

Базовая терапия в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии

И.В. Высоцкая

ГБОУ 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

Рассмотрено понятие фиброзно-кистозной мастопатии, представлены основные клинические, морфологические и рентгенологические ее проявления. Отражены особенности лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, представлены наиболее эффективные препараты, используемые в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, Гелариум, Вобэнзим, Мастодинон, Климадинон, Циклодинон

Basic therapy in the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy

I.V. Vysotskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health and Social Development of Russia

The paper considers the notion of fibrocystic mastopathy and describes its major clinical, morphological, and X-ray manifestations. It reflects the specific features of the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy and presents the most effective drugs used in the therapy of this disease.

Key words: fibrocystic mastopathy, Helarium, Wobenzym, Mastodynion, Climadinon, Cyclodynion

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) является самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез в женской популяции. По данным Л.М. Бурдиной [1], различные варианты мастопатий отмечаются у 60–80 % женщин, а при наличии гинекологической патологии эти цифры соответствуют 35–90 %. По сведениям того же автора, пациентки с диагнозом ФКМ составляют до 90 % всего маммологического потока.

Существует более 30 названий данного заболевания: кистозная мастопатия, кистозный фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, болезнь Вельяминова, ФКМ, дисгормональная гиперплазия, истерическая опухоль и др. Подобная ситуация легко объяснима с позиций многообразия клинических проявлений и морфологических изменений, наблюдающихся при ФКМ. Разнонаправленность перестроек ткани молочной железы в виде разрастания и огрубения соединительнотканых элементов, расширения протоков и акцинусов, гиперплазии или атрофии железистых долек, возникновения мелких кист на фоне очаговой лимфоидной инфильтрации или полей гиалиноза формирует разнообразную клиническую и рентгенологическую картину.

Используемая в России классификация рентгенологических проявлений ФКМ (Н.И. Рожкова, 1993), в соответствии с которой диффузную ФКМ подразделяют на мастопатию с преобладанием фиброзного, кистозного или железистого (аденоз) компонентов,

а также выделяют смешанный вариант и склерозирующий аденоз, в полной мере характеризует весь спектр патологических изменений.

Столь же разнообразна и этиология процесса. К ключевым факторам, провоцирующим возникновение патологии, относят нарушения в репродуктивной сфере женщины, связанные с гормонально-обменными изменениями, которые у части пациенток сочетаются с социально-бытовыми проблемами.

В связи с наличием широкого спектра клинических и морфологических проявлений лечение диффузной мастопатии представляет большую сложность и требует установления ряда принципиально значимых факторов. К последним относятся:

- 1) установление, по возможности, причины или комплекса факторов, повлекших возникновение заболевания;
- 2) полноценное представление о варианте ФКМ;
- 3) необходимость проведения комплексной, длительной терапии с учетом гормонально-метаболических особенностей организма пациентки.

Базовая терапия предусматривает такие мероприятия, как коррекция диеты и психоэмоциональной сферы, нормализацию функционального состояния печени, желудочно-кишечного тракта. Для этого применяют мочегонные средства, препараты, улучшающие кровоснабжение, иммунорегуляторы, а также лекарственные средства растительного происхождения или фитотерапию.

В многочисленных исследованиях было показано, что при ФКМ у большинства пациенток происходит снижение антиоксидантной защиты и усиление перекисного окисления липидов. Это приводит к дестабилизации биохимических реакций и срывам в адаптационных механизмах [2]. Именно поэтому в комплексную терапию целесообразно включать витамины (А, В, Р, С, Е) в виде стандартных препаратов внутрь или в инъекциях в течение 1–2 мес, иногда повторно. Витамин А оказывает антиэстрогенное действие, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы железы. Витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В₆ снижает уровень пролактина, витамины Р и С способствуют улучшению микроциркуляции и уменьшению локального отека молочной железы.

