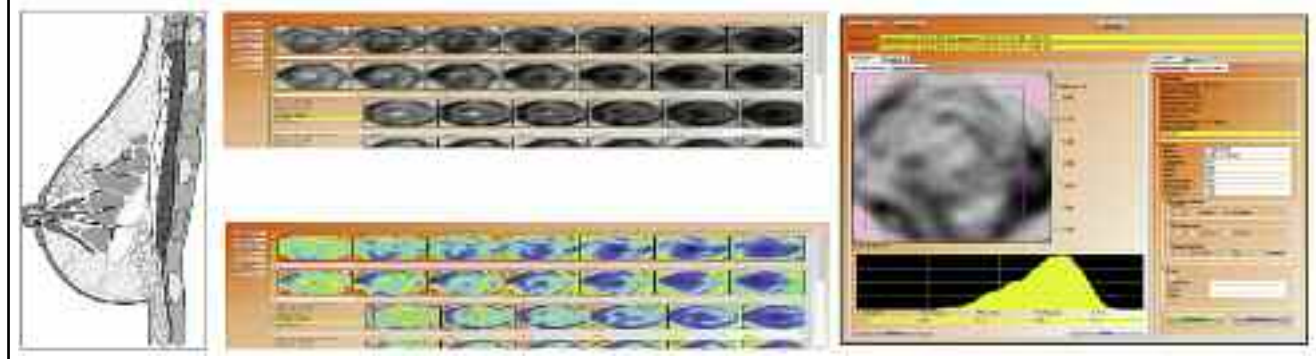


Таблица 1. Средняя электропроводность молочных желез у женщин с разным анамнезом приема препаратов менопаузальной гормональной терапии. 2-й уровень сканирования (M±SD)

Клинические группы	Электропроводность 50 кГц	Электропроводность 10 кГц
Отсутствие приема препаратов менопаузальной гормональной терапии в анамнезе (n=70)	0,56±0,05	0,51±0,06
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в анамнезе (n=87)	0,56±0,06	0,51±0,03
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии на момент исследования (n=133)	0,56±0,04	0,51±0,04
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в течение 6 мес (n=133)	0,56±0,05	0,51±0,03
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в течение 1 года (n=133)	0,56±0,02	0,51±0,03

Для купирования генитоуринарных менопаузальных симптомов Овестин крем (регистрационный номер: П N013327/02) или суппозитории Овестин (регистрационный номер: П N013327/01) вводились во влагалище на ночь перед сном в дозе, соответствующей 0,5 мг эстриола (0,5 г крема или 1 свеча), в течение 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на динамике симптомов, до достижения поддерживающей дозы 1 введение 2 раза в неделю. У 8 женщин в качестве предоперационной подготовки суппозитории Овестин вводились 1 раз на ночь в течение 2 нед и по 1 суппозиторию дважды в неделю в течение 2 нед после операции.

Результаты и обсуждение

Перед проведением электроимпедансной томографии всем женщинам выполнено комплексное обследование молочных желез и органов малого таза традиционными методами для исключения патологии (сбор анамнеза, осмотр, пальпация, УЗИ с доплерометрией, рентгенологическая маммография). Динамическое наблюдение за состоянием молочных желез у женщин, принимающих Овестин (133 пациентки), проводилось всеми методами через 6 мес и 1 год от начала приема препарата, кроме рентгенологической маммографии, которая в качестве контроля выполнялась через 1 год. Получены следующие результаты:

- На фоне приема Овестина в течение первых 2–3 мес у 7 (5%) женщин появилось незначительное нагрубание молочных желез, оцененное по условно предлагаемой 5-балльной шкале в 1–3 балла, которое купировалось спонтанно. Болевых ощущений и нагрубания молочных желез при дальнейшем введении препарата не наблюдалось.
- Визуальных изменений на протяжении всего периода наблюдения не было.
- При проведении пальпации молочных желез через 6 мес у 1 (0,7%) пациентки обнаружено округлое эластичное подвижное не спаянное с окружающими тканями безболезненное образование в наружном верхнем квадранте диаметром 15–10 мм. При проведении УЗИ оно трактовалось как киста молочной железы. При проведении прицельной биопсии и цитологического исследования полученного содержимого атипических изменений не обнаружено. При повторном исследовании через 1 год после начала приема препарата киста не визуализировалась.
- При проведении УЗИ молочных желез у 2 (1,5%) пациенток через 6 мес выявлены единичные кисты диаметром до 4 мм с типичными эхографическими признаками – округлые, анэхогенные, аваскулярные, с четкой дифференцировкой ровных контуров, которые трактовались как клинически незначимые и не являлись поводом для отмены препарата. При динамическом исследовании через 6 мес (через 1 год после начала приема

Овестина) увеличения диаметра и изменения эхоструктуры образований не было.