При выраженных явлениях отека ткани, выраженном предменструальном синдроме хороший эффект дают легкие растительные мочегонные средства: настои, отвары мочегонных трав (шиповник, рябина, тысячелистник, медвежий ушки и др.).

Значительное влияние психоэмоционального фактора на динамику мастопатии диктует необходимость включения в лечебный комплекс седативных средств, предпочтительно растительного происхождения (настойки валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры и др.) в виде нативных или гомеопатических препаратов. В зависимости от психоэмоционального состояния женщины в схему терапии следует включать седативные и антидепрессивные средства растительного происхождения. В отличие от химических препаратов они не вызывают привыкания, повышения уровня пролактина, которое возможно при применении некоторых антидепрессантов и нейролептиков [3].

К наиболее эффективным препаратам этой группы относится Гелариум Гиперикум, который содержит сухой экстракт травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.). Зверобой считался лекарственным растением еще в Древней Греции и Риме. О нем писали Гиппократ, Diosкорид, Плиний Старший, Авиценна. В народе зверобой называли травой от 99 болезней, которая входила в состав практически всех лекарственных сборов. Трава зверобоя содержит дубильные вещества, гиперин, гиперидин, гиперфорин, азулен, эфирные масла, пинен, мирцен, цинеол, гераниол; смолистые вещества, антоцианы, сапонины, витамины Р и РР, С, каротин, холин, никотиновую кислоту. В цветках обнаружены эфирные масла, каротиноиды, смолистые вещества, в корнях — углеводы, сапонины, алкалоиды, кумарины, флавоноиды.

В экспериментах *in vitro* выявлено ингибирующее влияние Гелариума на моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что гиперидин и/или гиперфорин являются неспецифическими ин-

гибиторами обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты и глутамата. Имеются данные о дофаминергическом и глутаматергическом влиянии препарата.

В ряде клинических исследований были продемонстрированы весьма привлекательные результаты положительного влияния Гелариума, использованного в комплексной терапии у женщин с диффузной ФКМ. По данным Н.И. Рожковой и Е.В. Меских [4], через 4 нед после приема Гелариума у всех пациенток при умеренно выраженной и легкой степени депрессии наблюдалось повышение настроения, восстанавливалась работоспособность, исчезали бессонница и тревожность. Через 6 мес положительный эффект от приема комбинации Мастодинон + Гелариум сохранился у 88 % больных.

Выраженный болевой синдром вынуждает иногда применять анальгетики и противовоспалительные средства, при этом предпочтение отдают нестероидным противовоспалительным лекарственным препаратам.

Системная энзимотерапия, внедренная в клиническую практику 25 лет назад, в последние годы стала приобретать в нашей стране все большую популярность при лечении диффузной мастопатии. К парентеральным формам протеолитических ферментов относится, в частности, препарат Вобэнзим, свойства которого были исследованы на электронно-микроскопическом уровне еще в 1972 г. М. Вольфом. Доказано, что Вобэнзим, наряду с его многочисленными эффектами (фибринолитический, противоотечный, противовоспалительный, анальгезирующий), способствует снижению уровня холестерина крови — предшественника кетостероидов, превращающихся благодаря воздействию фермента ароматазы в эстрогены. Фермент ароматаза присутствует во многих тканях, в том числе и в молочной железе, следовательно, ароматизация и конверсия андрогенов в эстрогены может осуществляться в ткани молочной железы. Клинические исследования, проведенные в различных странах, показали, что при применении Вобэнзима в комбинации с витамином Е лечебный эффект достигается у 85 % больных кистозным фиброаденоматозом молочной железы [5–7].

По данным Т.В. Малыхиной [8], при лечении 200 больных с диагнозом ФКМ, кисты молочных желез с использованием комбинации Вобэнзим + витамин Е субъективное улучшение было отмечено уже к концу 1-й недели терапии. Положительный объективный эффект фиксировался на 2–3-й неделе с момента начала лечения, а через год наблюдения у 75 % больных кисты по данным ультразвукового исследования (УЗИ) не выявлялись. В группе сравнения, пациентки которой получали стандартную терапию, результаты оказались скромнее: субъективный эффект был более отсроченным и по данным объективного обследования

ни у одной больной не наблюдалось выраженной динамики. Препарат продемонстрировал высокую эффективность при использовании его в лечении фиброзной формы диффузной ФКМ у женщин репродуктивного возраста. По данным В.П. Летягина и И.В. Высоцкой [9], положительные эффекты при применении препарата были зарегистрированы у 67,5 % пациенток против 45 % больных, принимавших Мастодион, и 42,5 %, получавших фитотерапию.

В консервативном лечении мастопатии широко используют адаптогены — вещества, в основном, растительного происхождения, которые оказывают стимулирующее действие и повышают устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. К ним относят женьшень, элеутерококк, лимонник китайский и др. Установлено, что адаптогены способствуют нормализации обменных процессов, повышают устойчивость организма к стрессовым воздействиям, стимулируют синтез ряда эндогенных биостимуляторов, активизирующих иммунную систему (интерферон, интерлейкин и др.).

В регуляции роста и развития молочной железы большую роль играет гормон пролактин. Совместно с эстрогенами, прогестероном и другими гормонами пролактин контролирует формирование и функциональную активность органа, стимулирует лактацию. В опытах *in vitro* было показано, что пролактин активизирует рост клеток эпителия, особенно в синергизме с прогестероном. При физиологическом снижении уровней эстрогенов и прогестерона после родов резко усиливается лактогенный эффект гормона. Вне беременности функциональная гиперпролактинемия приводит к возникновению галактореи и ановуляции. Патологическое повышение уровня пролактина является причиной напряжения, болезненности, увеличения объема молочной железы (масталгия, мастодиния).

Перечисленные сведения обуславливают необходимость применения средств, ингибирующих секрецию пролактина. Этому в полной мере соответствует препарат растительного происхождения Мастодион, созданный фармацевтической компанией «Бионорика» (Германия). Содержащиеся в препарате компоненты экстрактов *Vitex agnus castus* (плоды аврамова дерева, или витекса священного) обладают уникальной природной способностью связывать дофаминовые рецепторы. Дофаминергический эффект заключается в дозозависимом сдерживании образования циклического аденозинмонофосфата лактотрофами передней доли гипофиза и, таким образом, в ингибировании синтеза пролактина. Помимо аврамова дерева, в состав препарата Мастодион в гомеопатических разведениях входят экстракты стеблелиста василистниковидного (*Caulophyllum thalictroides*), которые ис-

пользуют при расстройствах менструального цикла, фиалки альпийской (*Cyclamen*), оказывающих позитивное воздействие при головных болях и невротических состояниях, грудوشника горького (*Ignatia*), назначаемого при нервно-вегетативных кризах, касатика разноцветного (*Iris*), применяющегося при лечении мигрени, и тигровой лилии (*Lilium tigrinum*), корригирующей повышенную раздражительность и дисменорею. Таким образом, разнонаправленность лечебных эффектов Мастодиона оказывает влияние практически на все причины и механизмы патологических изменений, наблюдаемых при ФКМ.

В 1990-е годы были проведены 2 двойных слепых рандомизированных и плацебоконтролируемых клинических исследования по применению Мастодиона при циклической масталгии [10, 11]. В обоих близких по дизайну исследованиях было продемонстрировано, что раствор Мастодиона по эффективности достоверно превосходил плацебо в снижении масталгии уже после первого месяца лечения. В целом терапия Мастодионом была эффективной у 74,5 % больных, в то время как эффект от приема плацебо отмечали только 36,8 % пациенток, при этом польза препарата была статистически достоверно подтверждена.

Последующие за этим многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов наглядно продемонстрировали высокую эффективность препарата при различных клинических ситуациях. Например, в исследованиях, проведенных на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [8, 9], Мастодион оказался наиболее эффективным вариантом лечения молодых женщин с аденозом молочных желез. Применение Мастодиона в классической дозировке в течение 6 мес позволило добиться не только субъективного, но и объективного улучшения состояния и самочувствия у 79,4 % пациенток, тогда как фитотерапия оказалась эффективной только в 54,1 % случаев.

При назначении Мастодиона 225 пациенткам с диффузной ФКМ в 171 (76 %) случае отмечалась положительная субъективная динамика, которая у 72 % больных была подтверждена результатами маммографии и ультразвуковой компьютерной томографии. Отсутствие объективной эффективности установлено у 21,7 % пациенток. При этом у всех больных наблюдалось достоверное улучшение субъективного состояния.

Аналогичные данные были получены и в исследовании Российского федерального маммологического центра [4, 12].

Обнадеживающие результаты от применения препарата были зарегистрированы в когорте пациенток, у которых изменения в молочных железах наблюдались на фоне выраженного предменструального синдрома. Из 1472 больных 1064 (72,3 %) пациентки от-

мечали значительное улучшение самочувствия (уменьшение или прекращение выделений из сосков, нормализация менструального цикла, уменьшение головных болей и болей внизу живота) [13].

Интересные и практически значимые результаты были продемонстрированы в ряде работ, посвященных лечению мастопатии в период менопаузы.

У 247 пациенток с мастопатией в менопаузе (средний возраст $56,4 \pm 1,7$ года) в качестве 1-й линии лечения была использована комбинация Мастодиона и Климадинона («Бионорика», Германия). Последний препарат, содержащий в своем составе стандартизованный экстракт цимицифуги рацемозы BNO 1055, имеет сродство к рецепторам эстрогенов в гипоталамусе. Таким образом, активные компоненты Климадинона способствуют снижению секреции лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза. С клинических позиций это приводит к устранению психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений, таких как приливы, потливость, раздражительность, головная боль, головокружение, нарушения сна, тревожность и учащенное сердцебиение, депрессия, возникающих в климактерический период и обусловленных резким снижением продукции эстрогенов [14].

В результате проведенного исследования у 87,9% ($n = 247$) больных полностью исчезли мастодиния и вегетативные симптомы. При осуществлении динамического контроля через 12 мес в 29,5% ($n = 73$) наблюдений было констатируемо выздоровление, а в 41,7% ($n = 103$) — зарегистрирована стабилизация заболевания. При этом ни в одном случае не было зафиксировано токсических эффектов, потребовавших отмены выбранной комбинации. Таким образом, сочетанное применение Мастодиона и фитоселективного модулятора эстрогенных рецепторов Климадинона показало высокую их эффективность и хорошую переносимость.

По существующим в литературе данным, первоначально с патологией молочных желез сталкиваются практикующие детские и подростковые гинекологи. Доля больных с заболеваниями молочных желез составляет 5–12% из числа обратившихся за консультативной помощью [15]. Подобные пациентки нуждаются не просто в адекватной коррекции терапии, но и требуют использования препаратов, обладающих высокой эффективностью при минимальной токсичности.

Ю.А. Гурин [15] применял Мастодион в терапии масталгии и мастодинии у 17 девочек подросткового возраста. Нормализацию состояния молочных желез автор констатирует у всех 17 пациенток. Помимо прочего, в процессе наблюдения удалось зарегистрировать нормализацию менструальной функции и исчезновение (под контролем УЗИ) атретических кист яичников. Отрицательных побочных эффектов в исследова-

нии не зарегистрировано. Немаловажен тот факт, что девушки и их родители охотно приступали к лечению Мастодином, предварительно узнав о негормональном характере лекарства. Таким образом, препарат целесообразно применять не только в качестве терапевтического средства, но и как вариант первичной профилактики [15].