- Динамическая рентгенологическая маммография (при включении в исследование и через 1 год) изменений в эхоплотности, появления очаговых образований не выявила.
- Среди побочных эффектов на фоне приема Овестина следует отметить зуд и жжение во влагалище у 27 (20%) женщин и мажущие кровянистые выделения у 3 (2,2%), которые исчезали после уменьшения вводимой дозы препарата.
- Серьезных соматических осложнений при динамическом наблюдении не зафиксировано.

Таким образом, традиционные методы диагностики не выявили значимых негативных влияний Овестина на молочные железы. Но оценить минимальные возможные изменения в состоянии молочных желез на фоне интравагинального введения Овестина позволяет метод электроимпедансной маммографии. Каждый орган человеческого тела имеет собственные электрические характеристики, которые, в свою очередь, определяются электропроводностью тканей, образующих и окружающих его, а также электрическими свойствами внутрисосудистой и внесосудистой жидкости. Электроимпедансный маммограф позволяет визуализировать распределение электропроводности биологических тканей в нескольких поперечных сечениях тела человека и обнаруживать области с аномальными значениями электропроводности. Поэтому основной упор в исследовании был сделан на изучение показателей электропроводности, кровотока в молочных железах и проведение корреляционного анализа между полученными данными.

Электроимпедансная маммография проводилась всем женщинам перед включением в исследование и через 6 мес и через 1 год после использования препарата Овестин у 133 женщин 3-й клинической группы.

Визуальная оценка электроимпедансных томограмм на частоте сканирования 50 кГц не выявила каких-либо различий в изображениях. Во всех случаях наблюдаются: соответствие типа электроимпедансного изображения возрасту, отсутствие деформации контуров изображения, ненарушенная архитектура внутренних структур, отсутствие очаговых образований, отсутствие разницы в изображениях в зависимости от позиции и стороны сканирования, симметричный, чаще унимодальный, график распределения электропроводности, что подтверждает отсутствие патологических изменений в молочных железах [7]. Но, поскольку любая визуальная интерпретация данных не исключает субъективной оценки, в данном исследовании основное внимание было уделено количественному анализу электроимпедансных изображений, в том числе и при динамическом наблюдении. Учитывая одинаковые закономерности изменения показателей электропроводности на

Таблица 2. Средние значения показателей кровотока (ПИ, ИР) молочных желез у женщин с разным анамнезом приема препаратов менопаузальной гормональной терапии (M±SD)

Клинические группы	НГА ср.		ВГА ср.	
	ИР	ПИ	ИР	ПИ
Отсутствие приема препаратов менопаузальной гормональной терапии в анамнезе (n=70)	0,8±0,09	1,7±0,4	0,7±0,06	1,7±0,4
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в анамнезе (n=87)	0,8±0,06	1,7±0,2	0,8±0,02	1,7±0,2
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии на момент исследования (n=133)	0,8±0,02	1,8±0,09	0,8±0,02	1,8±0,06
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в течение 6 мес (n=133)	0,8±0,06	1,8±0,07	0,7±0,09	1,7±0,2
Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в течение 1 года (n=133)	0,8±0,07	1,7±0,09	0,8±0,02	1,8±0,2

разных уровнях сканирования, оценка проводилась только на 2-м уровне [7]. Результаты количественной оценки электроимпедансных изображений у женщин различных клинических групп представлены в табл. 1.

Анализ полученных результатов выявил отсутствие статистически достоверной разницы между показателями электропроводности молочных желез у женщин, не принимавших препараты менопаузальной гормональной терапии, принимавших их в анэмезе и в момент проведения исследования при динамическом наблюдении в течение года на обеих частотах сканирования. Во всех случаях $p > 0,05$.

Учитывая зависимость электропроводности биологических тканей, в том числе и молочных желез, от электрических свойств внутрисосудистой и внесосудистой жидкости, важно оценить возможные изменения показателей кровотока.

Мы исходили из того, что одна из особенностей кровотока в молочных железах – наличие сосудов как с высокими, так и низкими скоростями протекания крови. В связи с этим для полноценного исследования всех сосудов молочных желез использовалось комплексное УЗИ с применением цветокодируемых методик, что позволяет улучшить качество диагностики [15–17].

По данным H.Vorherr, основная часть крови (около 90%) поступает в молочные железы из бассейна латеральной и внутренней грудных артерий, образующих многочисленные маммарные ветви, широко анастомозирующие между собой [15, 17]. Поэтому для исследования периферического кровоснабжения молочных желез оценивалось состояние медиальных и латеральных ветвей приводящих грудных артерий.

Как в норме, так и при использовании гормональных препаратов нет статистически достоверной разницы между показателями кровотока в наружных грудных артериях (НГА) и во внутренних грудных артериях (ВГА) в зависимости от стороны исследования ($p > 0,05$ во всех случаях). Поэтому для сравнения показателей кровотока (ПИ, ИР) между разными клиническими группами и для проведения корреляционного анализа использовались их средние значения (НГА ср., ВГА ср.) [7]. Полученные данные представлены в табл. 2.

Статистически достоверной разницы между средними показателями ПИ и ИР в наружной и внутренней грудных артериях нет между всеми клиническими группами ($p > 0,05$), что доказывает отсутствие изменений в объеме сосудистого русла у женщин, принимавших и принимающих препараты менопаузальной гормональной терапии. Соответственно, проведение корреляционного анализа (коэффициент корреляции рангов Спирмена) не выявило значимых различий между показателями электропроводности и показателями кровотока молочных желез ($p > 0,05$) во всех клинических группах.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали:

- У женщин, имеющих опыт применения препарата Овестин для купирования генитоуринарных симптомов ранее и продолжающих использовать его интравагинальные формы, отсутствуют изменения в структуре молочных желез, о чем свидетельствуют не отличающиеся от возрастной нормы показатели электропроводности при динамическом наблюдении на обеих частотах сканирования и отсутствующие изменения в показателях кровотока, что доказывает наличие неизменного объема сосудистого русла.

Электропроводность биологических систем определяется наличием в них ионов и подвижных полярных молекул. Биологическая ткань состоит из клеток и межклеточного пространства, заполненного веществом-электролитом. Внутреннее содержимое клетки отделено от межклеточного пространства мембраной, эквивалентная электрическая схема которой представляет собой параллельное соединение сопротивления и емкости. Поэтому электропроводность биологических тканей зависит от частоты проходящего тока и формы его колебаний. Некоторые

биологические ткани способны отвечать возбуждением на проходящий ток; в этом случае их электропроводность нелинейно зависит от амплитуды тока. Если возбуждения не возникает, то ток распространяется в ткани в соответствии с импедансом его компонентов. Клеточные мембраны представляют относительно большое сопротивление для токов низкой частоты, поэтому их основная часть проходит по межклеточным щелям. Амплитуда низкочастотных токов пропорциональна объему межклеточного пространства (например, просвету кровеносных сосудов) и концентрации электролитов в нем. Измерение электропроводности биологических тканей на таких низких частотах используют в биологии и медицине для определения кровенаполнения разных органов, выявления отека органов, в которых набухшие клетки уменьшают межклеточное пространство. Электропроводность биологических тканей, измеренная на больших частотах, пропорциональна общему количеству электролитов, содержащихся в ткани между электродами, так как в этом случае клеточные мембраны уже не препятствуют распространению электрического тока. Поэтому отсутствие изменений в показателях электропроводности на частоте сканирования 50 кГц доказывает отсутствие минимальных изменений на клеточном уровне, а отсутствие изменений на частоте сканирования 10 кГц является прямым доказательством отсутствия изменений в сосудистом русле и отсутствием отека молочных желез при приеме эстриола.

- Не отличающиеся от возрастной нормы показатели электропроводности доказывают отсутствие негативного системного влияния эстриола на молочные железы при местном использовании Овестина.

- Овестин является безопасным средством для лечения генитоуринарных менопаузальных расстройств, поскольку на фоне приема препарата не было выявлено ни одного серьезного побочного эффекта или осложнения.

- Метод электроимпедансной маммографии, позволяющий выявить минимальные отклонения в структуре молочных желез, что недоступно другим способам диагностики, может служить надежным методом контроля эффективности проводимого лечения.