В комплексной терапии ФКМ, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один препарат растительного происхождения — Циклодинон. В отличие от Мастодиона, Циклодинон является монопрепаратом экстракта аврамова дерева, при этом содержание экстракта в суточной дозе в нем несколько выше. Как уже было описано ранее, компоненты экстракта аврамова дерева оказывают центральное дофаминергическое действие, опосредованное D2-рецепторами, поэтому применение препарата способствует нормализации уровня пролактина, т. е. устранению гиперпролактинемии, в том числе незначительно выраженной (супрафизиологическая) и латентной, проявляющейся в условиях стресса и ночного сна.

Л.В. Сутуриной и П.Н. Поповой [16] проведено исследование, касающееся изучения эффективности Циклодинона у 80 женщин с симптомами диффузной ФКМ. В 1-ю группу вошли 40 пациенток с гиперпролактинемией, во 2-ю — столько же больных с масталгией. Методом случайного выбора часть пациенток получала Бромкриптин в дозе 2,5 мг, другая часть — Циклодинон — 40 мг ежедневно. В динамике были оценены уровень пролактина на 5–8-й день цикла и изменение болевых ощущений в молочных железах по визуальной аналоговой шкале, а также профиль токсичности. Полученные результаты достоверного снижения уровня пролактина в обеих группах были сопоставимы: в группе Циклодинона он снизился с $945,66 \pm 173,46$ до $529,19 \pm 279,65$ мЕд/мл. При использовании Бромкриптина средний уровень гормона до лечения составил $885,04 \pm 17,45$ мЕд/мл, а после него снизился до $472,68 \pm 265,64$ мЕд/мл.

Интенсивность болей в молочных железах в соответствии со шкалой оценки в 1-й группе снизилась с $6,8 \pm 2,29$ до $1,9 \pm 1,92$, во 2-й — с $6,3 \pm 2,45$ до $0,89 \pm 1,05$ балла. Однако при оценке профиля токсичности оказалось, что у 12,5% пациенток, получавших Бромкриптин, возникли нежелательные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Подобных явлений в группе, где использовался Циклодинон, не было зарегистрировано ни в одном случае.

Суммируя итоги приведенного анализа, хотелось бы отметить, что современная медицина располагает большим арсеналом препаратов, отличающихся высокой эффективностью в терапии такого распространенного заболевания, как диффузная ФКМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол-практ 2007;(3):44—61.
2. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины и канцерогенез: мифы и реальность. Ре-продукт здоров детей и подростков 2005;(1):80—96.
3. Мустафин И.К. Дисгормональные бо-лезни молочной железы. Леч врач 2009;(11):7—10.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эф-фективности терапии Мастодиномом и Ге-лариумом у больных с фиброзно-кистозной мастопатией. ОЖРС 2008;(4):11—2.
5. Aubry C., Deschamps J. Depistage du cancer du sein par l'auto-examen. J Concours Med 1990;5:434—7.
6. Henderson C. Classic papers of breast disease. M. Dunitz ed. London, 2004.
7. Насанова В.А., Гавалов С.М. Системная энзимотерапия. Руководство. СПб, 1997; с. 15—7.
8. Малахова Т.В. Сравнительный опыт применения препаратов Бромкриптин, Агнускастон, Достинекс для лечения гиперпролактинемии и масталгии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. Вестн СамГу 2006;(4):215—9.
9. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной ФКБ. ОЖРС 2007;(1—2):47—9.
10. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing an extract of Vitex agnus castus: Recent results of a placebo-controlled double-blind study. Breast 1999;8:175—81.
11. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus-haltigen Arzneimittel. Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie. GebFra 1997;57:569—74.
12. Рожкова Н.И. Возможности приме-нения Мастодиномом при различных формах мастопатии. ОЖРС 2008;(4):246—7.
13. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих наруше-ний менструального цикла Мастодиномом. Леч врач 1999;(8):13—5.
14. Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.
15. Гурина Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000.
16. Сутина Л.В., Попова П.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клиниче-ские симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репро-дуктивного возраста. Вopr гинекол акуш перинатол 2010;9(2):41—9.