Литература/References

1. Сметник В.П., Юреньева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Диагностика и лечение. *Климатерий*. 2015; 1: 3–22. / Smetnik V.P., Iurenjeva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary menopausal syndrome. *Diagnostika i lechenie. Klimakterii*. 2015; 1: 3–22. [in Russian]
2. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888–902.
3. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 2133–42.
4. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010; 67 (3): 233–8.
5. Kingsberg SA, Krychman ML. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *J Sex Med* 2013; 1567–74.
6. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey [published online ahead of print May 16, 2013].
7. Троханова О.В. Ранняя дифференциальная диагностика дисгормональных заболеваний молочных желез и контроль за эффективностью проводимого лечения при помощи электроимпедансных технологий. Дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 2010. / Trokhanova O.V. Ranniaia differentsial'naiia diagnostika disgormonal'nykh zabolovaniy molochnykh zhelez i kontrol' za effektivnost'iu provodimogo lecheniia pri pomoshchi elektroimpedantsnykh tekhnologii. *Dis. ... d-ra med. nauk. Iaroslavl'*, 2010. [in Russian]
8. Корженевский А.В., Корниенко В.Н., Культиасов Ю.С. и др. Электроимпедансный компьютерный томограф для медицинских приложений. Приборы и техника эксперимента. 1997; 3: 133–40. / Korzhenevskii A.V., Kornienko V.N., Kul'tiasov Ju.S. i dr. Elektroimpedantsnyi komp'iuternyi tomograf dlia meditsinskikh prilozhenii. *Pribory i tekhnika eksperimenta*. 1997; 3: 133–40. [in Russian]

9. Корженевский А.В. Использование искусственных нейронных сетей для решения обратных задач электроимпедансной и магнитоиндукционной томографии. Журн. радиоэлектроники. 2001; 12. / Korzbenevskii AV. Ispol'zovanie iskusstvennykh neironnykh setei dlia resheniia obratnykh zadach elektroimpedansnoi i magnitoinduktsionnoi tomografii. Zbourn. radioelektroniki. 2001; 12. http://jre.cplire.ru/jre/dec01/index_e.html [in Russian]
10. Корженевский А.В. Нейросетевые алгоритмы решения обратных задач радиочастотной томографии. Нейрокомпьютеры: разработка и применение. 2002; 9–10: 26–33. / Korzbenevskii AV. Neurosetevye algoritmy resheniia obratnykh zadach radiochastotnoi tomografii. Neurokomp'utery: razrabotka i primeneniye. 2002; 9–10: 26–33. [in Russian]
11. Корженевский А.В., Карпов А.Ю., Корниенко В.Н. и др. Электроимпедансная томографическая система для трехмерной визуализации тканей молочной железы. Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2003; 8: 5–10. / Korzbenevskii AV, Karpov AYu, Kornienko VN, i dr. Elektroimpedansnaia tomograficheskaia sistema dlia trekhmernoi vizualizatsii tkanei molochnoi zhelezy. Biomed. tekhnologii i radioelektronika. 2003; 8: 5–10. [in Russian]
12. Корженевский А.В. Квазистатическая электромагнитная томография для биомедицины. Дис. ... д-ра физ.-мат. наук. М., 2009. / Korzbenevskii AV. Kvazistaticheskaya elektromagnitnaia tomografiia dlia biomeditsiny. Dis. ... d-ra fiz.-mat. nauk. M., 2009. [in Russian]
13. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. / Grinkhal'kh T. Osnovy dokazatel'noi meditsiny. Per. s angl. M.: GEOTAR-MED, 2004. [in Russian]
14. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. Л.: Медицина, 1975. / Poliakov IV, Sokolova NS. Prakticheskoe posobie po meditsinskoj statistike. L.: Meditsina, 1975. [in Russian]
15. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез. SonoAce-International. 2000; 6: 86–91. / Zabolotskaia NV, Zabolotskii VS. Kompleksnoe ultrazvukovoe issledovanie molochnykh zhelez. SonoAce-International. 2000; 6: 86–91. [in Russian]
16. Камолова-Полевая Е.Б., Чистяков С.С. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Kampolova-Polevaia EB, Chistiakov SS. Klinicheskaya mammologiya. Sovremennoe sostoianie problemy. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
17. Коган И.Ю. Применение импульсной и энергетической доплерометрии кровотока в диагностике заболеваний молочной железы. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 5 (2): 21–6. / Kogan IYu. Primeneniye impul'snoi i energeticheskoi dopplerometrii krovotoka v diagnostike zabolevanii molochnoi zhelezy. Regional'noe krovoobrasbchenie i mikrotsirkuliatsiia. 2006; 5 (2): 21–6. [in Russian]

Сведения об авторах

Троханова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: trokhanova@yandex.ru

Хитров Михаил Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЯГМУ

Брянцев Михаил Дмитриевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЯГМУ

Чижова Юлия Анатольевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЯГМУ